

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Prof. Dr. habil. Dr. med. Michael Flentje

Interdisziplinäres Zentrum Palliativmedizin

Leitende Oberärztin: Prof. Dr. med. Birgitt van Oorschot

**Vermeidung von Überversorgung am Lebensende am Beispiel
der Thromboembolieprophylaxe nach Einführung einer
*Klug Entscheiden-Initiative***

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Leonie Späth

aus Berlin

Würzburg, August 2018

Referentin: Prof. Dr. Birgitt van Oorschot

Korreferentin bzw. Korreferent: Prof. Dr. Stefan Störk

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Februar 2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Hinweis zur Gender-Formulierung:

Bei allen Bezeichnungen, die auf Personen bezogen sind, meint die gewählte Formulierung beide Geschlechter, auch wenn aus Gründen der leichteren Lesbarkeit die männliche Form steht, z.B. Arzt, Patient etc.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Vermeidung von Überversorgung am Lebensende	1
1.2	Behandlungsentscheidungen in der Palliativsituation.....	1
1.2.1	S3-Leitlinie Palliativmedizin.....	2
1.2.2	Nationale <i>Klug Entscheiden</i> -Initiative.....	2
1.2.3	„ <i>Klug Entscheiden am Lebensende</i> “-Programm in Würzburg	3
1.2.4	Therapiezieländerung am Lebensende	4
1.3	Die Thromboembolie	5
1.3.1	Definition und Pathophysiologie der venösen Thromboembolie (VTE)	5
1.3.2	Klinik.....	6
1.3.3	Inzidenzen	6
1.4	Prophylaxe der venösen Thromboembolie	7
1.4.1	Allgemