

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C
(Direktor Prof. Dr. Florian Heidel)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Thema: Dosierung von Opioiden zur Symptomkontrolle am Ende des Lebens –
eine retrospektive Studie**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von:

Pia Grimm

geb. am: 17.06.1991

in: Sande

Dekan: Herr Prof. Dr. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Herr Prof Dr. med. William Krüger

2. Gutachter: Herr PD Dr. med Ulrich Wedding

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Orthopädie DZ 7, J02.16

Tag der Disputation: 02.02.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Geschichte der Palliativmedizin.....	1
1.2	Palliativversorgung in Deutschland.....	2
1.3	Grundsätze der Palliativmedizin	4
1.4	Symptomkontrolle am Ende des Lebens	5
1.4.1	Einteilungen von Schmerzen	6
1.4.2	Messung von Schmerzen.....	7
1.4.3	Schmerzbehandlung am Ende des Lebens	8
1.5	Problemstellung und aktuelle Studienlage.....	10
2	Zielsetzung der Arbeit.....	11
3	Material und Methoden	12
3.1	Studiendesign.....	12
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	12
3.3	Studienablauf	13
3.3.1	Skalen und Basisassessment	16
3.3.2	Umrechnung Morphin-Oral-Äquivalent.....	17
3.4	Statistik.....	18
3.5	Abbildungen und Text.....	19
3.6	Ethik	20
4	Ergebnisse	20
4.1	Datenübersicht	20
4.2	Übersicht erhobener Variablen.....	22
4.2.1	Tumorlokalisationen	22
4.2.2	Zweittumor und Metastasen.....	24
4.2.3	Schmerzstärke in Ruhe und bei Belastung	25
4.2.4	Opioidbedarf am Aufnahme- und Sterbetag	26
4.2.5	Nicht-Opioide und Sedativa	28

4.2.6	Darreichungsform	29
4.2.7	Weitere Analysen.....	29
4.3	Korrelation zwischen einzelnen Variablen	32
4.3.1	Allgemeine Analyse der Schmerzen in Ruhe	32
4.3.2	Allgemeine Analyse der Schmerzen bei Belastung.....	32
4.3.3	Analyse der Schmerzen in Bezug auf die Tumorerkrankungen und Metastasen.....	33
4.3.4	Analyse der Opioiddosierung am Aufnahme- und Sterbetag	37
4.3.5	Analyse der Opioiddosierung in Bezug auf die Tumorerkrankungen und Metastasen.....	38
4.3.6	Opioiddosierung und Schmerzen am Aufnahme- und Sterbetag	40
4.4	Weitere Analysen	44
4.4.1	Vergleich der Darreichungsformen vom Aufnahme- und Sterbetag.....	44
4.4.2	Vergleich der Anzahl der Medikamente am Aufnahme- und Sterbetag	44
5	Diskussion	45
5.1	Material und Methoden.....	45
5.2	Ergebnisse und Vergleiche.....	47
5.2.1	Allgemeine Daten.....	47
5.2.2	Tumorlokalisationen, Zweitumore und Metastasen.....	48
5.2.3	Schmerzen und Opioiddosierungen auf der Palliativstation	49
5.2.4	Weitere Analysen.....	52
5.3	Beantwortung von zentralen Fragen der Arbeit	53
5.3.1	Dosierungsübersicht der Opiode am Ende des Lebens	54
5.4	Studienkritik.....	56
5.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	58
6	Zusammenfassung	59
7	Literaturverzeichnis	61
8	Abbildungsverzeichnis.....	70

9	Tabellenverzeichnis.....	73
10	Abkürzungsverzeichnis.....	73
11	Danksagung	74

1 Einleitung

„Palliativmedizin ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten [...] mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung [...]. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen [...]“ (1; 2). Bereits in dieser Definition der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization – WHO) ist das Minimieren von Beschwerden und die Behandlung von Schmerz ein integraler Bestandteil der Palliativmedizin. Diese zentralen Aspekte sind das Kernthema dieser Arbeit über die Behandlung von Schmerzen am Ende des Lebens.

1.1 Geschichte der Palliativmedizin

Der Begriff Palliativmedizin leitet sich aus dem lateinischen Wort „palliare“ bzw. „pallium“ ab, was in etwa „ummanteln“, „umhüllen“ und „schützen“ bedeutet. Schon im Spätmittelalter wurde die Behandlung von Sterbenden als ärztliche Aufgabe angesehen (3). Es bestanden große Unterschiede zur heutigen Palliativmedizin. Im 20. Jahrhundert wurde die moderne Palliativ- und Hospizbewegung unter anderem durch Cicely Saunders begründet. Ihr berühmtes Zitat „Es geht nicht darum, dem Leben mehr Tage zu geben, sondern den Tagen mehr Leben.“ ist auch heute noch ein wichtiger Leitsatz der Palliativmedizin (4). Bei der Behandlung Sterbender stehen demnach nicht die reine Linderung körperlicher Symptome im Vordergrund, sondern ein bio-psycho-sozialer und spiritueller Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität (5). Hierbei werden neben der sterbenden Person, auch die Familie und Angehörige mit einbezogen. Saunders formulierte damals, dass unter anderem eine effektive Betreuung in der Häuslichkeit gewährleistet werden sollte. Es wurde der Fokus insbesondere auf gut ausgebildete Fachkräfte gelegt, die die Symptomkontrolle und Behandlung der Patienten durchführen (6).

16 Jahre nach Eröffnung des ersten Hospizes in London wurde 1967 in Köln die erste palliativmedizinische Modellstation in Deutschland eröffnet. Diese gilt noch heute als Vorbild für Palliativstationen (7). Mittlerweile gibt es über 350 Palliativstationen und über 250 stationäre Hospize in Deutschland (8).

Die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) wurde 1994 gegründet. Erstmals sind neben Ärzten auch andere Berufsgruppen als Mitglieder zugelassen,

sodass seitdem interdisziplinär der Fortschritt der Palliativmedizin mit dem Ziel einer bestmöglichen Versorgung der Patienten gefördert wird (7).

1.2 Palliativversorgung in Deutschland

In Deutschland starben zwischen 2010 und 2020 im Schnitt 900.000 Menschen pro Jahr (9). Die häufigste Todesursache sind Herz- und Kreislauferkrankungen mit 35% aller Fälle (10). Tumorerkrankungen bilden die zweithäufigste Todesursache mit 25% aller Fälle (10). Hier untergliedern sich die Fälle in unterschiedliche Tumorarten. Von dieser Gruppe sind bei Frauen das Mammakarzinom mit ca. 17% die häufigste Todesursache, während dies bei Männern mit ca. 25% das Bronchialkarzinom ist (11). Nicht-natürliche Todesursachen wie zum Beispiel Unfälle, Vergiftungen oder Suizide stellen einen geringen Anteil von ungefähr 4% jährlich dar (12).

Dieser hohe Anteil an Sterbefällen, besonders mit vorangegangenen Erkrankungen, spiegelt die Notwendigkeit der modernen Palliativversorgung wider. Dazu ist ein fachlich kompetentes, gut ausgebildetes, interdisziplinäres Team nötig, um den Menschen mit verschiedenen Erkrankungen am Ende des Lebens gerecht zu werden.

Heute gibt es verschiedene Säulen, die Teil der Palliativversorgung sind. Diese können grob in ambulante und stationäre Bereiche eingeteilt werden. Zu den ambulanten Versorgern zählen in erster Linie die Haus- und Fachärzte. Sie betreuen die Patienten oftmals über viele Jahre, bevor diese eine lebensverkürzende Erkrankung erleiden. Zudem besteht bei über 80% der terminal Kranken der Wunsch, ihre letzte Lebensphase zu Hause zu verbringen (13). Ohne die Haus- und Fachärzte als großer Bestandteil der allgemeinen Palliativversorgung wäre dies häufig nicht möglich (6). Mit Stand des Jahres 2021 haben ungefähr 14.000 Ärzte die Zusatzweiterbildung Palliativmedizin (14). Seit 2014 sind alle Medizinstudenten dazu verpflichtet, einen Leistungsnachweis im Fach Palliativ- und Schmerzmedizin zu erbringen (15).

Eine weitere wichtige Rolle in der ambulanten Versorgung spielt die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV). Die mittlerweile rund 361 Teams des SAPV werden mit einbezogen, wenn ein erhöhter ambulanter Versorgungsaufwand, zum Beispiel durch schwierig zu behandelnde Symptome und/oder eine komplexe klinische Situation, besteht (16). Sie unterstützen die allgemeine ambulante Palliativversorgung (AAPV), um den Wunsch einer Versorgung am Ende des Lebens im häuslichen Umfeld

zu realisieren. Ein großer Vorteil ist hierbei die 24-stündliche Verfügbarkeit zur Versorgung der Patienten (16).

Eine weitere ambulante Säule, die es erst vereinzelt in Deutschland gibt, stellen die Tageshospize dar. Betroffene können hier an einem oder mehreren Tagen der Woche unter anderem lindernde Therapie erhalten und sich erholen, gleichzeitig werden ggf. pflegende Angehörige entlastet. Mitwirkende in den Tageshospizen tragen dazu bei, den Patienten das Ende des Lebens in der Häuslichkeit zu ermöglichen (17).

Die Säulen der stationären Palliativversorgung umfassen stationäre Hospize und Palliativstationen in den Krankenhäusern. Hier ist die Anzahl in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Mit ca. 250 stationären Hospizen und rund 350 Palliativstationen in Deutschland hat sich die Zahl in den letzten 25 Jahren mehr als verachtfacht (15). Zusätzlich gibt es in vielen Krankenhäusern Palliativdienste, die eine stationäre palliativmedizinische Versorgung ohne Palliativstation ermöglichen. Dies sind meist interdisziplinäre Teams aus gut ausgebildeten Pflegekräften und Ärzten, welche anderen Fachdisziplinen in Themen wie Symptomkontrolle, Schmerztherapie und psychosoziale Begleitung beratend zur Seite stehen. Ziel ist es, die Lebensqualität zu verbessern, Beschwerden zu lindern und den Wunsch, die betroffene Person so schnell wie möglich in die vertraute Umgebung zu entlassen, zu ermöglichen (18).

Über 120.000 Ehrenamtliche engagieren sich derzeit im ambulanten Hospizdienst. Mit aktuell rund 1.500 Diensten hat sich die Anzahl seit 1996 mehr als verdreifacht (15). Sie stellen damit eine wichtige Säule der Palliativversorgung dar. Hierbei gilt der Leitsatz von Cicely Saunders: „Hospiz ist kein Ort, an dem wir uns einrichten, sondern eine Haltung, mit der wir uns begegnen.“ (19). Im Mittelpunkt stehen die schwerstkranken und sterbenden Menschen mit ihrem Wunsch, ihr Lebensende zu Hause oder im vertrauten Umfeld mit ihren Angehörigen zu erleben. Die große Anzahl an ehrenamtlichen Mitarbeitenden wird durch hauptamtliche Koordinationskräfte unterstützt. Diese haben unter anderem die Aufgabe der Organisation eines Versorgungsnetzwerkes und der Aufrechterhaltung palliativmedizinischer Versorgungsleistungen. Dadurch soll mit seinen palliativmedizinischen, pflegerischen, psychosozialen und spirituellen Angeboten dem ganzheitlichen Ansatz der Hospizidee entsprochen werden (19; 20).

Mit all diesen oben genannten Einrichtungen und Organisationen soll gewährleistet werden, dass je nach Lebensphase und Zustand eine optimale Betreuung des Patienten ambulant oder stationär erfolgen kann (21).

1.3 Grundsätze der Palliativmedizin

Seit dem 08. Dezember 2015 gibt es in Deutschland für die Palliativversorgung eine rechtliche Grundlage: das Hospiz- und Palliativgesetz (22; 23). Hierdurch ist die Palliativversorgung ein fester Bestandteil der Regelversorgung bei den gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) geworden. Es wurden Zuschüsse besonders für die Hospize sowie für die Stärkung der ambulanten Dienste ermöglicht. Somit tragen die Krankenkassen derzeit 95% der zuschussfähigen Kosten. Dennoch bleiben Spenden ein wichtiger Teil zur Erhaltung der Hospize (23). Die Sterbebegleitung wurde ein wichtiger Bestandteil der sozialen Pflegeversicherung. Durch Zusatzentgelte ist es seitdem möglich, unabhängig von Palliativstationen, Palliativdienste durch ein multiprofessionelles Team im Krankenhaus anzubieten (23).

Durch die Bundesärztekammer gibt es seit 1979 Grundsätze zur ärztlichen Sterbebegleitung (24). In den letzten Jahren wurden die Grundsätze, früher Richtlinien genannt, mehrfach überarbeitet. Es sei die Aufgabe eines jeden Arztes, „unter Achtung des Selbstbestimmungsrechtes des Patienten Leben zu erhalten, die Gesundheit zu schützen und wiederherzustellen, Leiden zu lindern sowie Sterbenden Beistand zu leisten.“ (24). Die Mitwirkung bei der Selbsttötung ist nach diesen Grundsätzen keine ärztliche Aufgabe. Aus medizinischer Sicht und vor allem zur Achtung des Selbstbestimmungsrechtes des Patienten kann es unter gewissen Umständen sein, dass spezielle Diagnostiken und Therapien nicht mehr zielführend sind und eine palliativmedizinische Versorgung eingeleitet wird. Dennoch ist der Arzt verpflichtet, eine Basisbetreuung zu gewährleisten, die unter anderem die Symptomkontrolle, Zuwendung und eine menschenwürdige Unterbringung ermöglicht (24). Weiter ist beschrieben, dass ein offensichtlicher Sterbevorgang nicht künstlich verlängert werden sollte und Therapiemaßnahmen auf Wunsch des Patienten beendet bzw. unterlassen werden können. Es wird klargestellt, dass eine Tötung auf Verlangen strafbar ist, auch wenn der Patient dies explizit wünscht (24). Die Grundsätze weisen darauf hin, dass „in Zweifelsfällen eine Ethikberatung hilfreich“ sein könne (24).

Palliativmedizin wird traditionell mit Tumorerkrankungen assoziiert. Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass ein Großteil der Patienten in den Hospizen und auf den Palliativstationen eine onkologische Erkrankung hat (25; 26). So ergab eine Auswertung der Daten der Hospiz- und Palliativ-Erhebung (HOPE), dass ca. 90% der Palliativpatienten an einer Tumorerkrankung leiden (25). Dennoch habe sich der Anteil der nicht-onkologischen Patienten in den letzten Jahren verdoppelt. Schätzungen zufolge benötigen Schwerstkranke mit anderen Erkrankungen in den kommenden Jahren ca. 40% der aktuell vorhandenen Betten auf Palliativstationen (26). Bereits Cicely Saunders und eine ihrer Mitbegründerinnen, Mary Baines, betonten, dass „die Palliativbetreuung nicht nur Teil der Onkologie, sondern auch der Geriatrie, Allgemeinmedizin, Neurologie und überall in der Medizin sein sollte“ (27).

1.4 Symptomkontrolle am Ende des Lebens

Im Rahmen der Palliativversorgung steht die Symptomkontrolle für die Behandlung und Therapie von sterbenskranken Menschen an erster Stelle. Zu den häufigsten Symptomen gehören Schmerzen, Fatigue, Müdigkeit, Atemnot, Obstipation, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen (28). Das oberste Ziel der Palliativmedizin ist die Erhaltung oder Besserung der Lebensqualität durch möglichst vollständige Linderung der Symptome. Eine Verzögerung des Lebensendes spielt eine untergeordnete Rolle. Für die meisten Patienten zählt die Qualität statt der Quantität der verbleibenden Lebenszeit (4; 6).

Bei der Symptomkontrolle ist es wichtig, ein multimodales Behandlungskonzept anzuwenden. Es zeigt sich, dass trotz vieler Konzepte bei den meisten Menschen die Lebensqualität am Ende des Lebens aufgrund von Schmerzen reduziert ist (29; 30; 31; 32; 33). Deshalb spielt die Versorgung am Lebensende („end-of-life care“) bzw. Betreuung in der Sterbephase eine wichtige Rolle der Palliativversorgung. Es resultiert ein deutlich positiver Einfluss auf die Symptomkontrolle und Lebensqualität (34).

Insbesondere bei der palliativmedizinischen Symptomkontrolle ist häufig eine rein medizinische Betrachtungsweise nicht sinnvoll. Deshalb werden vier Dimensionen des Menschen betrachtet, um am Ende des Lebens dem Leid entgegenzuwirken. Cicely Saunders beschrieb diesen Ansatz als „total pain“. Die physische Dimension beschreibt die somatische Komponente. Die psychische Dimension beschreibt die kognitive und emotionale Komponente des Menschen. Die soziale Dimension schließt

alle zwischenmenschlichen Beziehungen mit ein, die ein wichtiger Bestandteil am Lebensende sind. Als vierte Dimension wird die spirituelle gesehen. Hierbei werden vor allem Werte und Religion sowie existenzielle Fragestellungen betrachtet (4; 28; 35).

1.4.1 Einteilungen von Schmerzen

Die aktuelle Definition von Schmerz ist nach Angaben der International Association for the Study of Pain (IASP) „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verbunden ist oder einer solchen ähnelt“ (36). Zusätzlich wird durch die IASP ergänzt, dass „Schmerz eine persönliche Erfahrung ist, die in unterschiedlichem Maße von biologischen, psychischen und sozialen Faktoren beeinflusst wird.“ (37).

Es kann eine Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Schmerzen gemacht werden. Akute Schmerzen treten häufig nach absehbaren Ereignissen wie z.B. einer Operation oder akuten Schädigung auf. Wird solch ein Schmerz ausgehalten, kann es zu Langzeitveränderungen des Nervensystems mit gesteigerter Empfindlichkeit kommen (38). Eine gute Schmerzbehandlung der akuten Schmerzen kann somit als präventive Maßnahme gesehen werden, um chronische Schmerzen zu vermeiden (38).

Bei der palliativmedizinischen Tumorschmerztherapie stellen die Durchbruchschmerzen eine besondere Herausforderung dar (39; 40). Dies sind Schmerzspitzen, die eine vorübergehende Verschlechterung bei Patienten mit ansonsten gut therapierten Dauerschmerzen anzeigen (40).

Der Schmerz kann nach Pathophysiologie und Lokalisation eingeteilt werden. Hierbei wird grob zwischen nozizeptiven Schmerzen, die durch eine direkte Gewebeschädigung entstehen und durch physikalische Reize weitergeleitet werden und neuropathischen Schmerzen, die meist mit einer direkten Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems entstehen, unterschieden (6). Der Nozizeptorschmerz lässt sich weiter je nach Lokalisation in viszerale und somatische Schmerzen einteilen. Somatischer Nozizeptorschmerz geht mit einer Schädigung der Knochen, Muskeln und Gelenke, z.B. durch Knochenmetastasen, einher. Viszerale Schmerzen entstehen durch eine Kapselspannung der inneren Organe und sind meist weniger gut lokalisierbar (38). Schmerzen, die sich organisch

nicht erklären lassen, werden üblicherweise „idiopathisch“ genannt, wobei auch psychogene Ursachen eine, wenn auch untergeordnete, Rolle spielen (6).

Bei onkologischen Patienten auf der Palliativstation kann noch eine weitere Einteilung der Schmerzen erfolgen. Die Ätiologie kann tumorbedingt, therapiebedingt oder tumorunabhängig sein. Eine weitere Kategorie können tumorassoziierte Schmerzen sein (6; 39). Tumorbedingte Schmerzen entstehen durch Tumor- oder Metastasenwachstum und einer direkten Schädigung des jeweiligen Gewebes. Auch eine Nervenkompression und -infiltration ist hierbei möglich. Therapiebedingte Schmerzen können als Folge der onkologischen Therapie gesehen werden, durch postoperative Beschwerden oder als Nebenwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie. Zu nennen sind hierbei Polyneuropathien, Mukosiden oder aseptische Knochennekrosen nach Steroiden (6).

Auch Patienten mit einer Tumorerkrankung können andere chronische Erkrankungen haben, welche zu Schmerzen führen, ohne einen kausalen Zusammenhang mit der Tumorerkrankung zu haben. Zu diesen tumorunabhängigen Schmerzen gehören neben dem chronischen Schmerzsyndrom unter anderem Migräne und Rückenschmerzen (6; 39). Zu erwarten sind diese Art Schmerzen bei 3 bis 10% der Patienten, es sollte eine tumorbedingte Ursache differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden (6; 38; 39).

Tumorassoziierte Schmerzen sind als Folge einer Tumorerkrankung zu betrachten. Hierzu zählen Dekubitalulzera und Muskelspasmen durch Bettlägerigkeit oder eine akute Herpes-zoster-Infektion bei Immunschwäche (6).

1.4.2 Messung von Schmerzen

Schmerz ist ein subjektives Empfinden und sollte daher durch die Selbsteinschätzung des Patienten erfolgen. Es gibt zahlreiche Einflussfaktoren, die in der Schmerzwahrnehmung eine Rolle spielen. Assessments und Qualitätsstandards dienen als Unterstützung, um das Schmerzempfinden des Patienten zu verbalisieren (38). Die Numerische Rating-Skala (NRS) ist ein häufig angewandtes und leitliniengerechtes Instrument der eindimensionalen Schmerzskalen. Schmerzen werden in einer Skala von 0-10 angegeben, bei der 0 keine Schmerzen, 1-3 wenig Schmerzen, 4-7 mittlere Schmerzen und 8-10 starke Schmerzen sind. Alternativen sind die Verbale Rating-Skala (VRS) oder die Visuelle Analogskala (VAS). Bei

Patientengruppen, die keine adäquate Selbsteinschätzung mehr durchführen können, beispielsweise bei Demenz, können angepasste Skalen wie die BESD-Skala (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz) oder die BISAD-Skala (Beobachtungsinstrument für das Schmerzassessment bei alten Menschen mit Demenz) verwendet werden (6).

Bei der Abfrage auf der Palliativstation wird meist eine Unterscheidung der Schmerzen in Ruhe und bei Belastung vorgenommen. Dadurch ist eine individuellere Beurteilbarkeit der Schmerzen und eine angepasste Therapie möglich (38).

Im Rahmen einer großen Studie wurden im Zusammenhang mit der Aktion „Schmerzfrees Krankenhaus“ Grenzwerte für ein akzeptables Schmerzniveau in Ruhe und bei Belastung ermittelt. Hierbei zeigte sich eine Schmerzstärke von NRS $\leq 3/10$ in Ruhe, sowie ein Schmerz von $\leq 5/10$ bei Belastung als akzeptabel (41). Hieraus entstanden die Vorgaben des TÜV-Zertifikates „Akutschmerz“ mit den genannten Zielwerten (42). Auch in dieser Studie werden diese empirisch belegten Grenzwerte zur Qualitätsbewertung betrachtet und mit den Werten auf der Palliativstation verglichen.

1.4.3 Schmerzbehandlung am Ende des Lebens

Die erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin von 2020 gibt vor, dass „alle Maßnahmen in der Sterbephase in ihrer Häufigkeit und Ausprägung den Bedürfnissen des Sterbenden angepasst, sowie alle Dimensionen von Lebensqualität (physisch, psychisch, sozial, spirituell) sowie kulturelle und religiöse Aspekte berücksichtigt werden sollen“ (28). Daraus folgt unter anderem, dass nur Medikamente eingesetzt und verabreicht werden, die die Lebensqualität in der Sterbephase erhöhen (43). Zu diesen zählen insbesondere Opioide, Benzodiazepine und Antipsychotika (28; 30). Eine Reduzierung der Medikamente und damit auch deren Nebenwirkungen kann zu einer deutlichen Entlastung der Patienten führen (28; 43). Zum anderen spielt die Darreichungsform am Ende des Lebens eine wichtige Rolle. Viele Patienten sind am Ende des Lebens nicht mehr in der Lage, Medikamente oral einzunehmen. Alle Medikamente, die in der Sterbephase relevant sind, können laut Leitlinie ebenfalls subkutan oder intravenös verabreicht werden (28). Alternativ kann eine kontinuierliche Gabe mittels Pumpensystem sinnvoll sein. Zu beachten ist, dass in der Sterbephase eine Dosisänderung, aufgrund verschiedener Prozesse, nötig sein kann (28).

Zur Behandlung der oben genannten Schmerzen ist das WHO-Stufenschema ein weit verbreitetes Instrument zur analgetischen Therapie und wird als Leitlinie in der Schmerztherapie häufig verwendet (44; 45; 46; 47; 30). Das 1986 erstmals von der WHO veröffentlichte Dokument zur Behandlung von Tumorschmerzen („Cancer pain relief“) greift dieses mehrfach auf (30; 46; 48). Bei starken Schmerzen stand Morphin bereits damals im Mittelpunkt der Schmerzbehandlung (48). In Abbildung 1 ist das WHO-Stufenschema grafisch dargestellt.

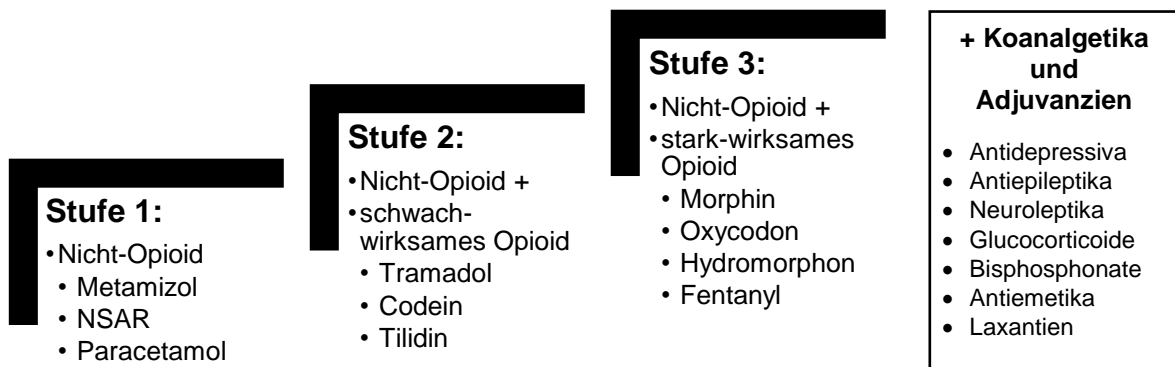


Abbildung 1 Modifiziertes WHO-Stufenschema reproduziert und angepasst aus (47)

2019 aktualisierte die WHO ihre Richtlinien für die pharmakologische Behandlung von Tumorschmerzen. Das Ziel ist es, die Schmerzen auf ein Niveau zu lindern, welches eine akzeptable Lebensqualität ermöglicht (30). Die neue Leitlinie ist in drei Schwerpunktthemen unterteilt. Zum einen steht die Wahl der Analgesie zu Beginn der Schmerzlinderung sowie zur Aufrechterhaltung dessen im Vordergrund. Weitere Kernelemente sind die Optimierung der Notfallmedikation, des Verabreichungsweges sowie der Opioidrotation und -beendigung. Das zweite Schwerpunktthema befasst sich mit der adjuvanten Medikation. Hierzu zählen vor allem die Verwendung von Steroiden, Antidepressiva und Antikonvulsiva. Neu ist als drittes Schwerpunktthema die besondere Behandlung von Knochenmetastasen (30). Hier wird die Verwendung von Bisphosphonaten und der Einsatz von Strahlentherapie beleuchtet (30).

Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen wird laut Leitlinie die Gabe von einer zusätzlichen 4-stündlichen Morphindosis (von 1/6 der Gesamttagesdosis des Opioids) als Bolusgabe empfohlen (49). Entscheidend hierbei ist die Verwendung einer schnell freisetzenen Darreichungsform (49).

1.5 Problemstellung und aktuelle Studienlage

Schmerzen gehören zu den häufigsten und belastendsten Symptome am Ende des Lebens (32). Dass insbesondere der Schmerzbehandlung am Lebensende eine entscheidende Rolle bei der Symptomkontrolle zufällt, liegt daran, dass ein Großteil der Menschen am Ende des Lebens unter Schmerzen leidet (30; 33; 31). Die WHO beschrieb 2018 in einer Veröffentlichung, dass „55% der Patienten, die sich einer Krebsbehandlung unterziehen und 66% der Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter, oder unheilbare Krankheit, unter Schmerzen leiden“ (30). Dies kann nach Ansicht der WHO in den meisten Fällen durch Medikamente und andere Behandlungsmöglichkeiten gelindert werden (30). Ebenso leiden laut einer kanadischen Studie ca. 70% der Menschen am Ende des Lebens unter mäßigen bis starken Schmerzen (31). Diese seien bei 20% nicht zu kontrollieren (31). Zusätzlich nehmen andere Symptome wie Kurzatmigkeit und Appetitlosigkeit in den letzten Wochen vor Lebensende zu (31).

Durch Aktionen wie z.B. „Schmerzfrees Krankenhaus“ wurde den Schmerzen und vor allem dem Patienten hinter den Schmerzen mehr Aufmerksamkeit zuteil. Mit ganzheitlichen Therapieansätzen und gezieltem Einsatz von Schmerzmedikamenten konnten die postoperativen Beschwerden von Patienten gesenkt werden (42; 50).

Opioide, wie z.B. Morphin, dienen als häufigstes Medikament zur schmerzassoziierten Symptomlinderung am Ende des Lebens. Sie sind gut steuerbar, nebenwirkungsarm und vielseitig einsetzbar. Die Wirksamkeit ist lange bekannt, dennoch wird es weiterhin mit Vorsicht eingesetzt, insbesondere von palliativmedizinisch Unerfahrenen (45; 51; 52). Die unerwünschte Wirkung der Atemdepression und das daraus eventuell resultierende frühzeitige Versterben wird häufig als Grund für eine geringe Opioidgabe genannt (52; 53). Wie eine Studie aus den USA zeigt, gibt es keine Hinweise auf eine signifikante Verkürzung der Lebenszeit bei einer korrekten Opioidtitrierung am Ende des Lebens (54). Dafür zeigte sich, dass eine multimodale palliativmedizinische Betreuung die Lebenszeit signifikant verlängerte (54).

Für die Behandlung von Patienten mit Dyspnoe gibt die S3-Leitlinie Palliativmedizin eine klare Empfehlung: „Alle 4 Stunden sollten je nach vorheriger Opioid-Therapie 2,5-5 mg Morphin-Oral-Äquivalent verabreicht werden“ (28). Für die Schmerzbehandlung fehlt eine solch eindeutige Dosierungsempfehlung. So können insbesondere Ärzte

ohne palliativmedizinische Erfahrung selten adäquat einschätzen, welche Dosen ein Patient am Ende seines Lebens benötigt. Grund dafür sind häufig Bedenken über ein erhöhtes Suchtpotenzial, Nebenwirkungen und die Wahrnehmung als „Medikament des Lebensendes“ (51; 52). In der vorliegenden Literatur sind keine detaillierten Angaben zur allgemeinen Dosierung oder zur speziellen Dosierung bei verschiedenen Tumorentitäten zu finden.

Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. sind speziell onkologische Patienten aktuell noch schmerzmedizinisch unterversorgt. Dies ergab die „PraxisUmfrage Tumorschmerz“, mit über 1000 Teilnehmern (55; 56). Die Daten zeigen, dass stark-wirksame Opioidanalgetika viel zu selten eingesetzt werden (45; 52; 55; 56). Der dauerhafte Schmerz und die Unzufriedenheit mit der Schmerztherapie führen zu einer verminderten Lebensqualität. Der Durchbruchschmerz würde ebenfalls nicht richtig behandelt werden. Die S3-Leitlinie empfiehlt, dass zur Unterdrückung von Schmerzattacken auf stark wirksame Opioide zurückgegriffen werden müsste (28). Auch die Ko-Analgetika wie z.B. Metamizol oder Antikonvulsiva seien zu wenig im Einsatz.

Laut Student und Mühlum erhalten „etwa 20-30% der Sterbenden keine angemessene Schmerztherapie in der letzten Lebensphase aufgrund von mangelnder ärztlicher Ausbildung, restriktiven Gesetzgebungen sowie bestehenden Vorurteilen“ (57).

Der Präsident der Deutschen Schmerzliga e.V. (DSL) PD Dr. med. Michael A. Überall empfiehlt daher, vermehrt Fortbildungen anzubieten und die Patientenzufriedenheit als Qualitätsmerkmal eines Krankenhauses zu veröffentlichen (56).

Zudem wird darauf verwiesen, dass Dauer- und Durchbruchschmerzen abhängig von unterschiedlichen Einflüssen sind, z.B. von der Tumorentität, Lokalisation, Tumorstadium und Metastasierungsgrad. Solch eine Differenzierung wurde bisher selten vorgenommen (55) und wird in dieser Arbeit berücksichtigt.

2 Zielsetzung der Arbeit

Die Untersuchung soll klären, wie stark das Symptom Schmerz bei Patienten am Ende des Lebens ist und ob ein schmerzarmes Sterben durch angepasste Therapie möglich ist. Zudem soll geprüft werden, inwiefern die Zielvorgaben des TÜV-Zertifikats Akutschmerz (Schmerz in Ruhe NRS \leq 3/10, Schmerz bei Belastung NRS \leq 5/10)

eingehalten werden. Als weiterer Aspekt soll geklärt werden, wie hoch der Opioidbedarf am Sterbetag ist und ob dieser abhängig von anderen Faktoren, wie z.B. der Tumorlokalisation oder dem Vorhandensein von Metastasen ist.

Es soll zusätzlich eine Übersicht von durchschnittlichen Opioiddosierungen erstellt werden. Diese soll es palliativmedizinisch unerfahrenen Ärzten ermöglichen, durch Gabe von optimierten Opioidmengen Patienten am Ende des Lebens besser zu versorgen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die klinischen Daten von 408 Patienten ausgewertet. Alle Patienten befanden sich im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2015 auf der Palliativstation der Universitätsmedizin in Greifswald und verstarben dort.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Studie wurden alle Patienten unabhängig von Alter und Geschlecht eingeschlossen, die sich im Erhebungszeitraum auf der Palliativstation befanden. Hierzu zählen auch diejenigen, die unter 24h auf der Palliativstation behandelt worden sind.

Als Ausschlusskriterien für diese Studie wurden folgende Kriterien festgelegt. Erstens wurden alle nicht-verstorbenen Patienten ausgeschlossen. Zweitens sind nach Untersuchung der allgemeinen und demografischen Daten alle Patienten ohne das Vorliegen einer Tumorerkrankung ausgeschlossen worden. Dies ist im ersten Schritt in Abbildung 2 zu sehen. Die statistische Untersuchung der Schmerzen und Schmerztherapie erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit nur für Patienten mit einer Tumorerkrankung.

Ein weiteres wichtiges Ausschlusskriterium in Bezug auf die Berechnung der Schmerzen und dem Schmerzmittelverbrauch war das Vorliegen eines chronischen Schmerzsyndroms. Sie hatten bei Aufnahme vergleichsweise hohe Opioiddosierungen und bilden damit statistische Ausreißer. Wie in Schritt 2 in

Abbildung 2 gezeigt wird, wurden hier 14 Patienten ausgeschlossen. So wurden abschließend die Daten von insgesamt 292 Patienten für die Studie ausgewertet.

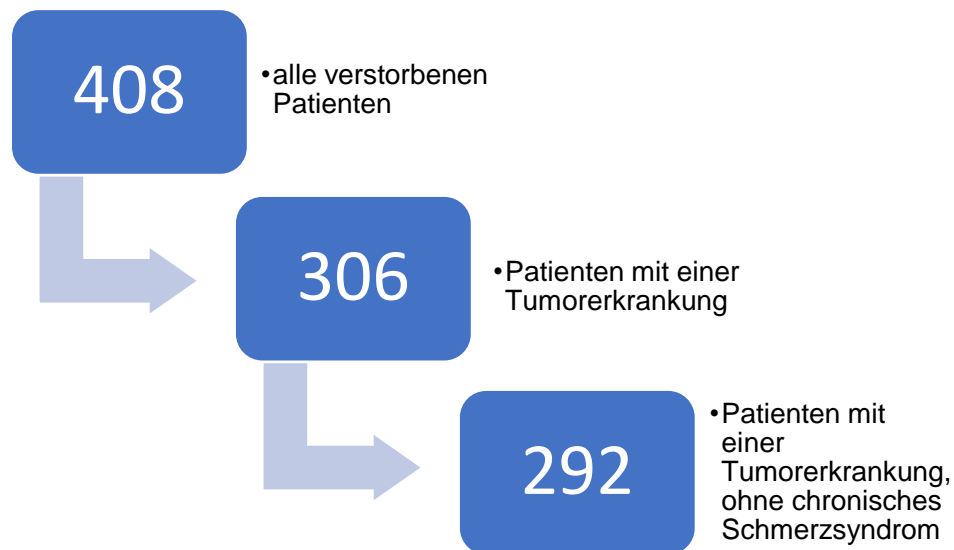


Abbildung 2 Flussdiagramm zur Darstellung der eingeschlossenen Patienten für die Studie

3.3 Studienablauf

Es erfolgte die systematische Auswertung der erhobenen Daten anhand der in Tabelle 1 erfassten Variablen und deren Ausprägungen. Allgemeine und demografische Daten wurden aus den Arztbriefen gefiltert und mittels der Software SPSS¹ in eine Tabelle eingetragen. Hierbei waren die Variablen Alter, Geschlecht, Verweildauer und ob letztere unter einem Tag war, von Bedeutung.

Die Grunderkrankungen und Einweisungsdiagnosen der Patienten wurden in Tumor- und Nicht-Tumor-Erkrankungen unterteilt. Letztere Gruppe wurde anhand der Ausschlusskriterien entfernt. Die einzelnen Tumorentitäten wurden in Gruppen anhand ihres ICD-10-Codes einsortiert. Es entstanden insgesamt 21 Gruppen, welche zur besseren Übersicht in weitere Obergruppen zusammengefasst wurden. Hierzu zählen unter anderem Bronchialkarzinome, Tumore des Magen-Darm-Traktes, sowie Tumore des hämatologischen Systems (siehe Abschnitt 4.2.1). Als weiterer Aspekt wurde eine vorhandene Metastasierung und deren Lokalisation notiert. Die Metastasen wurden in „hepatisch“, „pulmonal“, „ossär“, „cerebral“ und „sonstige“ unterteilt. Unter sonstige Metastasen wurden unter anderem Lymphknoten-Metastasen und die

¹ <https://www.ibm.com/de-de/spss>

Peritonealkarzinose gezählt. Für die spätere Auswertung wurde erfasst, ob mehrere Metastasen vorhanden waren.

Es folgte die Definitionsstellung des Aufnahme- und Sterbetages innerhalb der Verweildauer, welche in Abbildung 3 dargestellt ist. Aufnahme- (t_A) und Sterbezeitpunkt (t_S) wurden den Akten entnommen. Anschließend wurde ein Zeitraum der jeweils 24 Stunden nach (t_{A+24h}) bzw. vor (t_{S-24h}) diesem Zeitpunkt liegt definiert. Diese Zeiträume werden für die Berechnung der Opioiddosierung benötigt. Zudem liegen in diesen Zeiträumen die Zeitpunkte, in denen die Messung der Schmerzstärke erfolgte (P_A und P_S).

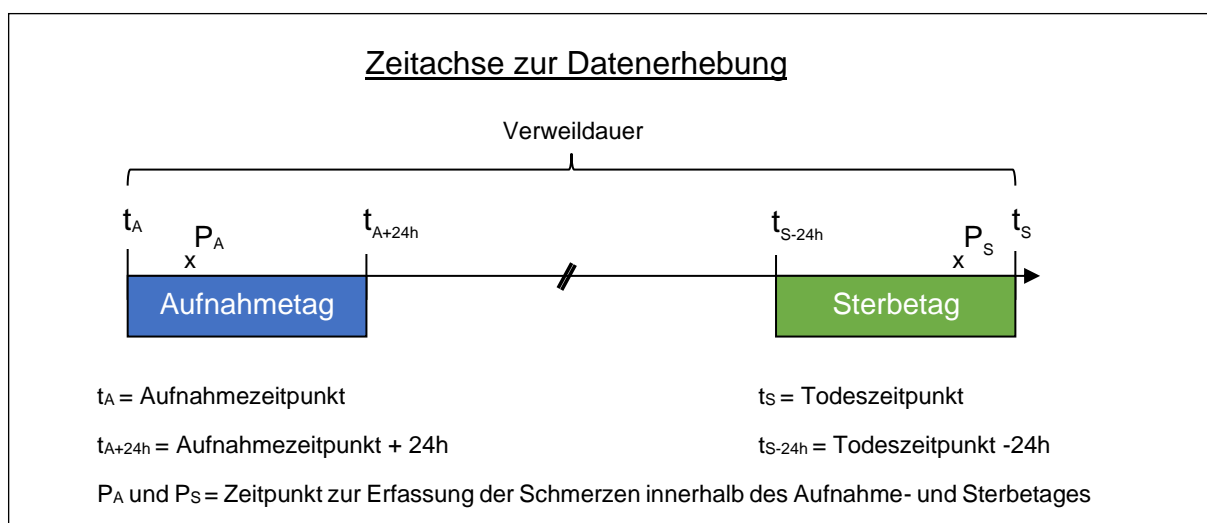


Abbildung 3 Zeitachse zur Datenerhebung

Die Schmerzstärke wurde in Ruhe und bei Belastung anhand der NRS-Skala gemessen und eingetragen. Die verwendeten Werte wurden unmittelbar bei Aufnahme (innerhalb der ersten 24h, P_A) und kurz vor dem Versterben (innerhalb der letzten 24h des Lebens, P_S) gemessen. Die in Abbildung 3 dargestellten Punkte sind beispielhaft.

Die Medikation wurde in Art und Dosierung dem Medikamentenplan in den Patientenakten entnommen und in SPSS eingetragen. Ein Hauptaugenmerk lag hierbei vor allem auf den Opioiden. Zu dieser Gruppe gehören Morphin, Fentanyl, Hydromorphon, Oxycodon und Buprenorphin. Hierbei wurde auch die Dosierungsart eingetragen und eine Unterscheidung zwischen Basismedikament und Bolusgabe vorgenommen. Die Opioiddosierung wurde in den ersten 24 Stunden seit Aufnahme und in den letzten 24 Stunden abhängig vom Todeszeitpunkt bemessen und summiert (s. Abbildung 3). Anschließend erfolgte anhand einer Umrechnungstabelle (58) die Eintragung als Morphin-oral-Äquivalent.

Die Darreichungsart wurde in die vier üblichen Applikationsformen unterteilt. Hierzu zählen die kontinuierliche Gabe über ein Pumpensystem, die intermittierende intravenöse oder subkutane Gabe, die Applikation als transdermales Pflaster und die orale Medikamentengabe.

Es wurden weitere Medikamente wie die der Stufe 1 nach WHO und die Koanalgetika erfasst. Hierzu zählen Metamizol, Paracetamol, Midazolam und Clonidin. Es erfolgte eine Unterscheidung in Nicht-Opioid-Analgetika und Sedativa. Eine Unterscheidung zwischen Aufnahmetag und Sterbetag wurde vorgenommen. Die Anzahl der Medikamente wurde mitberechnet.

Nach Erfassung aller Variablen (siehe Tabelle 1) in SPSS erfolgte eine Auswertung der Daten und die Analyse im Hinblick auf die Forschungsfrage dieser Arbeit (s. Abschnitt 3.4 - Statistik). Es erfolgte eine Untersuchung der Korrelation insbesondere bezüglich der unterschiedlichen Lokalisationen der Tumore und der Metastasen in Zusammenhang mit den Opioiddosierungen. Diese Variablen wurden zusätzlich mit der Variablen der Schmerzstärke in Korrelation gebracht und untersucht.

Tabelle 1 Variablen und deren Ausprägung in SPSS

Variablen	Ausprägung
Geschlecht	Weiblich; Männlich
Alter (Jahre)	Jahre
Verweildauer	Tage
Aufenthalt <24h	Ja; Nein
Grunderkrankung	Namen der Erkrankungen
Grunderkrankung- Gruppen	Untergliederung in Gruppen (Sepsis, Herzerkrankungen, Tumorarten)
Haupt-ICD	ICD-10-Code
ICD der Tumore	Unterteilung in Gruppen der jeweiligen Tumorart
zweiter Primärtumor	Ja; Nein
Metastasen	Ja; Nein
Welche Metastasen?	Einteilung der jeweiligen Metastasen
Cerebrale Metastasen	Ja; Nein
Pulmonale Metastasen	Ja; Nein

Ossäre Metastasen	Ja; Nein
Hepatische Metastasen	Ja; Nein
sonstige Metastasen	Ja; Nein
Schmerz in Ruhe am Aufnahmetag	NRS-11 (0-10)
Schmerzen bei Belastung am Aufnahmetag	NRS-11 (0-10)
Schmerz in Ruhe am Sterbetag	NRS-11 (0-10)
Schmerzen bei Belastung am Sterbetag	NRS-11 (0-10)
Medikation	Art und Dosierung der Medikamente
Medikamente bei Aufnahme	Anzahl
Medikamente am Sterbetag	Anzahl
Opioideinnahme bei Aufnahme	Ja; Nein
Opioideinnahme am Sterbetag	Ja; Nein
Opioide	Namen und Dosierung der Opioide
Darreichungsform des Basismedikamentes bei Aufnahme	Pumpe; intravenös/subkutan; transdermal; oral
Darreichungsform des Basismedikamentes am Sterbetag	Pumpe; intravenös/subkutan; transdermal; oral
Bolusgabe am Aufnahmetag	Anzahl
Bolusgabe am Sterbetag	Anzahl
Gesamtdosis Opioid am Aufnahmetag	Menge in Morphin-Oral-Äquivalent
Dosis der Bolusgabe am Aufnahmetag	Menge in Morphin-Oral-Äquivalent
Gesamtdosis Opioid am Sterbetag	Menge in Morphin-Oral-Äquivalent
Dosis der Bolusgabe am Sterbetag	Menge in Morphin-Oral-Äquivalent
Nicht-Opioide am Aufnahmetag	Ja; Nein
Nicht-Opioide am Sterbetag	Ja; Nein
Nicht-Opioide	Art und Dosierung
Sedativa am Aufnahmetag	Ja; Nein
Sedativa am Sterbetag	Ja; Nein
Sedativa	Art und Dosierung

3.3.1 Skalen und Basisassessment

Das palliativmedizinische Basisassessment dient der Erfassung verschiedener Symptome und deren Einordnung. Es unterscheidet sich von den herkömmlichen

Aufnahmeuntersuchungen im Krankenhaus, um dem multidimensionalen Versorgungsbedarf des Patienten auf einer Palliativstation mit den verschiedenen Dimensionen gerecht zu werden (59). Es gehört deshalb zum Standardprozedere auf der Palliativstation und wird regelmäßig erhoben. Insbesondere am Aufnahme- und Entlassungstag findet es Anwendung. Somit dient es als Überprüfung der palliativmedizinischen Komplexbehandlung. Im Basisassessment werden als Hauptsymptome unter anderem Schmerzen in Ruhe und bei Belastung, Luftnot, Müdigkeit und Obstipation, Schlafstörungen und Angst erfasst. Für die bessere wissenschaftliche Auswertung wurden alle Symptome als Werte zwischen 0 und 10 erfasst. Ein Wert von 0 bedeutet hierbei keinerlei Beschwerden, ein Wert von 10 die schlimmsten vorstellbaren Beschwerden bzw. Probleme, die der Patient mit dem entsprechenden Symptom haben kann.

In dieser Arbeit lag der Schwerpunkt auf dem Symptom Schmerz. S3-Leitlinienkonform beinhaltet dies zwei numerische Schmerzskalen, wodurch die Schmerzintensität in Ruhe und bei Belastung unterschieden wird. Konnte der Patient Schmerzen nicht mehr adäquat äußern, z.B. aufgrund von kognitiven Einschränkungen, Demenz oder Delir, fanden alternative Skalen auf der Palliativstation in Greifswald Anwendung. Die am häufigsten verwendeten Skalen sind die BESD- oder die BISAD-Skala (60). Bei beiden Skalen erfolgt eine Beobachtung der Patienten durch erfahrene Schwestern, Pfleger und Ärzte. Anschließend wird zum Beispiel bei der BESD-Skala anhand von klinischen Zeichen wie veränderte Atmung, Lautäußerung, mimische Ausdrucksformen von Unwohlsein und Anstrengung ein Wert ermittelt und eingeordnet (60).

3.3.2 Umrechnung Morphin-Oral-Äquivalent

Um alle Opioide miteinander vergleichen zu können, erfolgte die Umrechnung auf ein Äquivalent. Hierfür hat sich das Morphin-Oral-Äquivalent als Standard etabliert (54; 61; 62). Fast alle Umrechnungstabellen beziehen sich auf dieses Äquivalent und geben Umrechnungsfaktoren an. Zudem ist Morphin eines der am häufigsten verabreichten Opioide am Ende des Lebens, sodass wenige Umrechnungen nötig waren (45).

Eine Herausforderung bei der Umrechnung in andere Opioidäquivalente ist die Auswahl der Umrechnungstabelle, da hier je nach Quelle unterschiedliche Werte angegeben werden (62; 63). Nach Sichtung mehrerer häufig verwendeter Umrechnungstabellen wurde für diese Arbeit die Umrechnungstabelle der

Universitätsmedizin Göttingen ausgewählt (Abbildung 4). Diese war für die Zwecke dieser Arbeit am übersichtlichsten und enthielt die gängigsten Opioide, welche auf der Palliativstation Greifswald verwendet worden sind.

Opioid - Umrechnungstabelle

Substanz	Dosierung in mg												Faktor			
Tramadol (oral / rectal)	150	300	450	600											5	
Tilidin / Naloxon (oral)	150	300	450	600											5	
Dihydrocodein (oral)	120	240	360												4	
MORPHIN (oral / rectal)	30	60	90	120	150	180	210	240	300	600	900	1	3			
Oxycodon (oral)	20	40	60	80	100	120	140	160	200						0,65	
L-Methadon (oral)	7,5	individuelle Titration												0,25	0,75	
Hydromorphon (oral)	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	120	0,13				
Buprenorphin (s.l.)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,2	3,6	4,0	0,01				
Tramadol (s.c. / i.m. / i.v.)	100	200	300	400	500											10
MORPHIN (s.c. / i.m. / i.v.)	10	20	30	40	50	60	70	80	100	200	300	0,33	1			
Hydromorphon (i.v.)	2	4	6	8												0,5
Oxycodon (s.c. / i.v.)	7,5	15	22,5	30												0,75
Piritramid (i.v.)	15	30	45	60												1,5
Pethidin (i.v.)	75	150	225	300												7,5
Buprenorphin (i.v. / i.m. / i.v.)	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	3,0							0,03
Morphin (epidural)	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20,0	25,0	50,0	75,0	0,08	0,25			
Morphin (intrathekal)	0,25	0,5	0,75	1,0	1,25	1,5	1,75	2,0	2,5	5,0	7,5	0,01	0,03			
Buprenorphin TDS ($\mu\text{g/h}$)		35	52,6	70	87,5	105	122,5	140								
Fentanyl TTS (mg/24h)	-	0,6	-	1,2	-	1,8	-	2,4	3,0	-	9,0	0,01	0,03			
Fentanyl TTS ($\mu\text{g/h}$)	-	25	-	50	-	75	-	100	125	-	375	0,4	1,25			

© Schmerzlinik UMGöttingen 5/08

Abbildung 4 Opioid-Umrechnungstabelle der Universitätsmedizin Göttingen (58)

3.4 Statistik

Die erfassten Rohdaten wurden in das Statistikprogramm IBM SPSS² (Version 25) für Windows eingegeben. Anschließend erfolgten hiermit die deskriptiven Analysen und die Subgruppenanalysen. Bei der Datenerfassung wurden Häufigkeiten (absolut und prozentual), Minimal- und Maximalwerte, der Mittelwert, der Median, die Range und die Standardabweichung ermittelt.

Die Aufarbeitung der Daten und die Durchführung der statistischen Datenanalyse wurden mit der Statistiksoftware R³ und mit der Statistiksoftware SAS⁴ (Version 9.4) realisiert. Es kamen folgende Testverfahren zur Anwendung:

² <https://www.ibm.com/de-de/spss>

³ <https://www.r-project.org/>

⁴ https://www.sas.com/de_de/home.html

- Die Spearman-Korrelation wurde für metrische Variablen, welche nicht zwingend normalverteilt waren, verwendet.
- Der Chi-Quadrat-Test wurde für nominale oder ordinale Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen verwendet.
- Fishers exakter Test wurde für Stichproben mit nominal oder ordinalen Variablen mit jeweils zwei Ausprägungen verwendet.
- Der Kruskal-Wallis-Test wurde verwendet, um mehrere unverbundene Stichproben zu vergleichen, welche nicht zwingend normalverteilt sind und unterschiedliche Varianz hatten.
- Signifikante Unterschiede von zwei abhängigen bzw. unabhängigen Stichproben mit nicht normalverteilten Daten wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ermittelt.

Die Berechnung der r-Effektgröße für einen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit zwei Stichproben wurde mit Hilfe des R-Package rcompanion ausgeführt. Die r-Effektgröße liegt in einem Bereich von -1 bis 1. Wenn die Daten in der ersten Gruppe größer sind als in der zweiten Gruppe, ist r positiv. Wenn die Daten in der zweiten Gruppe größer sind als in der ersten Gruppe, ist r negativ. Es wurde mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit getestet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

3.5 Abbildungen und Text

Die Abbildungen/Grafiken wurden mittels Excel und Word von Microsoft Office erstellt.

Als Grafiken wurden größtenteils Boxplots verwendet. Hierbei lassen sich neben Minimal- und Maximalwert auch der Median (durchgezogene Linie) und der Mittelwert (Kreuz) leicht erkennen. Das untere und obere Quartil zeigt jeweils an, welche Beobachtungswerte 25% der Daten, bzw. über 75% der Daten ausmachen. Ausreißer sind jene Werte, die mehr als das 1,5-fache des Interquartilabstandes oberhalb bzw. unterhalb des unteren und oberen Quartils ausmachen.

In weiteren Grafiken wurde der Wert in Prozent angegeben. Die Anzahl N wird dann im Text angegeben. Zudem zeigen einige Grafiken den Mittelwert im Balkendiagramm an. Hierbei wurden Ausreißer miteingeschlossen.

In dieser Arbeit wurde zur besseren Lesbarkeit und Vereinfachung ausschließlich die maskuline Form der Begriffe verwendet. Hierbei sind jegliche Geschlechteridentitäten miteingeschlossen.

3.6 Ethik

Die Studie wurde der Ethikkommission der Universitätsmedizin vorgelegt. Es wurden keine ethischen und rechtlichen Bedenken festgestellt, sodass das Forschungsvorhaben genehmigt wurde. Alle patientenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert und digital verschlüsselt. Da es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt fand keine Beeinflussung der jeweiligen Therapie statt.

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Daten der Studie statistisch ausgewertet. Zunächst werden in Abschnitt 4.1 die demografischen und allgemeinen Daten aus dem Datensatz beschrieben. Anschließend wird in Abschnitt 4.2 eine Übersicht über die erhobenen Variablen wie unter anderem die Tumorarten und die Schmerzstärke gegeben. Darauffolgend werden in Abschnitt 4.3 die Korrelationen zwischen diesen Variablen besprochen. Anschließend folgen weitere Analysen in Abschnitt 4.4.

4.1 Datenübersicht

Im Beobachtungszeitraum vom 01. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2015 verstarben 408 Patienten auf der Palliativstation in Greifswald. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Studie auf 292 Patienten reduziert (s. Abbildung 2).

Unter den verbliebenen Patienten befanden sich noch 127 Frauen (43,5%) und 165 Männer (56,5%) (s. Abbildung 5). Das durchschnittliche Alter betrug 68,5 Jahre (Median 71, Range 59). Im Vergleich war das Alter der Männer und Frauen nahezu gleich (Frauen Median 72, Männer Median 71, Range 59). Auf der Station verstarben Patienten im Alter von 32 bis 91 Jahren (s. Abbildung 6).

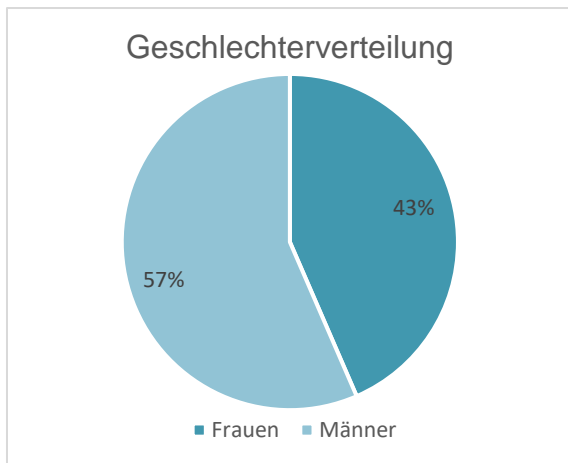


Abbildung 5 Geschlechterverteilung der Studie in Prozent

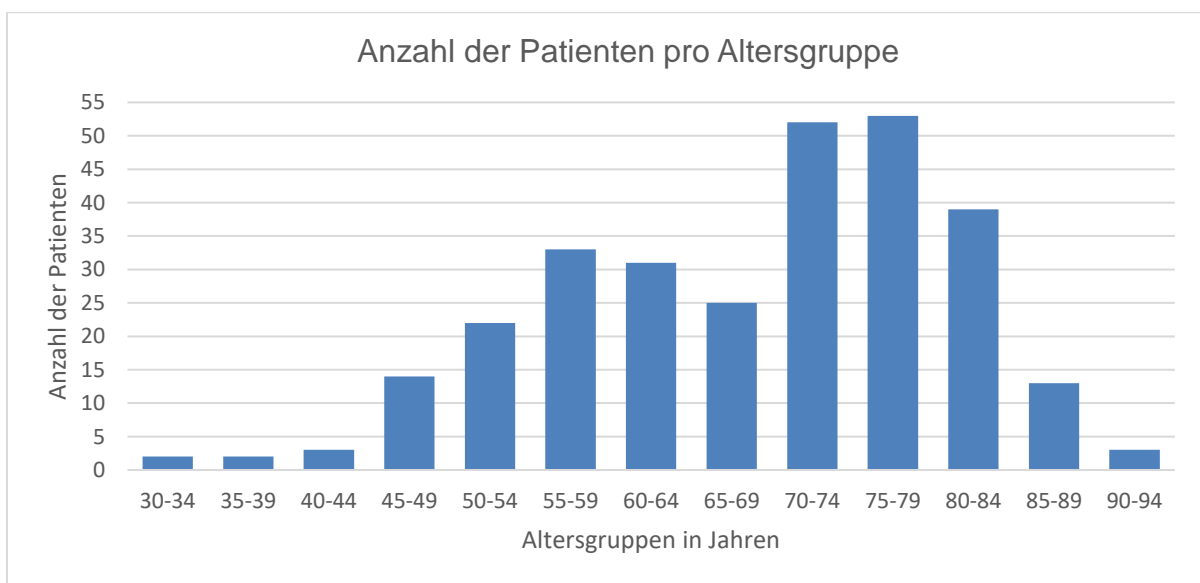


Abbildung 6 Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Alter gemessen in Jahren

Wie in Abbildung 7 dargestellt, befanden sich die Patienten zwischen unter 24 Stunden bis maximal 47 Tage auf der Palliativstation, bevor sie verstarben. Die durchschnittliche Liegedauer betrug in dem Datensatz 7,4 Tage (Median 6, Range 47). Es befanden sich 15,8% (N=46) der Patienten unter 24 Stunden auf der Palliativstation.

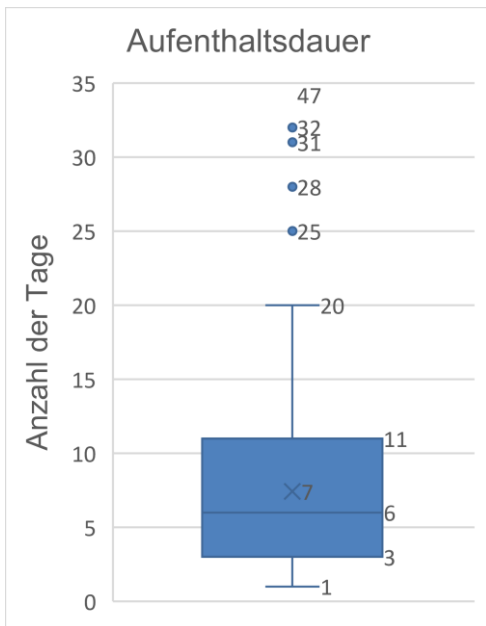


Abbildung 7 Aufenthaltsdauer der Patienten in Tagen

4.2 Übersicht erhobener Variablen

Im Folgenden werden die erhobenen Variablen der Studie im Detail erläutert.

4.2.1 Tumorlokalisationen

Mit 62 Fällen (21,2%) litten die meisten Patienten der Studie an einem Bronchialkarzinom. Am zweithäufigsten waren Tumoren des Magen-Darm-Traktes vertreten. 49 Patienten (16,8%) waren hier betroffen. Die Erkrankungen des Hämatologischen Systems bildeten mit 32 Patienten (11%) die dritthäufigste Gruppe. Es folgten Tumore der Brust mit N=23 (7,9%), Pankreaskarzinome mit N=22 (7,5%) und Tumoren mit unklarem Primarius (CUP-Syndrom, N=21 (7,2%)). Kopf-Hals-Tumoren waren mit N=20 (6,8%) vertreten. Am wenigsten Patienten waren den Haut- und Weichteilgewebstumoren mit N=9 (3,1%) und den Prostatakarzinomen mit N=7 (2,4%) zuzuordnen.

Tabelle 2 und Abbildung 8 geben einen Überblick über die vertretenen Tumorarten mit ihren jeweiligen Häufigkeiten. Zudem wurde in Abbildung 9 die Verteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt, um einen Bezug auf die aktuellen Daten des Krebsregisters des Robert-Koch-Institutes machen zu können.

Tabelle 2 Tumorlokalisationen sortiert nach Häufigkeit und deren absolute und prozentuale Anzahl

Tumorlokalisationen	Anzahl Absolut	Anzahl Prozentual
Lunge	62	21,2%
Magen-Darm-Trakt	49	16,8%
Hämatologische System	32	11,0%
Brust	23	7,9%
Pankreas	22	7,5%
CUP-Syndrom	21	7,2%
Kopf-Hals	20	6,8%
Leber und Gallenblase	14	4,8%
Weibliche Genitalorgane	12	4,1%
Harnorgane	11	3,8%
Zentralnervensystem	10	3,4%
Haut und Weichteilgewebe	9	3,1%
Prostata	7	2,4%

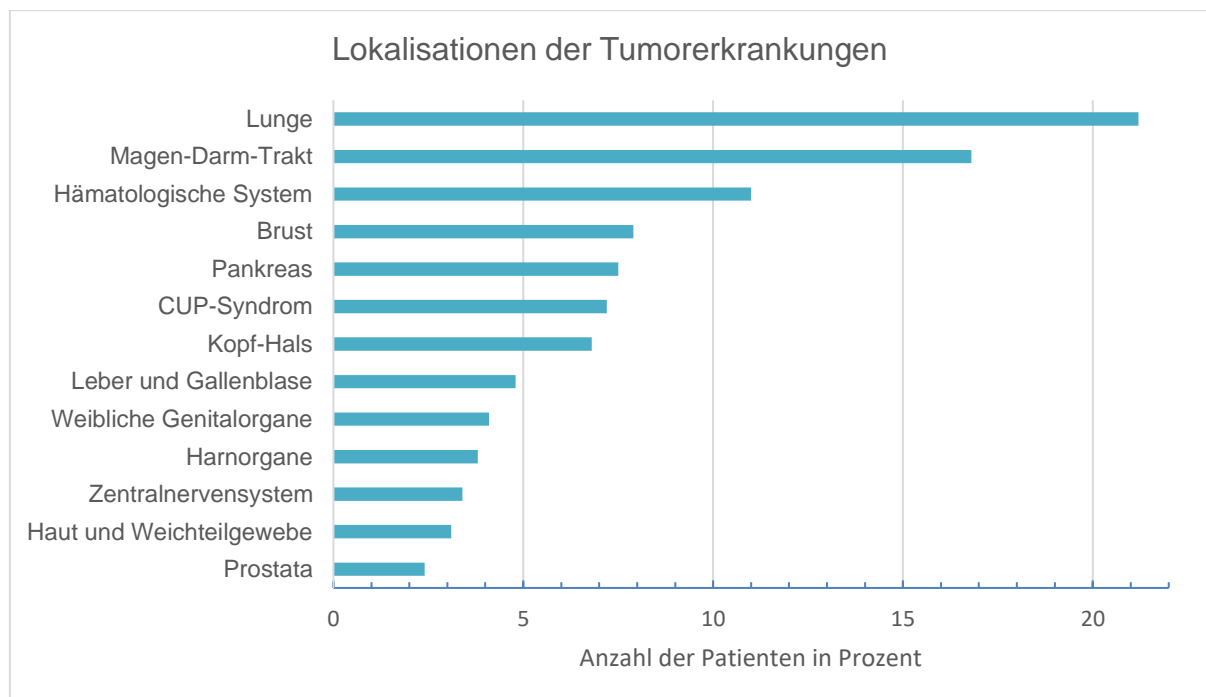


Abbildung 8 Lokalisation der Tumorerkrankungen (in Prozent)

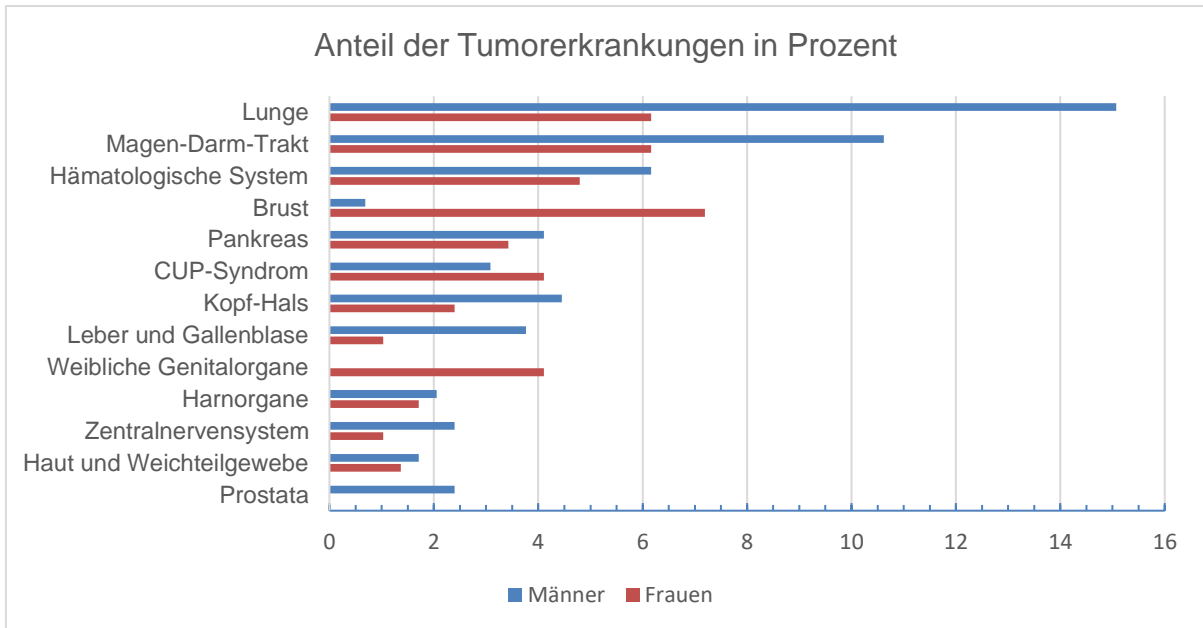


Abbildung 9 Anteil der Tumorerkrankungen(-lokalisationen) in Prozent in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.2.2 Zweitumor und Metastasen

Von den 292 Patienten der Studie litten 34 Patienten (11,6%) an einem zweiten Primärtumor.

Insgesamt fast Dreiviertel (74%) der Patienten waren an einem Tumor erkrankt, welcher metastasiert hatte. Bei N=134 Patienten (45,9%) lag eine multilokuläre Metastasierung vor. Hiervon waren die häufigsten Metastasenlokalisationen (in absteigender Reihenfolge): hepatisch (N=93, 43,1%), pulmonal (N=90, 41,7%), ossär (N=81, 37,5%) und cerebral (N=36, 16,7%). 57,4% der Metastasen (N=124) konnten keiner der o.g. Lokalisation zugeordnet werden. Hierbei sind eine Mehrfachnennung und somit ein Gesamtsummenwert über 100% möglich. Die Aufteilung wird in Abbildung 10 grafisch dargestellt.

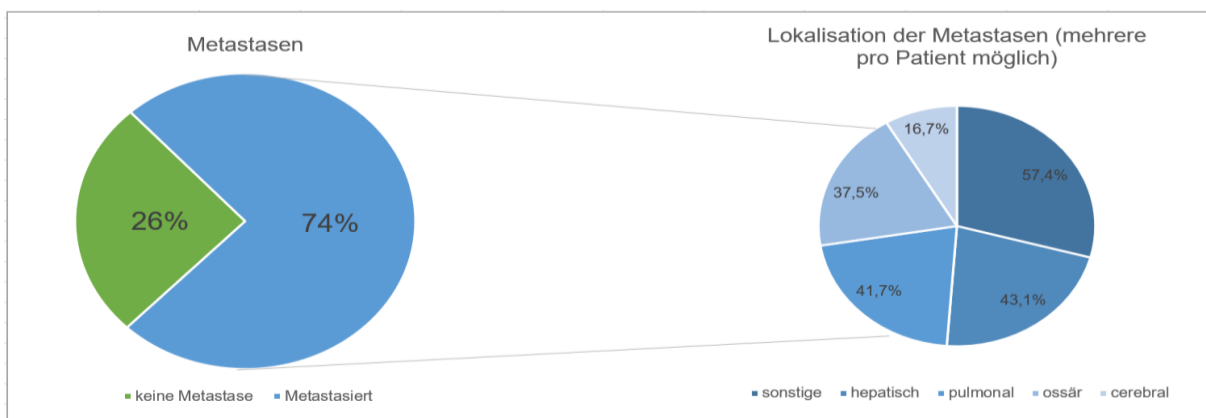


Abbildung 10 Anteil der Patienten mit Metastasen und deren jeweilige Lokalisation in Prozent (rechts Mehrfachnennung möglich)

4.2.3 Schmerzstärke in Ruhe und bei Belastung

Am Aufnahmetag gaben 31,8% (N=93) der Patienten an, in Ruhe keine Schmerzen zu haben. Am Sterbetag waren es 47,9% (N=140) der Patienten. Bei Belastung zeigten 22,6% (N=66) der Patienten am Aufnahmetag keine Schmerzen. Am Sterbetag waren dies 33,6% (N=98). Die durchschnittliche Schmerzangabe in Ruhe auf der Numerischen Rating Skala (0-10) war am Aufnahmetag 2,7 (Median 2, Range 10) mit einer Standardabweichung von 2,67. Bei Belastung lag diese im Mittel bei 4,1 (Median 4, Range 10) mit einer Standardabweichung von 3,3. Somit lag die Schmerzstärke bei Aufnahme bei einem Großteil der Patienten unter den tolerierbaren 3 in Ruhe und 5 bei Belastung (s. Abbildung 11). Bis zum Sterbetag konnte der durchschnittliche Wert weiter gesenkt werden. In Ruhe konnte der Wert auf der Ratingskala auf 1,1 (Median 1, Range 9) mit einer Standardabweichung von 1,59 und bei Belastung auf 1,7 (Median 1, Range 9) mit einer Standardabweichung von 1,83 gesenkt werden. Der Maximalwert von 10 wurde am Aufnahmetag in Ruhe von 2 Patienten (0,7%) und bei Belastung von 13 Patienten (4,5%) genannt. Am Sterbetag litt kein Patient an Schmerzen von 10 und jeweils ein Patient an Schmerzen in Ruhe und bei Belastung von 9 (0,3%). Zudem wurde am Sterbetag die Grenze von 3 (Schmerzen in Ruhe) und 5 (Schmerzen bei Belastung) von wenigen Patienten überschritten (s. Abbildung 11).

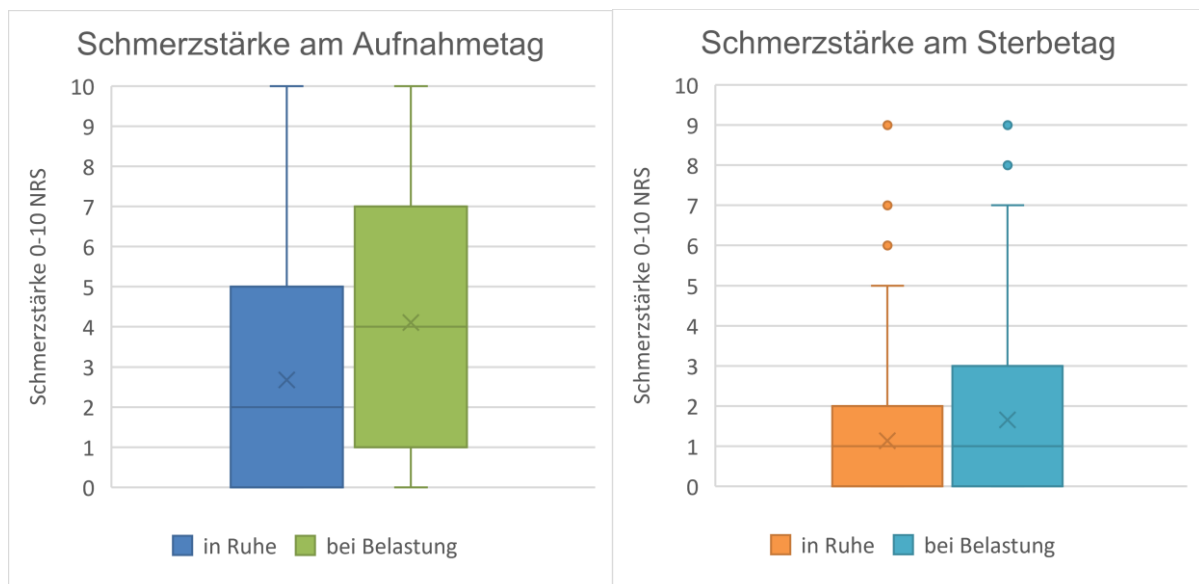


Abbildung 11 Schmerzstärke am Aufnahme- und Sterbetag in Ruhe und bei Belastung (NRS 0-10)

4.2.4 Opioidbedarf am Aufnahme- und Sterbetag

Wie in Abbildung 12 dargestellt, wurde die Menge an Opioiden berechnet, die die Patienten in den ersten bzw. letzten 24 Stunden auf der Palliativstation erhielten. Hierzu erfolgte zuvor eine Umrechnung auf Morphin-oral-Äquivalent. Am Aufnahmetag erhielten die Patienten zwischen 0 und 1323 mg Opioid in Morphin-oral-Äquivalent. Der Mittelwert betrug hierbei 117 mg (Median 66,6 mg, Range 1323) und die Standardabweichung 185,66 mg. Am Sterbetag stieg die Opioidmenge auf maximal 2778 mg Morphin-oral-Äquivalent. Durchschnittlich waren es 211 mg (Median 126 mg, Range 2778) mit einer Standardabweichung von 307,83 mg.

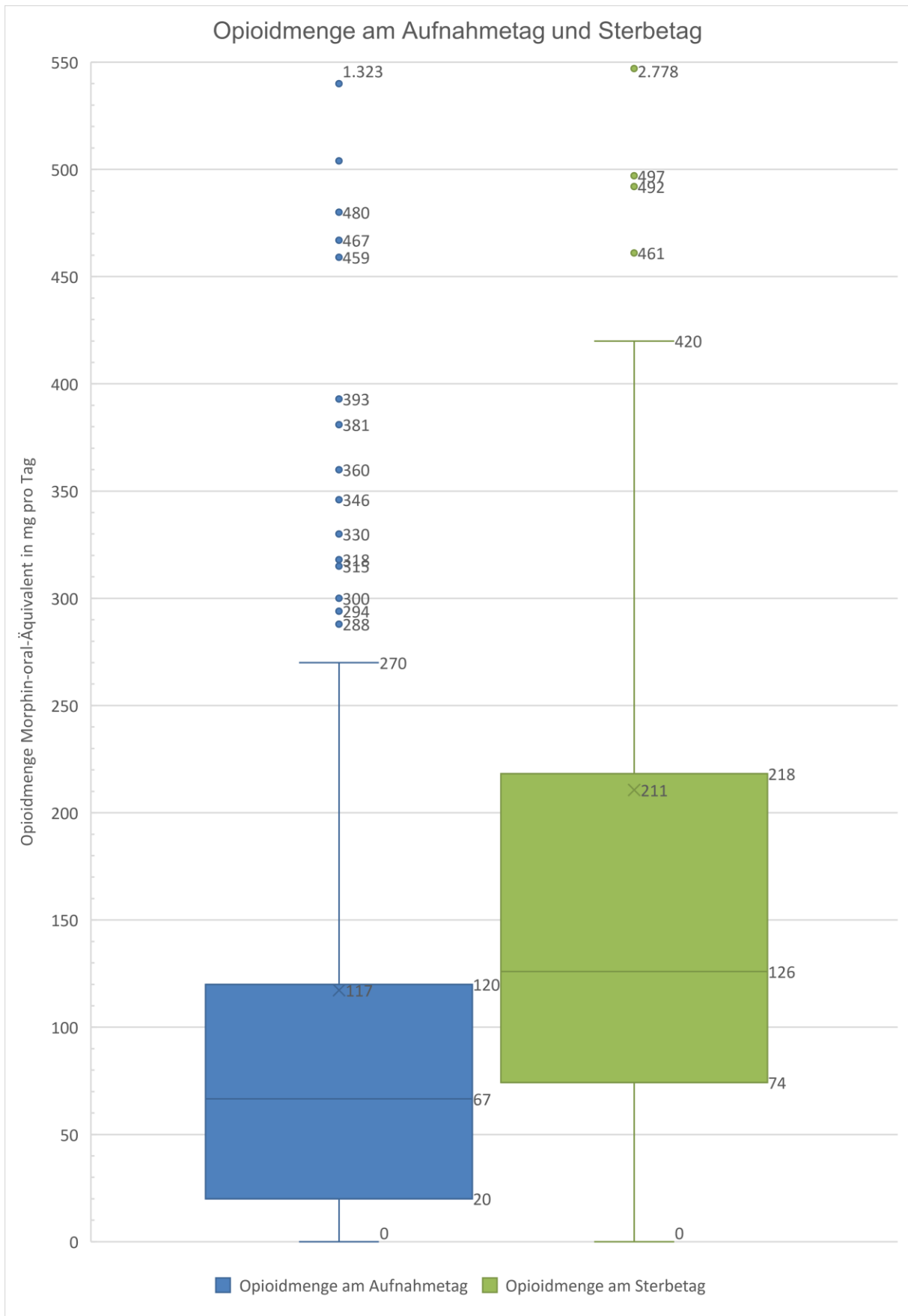


Abbildung 12 Opioiddosierung am Aufnahme- und Sterbetag in Morphin-oral-Äquivalent in mg pro Tag

4.2.5 Nicht-Opiode und Sedativa

Die Gabe von Nicht-Opioiden wie zum Beispiel Metamizol blieb gemäß S3-Leitlinie vom Aufnahme- zum Sterbetag nahezu konstant. So hatten 135 Patienten (46%) am ersten Tag auf der Palliativstation und 131 Patienten (45%) am Sterbetag ein Nicht-Opioid-Analgetikum (s. Abbildung 13). Die Anzahl der sedierenden Medikamente (Midazolam und Clonidin) nahm dagegen um ca. 70% zu. So stieg die Anzahl der Patienten von 88 (30,1%) auf 150 (51,4%) (s. Abbildung 14). Hiervon wurden rund 3,4% (N=10) zusätzlich als analgetische Therapie verwendet.

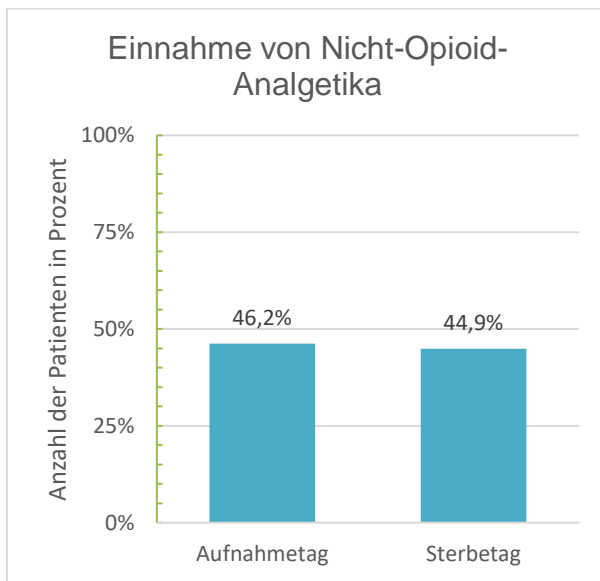


Abbildung 13 Anteil der Patienten die ein Nicht-Opioid- Analgetikum einnahmen in Prozent am Aufnahme- und Sterbetag

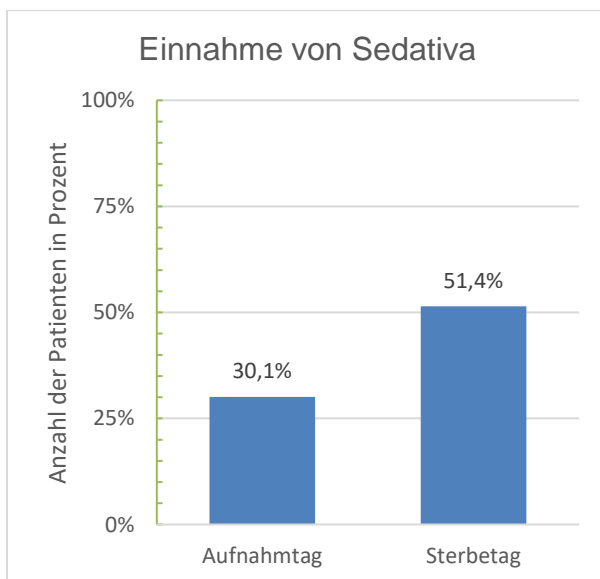


Abbildung 14 Anteil der Patienten die ein Sedativum einnahmen in Prozent am Aufnahme- und Sterbetag

4.2.6 Darreichungsform

Die Darreichung des Opioids erfolgte am Aufnahmetag bei 119 Patienten (40,8%) als parenterale Gabe über ein Pumpensystem. Am Sterbetag stieg diese Zahl auf insgesamt 245 Patienten (83,9%). Weitere Darreichungsformen waren die intermittierende intravenöse oder subkutane Gabe. Diese reduzierte sich vom Aufnahme- zum Sterbetag von 7,9% (N=23) auf 4,8% (N=14). Die transdermale Gabe reduzierte sich von 17,5% (N=51) auf 6,5% (N=19). Am stärksten sank der Anteil der oralen Opioidgabe vom Aufnahme- zum Sterbetag. So waren es initial 14,7% (N=43) und am Sterbetag noch 1,7% (N=5). Der Unterschied der Darreichungsformen am Aufnahme- und Sterbetag wird in den Kreisdiagrammen (Abbildung 15) dargestellt.

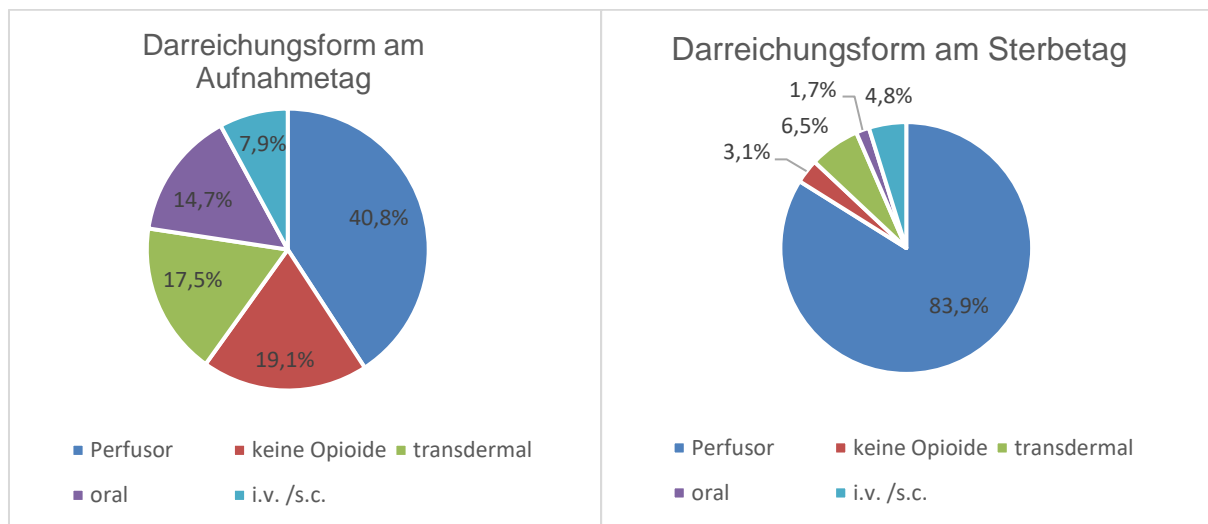


Abbildung 15 Darreichungsform der Opioid am Aufnahme- und Sterbetag in Prozent

4.2.7 Weitere Analysen

In der Studie hatten bei Aufnahme 57 Patienten (19,5%) keine Opioid in ihrer Medikation. Am Sterbetag gab es 9 Patienten (3,1%), die ohne Opioid verstarben. Die Anzahl der Medikamente reduzierte sich von durchschnittlich 7,8 Medikamenten (Median 8, Range 20) am Aufnahmetag zu 6,0 (Median 5, Range 18) am Sterbetag (s. Abbildung 16).

Die Anzahl der Bolusgaben verdoppelte sich von durchschnittlich 0,61 Bolusgaben am Aufnahmetag zu 1,39 Gaben am Sterbetag (s. Abbildung 17). 185 Patienten (63,4%) am Aufnahmetag und 113 Patienten (38,7%) am Sterbetag benötigten keine Bolusgaben. Es wurden maximal 300 mg Morphin-oral-Äquivalent der Opioid am Aufnahmetag und 375 mg am Sterbetag als Bolusgabe verabreicht. Durchschnittlich 11,5 mg Morphin-oral-Äquivalent am Aufnahmetag bzw. 26,8 mg am Sterbetag

wurden verabreicht (s. Abbildung 18-19). Die Bolusgaben am Aufnahme- und Sterbetag sind in Abbildung 19 nach Tumorlokalisation gruppiert dargestellt. Abbildung 20 stellt die Opioidmenge gruppiert nach Tumorlokalisation und aufgeschlüsselt in Basis- und Bolusgabe jeweils für den Aufnahme- und Sterbetag dar. Hierbei zeigt sich, dass sowohl die Basis- als auch die Bolusgabe an Opioid vom Aufnahme- zum Sterbetag durchschnittlich steigt.

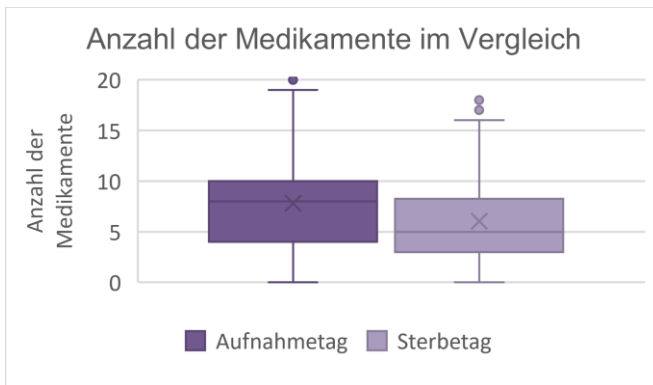


Abbildung 16 Anzahl der Medikamente am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich

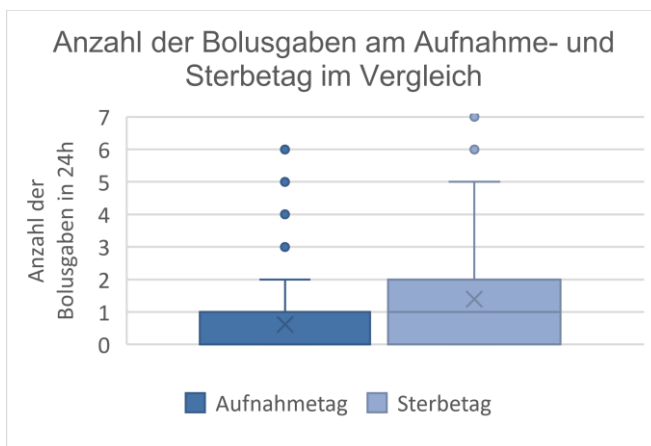


Abbildung 17 Anzahl der Bolusgaben am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich

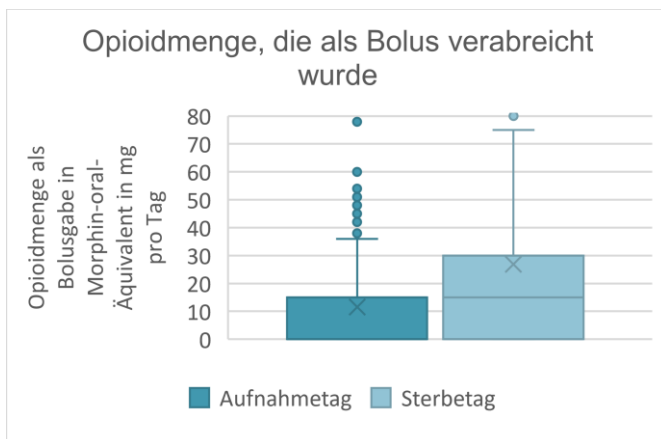


Abbildung 18 Opioidmenge, die als Bolus verabreicht wurde am Aufnahme- und Sterbetag

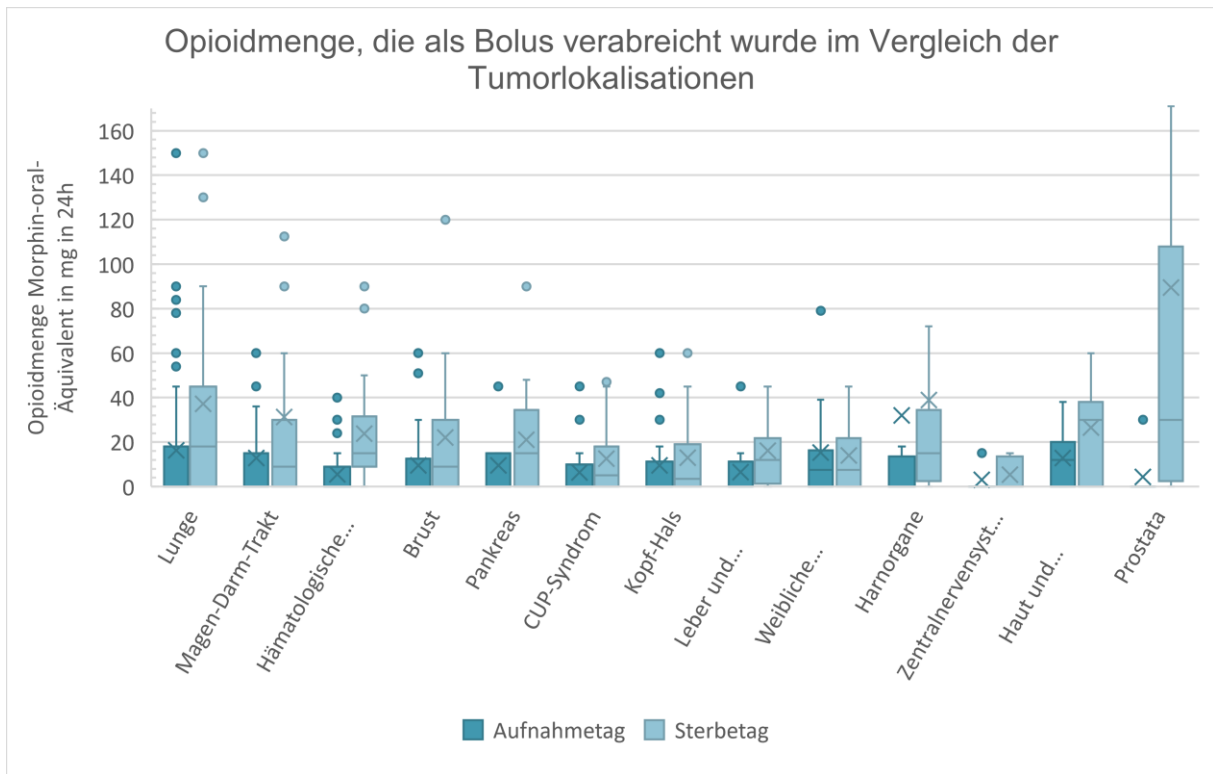


Abbildung 19 Opioidmenge, die als Bolus verabreicht wurde in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

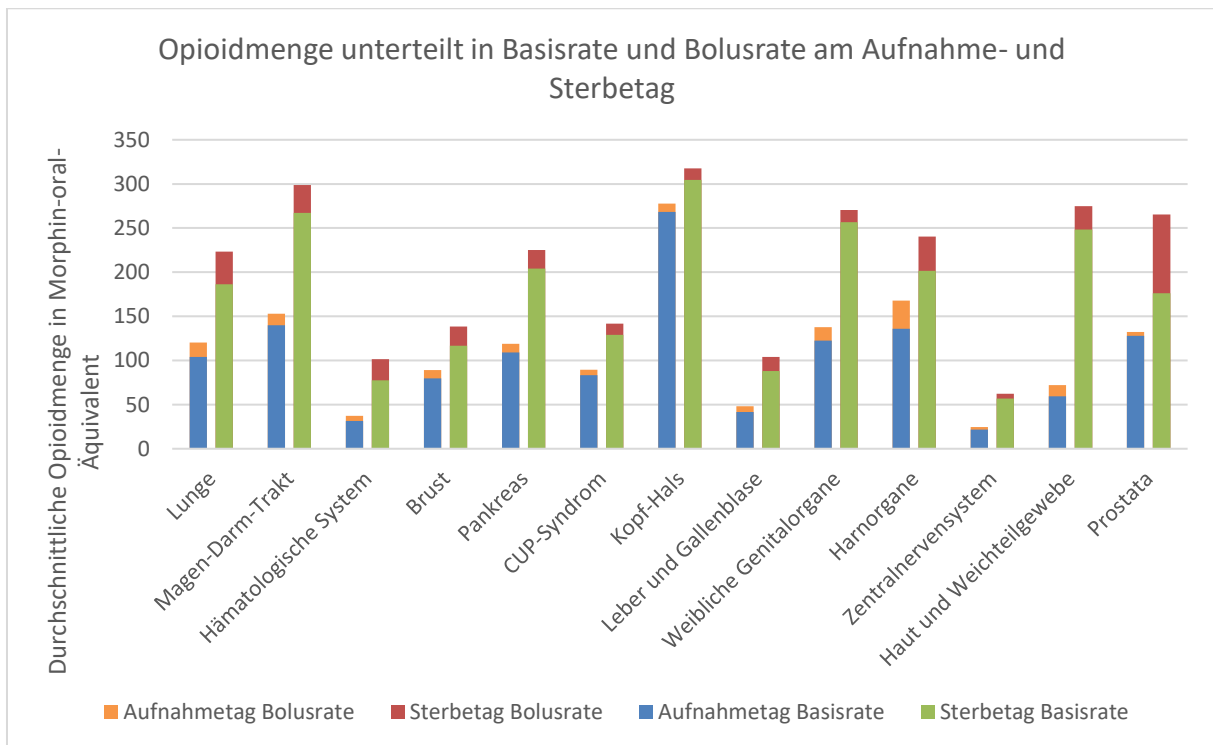


Abbildung 20 Durchschnittliche Opioidmenge unterteilt in Basis- und Bolusrate in Abhängigkeit der Tumorlokalisationen

4.3 Korrelation zwischen einzelnen Variablen

4.3.1 Allgemeine Analyse der Schmerzen in Ruhe

Um die Schmerzentwicklung der Patienten über den Aufenthalt auf der Palliativstation betrachten zu können, erfolgte ein Vergleich zwischen den Schmerzen in Ruhe vom Aufnahme- und Sterbetag. Hierbei zeigte sich, dass unter der palliativmedizinischen Komplextherapie die Schmerzen in Ruhe signifikant reduziert werden konnten. Der Mittelwert sank von 2,7 auf 1,1, der Median von 2 (Range 10) auf 1 (Range 9). Zudem ist in den Boxplots zu erkennen, dass sich das obere Quartil von 5 auf 2 reduzierte (s. Abbildung 21). Dies bedeutet, dass 75% der Patienten bei Aufnahme einen Schmerz von maximal 5 der NRS hatten und am Sterbetag einen Wert von maximal 2. Der Unterschied ist signifikant. Es erfolgte die Berechnung mittels Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben. Der p-Wert ist unter 0,001. Die r-Effektgröße beträgt 0,542.

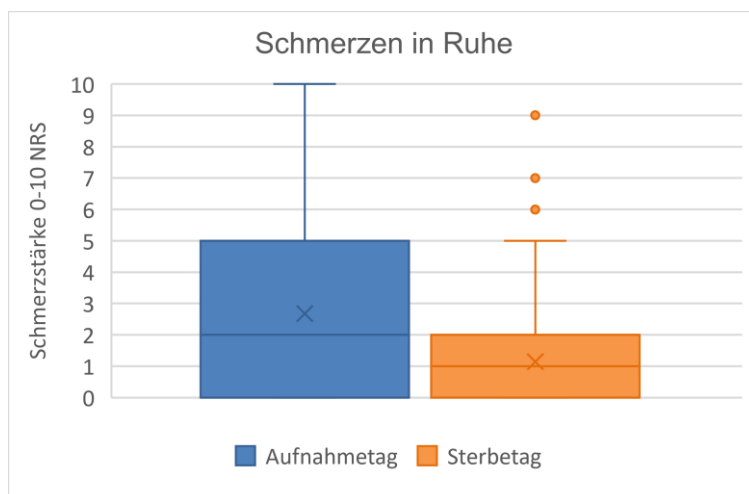


Abbildung 21 Schmerzstärke in Ruhe am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich

4.3.2 Allgemeine Analyse der Schmerzen bei Belastung

Bei dem Vergleich zwischen den Schmerzen bei Belastung vom Aufnahme- und Sterbetag zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten nach Durchführung des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben. Der p-Wert ist unter 0,001 und die r-Effektgröße bei 0,365. Dies bedeutet, dass hier die Schmerzen durch die palliativmedizinische Komplextherapie deutlich reduziert werden konnten. Der Mittelwert halbiert sich von 4,1 auf 1,7. Der Median sinkt von 4 (Range 10) auf 1 (Range 9) und auch hier verändert sich die Verteilung deutlich. Empfanden bei Aufnahme 25% der Patienten einen Schmerz von über 7, waren es am Sterbetag 2 Patienten (<1%). Grafisch ist dies in Abbildung 22 dargestellt.

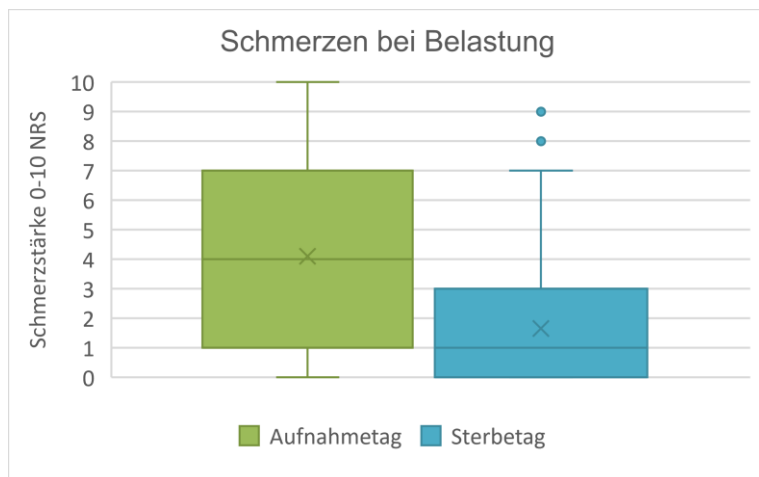


Abbildung 22 Schmerzstärke bei Belastung am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich

4.3.3 Analyse der Schmerzen in Bezug auf die Tumorerkrankungen und Metastasen

Im folgenden Abschnitt werden die Schmerzen im Vergleich zu den jeweiligen Tumorerkrankungen und dem Vorhandensein von Metastasen betrachtet, um die Schmerzen der Patienten analysieren zu können. Dies bildet die Grundlage für eine individuellere Schmerztherapie.

4.3.3.1 Analyse der Schmerzen in Ruhe am Aufnahmetag

Es wurden die Schmerzen in Ruhe bei Aufnahme in Abhängigkeit der Tumorerkrankung und den jeweiligen Metastasen verglichen. Die Patienten hatten durchschnittlich unabhängig von der Tumorerkrankung und dem Vorhandensein von Metastasen geringe Unterschiede bei den Schmerzen in Ruhe (s. Abbildung 23, 24 und 25). Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die durchschnittlich stärksten Schmerzen erlitten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Patienten mit Tumoren im zentralen Nervensystem am wenigsten.

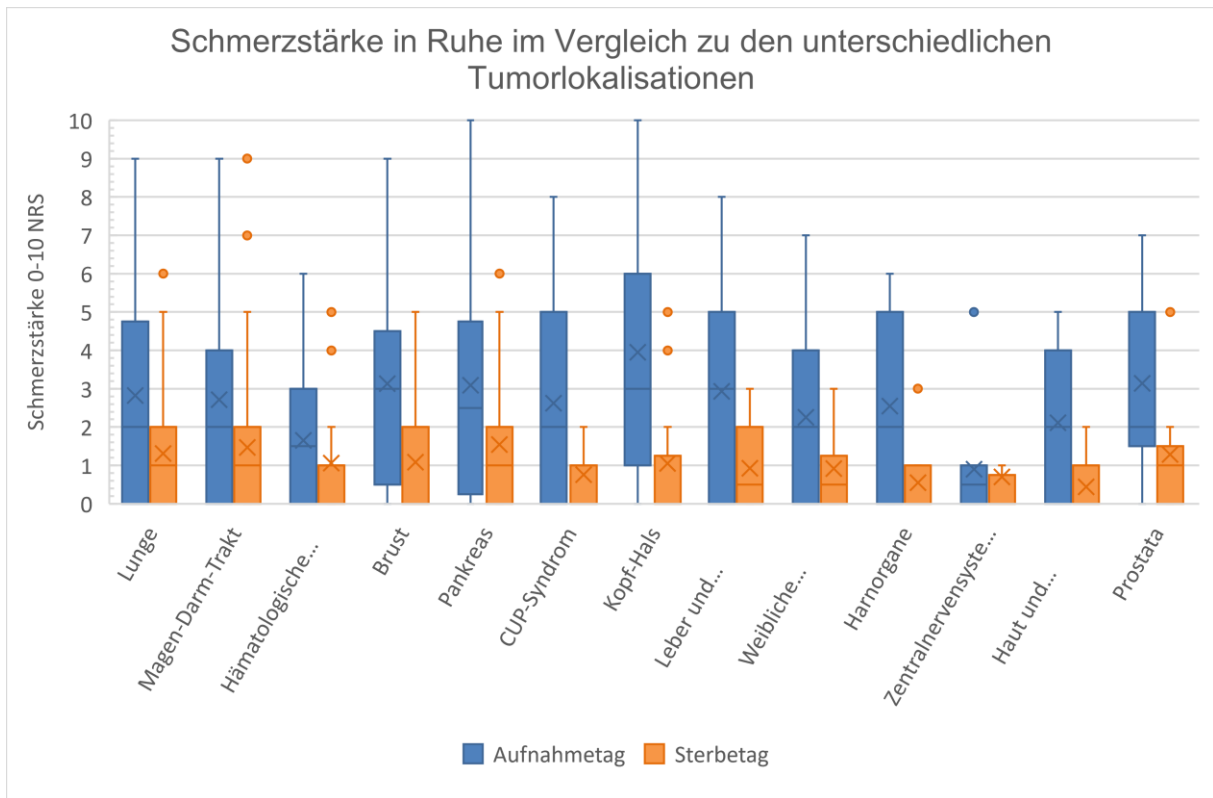


Abbildung 23 Vergleich der Schmerzstärke am Aufnahme- und Sterbetag in Bezug auf die Tumorerkrankungen

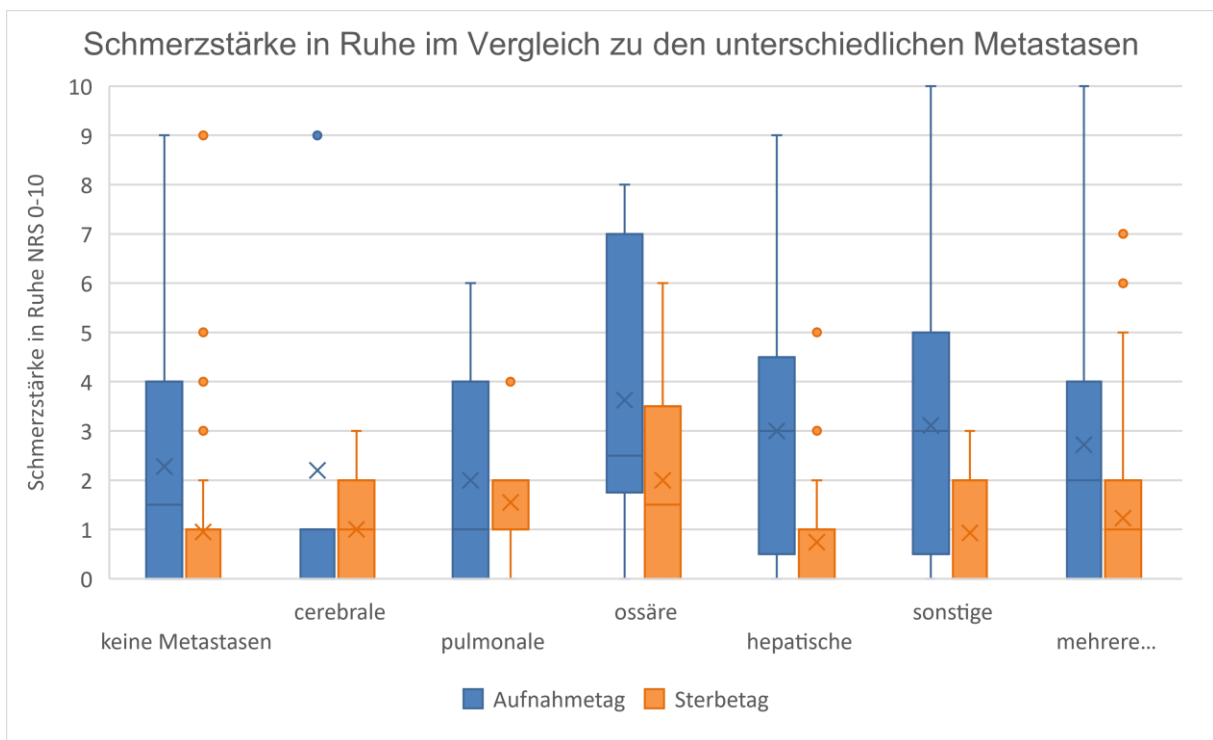


Abbildung 24 Vergleich der Schmerzstärke in Ruhe in Bezug auf die Metastasenlokalisation am Aufnahme- und Sterbetag

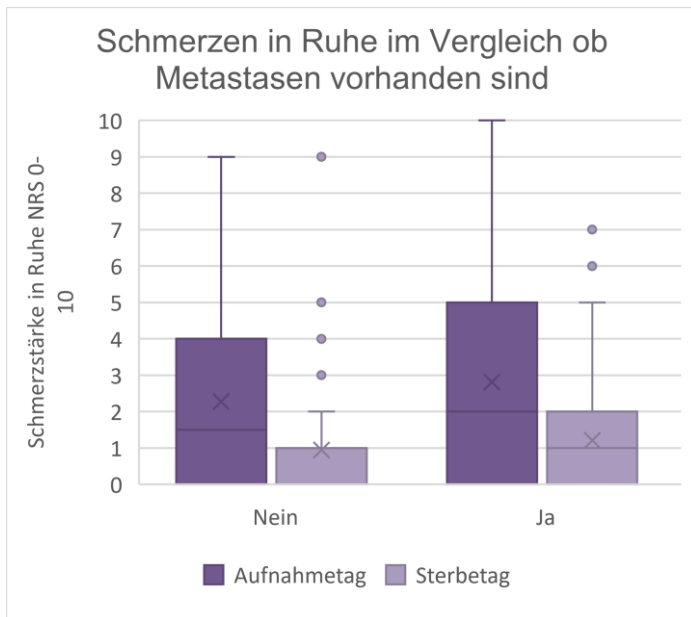


Abbildung 25 Vergleich der Schmerzstärke in Ruhe in Abhängigkeit ob Metastasen vorhanden sind

4.3.3.2 Analyse der Schmerzen in Ruhe am Sterbetag

Bei den Schmerzen in Ruhe am Sterbetag zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Schmerzen am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich (s. Abbildung 23 bis 25). Es ergab sich kein Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Tumorerkrankungen und deren Metastasierung.

4.3.3.3 Analyse der Schmerzen bei Belastung am Aufnahmetag

Bei Belastung fallen die Schmerzen der Patienten im Schnitt stärker aus, weshalb diese Werte für die angepasste Schmerzmitteltherapie ebenso betrachtet werden müssen wie die Schmerzen in Ruhe. Daher werden im Folgenden die Schmerzen bei Belastung am Aufnahmetag in Abhängigkeit der Tumorerkrankung und den jeweiligen Metastasen verglichen.

Auch hier hatten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren durchschnittlich die meisten Schmerzen (s. Abbildung 26). Es konnte im Vergleich der Tumorerkrankungen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es zeigte sich mit einem p-Wert von 0,0355 ein geringer signifikanter Unterschied, je nachdem, ob eine Metastasierung bestand (s. Abbildung 27 und 28). Somit litten Patienten mit Metastasen signifikant stärker unter Schmerzen bei Belastung als Patienten ohne Metastasen.

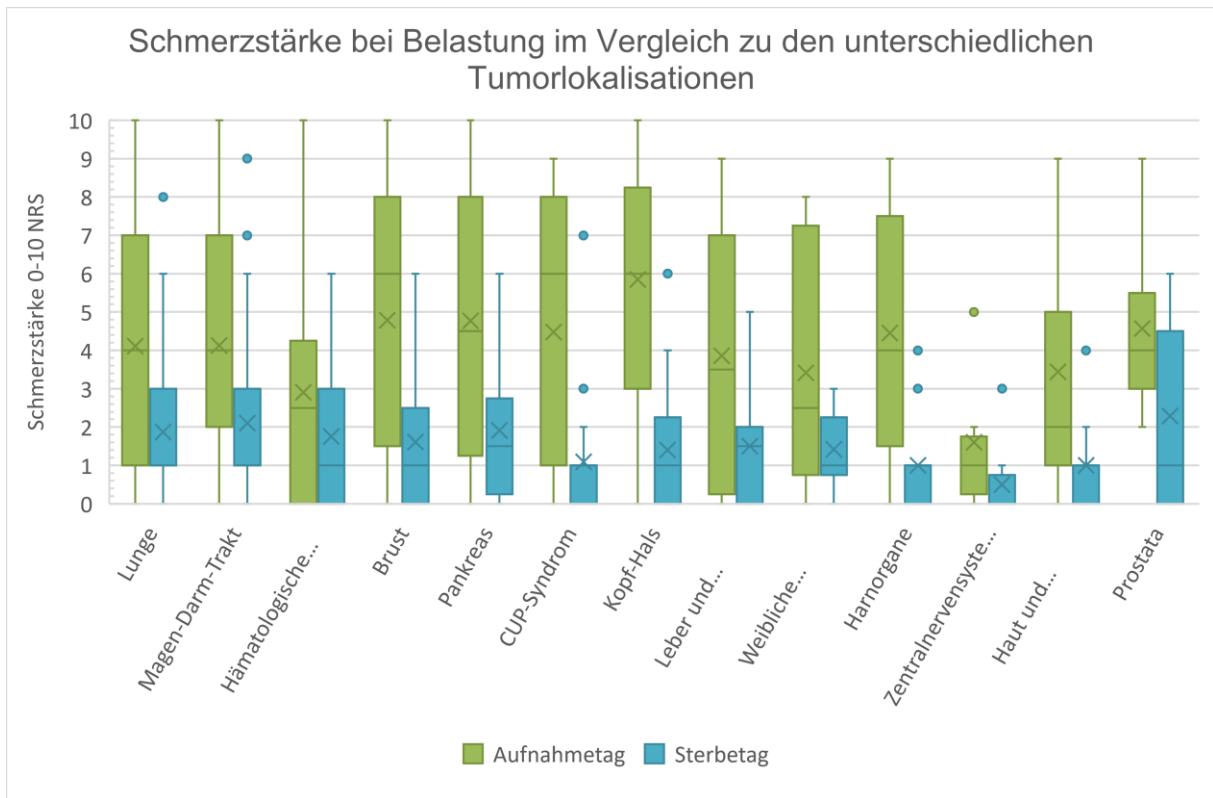


Abbildung 26 Schmerzstärke bei Belastung im Vergleich zu den unterschiedlichen Tumorlokalisationen am Aufnahme- und Sterbetag

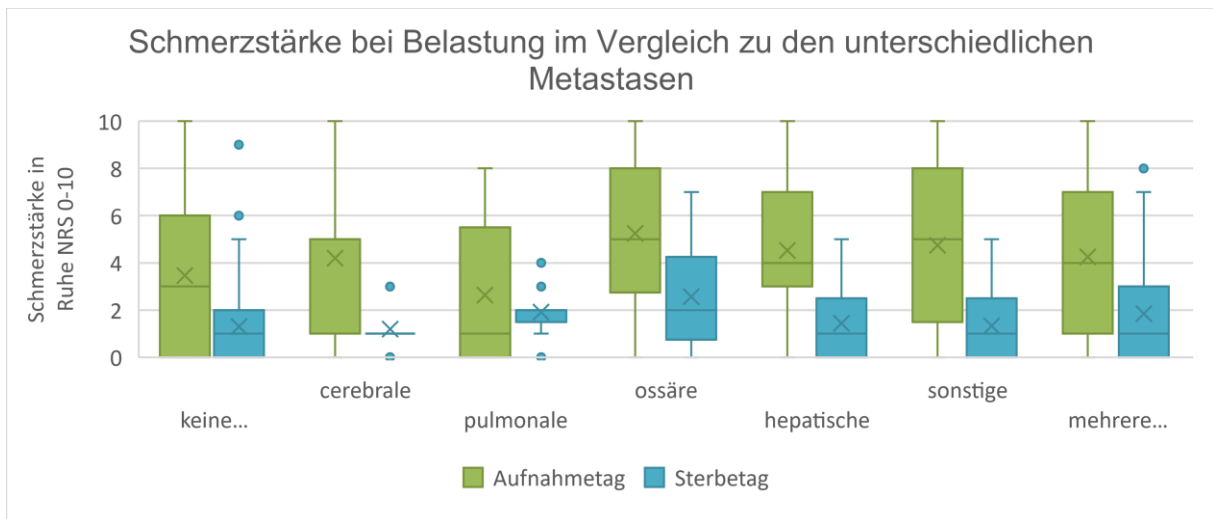


Abbildung 27 Vergleich der Schmerzstärke bei Belastung in Bezug auf die Metastasenlokalisation am Aufnahme- und Sterbetag

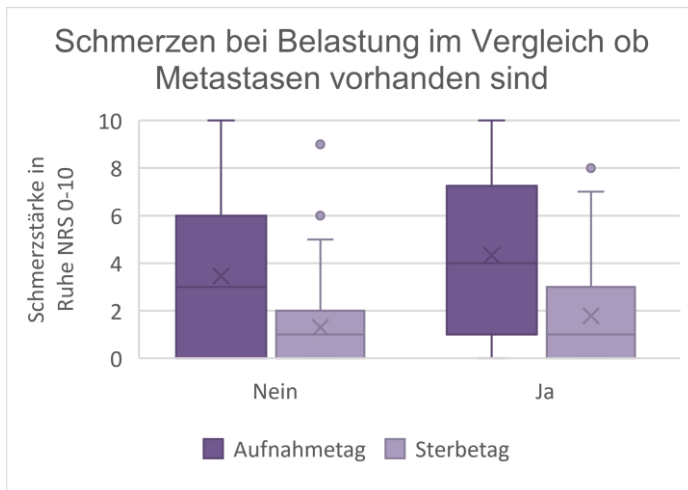


Abbildung 28 Vergleich der Schmerzstärke bei Belastung in Abhängigkeit, ob Metastasen vorhanden sind am Aufnahme- und Sterbetag

4.3.3.4 Analyse der Schmerzen bei Belastung am Sterbetag

Am Sterbetag zeigte sich ein leichter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorerkrankungen. Die durchschnittlich geringste Schmerzangabe machten hier Patienten mit einem ZNS-Tumor (s. Abbildung 26). Der Unterschied ist nicht signifikant. Es zeigte sich mit einem p-Wert von 0,0154 (r-Effektgröße= -0,123) ein geringer signifikanter Unterschied zwischen dem Vorhandensein von Metastasen oder keinen Metastasen (s. Abbildung 28). Dies bedeutet einen Unterschied zwischen nicht-metastasierten und metastasierten Tumoren für die Patienten in Bezug auf die Schmerzen bei Belastung: waren Metastasen vorhanden, war die Schmerzangabe signifikant erhöht.

4.3.4 Analyse der Opioiddosierung am Aufnahme- und Sterbetag

Wie in Abbildung 12 dargestellt, wurden die Opioiddosierungen vom Aufnahme- und Sterbetag miteinander verglichen. Der Mittelwert stieg von 117 auf 211 mg Morphin-oral-Äquivalent, der Median stieg von 67 mg (Range 1323) auf 126 mg (Range 2778). Nach Durchführung des Wilcoxon-Tests zeigt sich der Unterschied als signifikant (p-Wert <0,001 und r-Effektgröße= -0,752). Dies bedeutet, dass die Opioiddosierung im Mittel vom Aufnahme- zum Sterbetag deutlich stieg.

4.3.5 Analyse der Opioiddosierung in Bezug auf die Tumorerkrankungen und Metastasen

Nachdem der Zusammenhang der Tumorerkrankungen und Metastasierungen und der Schmerzen der Patienten betrachtet wurde, wird im Folgenden die Opioiddosierung der Patienten in der Studie analysiert.

4.3.5.1 Analyse der Opioiddosierung am Aufnahmetag und Sterbetag

Zunächst wurde analysiert, wie sich die Art der Tumorerkrankung und das Vorhandensein von Metastasen auf die Opioiddosierung auswirkt. Parallel zur Schmerzstärke, bei der die Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren durch starke Schmerzen hervorstachen, haben diese die durchschnittlich größten Opioiddosierungen in Morphin-oral-Äquivalent (s. Abbildung 29). Der Vergleich der einzelnen Tumorerkrankungen und der jeweiligen Opioiddosierung am Aufnahmetag zum Sterbetag zeigte einen signifikanten Unterschied von $p=0,0026$ im Kruskal-Wallis-Test (r -Effektgröße= $0,0484$). Auch das Vorhandensein von Metastasen ($p=0,0005$ im Wilcoxon-Test, r -Effektgröße= $-0,181$) und die jeweilige Metastasenlokalisierung ($p=0,0026$ im Kruskal-Wallis-Test, r -Effektgröße= $0,133$) zeigten einen signifikanten Unterschied. Hierbei ist in Abbildung 31 zu erkennen, dass im Gesamtkollektiv das Vorhandensein von Metastasen eine Verdoppelung der durchschnittlichen Opioidmenge verursacht. Zudem benötigten Patienten mit ossären Metastasen die durchschnittlich größte Opioidmenge (s. Abbildung 30).

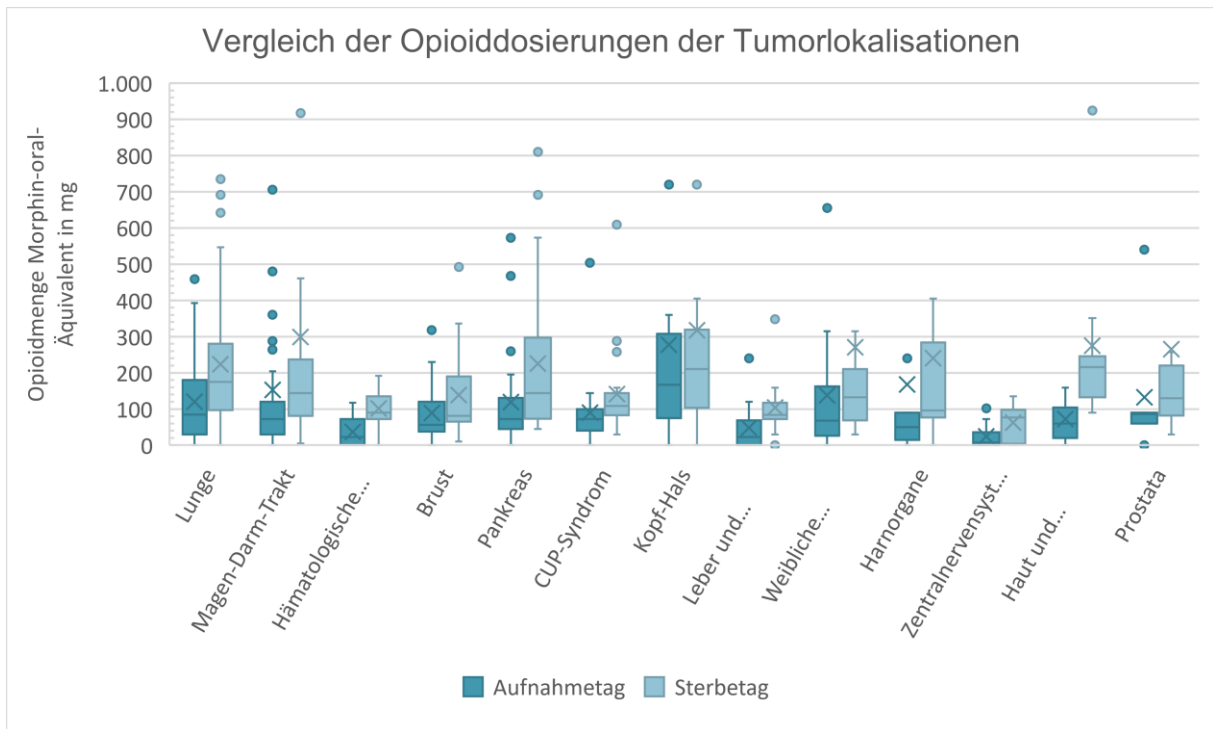


Abbildung 29 Opioiddosierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation am Aufnahme- und Sterbetag

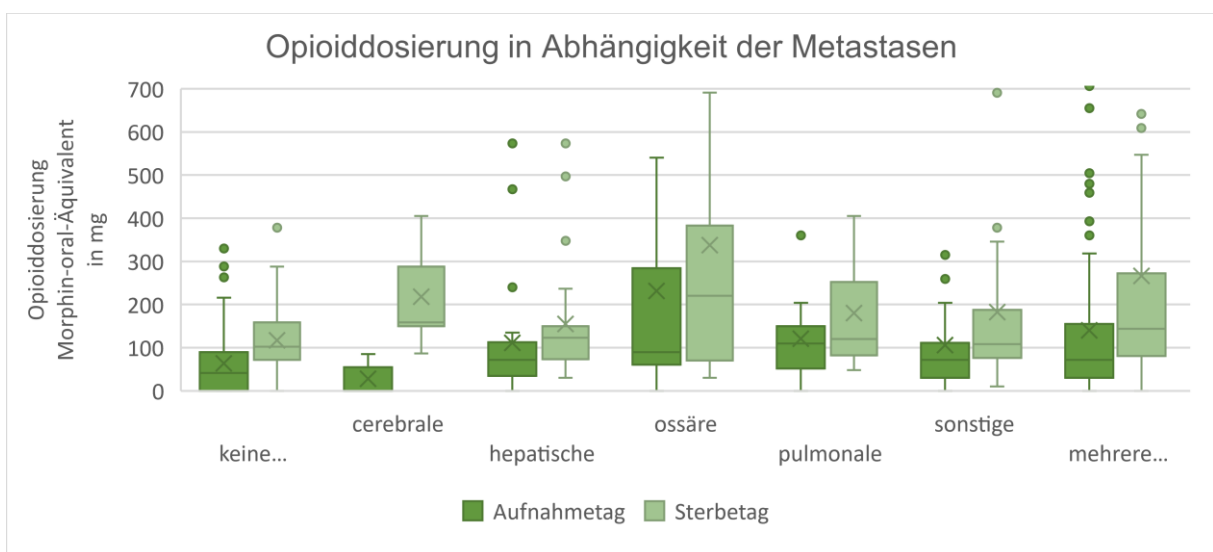


Abbildung 30 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation am Aufnahme- und Sterbetag

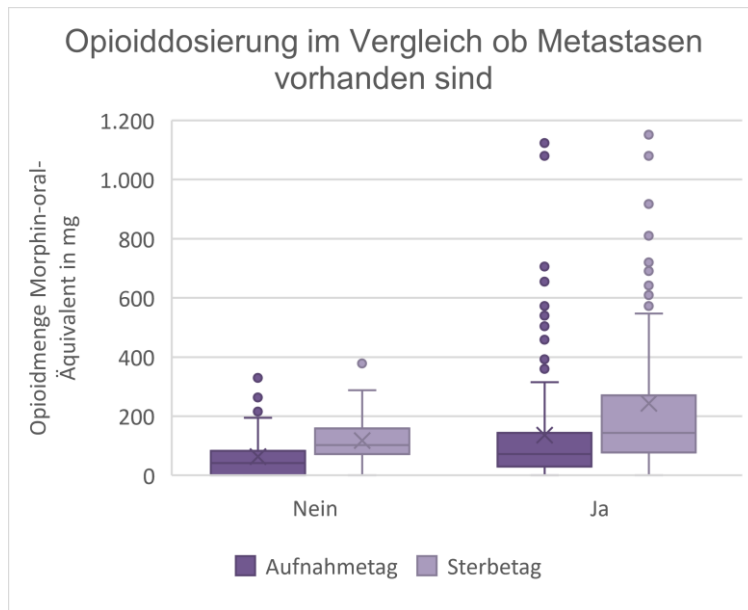


Abbildung 31 Opioiddosierung in Abhängigkeit, ob Metastasen vorhanden sind am Aufnahme- und Sterbetag

4.3.6 Opioiddosierung und Schmerzen am Aufnahme- und Sterbetag

Zur Betrachtung der Entwicklung des Schmerzes im Zusammenhang zur Opioidgabe über den Aufenthaltszeitraum werden im Folgenden die Veränderungen der gemessenen Werte je Patient untersucht.

Für diese Analyse wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Opioiddosierung und den jeweiligen Schmerzen am Aufnahmetag und Sterbetag bestand (s. Abbildung 32 bis 35). Am Aufnahmetag korrelierten die Schmerzen in Ruhe noch geringfügig mit der Gabe von Opioiden (Spearman Korrelation 0,2989, $p < 0,0001$). Auch bei Belastung war noch ein geringfügiger Zusammenhang zwischen der Schmerzstärke und der Gabe von Opioiden erkennbar (Spearman Korrelation 0,3463, $p < 0,0001$). Dieser Zusammenhang zeigte sich am Sterbetag als nicht mehr signifikant. In Ruhe zeigt sich eine Spearman Korrelation von 0,1866 und ein p-Wert von 0,0014 und bei Belastung eine Spearman Korrelation von 0,1979 und ein p-Wert von 0,0007.

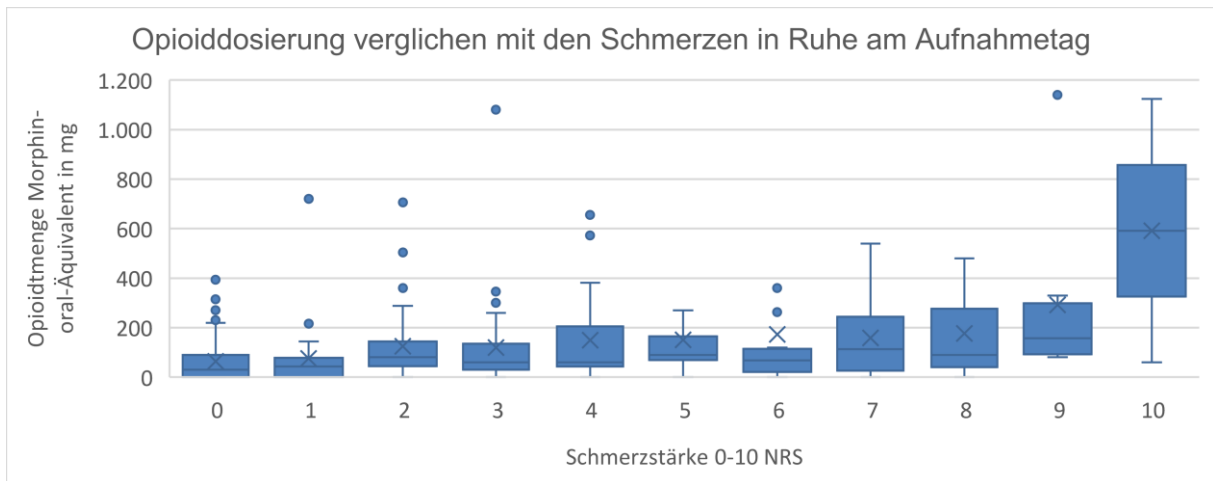


Abbildung 32 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Schmerzstärke in Ruhe am Aufnahmetag

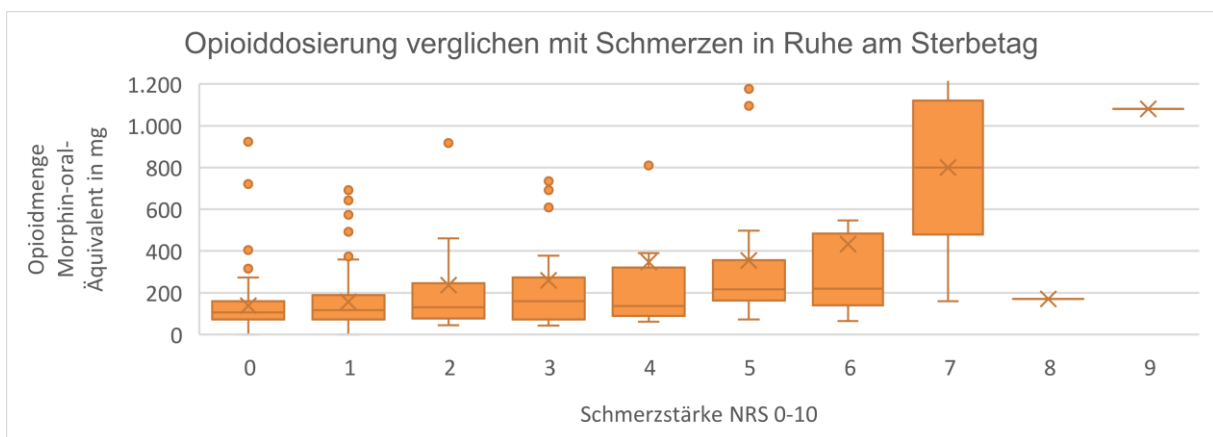


Abbildung 33 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Schmerzstärke in Ruhe am Sterbetag

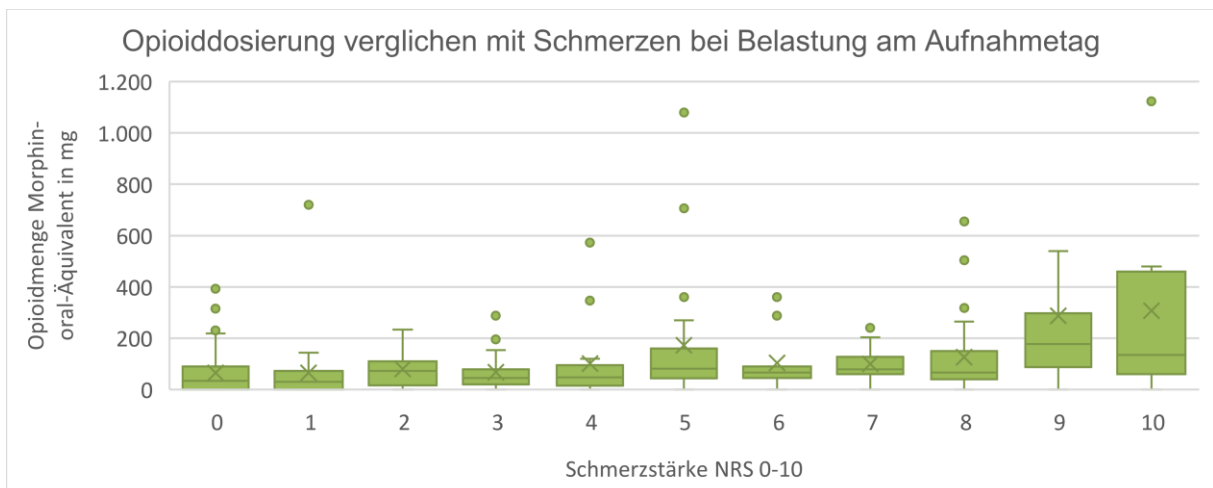


Abbildung 34 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Schmerzstärke bei Belastung am Aufnahmetag

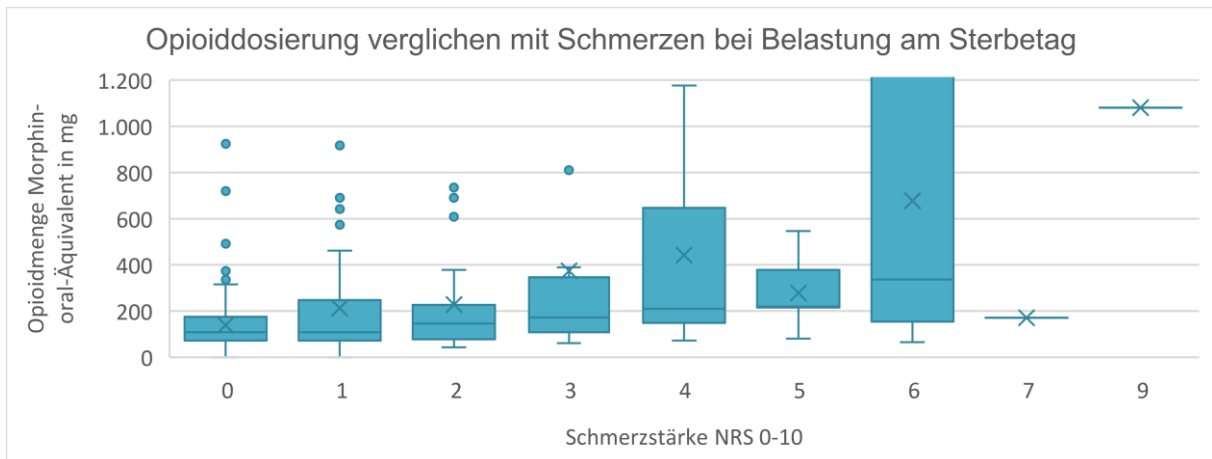


Abbildung 35 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Schmerzstärke bei Belastung am Sterbetag

Zusätzlich zu den o.g. Berechnungen erfolgte eine Betrachtung, inwieweit sich die Schmerzstärke und Opioiddosierung zueinander veränderten. Hierbei wurden drei Merkmale gemessen. Reduzierte sich die Schmerzstärke bzw. Opioiddosierung, ist diese gestiegen oder blieb sie konstant. Hierbei wurden kleine Veränderungen der Schmerzstärke von 1 auf der NRS und Opioiddosierungen von 5 mg miteingeschlossen. Die unten folgenden Grafiken (Abbildung 36-38) zeigen, bei wie vielen Patienten eine Veränderung der Schmerzstärke sowie eine Änderung der Opioiddosierung stattfand. Hierbei ist in Abbildung 36 zunächst eine übersichtliche Darstellung der Anzahl der Patienten in Abhängigkeit der jeweiligen Veränderungen zu sehen. In den weiteren zwei Grafiken (Abbildung 37-38) sind die Werte für Schmerzen in Ruhe und bei Belastung getrennt dargestellt. Des Weiteren erfolgte eine Bewertung der jeweiligen Veränderungen, dargestellt in den Farben Grün, Orange, Rot und Blau. Als Grün ist hierbei das wünschenswerte Ergebnis dargestellt, dass die Schmerzstärke reduziert wird, unabhängig von der jeweiligen Opioiddosierung (konstant, reduziert, gestiegen). Dieses Ergebnis konnte in Ruhe bei 158 Patienten festgestellt werden, bei Belastung bei 188 Patienten. In Rot wurden die Fälle dargestellt, bei denen die Schmerzen anstiegen und zugleich die Opiode reduziert oder konstant gehalten wurden. Hiervon waren lediglich 13 bzw. 15 Patienten betroffen. Orange sind jene Ergebnisse, die konstante bzw. gestiegene Schmerzen anzeigten und eine Anpassung der Opioidtherapie erfolgte. Bei den blau dargestellten Balken in Abbildung 37 und 38 wurde keine Veränderung der Schmerzen und der Schmerztherapie mittels Opiode gemessen.

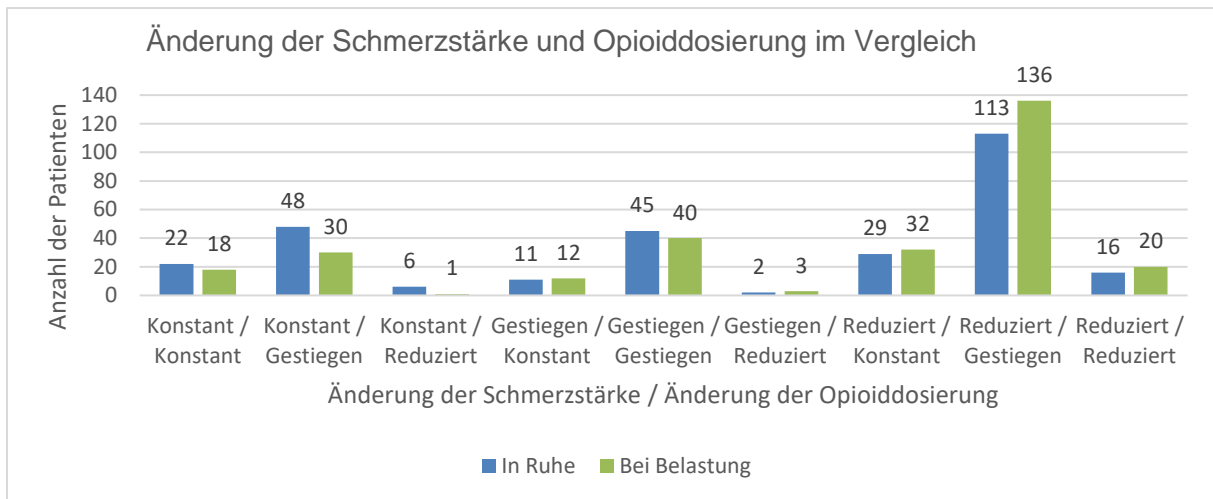


Abbildung 36 Änderung der Schmerzstärke und Opioiddosierung im Vergleich in Ruhe und bei Belastung

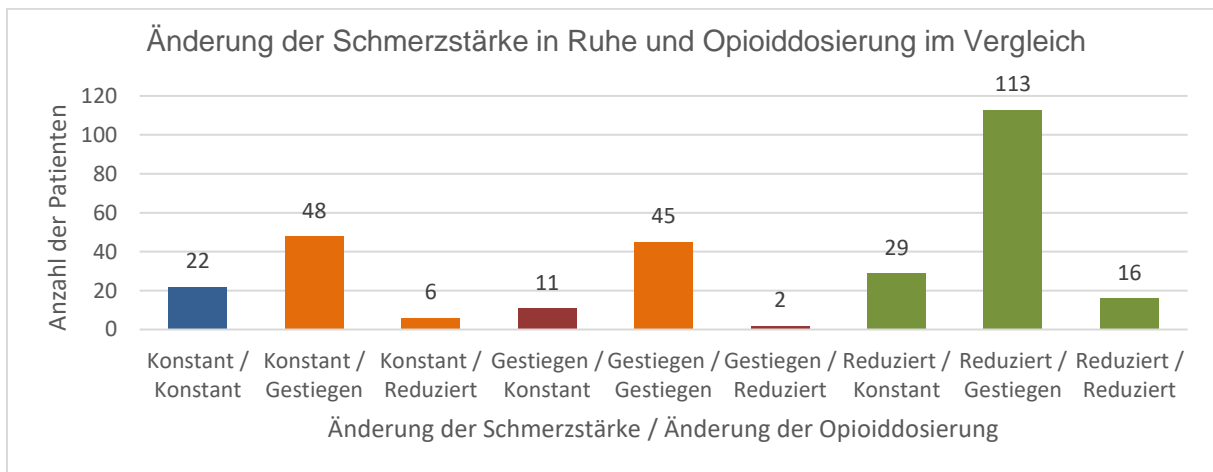


Abbildung 37 Änderung der Schmerzstärke in Ruhe und Opioiddosierung mit jeweiliger Wertung (s. Text)

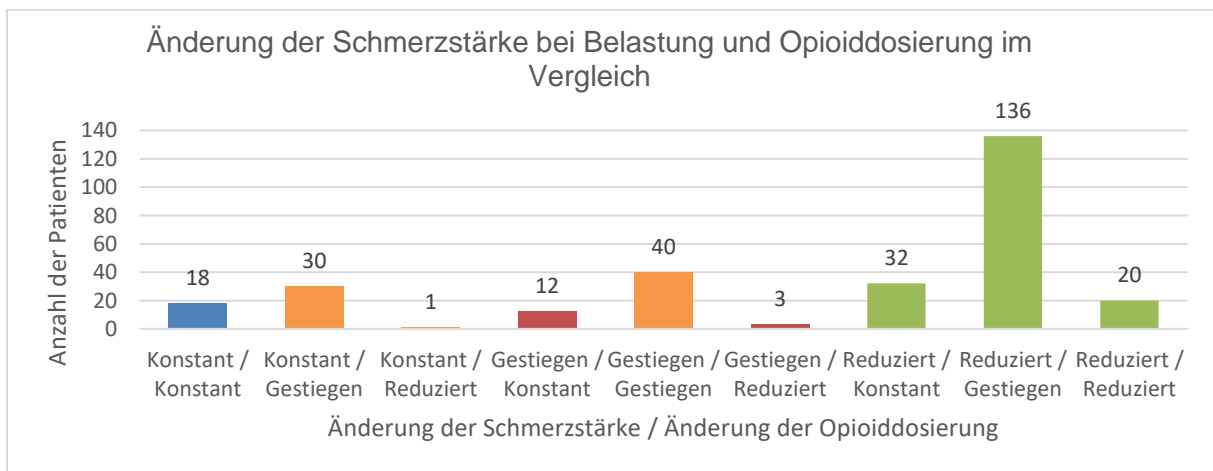


Abbildung 38 Änderung der Schmerzstärke bei Belastung und Opioiddosierung mit jeweiliger Wertung (s. Text)

4.4 Weitere Analysen

Weitere wichtige Aspekte in der Studie waren unter anderem die Darreichungsform und die Anzahl der Medikamente, die in der palliativmedizinischen Behandlung eine wichtige Rolle spielen.

4.4.1 Vergleich der Darreichungsformen vom Aufnahme- und Sterbetag

Nach den Leitlinien der palliativmedizinischen Schmerztherapie sollte die orale Medikamentengabe nach Möglichkeit reduziert werden, da diese bei sterbenden Patienten häufiger zu Problemen führt. Daher wurde in der Studie die Darreichungsform analysiert.

Ein Vergleich der Darreichungsformen wie Perfusoren, i.v./s.c., transdermal oder oral zeigten einen signifikanten Unterschied der Variablen vom Aufnahme- und Sterbetag. Die Messung erfolgte mittels Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben. Dies zeigt, dass während des Aufenthaltes auf der Palliativstation ein signifikanter Wechsel und Umstieg auf eine kontinuierliche Opioidtherapie mit einem Perfusor erfolgte (p-Wert <0,0001, r-Effektgröße=0,531). Die Anzahl der Patienten mit Perfusor hat sich mehr als verdoppelt. Die Abbildung 39 zeigt, dass deutlich weniger Patienten kein Opioid am Ende des Lebens erhalten haben. Die Anzahl der Patienten sank um 84%.

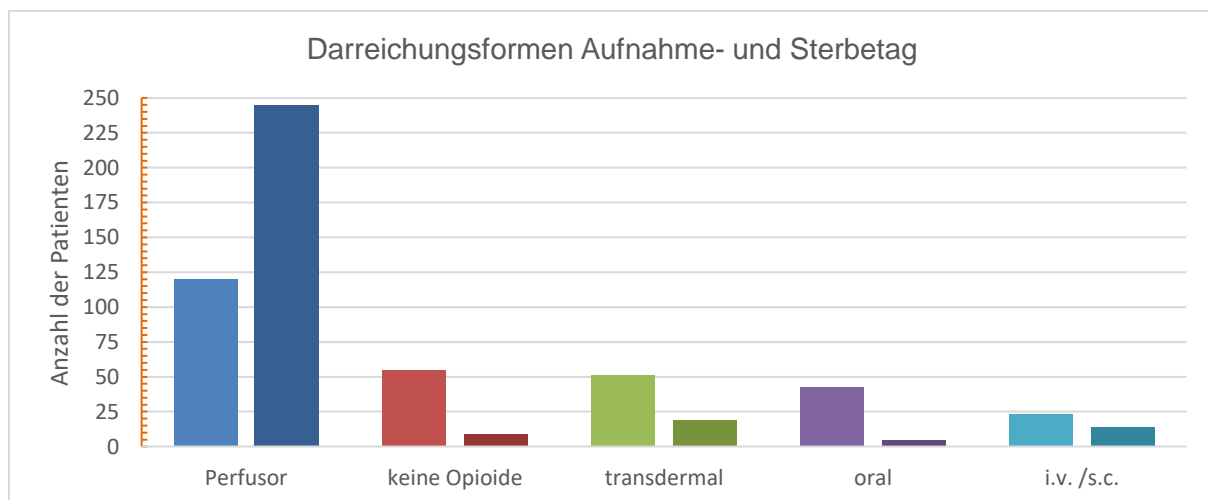


Abbildung 39 Darreichungsformen im Vergleich vom Aufnahme- und Sterbetag

4.4.2 Vergleich der Anzahl der Medikamente am Aufnahme- und Sterbetag

Die Anzahl der Medikamente zeigte einen signifikanten Unterschied im Vergleich vom Aufnahme- zum Sterbetag. Der Median sank von 8 (Range 20) auf 5 (Range 18)

Medikamente (Abbildung 40). Dies ist signifikant, der p-Wert liegt bei unter 0,0001 nach Berechnung mittels Wilcoxon-Tests (r-Effektgröße=0,421).

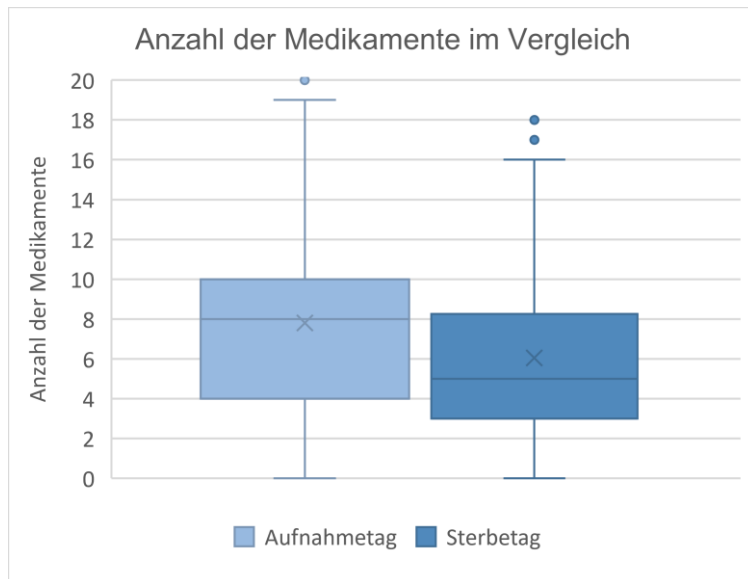


Abbildung 40 Anzahl der Medikamente im Vergleich vom Aufnahme- und Sterbetag

5 Diskussion

In den folgenden Abschnitten werden die o.g. Ergebnisse interpretiert und analysiert. Die verwendeten Materialien und Methoden werden diskutiert und es erfolgt eine kritische Bewertung der erzielten Ergebnisse. Dazu werden die Ergebnisse mit aktuellen Studiendaten verglichen und eingeordnet. Abschließend wird ein Ausblick für zukünftige Studien und Forschungsarbeiten gegeben.

5.1 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Dies ermöglicht eine Betrachtung der Daten ohne eine Beeinflussung der Therapie. Es konnten die Ein- und Ausschlusskriterien umgesetzt werden, da zum Beispiel nur die verstorbenen Patienten betrachtet wurden.

Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, wurden Patienten ohne Tumorerkrankung aus der Studie ausgeschlossen. Diese Patienten benötigen zwar ebenfalls am Ende ihres Lebens Opioide zur Symptomkontrolle, weisen jedoch eine große Vielfalt der Erkrankungen auf, sodass dies die Vergleichbarkeit erschwert. Des Weiteren ist die Zielsetzung dieser Studie explizit die Untersuchung der beschriebenen schmerzmedizinischen Unterversorgung onkologischer Patienten (56). Zudem erfolgte

der Ausschluss von Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom. Diese Personen leiden langfristig an ihren Symptomen und sind meist durch spezialisierte Ärzte und Ambulanzen mit diversen Opioiden und weiteren Analgetika versorgt (53).

Es erfolgte eine Sortierung der Tumorerkrankungen in verschiedene Gruppen anhand ihrer Lokalisation. Hierfür bot sich die Einteilung nach ICD-10 an. Im deutschen Krebsregister wird ebenfalls eine Einteilung nach Lokalisation vorgenommen (64). Hierbei sind über 30 Gruppen benannt, welche für diese Arbeit zu viele gewesen wären. Zum einen hätte eine große Gruppenanzahl für eine geringere Übersichtlichkeit gesorgt, zum anderen wäre die Stichprobengröße einiger Gruppen in dieser Studie zu gering gewesen. Deshalb erfolgte eine Zusammenfassung der Gruppen insbesondere auf Basis der räumlichen Lokalisation bzw. thematischer Zusammengehörigkeit. So wurden in dieser Studie z.B. Tumore des Ösophagus, Magens oder Darms zum Magen-Darm-Trakt gezählt. Ein weiteres Beispiel sind die 5 bzw. 6 Patienten mit Nierenkarzinom und Tumoren der ableitenden Harnwege. Diese wurden zur Gruppe Harnorgane zusammengefasst. Patienten mit Schilddrüsenkarzinom oder Augenkarcinom wurden zur Gruppe der Kopf-Hals-Tumore mitgezählt. Mesotheliom und Weichteilgewebstumore wurden zur Gruppe von Haut- und Weichteilgewebstumoren gezählt. Diese Zusammenfassung von Tumorarten in Gruppen nach Lokalisation muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Bei der Umrechnung der Opioiddosen in ein gültiges Äquivalent gab es Herausforderungen mit den verschiedenen Umrechnungstabellen. Eine Umrechnung auf orales Morphin wird standardmäßig verwendet (54; 61; 62; 65). Teilweise erfolgt die Umrechnung auf intramuskuläres Morphin (66). Weder in der Literatur noch in den Herstellerangaben der Pharmaindustrie gab es allgemeingültige offizielle Umrechnungstabellen. Besonders bei der Umrechnung von Hydromorphon gab es große Unterschiede. Faktoren zwischen 5-8 fanden sich bei der Umrechnung auf Morphin-Oral-Äquivalent (67; 68; 69; 70). Häufig fehlten die gängigsten Medikamente in den Tabellen.

Die Umrechnungstabelle der Universitätsmedizin Göttingen war am übersichtlichsten (58). Sie enthielt alle gängigen Opiode und der Faktor zwischen Hydromorphon oral und Morphin oral war 1:7,5, welcher in der Literatur am häufigsten verwendet wurde (68; 71). Aus diesem Grund wurde diese Tabelle für die vorliegende Arbeit gewählt

(Abbildung 4). Beim Vergleich dieser Studien mit anderen Studien muss dieser Faktor berücksichtigt werden.

Auf der Palliativstation in Greifswald wird die Numerische Rating Skala zur Erfassung der Schmerzstärke genutzt. Diese hat den Vorteil gegenüber der Visuellen Analogskala (VAS), dass sie eine gute Empfindlichkeit besitzt und ihre Daten statistisch analysiert werden können (72; 73). Bei o.g. Skalen handelt es sich um eindimensionale Skalen. Für eine optimale Erfassung des komplexen und vor allem subjektiven Symptoms Schmerz sollte eine mehrdimensionale Erfassung erfolgen (74). Bei kognitiven Einschränkungen, Demenz oder Delir wurden alternative Skalen, wie z.B. die BISAD oder BESD verwendet. Generell ist bei der Verwendung solcher Skalen zu beachten, dass es hier zu Schwankungen der Ergebnisse kommen kann, je nachdem welche Person die Skala nutzt, wie die kognitive Situation des Patienten ist oder ob weitere beeinflussende Faktoren eine Rolle spielen (74). Diese sind bei dieser retrospektiven Studie nicht mehr nachzuvollziehen. Der Einfluss wird eher als gering angenommen, sodass davon ausgegangen wird, dass sich die Unterschiede über die Anzahl der Patienten ausgleichen und die erfassten Tendenzen mit dieser Unsicherheit richtig gemessen wurden.

5.2 Ergebnisse und Vergleiche

5.2.1 Allgemeine Daten

In der Auswertung der Studie zeigt sich, dass Patienten im Alter von 32 bis 91 Jahren auf der Palliativstation verstorben sind. Das Durchschnittsalter betrug 68,5 Jahre. Damit liegt das Sterbealter knapp unter dem 2013 gemessenen Durchschnitt von Tumorerkrankten (75; 76). Ein wesentlicher Faktor hieran ist, dass Tumorerkrankte im höheren Alter sich eher im Pflegeheim befinden und dort versterben (77).

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 7,4 Tage. Insgesamt waren 16% der verstorbenen Patienten unter 24h auf der Palliativstation. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten im deutlich reduzierten Allgemeinzustand von anderen Stationen auf die Palliativstation verlegt wurden, um dort eine palliativmedizinische Behandlung am Lebensende zu erhalten. Eine kurze Aufenthaltsdauer hat den Effekt, dass die Schmerzen und die Opioiddosierung auf der Palliativstation nicht mehr richtig eingestellt werden kann, weshalb diese Patienten die Ergebnisse dahingehend

beeinflussen könnten, dass höhere Schmerzwerte am Lebensende gemessen werden als bei Patienten, die länger auf der Station behandelt wurden. Da trotzdem Anpassungen der Opioiddosierung und eine Änderung des Schmerzes in dieser Zeit möglich waren, wurden diese Patienten in der Studie nicht ausgeschlossen.

Bei dem Patientenkollektiv zeigte sich eine nahezu vergleichbare Geschlechterverteilung wie in der Bundesrepublik Deutschland (78). Der Anteil der Frauen war mit 43% etwas geringer vertreten.

5.2.2 Tumorlokalisationen, Zweittumore und Metastasen

Die Verteilung der Tumorerkrankungen wurde mit den Daten des deutschen Krebsregisters verglichen. Die Häufigkeitsverteilung stimmte mit der dieser Forschungsarbeit überwiegend überein. Lediglich das Prostatakarzinom war mit 2,4% deutlich unterrepräsentiert (78; 79). Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 9 dargestellt. Hier wurde zusätzlich eine Aufgliederung der jeweiligen Tumore in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt. Die Männer in dieser Studie litten am häufigsten an Lungenkarzinomen, anstatt am Prostatakarzinom, wie es in den Daten des Krebsregisters gezeigt wird (79). Dieser Unterschied begründet sich am ehesten darauf, dass an der Universitätsmedizin Greifswald die Patienten mit Prostatakarzinom selbst im palliativen Stadium auf der Urologischen Station betreut werden und dort versterben. Dennoch sorgt dieser Sonderfall für eine leichte Verschiebung der Daten im Vergleich.

Bei den Frauen zeigt sich eine annähernde Verteilung wie bei den Daten des Krebsregisters. Das Mammakarzinom ist am häufigsten, gefolgt von Tumoren des Magen-Darm-Traktes und dem Lungenkarzinom (Abbildung 9).

Problematisch war die Einteilung bei Zweittumoren. In dieser Studie litten 11,6% der Patienten an einem Zweittumor. Murphy et al. fanden heraus, dass 2009-2013 18,4% der registrierten Tumorneuerkrankungen Zweit- (bzw. Dritt-)tumoren waren (80). Die Einteilung dieser Patienten erfolgte jeweils nach dem Tumor, welcher mutmaßlich die aktuellen Beschwerden auslöste. Somit kam es zustande, dass bei Erkrankungen des hämatologischen Systems Metastasen festgestellt wurden.

74% der Patienten in der Studie wiesen Metastasen auf. Laut WHO seien bei 90% der Tumorerkrankungen die Metastasen die Todesursache (81). Zu den häufigsten Lokalisationen zählen die Leber-, Lungen- und Knochenmetastasen. Letztere spielen

eine wichtige Rolle in dieser Studie, da sie eine Hauptursache für Schmerzen, Morbidität und Mortalität sind (81; 82).

5.2.3 Schmerzen und Opioiddosierungen auf der Palliativstation

Ein Kernziel der Arbeit war es, herauszufinden welche Schmerzstärken in Ruhe und bei Belastung bestehen und welche Dosierungen von Schmerzmitteln bei welchen tumorbasierten Schmerzen zur geeigneten Linderung der Schmerzen eingesetzt werden können.

Wie eingangs beschrieben, liegt das Ziel bei NRS $\leq 3/10$ in Ruhe und $\leq 5/10$ bei Belastung (42). Die Patienten der Studie hatten Werte am Sterbetag von im Durchschnitt 1,1/10 NRS in Ruhe und 1,7/10 bei Belastung (Abbildung 11). Diese zunächst niedrig erscheinenden Werte lassen sich durch verschiedene Tatsachen begründen. Viele Patienten waren vor ihrer Aufnahme palliativmedizinisch gut eingestellt (83). Dies zeigen die Werte vom Aufnahmetag. Hier lag der durchschnittliche Schmerz bei 2,7 in Ruhe und 4,1 bei Belastung (Abbildung 11). Somit waren beide Werte im Schnitt unterhalb der Vorgegebenen 3 und 5. In Zahlen waren dies 195 (66,8%) Patienten, die in Ruhe einen Schmerz von maximal 3 hatten und bei Belastung 186 (63,7%) der Patienten mit einem maximalen Schmerz von 5. Ein Großteil der Patienten auf der Palliativstation wurde bereits über die SAPV (Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung) betreut. Dadurch gelangten sie meist schmerzarm und mit optimierter Schmerzmedikation ins Krankenhaus.

Im Vergleich zur kanadischen Studie, in der 70% der Patienten am Ende des Lebens unter mäßigen bis starken Schmerzen leiden (31), zeigte sich bei dieser Studie ein anderes Bild. Am Sterbetag erreichten 91% das Schmerzziel von $\leq 3/10$ (NRS) in Ruhe und fast 95% von $\leq 5/10$ bei Belastung.

Ein weiterer Grund für die niedrige Schmerzstärke ist die Aufenthaltsdauer der Patienten der Palliativstation und die damit verbundene Therapie. Im Schnitt befanden sich die Patienten 7 Tage auf der Station, bevor sie verstarben (Abbildung 7). In dieser Zeit wurden durch die palliativmedizinische Komplexbehandlung (5) die Symptome so weit gelindert, dass die Patienten durch geringere Schmerzen davon profitierten. Ein Beleg für die gut funktionierende Schmerztherapie auf der Palliativstation Greifswald sind die meist sinkenden Schmerzstärken während des Aufenthalts auf der Palliativstation, wie in Abschnitt 4.3.6 erläutert wurde. Bei 158 Patienten (54,1%)

konnten die Schmerzen in Ruhe im Laufe des Aufenthaltes noch weiter reduziert werden (Abbildung 37). Bei Belastung konnten die Schmerzen von 188 Patienten reduziert werden, was ca. 64% entspricht (Abbildung 38). Bei wenigen Patienten (N=2 bzw. 3, 0,7% bzw. 1,0%) sind die Schmerzen gestiegen, wobei gleichzeitig die Opioiddosierung verringert wurde. Ein solches Ergebnis sollte bei einer guten palliativen Versorgung vermieden werden. Hierbei ist zu bedenken, dass kein zeitlicher Verlauf der Opioid- und Schmerzwerte erfasst wurde. Daher ist unklar, ob erst am Sterbetag die Schmerzen stärker anstiegen. Es ist somit möglich, dass z.B. auf Wunsch des Patienten eine Reduktion der Medikation erfolgte, um unerwünschte Nebenwirkungen wie Müdigkeit zu reduzieren. Vergleichbares zeigt sich bei den Patienten, die zu den blauen Balken gezählt werden. So hatten in Ruhe 22 Patienten (7,5%) und bei Belastung 18 Patienten (6,2%) die gleichen Schmerz- und Opioidwerte vom Aufnahme- zum Sterbetag. Dies lässt zunächst vermuten, dass keine Anpassung der Therapie erfolgte. Unklar ist, ob es nicht zwischen Aufnahme- und Sterbetag zu Schwankungen kam und eine Anpassung erfolgte. Zudem könnte parallel eine Anpassung der Nicht-Opioide erfolgt sein, welches in o.g. Grafik nicht mit einbezogen wurde. Die Dauer des Aufenthaltes auf der Palliativstation könnte hierbei eine wichtige Rolle spielen. Somit ergibt sich deutliches Potential für weitere umfangreichere Studien.

Ein weiterer Hinweis auf eine gut funktionierende Schmerztherapie ist die Tatsache, dass die Anzahl der Patienten, die keine Schmerzen (NRS 0 von 10) hatten vom Aufnahme- zum Sterbetag von 32% auf 48% in Ruhe und bei Belastung von 23% auf 34% stieg (Abbildung 11).

Als weiterer Grund für diese deutlich messbaren Schmerzreduktionen kann ein gutes Qualitätsmanagement angenommen werden. Dies kann dazu beitragen, dass die Patienten möglichst symptomarm sind. Die TÜV-Zertifizierung am Uniklinikum Greifswald und konsequente Konzepte, wie beispielsweise das minimale Dokumentationssystem (MIDOS) und der medikamentöse Palliativplan sorgen dafür, dass die Symptome frühzeitig erkannt und zeitnah gelindert werden können (42; 84). Ein weiteres wichtiges Kriterium sind gut ausgebildete Ärzte mit Zusatzweiterbildungen und Pflegefachkräfte im Bereich der Palliativmedizin (56).

Die Opioiddosierungen am Ende des Lebens sind deutlich höher als erwartet. Es überrascht, dass bisher geltende Standarddosierungen deutlich überschritten werden

(85; 86). Eine Dosierung von über 120 mg Morphin-Oral-Äquivalent pro Tag gelten laut einigen Studien als viel (65; 69). In einer Studie von Lombard und Oliver (87) erhielten die Patienten beispielsweise durchschnittlich 60 mg Morphin-Oral-Äquivalent pro Tag.

Die Diskrepanz zwischen vergangenen Maximalwerten und dieser Studie entspricht u.a. der Aussage des DSL-Präsidenten im Ärzteblatt, dass die onkologischen Patienten bisher schmerzmedizinisch deutlich unterversorgt waren (28; 55). Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass bei ausreichender Opioiddosierung Schmerzstärken (NRS) weit unter den vorgegebenen Grenzwerten erzielt werden können. In diesem Zusammenhang zeigte bereits die S3-Leitlinie Palliativmedizin, dass sich kaum eine Studie mit den Dosierungen beschäftigt hat (28). Es gibt zwar Richtwerte für die Dosierung bei Dyspnoe (28; 88), jedoch nicht für die Behandlung von Schmerzen. Dies könnte palliativmedizinisch unerfahrene Ärzte verunsichern, sodass diese in der Entscheidung über die Dosierung der Opiode zur optimalen Schmerzeinstellung evtl. zu vorsichtig agieren.

Die Opioiddosierungen unterschieden sich besonders stark nach der Lokalisation des Tumors (Abbildung 29). Patienten mit metastasierten Kopf-Hals-Tumoren benötigten durchschnittlich fast 5-mal mehr Opiode zur Symptomlinderung als Patienten mit ZNS-Tumoren. Einige der ZNS-Tumor-Patienten benötigten gar keine Opiode zur Symptomeinstellung. Dies zeigen die Forschungsergebnisse deutlich. Mit 62 mg Morphin-Oral-Äquivalent benötigten die Patienten dieser Gruppe durchschnittlich am wenigsten. Kopf-Hals-Tumoren verursachen häufiger Schmerzen. In Abbildung 23 ist zu erkennen, dass Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren durchschnittlich einen Schmerz von 4 in Ruhe und 6 bei Belastung angegeben haben. ZNS-Tumor Patienten haben Schmerzen von durchschnittlich 1 in Ruhe und 1,5 bei Belastung am Aufnahmetag. Dadurch erklären sich benötigte Dosierungen von über 300 mg Morphin-Oral-Äquivalent bei Kopf-Hals-Tumor Patienten.

Auch das Vorliegen einer Metastasierung hat sich im Gesamtkollektiv als ausschlaggebend für den Opioidverbrauch gezeigt. Mit dem Vorhandensein von Metastasen hat sich der Opioidbedarf mehr als verdoppelt (Abbildung 31). Hierbei ist zu beachten, dass bei 75% der Patienten in der Studie eine Metastasierung vorlag. In den einzelnen Tumorguppen konnte keine signifikante Steigerung festgestellt werden. Dennoch zeigten Patienten mit Metastasierung bei Belastung einen signifikanten Unterschied bei den Schmerzen. Diese Beobachtung könnte erklären, weshalb

Patienten mit einem Prostatakarzinom, welches im Endstadium fast immer metastasiert, solch hohe Opioiddosen erhielten. Auch die Lokalisation der Metastasen sorgt für große Unterschiede in den Dosierungen. Wie sich in der Literatur zeigt, verursachen ossäre Metastasen stärkste Schmerzen, die häufig schwierig zu kontrollieren sind (89). Dies kann ein Grund für die starken Schmerzen beim Prostatakarzinom sein, da dieses überwiegend ossär metastasiert (90; 91). Generell zeigt sich bei Tumoren am Ende des Lebens häufig eine Metastasierung. Die Schmerzstärke wird durch unterschiedliche Einflussgrößen bestimmt. Dies wird durch diese Studie deutlich. Aus diesem Grund muss die Opioidtherapie unter Beachtung von Tumorentität, Metastasierung und Bedürfnissen des Patienten individuell angepasst werden.

5.2.4 Weitere Analysen

Neben der Dosierung von Opioiden und der damit verbundenen Schmerzlinderung gibt es noch weitere Aspekte, die in dieser Arbeit eine Rolle spielten. Hierzu gehört unter anderem die Verwendung von Nicht-Opioid-Analgetika. Laut WHO-Stufenplan (Abbildung 1) beginnt eine Basis-Schmerztherapie zunächst mit einem Nicht-Opioid wie z.B. Metamizol oder NSAR (30; 45; 46; 48). In der palliativmedizinischen Schmerztherapie sollte neben der Gabe von Opioiden (Stufe 2-3) zusätzlich ein Nicht-Opioid der Stufe 1 gegeben werden. In den Ergebnissen der Studie zeigt sich, dass auf der Palliativstation in Greifswald die Anzahl der Patienten, die ein Nicht-Opioid erhalten haben, relativ konstant geblieben war. Neben Nicht-Opioiden wurden auch Sedativa verwendet. Dieser Anteil verdoppelte sich bei den Patienten in der Studie. Dies kann daran liegen, dass eine palliative Sedierung (die Gabe von bewusstseinsdämpfenden Medikamenten) zur subjektiven Symptomlinderung bei therapierefraktären Beschwerden mittlerweile Teil der palliativen Therapie ist (92; 93). Medikamente wie Ketamin und Clonidin werden aufgrund ihrer analgosedierenden Wirkung und ihrer senkenden Wirkung auf die Opioidtoleranz am Ende des Lebens zunehmend eingesetzt (94).

In der Studie zeigte sich, dass die Medikamentenanzahl von im Median 8 (Range 20) auf 5 (Range 18) Medikamente reduziert werden konnte. Darüber hinaus fand eine zunehmende Umstellung der Darreichungsform der Opioiden statt. Die orale Medikamentenzufuhr reduzierte sich von ca. 15% auf <2%, dafür stieg die Gabe von kontinuierlicher Medikamentengabe über Perfusor von 41% auf 84%. Damit zeigen die

Ergebnisse der Studie, dass die Medikamentengabe den Leitlinien folgend reduziert wurde (s. Abschnitt 1.4.3). Wichtig ist hierbei, dass die Behandlung auf einer Palliativstation stattfand. Im ambulanten Bereich ist eine kontinuierliche Gabe mittels Pumpensystem nicht immer möglich und sinnvoll. Durch SAPV-Teams kann diese Therapie am Ende des Lebens eher ermöglicht werden (16).

Ein weiterer untersuchter Aspekt waren die Bolusgaben. Es zeigte sich, dass die Bolusgaben vom Aufnahme- zum Sterbetag hin verdoppelt wurden. Und die durchschnittliche Menge von Morphin-oral-Äquivalent verdoppelte sich von 11,5 mg auf 26,8 mg. In Abbildung 20 ist erkennbar, dass die Bolusgaben im Schnitt ungefähr ein Zehntel der Gesamtdosis ausmachten. Somit liegt dies unterhalb der empfohlenen 1/6 Bolusrate (49) (s. Abschnitt 1.4.1).

5.3 Beantwortung von zentralen Fragen der Arbeit

Eine zentrale Frage der Arbeit war es, inwieweit eine Therapie auf der Palliativstation mit Opioiden Einfluss auf die Schmerzen am Ende des Lebens hat. Hierbei war die Betrachtung der einzelnen Tumorerkrankungen und deren Metastasen interessant und relevant zur Beantwortung der Frage.

Nach Durchführung des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben zeigt sich, dass die Schmerzen vom Aufnahme- zum Sterbetag signifikant sinken. Auch bei der Aufteilung nach den unterschiedlichen Tumorentitäten und den jeweiligen Metastasen zeigt sich ein Unterschied zwischen Aufnahme- und Sterbetag. In jeder Gruppe konnte die Schmerzstärke durch die Opioidtherapie reduziert werden. Bei Patienten mit geringer Schmerzstärke wie z.B. denen mit ZNS-Tumoren zeigte sich ein geringer Unterschied. Die Patienten, die bei Aufnahme unter eher starken Schmerzen litten, wie die Kopf-Hals-Tumor-Patienten und Patienten mit Tumoren der Harnorgane, zeigten einen deutlichen Rückgang der Schmerzen.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, durchschnittliche Opioiddosierungen zu erfassen. Es zeigte sich in der Studie, dass neben den unterschiedlichen Schmerzstärken die Opioiddosierungen deutliche Unterschiede zeigten. Es gab einen signifikanten Unterschied vom Aufnahme- zum Sterbetag bei den unterschiedlichen Tumorerkrankungen. Zusätzlich spielten das Vorhandensein von Metastasen und deren Lokalisation eine große Rolle bei der Opioiddosierung. In der Studie wurden Werte von bis zu 1323 mg Morphin-Oral-Äquivalent am Aufnahmetag, sowie bis zu 53

2778 mg Morphin-Oral-Äquivalent am Sterbetag festgestellt (Abbildung 12). Die durchschnittliche Dosierung betrug 117 mg bzw. 211 mg pro Tag und zeigt damit die weite Streuung der Werte (Abbildung 29). Dies zeigt, wie unterschiedlich und individuell die jeweiligen Dosierungen sind. Entscheidend dabei sind die verschiedenen Tumorerkrankungen. Kopf-Hals-Tumore benötigen die meisten Opiode. Das Vorhandensein von Metastasen verdoppelt im Gesamtkollektiv die durchschnittliche Menge an Opioiden von 117 mg auf 244 mg Morphin-Oral-Äquivalent pro Tag (Abbildung 31). Dies lässt schlussfolgern, dass Patienten mit einem metastasierten Karzinom häufig mehr Opiode zur Schmerzlinderung benötigen als vor der Metastasierung. Hierbei ist die Art der Metastasierung entscheidend. Während eine cerebrale Metastasierung weniger Schmerzen verursachte und somit eine geringere Opioiddosierung mit sich zog, benötigten Patienten mit ossären Metastasen eine deutlich höhere Menge an Opioiden bei erhöhter Schmerzangabe (Abbildung 30). Im Umkehrschluss kann eine rasche Zunahme der Schmerzen ein Zeichen für eine beginnende Metastasierung sein.

Dieses Wissen um die unterschiedlichen Schmerzstärken der jeweiligen Tumoren und Metastasen und der dadurch resultierenden Opioiddosierung ermöglicht ein deutlich individuelleres Vorgehen bei der angepassten Schmerztherapie und bietet eine Hilfestellung zur richtigen schmerzmedizinischen Versorgung bei Tumorpatienten.

5.3.1 Dosierungsübersicht der Opiode am Ende des Lebens

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, anhand der ermittelten Daten eine Tabelle zu gestalten, die eine Übersicht für Opioiddosierungen am Ende des Lebens geben soll. Diese sollte insbesondere palliativmedizinisch unerfahrene Ärzte unterstützen, um eine Unterversorgung zu vermeiden. Hierzu wurden zunächst die durchschnittlichen und medianen Opioiddosierungen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation in Abbildung 41 dargestellt.

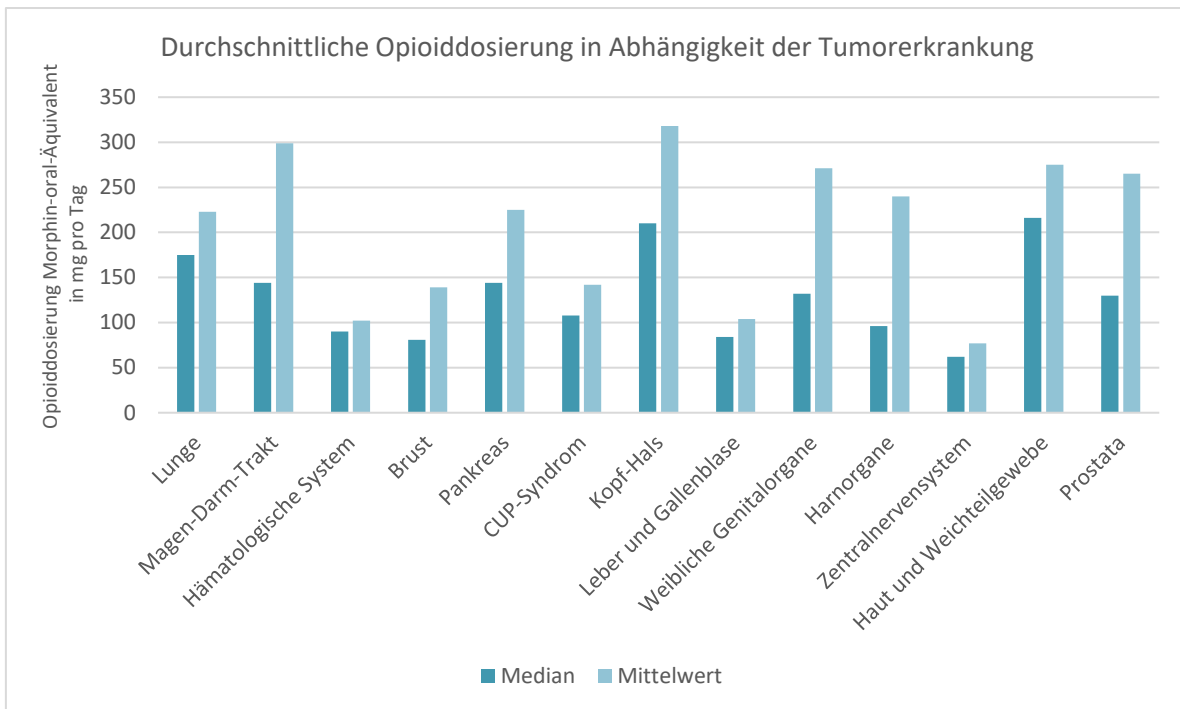


Abbildung 41 Durchschnittliche und mediane Opioiddosierung nach Tumorart in den letzten 24h des Lebens

In o.g. Grafik ist zu erkennen, dass ein deutlicher Unterschied in Abhängigkeit der jeweiligen Tumorerkrankung besteht. Zudem lassen sich Unterschiede in den jeweiligen Balken erkennen. Ein unterschiedlicher Median und Mittelwert ist ein Ausdruck der starken Streuung der Werte. Dennoch zeigen beide Werte deutlich höhere Opioiddosierungen als normal üblich. Eine große Schwankung der Werte spricht für einen sehr unterschiedlichen Opioidbedarf, welcher bei einer individuellen Opioidtherapie berücksichtigt werden muss. Die herausgearbeiteten Werte wurden in Tabelle 3 eingefügt. Zur besseren Übersicht wurden, neben dem Median, das untere und obere Quartil angegeben. Dies zeigt an, dass maximal 25% der Werte kleiner als das untere Quartil und maximal 25% der Werte größer als das obere Quartil sind. Dies ermöglicht es, einen besseren Überblick über die Varianz der Werte zu erhalten. Für die Praxis kann man sich somit daran orientieren, dass die Opioiddosierungen ungefähr in diesem Bereich am Ende des Lebens liegen könnten. Zusätzlich wurden neben einer Spalte für die Morphin-oral-Äquivalent-Dosis zwei weitere hinzugefügt. Diese beinhalten zwei gängige Opiode, die neben Morphin am Ende des Lebens eingesetzt werden, orales Hydromorphon und Fentanylpflaster (45). Die Umrechnung erfolgte erneut anhand der o.g. Umrechnungstabelle aus Göttingen (58). Es wurde auf ganze Zahlen aufgerundet.

Tabelle 3 Mediane Opioiddosierung in der Studie nach Lokalisation der Tumoren. Die Angaben in den Klammern entsprechen dem unteren und oberen Quartilsabstand.

Lokalisation der Tumoren	Morphin-oral-Äquivalent [mg/24h] *	Hydromorphon oral [mg/24h] *	Fentanylpflaster [µg/h] *
Lunge	175 (97-280)	23	73
Magen-Darm-Trakt	144 (81-237)	19	60
Hämatologische System	90 (72-135)	12	38
Brust	81 (65-190)	11	34
Pankreas	144 (73-297)	19	60
CUP-Syndrom	108 (83-144)	14	45
Kopf-Hals	210 (103-320)	28	88
Leber und Gallenblase	84 (72-117)	11	35
Weibliche Genitalorgane	132 (69-210)	18	55
Harnorgane	96 (77-284)	13	40
Zentralnervensystem	62 (4-98)	8	26
Haut und Weichteilgewebe	216 (132-246)	29	90
Prostata	130 (82-220)	17	54

*Berechnung erfolgte anhand der Opioid-Umrechnungstabelle der Universitätsmedizin Göttingen 05/08. (58)

5.4 Studienkritik

Das große Patientenkollektiv mit fast 300 Patienten ist vergleichsweise umfangreich und ermöglicht es damit, die Schmerzen und die Opioidgabe im Verhältnis zu den jeweiligen Tumorerkrankungen und deren Metastasen zu betrachten. Es erfolgte die Datenerfassung über einen relativ langen Zeitraum von 3 Jahren, wodurch sich äußere Einflüsse deutlich reduzierten.

Die Wahl des retrospektiven Studiendesigns ermöglichte es, die Daten wertneutral zu erfassen. Somit konnte keine Beeinflussung der Daten und der jeweiligen Therapie erfolgen.

Die Daten der Studie wurden umfangreich erhoben. Neben den allgemeinen Daten wie Alter, Geschlecht und Grunderkrankung, erfolgte eine Erfassung der unterschiedlichen Schmerzen, der Opioid-, Nicht-Opioid- und deren Dosierungen. Dies ermöglichte neben den Kerndaten der Schmerzen und Schmerzmittel weitere Analysen, die zur besseren Einschätzung der Daten und der Beurteilung der palliativmedizinischen Therapie hilfreich waren.

Kritisch an der Studie ist zu werten, dass sie lediglich die stationäre palliative Versorgung erfasst. Wie oben beschrieben, ist hier häufig ein anderes Setting als ambulant gegeben. Es sind dauerhaft Fachpersonal wie ausgebildete Pflegekräfte und Ärzte vor Ort. Somit ist eine großzügigere Gabe der Opioide unkomplizierter möglich. Mögliche Nebenwirkungen können hier schneller erkannt und behandelt werden als im ambulanten Sektor. Auf einer stationären Palliativstation ist die intravenöse Gabe von Medikamenten häufiger möglich und üblich. Dadurch kann eine gezieltere Schmerzkontrolle erfolgen als bei der oralen oder transdermalen Therapie.

Trotz der durchschnittlichen Liegedauer von 7 Tagen waren fast 16% der Patienten der Studie maximal 24h auf der Palliativstation. Diese Patienten haben somit gleiche Werte für den Aufnahme- und den Sterbetag und können somit keinen Effekt der Schmerztherapie zeigen. Diese Patienten waren zu kurz auf der Station, um eine intensive palliativmedizinische Komplextherapie zu erhalten. Ein Ausschluss dieser Patienten würde die Studie verfälschen, da solche Patienten ein wichtiger Bestandteil sind und auf jeder Palliativstation vorkommen.

Die Opioiddosierungen in der Studie zeigten sich überdurchschnittlich hoch. Dies liegt unter anderem daran, dass es große Ausreißer gibt, welche den Mittelwert beeinflussen. Deshalb wurde für manche Betrachtungen der Median herangezogen, welcher teilweise halb so groß ist wie der Mittelwert. Es wurde bei den relevanten Daten die Verteilung, z.B. mittels Boxplots, angegeben. Damit ist die Einordnung von Opioiddosierungen für den Leser der Studie möglich. In dieser Forschungsarbeit wurden die Patienten mit überdurchschnittlich hohen Opioidwerte bewusst nicht ausgeschlossen, um darzulegen, dass die Opioiddosierungen ein breites Feld bieten. Die Range der Dosierungen ist somit in Abhängigkeit der Tumorlokalisationen deutlich unterschiedlich. Dies zeigt auf, dass jeder Tumor und jeder Patient individuell betrachtet werden sollten. Die Ergebnisse dieser Studie bieten lediglich eine Übersicht über mögliche Opioiddosierungen, welche am Ende des Lebens eingesetzt werden können.

Im Rahmen des multimodalen Schmerzkonzeptes auf einer Palliativstation gehören verschiedene Aspekte zur Therapie. Die Opioide sind neben nicht-medikamentösen Bestandteilen, wie z.B. Physiotherapie, Psychotherapie und Ergotherapie, nur ein Teil der Schmerztherapie. Diese Studie befasst sich bewusst mit den Opioiden, da hier die Datenlage vergleichsweise gering ist und Handlungs- und Dosierungsempfehlungen

für eine vernünftige Schmerztherapie am Ende des Lebens fehlen. Auch nach Auswertung der Studie zeigt sich, dass am Ende des Lebens in der medikamentösen Therapie insbesondere Opioide eine Rolle spielen. Morphin und Hydromorphon sind die am häufigsten verabreichten Substanzen. Dieser Aspekt macht eine Vergleichbarkeit und bessere Beurteilung der Ergebnisse möglich.

In dieser retrospektiven Studie konnte nicht ausgewertet werden, wie zufrieden die Patienten mit der palliativmedizinischen Therapie waren. Der überwiegende Rückgang von Schmerzen ist als positiver Faktor zu bewerten, jedoch wurden etwaige negative Nebenwirkungen nicht betrachtet. Eine nachfolgende, prospektive Studie könnte den Aspekt der Zufriedenheit zur besseren Bewertung der Therapie mit einbeziehen.

5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie bietet aufgrund ihrer detaillierten Analysen und Darstellungen eine Hilfestellung zur Verbesserung der schmerzmedizinischen Versorgung onkologischer Patienten am Ende des Lebens (28; 55). Ergänzend sollten im Verlauf prospektive Studien folgen, insbesondere unter Einschluss von Patienten aus dem ambulanten Sektor, wo z.B. der Einsatz vom Pumpensystem und die kontinuierliche Opioidgabe erschwert ist (95).

Es zeigt sich in dieser Studie, dass die palliativmedizinische Schmerztherapie auf der untersuchten Palliativstation bereits gut funktioniert. Dies sollte in den weiteren stationären Bereichen des Krankenhauses untersucht werden. Nicht alle Patienten haben die Möglichkeit, am Ende des Lebens auf einer Palliativstation zu sein. Ärzte und Pfleger anderer Fachdisziplinen werden häufiger durch Palliativteams im Krankenhaus unterstützt. Ob dadurch eine ausreichende Reduzierung der Schmerzen gewährleistet werden kann, bleibt zu erforschen.

Diese Studie bietet mit ihrer Dosierungsübersicht für Opioide eine gute Hilfestellung für Ärzte, die im palliativmedizinischen Bereich wenig Erfahrung haben. Hausärzte zum Beispiel können hierdurch besser agieren und entsprechend der Tumorerkrankungen eine geeignete Dosierung finden.

Zur schmerzmedizinischen Versorgung von Patienten am Lebensende bleiben weitere Forschungsfragen offen. Um den Einsatz von Opioiden besser nachvollziehen zu können, wäre eine detailliertere Untersuchung der antizipierten Wirkung hilfreich.

Hierbei ist von Interesse, inwieweit die Opioide für ihre analgetische Wirkung oder zusätzlich aufgrund ihrer leicht sedierenden, anxiolytischen Wirkung oder der Therapie von Dyspnoe eingesetzt werden (88).

Die Ermittlung von Schmerzen ist aufgrund ihrer individuellen Wahrnehmung mit deutlichen Schwankungen verbunden. Daher wäre eine Studie mit einem größeren und regional verteilten Patientenkollektiv sinnvoll, um regionale Unterschiede von Schmerzen und Schmerzwahrnehmung berücksichtigen zu können. Weiterer Forschungsbedarf besteht bei der palliativmedizinischen Versorgung von nicht-tumorerkrankten Patienten.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Schmerztherapie in der palliativen Versorgung in verschiedenen Aspekten weiter erforscht werden muss, um ein schmerzarmes Lebensende zu ermöglichen und damit dem Leitgedanken der Palliativmedizin gerecht werden zu können, den letzten Lebenstagen mehr Lebensqualität zu geben.

6 Zusammenfassung

Das wichtigste Ziel am Ende des Lebens im Rahmen der Palliativmedizin ist eine ausreichende Symptomkontrolle, um die Lebensqualität bestmöglich zu erhalten oder sogar zu steigern. Dennoch leiden weiterhin Menschen an ihren letzten Tagen an Schmerzen. Bei onkologischen Patienten spielt insbesondere der Durchbruchschmerz eine große Rolle. Es ist bekannt, dass Opioide wie unter anderem Morphin eine gute Möglichkeit bieten, die Beschwerden zu reduzieren. Bislang gibt es keine Übersichten oder Empfehlungen für mögliche Dosierungen. Weiterhin herrscht eine große Angst vor möglichen Nebenwirkungen und einer Überdosierung.

Ziel dieser Studie ist es zu helfen, die schmerzmedizinische Unterversorgung zu reduzieren. Durch eine individuelle Betrachtung der jeweiligen Tumorerkrankungen und ggf. Metastasierung ist es möglich, eine gezielte Opioidtherapie zu gewährleisten. Das Erheben der Schmerzstärken und die jeweils erhaltene Opioiddosierung helfen, Dosierungen besser an die tatsächlichen Schmerzen anzupassen. In dieser Arbeit wurde eine Übersicht zu den Opioiddosierungen entwickelt, um den Behandlern eine Unterstützung zu geben.

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten von insgesamt 292 verstorbenen Tumorpatienten (ohne chronisches Schmerzsyndrom) auf der Palliativstation der

Universität Greifswald im Zeitraum von 3 Jahren ausgewertet. Die durchschnittliche Liegedauer betrug 7,4 Tage. Patienten mit Bronchialkarzinom waren am häufigsten vertreten, Prostatakarzinom am seltensten. 11,6% litten an einem zweiten Primärtumor und fast Dreiviertel litten an einer Metastasierung. Lebermetastasen waren am häufigsten vertreten. Durchschnittlich litten die Patienten an Schmerzen in Ruhe von 2,7/10 am Aufnahmetag und von 1,1/10 am Sterbetag. Der Opioidbedarf schwankte am Aufnahmetag zwischen 0 und 1323 mg Opioid in Morphin-oral-Äquivalent mit durchschnittlich 117 mg. Am Sterbetag verdoppelte sich der Maximalwert auf 2778 mg und der Durchschnittswert stieg auf 211 mg Morphin-Oral-Äquivalent.

Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren litten bei Aufnahme an den stärksten Schmerzen mit durchschnittlich 4 von 10 und benötigten signifikant höhere Opioiddosierungen (durchschnittlich 256 mg Morphin-Oral-Äquivalent). Das Vorhandensein von Metastasen verdoppelte im Gesamtkollektiv signifikant den Opioidbedarf am Sterbetag von durchschnittlich 113 mg auf 244 mg Morphin-Oral-Äquivalent.

Die Studie zeigt, dass teils deutlich höhere Opioiddosierungen als bisher in der Praxis üblich nötig sind, um das Ziel einer Schmerzstärke von 3/10 in Ruhe, bzw. 5/10 bei Belastung zu erreichen. Die herausgearbeitete Übersicht ermöglicht eine bessere Anpassung der nötigen Opioiddosierungen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und der jeweiligen Metastasierung am Ende des Lebens. Nicht zuletzt soll diese Arbeit dazu beitragen, Vorbehalte gegen eine zur Schmerzfreiheit notwendige, hoch erscheinende Opioiddosierung auszuräumen.

Gleichzeitig spielen in einem multimodalen Schmerzkonzept nicht nur Opioide eine wichtige Rolle. Vielmehr ist es ein interdisziplinäres Konzept, welches auf alle Aspekte des bio-psycho-sozialen Modelles eingehen muss, um eine optimale Behandlung für den Menschen am Ende des Lebens zu gewährleisten. Weiterhin sind insbesondere regelmäßige palliativmedizinische Fort- und Weiterbildungen aller Fachdisziplinen entscheidend, damit unter anderem im Bereich der Schmerzmedizin Aufklärung betrieben werden kann. Diese Studie und die daraus resultierenden Ergebnisse bilden einen wichtigen Schritt zum Erreichen einer adäquaten schmerzmedizinischen Versorgung am Ende des Lebens.

7 Literaturverzeichnis

1. **Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.** WHO Definition of Palliative Care. [Online] 2002. [Zitat vom: 13. 11 2022.] https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/WHO_Definition_2002_Palliative_Care_englisch-deutsch.pdf.
2. **Sepúlveda, C., Marlin, A., Yoshida, T., & Ullrich, A.** Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *Journal of pain and symptom management*. 2002, Bd. 24, 2, S. 91-96.
3. **Stolberg, M.** *Die Geschichte der Palliativmedizin: medizinische Sterbebegleitung von 1500 bis heute*. Frankfurt am Main : s.n., 2015. ISBN 978-3-940529-79-4.
4. **Knipping, Cornelia.** *Lehrbuch Palliative Care*. Bern : Huber, 2007. 978-3-456-84460-2.
5. **Jülich, A., Spreu, T., Buchhold, B., & Usichenko, T.** The Impact of Integrated Multidisciplinary Palliative Care Program on Symptoms in Patients at the Palliative Care Ward—An Audit and a Protocol of Prospective Controlled Investigation. *Journal of palliative care*. 2017, Bd. 32, 3-4, S. 87-88.
6. **Aulbert, Nauck, Radbruch.** *Lehrbuch der Palliativmedizin*. Stuttgart : Schattauer, 2012. 978-3-7945-2666-6.
7. **Martina Kern, Gerda Graf.** Palliative Care: die Geschichte einer Idee. [Online] Jan 2006. [Zitat vom: 11. Nov 2022.] <https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/fachkompetenz/Sektion%20Pflege%2060808%20PCLLL%20Grundlagen%201%20FachKomp.pdf>.
8. **Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.** Hospiz- und Palliativversorgung im Überblick: Wer bietet was wo? [Online] 2020. [Zitat vom: 12. 11 2022.] <https://www.dgpalliativmedizin.de/neuigkeiten/informationen-fuer-patienten-und-angehoerige.html>.
9. **Statista.** Anzahl der Sterbefälle in Deutschland von 1991 bis 2021. [Online] Apr 2022. [Zitat vom: 16. Jun 2022.] <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/156902/umfrage/sterbefaelle-in-deutschland/>.

10. **Statistische Bundesamt (Destatis).** Zahl der Todesfälle im Jahr 2019 um 1,6 % gesunken. [Online] 2020. [Zitat vom: 14. 11 2022.] <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html#:~:text=Die%20h%C3%A4ufigste%20Todesursache%20im%20Jahr,M%C3%A4nner%20und%20178%20596%20Frauen..>
11. **Statista.** Jährliche Todesfälle aufgrund von Krebs und anderen Neubildungen in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2020. [Online] Mai 2022. [Zitat vom: 17. Jul 2022.] <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/172573/umfrage/krebstote-in-deutschland/>.
12. **Statistische Bundesamt (Destatis).** Todesursachenstatistik 2020: Zahl der Todesfälle um 4,9 % gestiegen. [Online] 4. Nov 2021. [Zitat vom: 24. 11 2022.] https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html.
13. **Weckbecker, K., Puth, M. T., Just, J., Horn, K., Grabenhorst, U., & Porz, J.** Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV)–Querschnittsanalyse von Symptomlast, Diagnosen und Sterbeort über 7 Jahre an einem Standort in NRW. *Das Gesundheitswesen.* 2021, Bd. 83, 12, S. 993-997.
14. **Hanke, Stefanie.** Zusatz-Weiterbildung Palliativmedizin: Dauer, Inhalte, Voraussetzungen. [Online] 3. Jan 2022. [Zitat vom: 1. 11 2022.] <https://aerztestellen.aerzteblatt.de/de/redaktion/zusatz-weiterbildung-palliativmedizin>.
15. **Deutscher Hospiz- und PalliativVerband.** Zahlen, Daten und Fakten zur Hospiz- und Palliativarbeit. [Online] 2022. [Zitat vom: 23. 11 2022.] https://www.dhpv.de/zahlen_daten_fakten.html.
16. **Nauck, F., & Jansky, M.** Spezialisierte ambulante palliativ-versorgung. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2018, Bd. 143, 08, S. 558-565.
17. **Apolinarski, B., Herbst, F. A., Röwer, H. A., Schneider, N., & Stiel, S.** Status quo palliativmedizinischer Tageskliniken und Tageshospize in Deutschland: Ergebnisse einer gemischt-methodischen Studie. *Zeitschrift für Palliativmedizin.* 2021, Bd. 22, 4, S. 215-224.

18. **Allert, Rochus.** Hospizliche Begleitung im Krankenhaus: Ordnung - Unordnung - Vielfalt. *Die Hospiz Zeitschrift* . 2020, Bd. 86, 2, S. 6-11.
19. **Deutscher Hospiz- und Palliativverband.** Ambulante Hospizarbeit. [Online] 2017. [Zitat vom: 11. 11 2022.] https://www.dhpv.de/themen_ambulante-hospizarbeit.html.
20. **Frewer-Graumann, S., & Teichmüller, A. K.** Verbesserung von Hospizkultur und palliativer Kompetenz in Altenpflegeeinrichtungen durch die Kooperation mit einem ambulanten Hospizdienst. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2021, Bd. 54, 1, S. 13-19.
21. **Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.** Definitionen zur Hospiz- und Palliativversorgung. [Online] Okt 2016. [Zitat vom: 15. Okt 2022.] https://www.dgpalliativmedizin.de/images/DGP_GLOSSAR.pdf.
22. **Bundesministerium Gesundheit.** Hospiz- und Palliativgesetz. [Online] 23. 10 2017. [Zitat vom: 20. 10 2022.] <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/h/hospiz-und-palliativgesetz.html>.
23. **Bundesministerium für Gesundheit.** Gesetz zur Verbesserung der Hospiz- und Palliativversorgung in Deutschland. [Online] 7. Dez 2015. [Zitat vom: 12. 10 2022.] http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl1115s2114.pdf.
24. **Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jörg-Dietrich Hoppe.** Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Deutsches Ärzteblatt*. 18. Feb 2011, Bd. 108, 7, S. 346-348.
25. **Hess, S., Stiel, S., Hofmann, S., Klein, C., Lindena, G., & Ostgathe, C.** 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*. feb 2014, Bd. 25, 2, S. 187-192.
26. **Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.** Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland. [Online] 08. Sep 2010. [Zitat vom: 05. Jun 2022.] <https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Charta-08-09-2010%20Erste%20Auflage.pdf>.

27. **Bausewein, C.** Spezielle Palliativmedizin bei nicht-onkologischen Erkrankungen. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 143. 566-573. , 2018, 10.1055/s-0043-115629.
28. **Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.** Erweiterte S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. *S3-Leitlinie*. [Online] Sep 2020. [Zitat vom: 15. Nov 2022.] https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf.
29. **Kutner JS, Bryant LL, Beaty BL, Fairclough DL.** Time course and characteristics of symptom distress and quality of life at the end of life. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Sep;34(3):227-36. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.11.016. Epub 2007 Jun 14. PMID: 175720.
30. **World Health Organization.** WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. [Online] 2018. [Zitat vom: 20. 11 2022.] <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>. 978-92-4-155039-0.
31. **Seow, H., Guthrie, D. M., Stevens, T., Barbera, L. C., Burge, F., McGrail, K., ... & Sutradhar, R.** Trajectory of End-of-Life Pain and Other Physical Symptoms among Cancer Patients Receiving Home Care. *Current Oncology*. 2021, Bd. 28, 3, S. 1641-1651.
32. **Teunissen, S. C., Wesker, W., Kruitwagen, C., de Haes, H. C., Voest, E. E., & de Graeff, A.** Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*. 2007, Bd. 34, 1, S. 94-104.
33. **Beuken, van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA.** Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Jun 2016, Bd. 51, 6, S. 1070-1090.
34. **Lo RS, Woo J, Zhoc KC, Li CY, Yeo W, Johnson P, Mak Y, Lee J.** Quality of life of palliative care patients in the last two weeks of life. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Oct;24(4):388-97. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00504-3. PMID: 12505207.
35. **Wilkie, D. J., & Ezenwa, M. O.** Pain and symptom management in palliative care and at end of life. *Nursing Outlook*. 2012, Bd. 60, 6, S. 357-364.

36. **Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K.** The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020, Bd. 161, 9, S. 1976-1982.
37. **International Association for the Study of Pain.** IASP announces revised definition of pain. [Online] 2020. [Zitat vom: 20. 11 2022.] <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>.
38. **Malinsky, A., Schiefelbein, A., Schlegel, T., Schlichtmann, J. P., & Schulze Everding, C.** Palliative Begleitung eines Menschen mit einer progredienten Erkrankung im Hospiz. [Online] 2019. [Zitat vom: 11. Nov 2022.] https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/2016_Malinsky_et_al_Schmerzmanagement_in_der_palliativen_Begleitung.pdf.
39. **Nigel Sykes, Michael Bennet, Chun-su Yuan.** *Clinical Pain Management Second Edition: Cancer Pain*. s.l. : CRC Press, 2008. Bd. 3. 0340940077, 9780340940075.
40. **Nauck, Eulitz, Geyer.** Durchbruchschmerzen. *Zeitschrift für Palliativmedizin*. 9, 2008, Bd. 4, S. 219-237.
41. **Maier, Christoph, et al.** Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010, Bd. 107, 36, S. 607-14.
42. **Lehmkuhl, D., Meissner, W., & Neugebauer, E. A. M.** Evaluation der „Initiative Schmerzfreie Klinik“ zur Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie. *Der Schmerz*. 2011, Bd. 25, 5, S. 508-515.
43. **Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY.** Polypharmacy Management in Older Patients. *In Mayo Clinic Proceedings*. 2021, Bd. 96, 1, S. 242-256.
44. **Krome, Susanne.** "Therapie von Tumorschmerzen: Das WHO-Stufenschema als Leitlinie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2011, Bd. 136, S 03, S. 94-96.
45. **C, Quigley.** The role of opioids in cancer pain. *The BMJ*. 2005, Bd. 331, 7520, S. 825-829.
46. **World Health Organization.** *cancer pain relief*. 1. Geneva : s.n., 1986. S. 50+51. ISBN 9241561009..
47. **Anekar AA, Cascella M.** *WHO Analgesic Ladder*. Treasure Island : Stat Pearls, 2022. PMID: 32119322.

48. **World Health Organization Staff, & World Health Organization.** *Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability.* Geneva : s.n., 1996. ISBN: 92 41544821.
49. **P.Howard, C.Rémi, C.Bausewein, R.Twycross, A.Wilcock.** Analgetika-Anwendungsprinzipien 419-420, Seite. *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin.* München : Urban & Fischer, 2015.
50. **Usichenko, T. I., Röttenbacher, I., Kohlmann, T., Jülich, A., Lange, J., Mustea, A., ... & Wendt, M.** Implementation of the quality management system improves postoperative pain treatment: a prospective pre-/post-interventional questionnaire study. *British Journal of Anaesthesia.* 2013, Bd. 110, 1, S. 87-95.
51. **Flemming, K.** The use of morphine to treat cancer-related pain: a synthesis of quantitative and qualitative research. *Journal of pain and symptom management.* Jan 2010, Bd. 39, 1, S. 139-154.
52. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Die Morphin-Gabe – zu selten, zu ängstlich, zu wenig. 2007, Bd. 34, 1, S. 14-16.
53. **Arnold, B., Brinkschmidt, T., Casser, HR. et al.** Multimodale Schmerztherapie für die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome. . *Der Schmerz* 28. 459–472, 2014.
54. **Abraham, D. L., et al.** Association between opioid dose escalation and time to death in a comfort measures only population. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2021, Bd. 78, 3, S. 203-209.
55. **Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.** Pressemitteilung. [Online] 2017. [Zitat vom: 01. 06 2022.] http://www.dgschmerzmedizin.de/download/presse/2017/Pressemitteilung_DGS_Ergebnisse%20PUT_Mannheim_12102017.pdf.
56. **Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin.** Patientenumfrage zu Tumorschmerzen gestartet. [Online] 2017. https://schmerzliga.de/ewhijhaje/2019/07/PM_PraxisUmfrage_Tumorschmerz_100417.pdf.
57. **Student, J. C., Mühlum, A., & Student, U.** *Soziale Arbeit in Hospiz und Palliative.* München : Ernst Reinhard GMBH, 2004. S. 39.

58. **Schmerzklinik Universitätsmedizin Göttingen.** Opioid-Umrechnungstabelle. [Online] 2008. [Zitat vom: 30. 11 2022.] <https://web.archive.org/web/20181024021244/http://www.ains.med.uni-goettingen.de/sites/default/files/Opioid-Umrechnungstabelle.pdf>.
59. **Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin.** Palliativmedizinisches Basisassessment (PBA). [Online] Jan 2016. [Zitat vom: 15. Okt 2022.] <https://www.dgpalliativmedizin.de/category/3-pba-dokumentationshilfen.html>.
60. **Schuler, Matthias.** Kognitive Defizite: Wie man Schmerzen auch bei Demenz erkennen kann. *Deutsches Ärzteblatt.* 2014, Bd. 111, 41, S. 4-7.
61. **Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD.** Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain.* 1997, Bd. 72, 3, S. 333-346.
62. **Liebhauser, M.** *Schmerztherapie: Morphinäquivalenz in der Schmerztherapie; eine Evidenz-basierte Betrachtung.* 2009.
63. **Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., & Likar, R.** Praktische Aspekte der transdermalen und topischen Schmerztherapie. *Schmerz Nachrichten.* 2021, Bd. 21, 3, S. 47-52.
64. **Kaatsch, Peter and Spix, Claudia and Katalinic, Alexander and Hentschel, Stefan.** Krebs in Deutschland 2007/2008. [Hrsg.] Robert Koch-Institut. 2012, 8.
65. **Sumimoto, H., Hayashi, K., Kimura, Y., Nishikawa, A., Hattori, S., Hasegawa, C., ... & Daigo, Y.** Factors Associated with Cancer-Related Pain Requiring High-Dose Opioid Use in Palliative Cancer Patients. *Palliative Medicine Reports.* 2021, Bd. 2, 1, S. 237-241.
66. **Jage, J., Portenoy, R. K., & Foley, K. M.** The estimation of the im morphine-equivalent in cancer pain treatment with different opioids or different routes of administrations. Practical meaning and limitations. *Schmerz.* 1990, Bd. 4, 2, S. 110-117.
67. **Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E.** Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain.* 1997, Bd. 72, 1-2, S. 79-85.

68. **Lindena, G., Arnau, H., & Liefhold, J.** Hydromorphon–pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Wirksamkeit. *Der Schmerz*. 1998, Bd. 12, 3, S. 195-204.
69. **Schnabel, Alexander und Rittner, Heike.** Schmerztherapie: Tücken der Opioidrotation in der täglichen Routine. *Deutsches Ärzteblatt*. 2018, Bd. 115, 42, S. A-1874 / B-1564 / C-1550.
70. **Treillet, E., Laurent, S., & Hadjiat, Y.** Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *Journal of pain research*. 2018, Bd. 11, S. 2587.
71. **Prof. Dr. med. W. Häuser, Prof. Dr. med. F. Petzke, Prof. Dr .med. Lukas Radbruch.**
https://register.awmf.org/assets/guidelines/145_Schmerzgesellschaft/145-003pw10_S3_LONTS_2020-04.pdf. [Online] 2020. [Zitat vom: 24. 11 2022.]
72. **Williamson, A., Hoggart B.** Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing*. 2005, Bd. 14, 7, S. 798-804.
73. **Hartrick, C. T.** A four-category verbal rating scale (VRS-4), an 11-point numeric rating scale (NRS-11), and a 100-mm visual analog scale (VAS) were compared in the assessment of acute pain after oral surgery. *The Clinical journal of pain*. Mar 2001, Bd. 17, 1, S. 104-105.
74. **Hjermstad, M. J., Fayers, P. M., Haugen, D. F., Caraceni, A., Hanks, G. W., Loge, J. H.,** Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management*. June 2011, Bd. 41, 6, S. 1073-1093.
75. **Schmid, R. M., & Riemann, J. F.** Leben mit und nach Krebs. *Der Gastroenterologe*. 2016, Bd. 11, 3, S. 159.
76. **Gesundheitsberichterstattung des Bundes.** Inanspruchnahme der Palliativversorgung. [Online] 2015. [Zitat vom: 20. 11 2022.] https://www.gbe-bund.de/gbe/ergebnisse.prc_tab?fid=25786&suchstring=inanspruchnahme_der_palliativversorgung&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=1&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=12625813&hlp_nr=3&p.

77. **Dasch, B., Blum, K., Vogelsang, H., & Bausewein, C.** Epidemiologische Untersuchung zum Sterbeort von Tumorpatienten. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016, Bd. 141, 17, S. e158-e165.
78. **Bundeszentrale für politische Bildung.** Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht. [Online] 10. Aug 2020. [Zitat vom: 12. 07 2022.] <https://www.bpb.de/kurzknapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/bevoelkerung-nach-altersgruppen-und-geschlecht/>.
79. **Robert-Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.** Ergebnisse nach ICD-10, Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 2021, 21, S. 24-31.
80. **Murphy, C. C., Gerber, D. E., & Pruitt, S. L.** Prevalence of prior cancer among persons newly diagnosed with cancer: an initial report from the surveillance, epidemiology, and end results program. *JAMA oncology*. 2018, Bd. 4, 6, S. 832-836.
81. **Mehlen, P., Puisieux, A.** Metastasis: a question of life or death. *Nature reviews cancer*. 2006, Bd. 6, 6, S. 449-458.
82. **Clohisy, D. R., & Mantyh, P. W.** Bone cancer pain. . *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. Bd. 97, S3, S. 866-873.
83. **T.Kreß.** *Symptom management of conservatively treated cancer patients*. Würzburg : s.n., 2021. urn:nbn:de:bvb:20-opus-232879.
84. **Radbruch, L., Sabatowski, R., Loick, G., Jonen-Thielemann, I., Elsner, F., & Hörmann, E.** MIDOS Validierung eines minimalen Dokumentationssystems für die Palliativmedizin. 2000, Bd. 4, 14, S. 231-239.
85. **Deutsche Apothekerzeitung.** Morphin. *Deutsche Apothekerzeitung*. 21. Apr 2002, Bd. 17, S. 74.
86. **TDA, Riisfeldt.** response to critics: weakening the ethical distinction between euthanasia, palliative opioid use and palliative sedation *Journal of Medical Ethics* 2020;46:59-62.
87. **Lombard, D. J., and D. J. Oliver.** The use of opioid analgesics in the last 24 hours of life of patients with advanced cancer. *Palliative medicine*. 1989, Bd. 3, 1, S. 27-29.

88. **Bausewein, C.** Morphin bei Dyspnoe. *Zeitschrift für Palliativmedizin*. 11.05.2010, 11 - E4_1.
89. **Schlisio, B., & Kopf, A.** *Schmerzmanagement bei ossären Metastasen*. Berlin : Springer, 2014. S. 207-218. 978-3-662-43470-3.
90. **Leitlinienprogramm Onkologie.** S3-Leitlinie Prostatakarzinom. [Online] Oktober 2021. [Zitat vom: 23. 11 2022.] https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
91. **Müller, Ingrid.** Knochenmetastasen bei Prostatakrebs - Symptome und Behandlungen. [Online] 13. 3 2013. [Zitat vom: 9. 11 2022.] <https://www.prostata-hilfe-deutschland.de/prostata-news/knochenmetastasen-prostatakrebs>.
92. **Sauer, K.** Palliative Sedierung. *Der Urologe*. 2007, Bd. 46, 1, S. 26-29.
93. **Glöckner, F.** *Palliative Sedierung-Eine prospektive beobachtende Querschnittsstudie zum Vergleich zwischen einer Palliativstation, einem Hospiz und einem ambulanten Pflegedienst*. Greifswald : Doktorarbeit, 2021.
94. **Loveday, B. A., & Sindt, J.** Ketamine protocol for palliative care in cancer patients with refractory pain. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2015, Bd. 6, 6, S. 555.
95. **Schiessl, C., Bidmon, J., Sittl, R., Griessinger, N., & Schüttler, J.** Patient-controlled analgesia (PCA) in outpatients with cancer pain. Analysis of 1,692 treatment days. *Der Schmerz*. 2007, Bd. 21, 1, S. 35-8, 40-2.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Modifiziertes WHO-Stufenschema reproduziert und angepasst aus (47) 9	
Abbildung 2 Flussdiagramm zur Darstellung der eingeschlossenen Patienten für die Studie	13
Abbildung 3 Zeitachse zur Datenerhebung.....	14
Abbildung 4 Opioid-Umrechnungstabelle der Universitätsmedizin Göttingen (58) ...	18
Abbildung 5 Geschlechterverteilung der Studie in Prozent.....	21

Abbildung 6 Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Alter gemessen in Jahren..	21
Abbildung 7 Aufenthaltsdauer der Patienten in Tagen	22
Abbildung 8 Lokalisation der Tumorerkrankungen (in Prozent)	23
Abbildung 9 Anteil der Tumorerkrankungen(-lokalisationen) in Prozent in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	24
Abbildung 10 Anteil der Patienten mit Metastasen und deren jeweilige Lokalisation in Prozent (rechts Mehrfachnennung möglich)	24
Abbildung 11 Schmerzstärke am Aufnahme- und Sterbetag in Ruhe und bei Belastung (NRS 0-10)	25
Abbildung 12 Opioiddosierung am Aufnahme- und Sterbetag in Morphin-oral-Äquivalent in mg pro Tag.....	27
Abbildung 13 Anteil der Patienten die ein Nicht-Opioid- Analgetikum einnahmen in Prozent am Aufnahme- und Sterbetag	28
Abbildung 14 Anteil der Patienten die ein Sedativum einnahmen in Prozent am Aufnahme- und Sterbetag.....	28
Abbildung 15 Darreichungsform der Opioide am Aufnahme- und Sterbetag in Prozent	29
Abbildung 16 Anzahl der Medikamente am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich	30
Abbildung 17 Anzahl der Bolusgaben am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich ..	30
Abbildung 18 Opioidmenge, die als Bolus verabreicht wurde am Aufnahme- und Sterbetag	30
Abbildung 19 Opioidmenge, die als Bolus verabreicht wurde in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	31
Abbildung 20 Durchschnittliche Opioidmenge unterteilt in Basis- und Bolusrate in Abhängigkeit der Tumorlokalisation.....	31
Abbildung 21 Schmerzstärke in Ruhe am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich ..	32
Abbildung 22 Schmerzstärke bei Belastung am Aufnahme- und Sterbetag im Vergleich	33
Abbildung 23 Vergleich der Schmerzstärke am Aufnahme- und Sterbetag in Bezug auf die Tumorerkrankungen.....	34
Abbildung 24 Vergleich der Schmerzstärke in Ruhe in Bezug auf die Metastasenlokalisation am Aufnahme- und Sterbetag	34
Abbildung 25 Vergleich der Schmerzstärke in Ruhe in Abhängigkeit ob Metastasen vorhanden sind	35

Abbildung 26 Schmerzstärke bei Belastung im Vergleich zu den unterschiedlichen Tumorlokalisationen am Aufnahme- und Sterbetag.....	36
Abbildung 27 Vergleich der Schmerzstärke bei Belastung in Bezug auf die Metastasenlokalisation am Aufnahme- und Sterbetag	36
Abbildung 28 Vergleich der Schmerzstärke bei Belastung in Abhängigkeit, ob Metastasen vorhanden sind am Aufnahme- und Sterbetag.....	37
Abbildung 29 Opioiddosierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation am Aufnahme- und Sterbetag.....	39
Abbildung 30 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Metastasenlokalisation am Aufnahme- und Sterbetag.....	39
Abbildung 31 Opioiddosierung in Abhängigkeit, ob Metastasen vorhanden sind am Aufnahme- und Sterbetag.....	40
Abbildung 32 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Schmerzstärke in Ruhe am Aufnahmetag	41
Abbildung 33 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Schmerzstärke in Ruhe am Sterbetag	41
Abbildung 34 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Schmerzstärke bei Belastung am Aufnahmetag	41
Abbildung 35 Opioiddosierung in Abhängigkeit der Schmerzstärke bei Belastung am Sterbetag	42
Abbildung 36 Änderung der Schmerzstärke und Opioiddosierung im Vergleich in Ruhe und bei Belastung.....	43
Abbildung 37 Änderung der Schmerzstärke in Ruhe und Opioiddosierung mit jeweiliger Wertung (s. Text).....	43
Abbildung 38 Änderung der Schmerzstärke bei Belastung und Opioiddosierung mit jeweiliger Wertung (s. Text)	43
Abbildung 39 Darreichungsformen im Vergleich vom Aufnahme- und Sterbetag.....	44
Abbildung 40 Anzahl der Medikamente im Vergleich vom Aufnahme- und Sterbetag	45
Abbildung 41 Durchschnittliche und mediane Opioiddosierung nach Tumorart in den letzten 24h des Lebens.....	55

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Variablen und deren Ausprägung in SPSS	15
Tabelle 2 Tumorlokalisationen sortiert nach Häufigkeit und deren absolute und prozentuale Anzahl.....	23
Tabelle 3 Mediane Opioiddosierung in der Studie nach Lokalisation der Tumoren. Die Angaben in den Klammern entsprechen dem unteren und oberen Quartilsabstand.	56

10 Abkürzungsverzeichnis

AAPV	Allgemeine Palliativversorgung
BESD-Skala	Beurteilung von Schmerzen bei Demenz
BISAD-Skala	Beobachtungsinstrument für das Schmerzassessment bei alten Menschen mit Demenz
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.
DSL	Deutsche Schmerzliga e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HOPE	Hospiz- und Palliativ-Erhebung
IASP	International Association for the Study of Pain
MIDOS	Minimale Dokumentationssystem
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
VAS	Visuelle Analogskala
VRS	Verbale Rating Skala
WHO	World Health Organization

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Florian Heidel, dass ich die vorliegende Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C Palliativmedizin unter seiner Leitung durchführen und anfertigen durfte.

Weiterhin danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. William Krüger für die Möglichkeit bei ihm zu promovieren, für die Themenfindung sowie die stets konstruktive Kritik und freundliche Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern Dr. Andreas Jülich und Dr. Britta Buchhold. Sie haben mich auf meinem langen Weg auch über das Studium hinaus stets begleitet und bestmöglich unterstützt. Sie haben sich viel Zeit genommen und haben meine Arbeit umfassend und ausgiebig betreut. Dank ihnen konnte ich diese Arbeit fertigstellen und mein Ziel erreichen.

Außerdem danke ich dem gesamten Klinikteam der Inneren Medizin C. Frau Jeanette Bahr möchte ich ganz herzlich für die Unterstützung bei der Statistik danken.

Ein großer Dank gilt meinen Freunden, meiner Familie und besonders meinen Eltern, die mich im gesamten Studium und während der Promotion stets unterstütz haben. Abschließend möchte ich insbesondere meinem Partner Tobias Brandt danken. Er stand mir stets mit Geduld und Rückhalt zur Seite, sodass ich meine Motivation aufrechterhalten konnte. Ohne ihn wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.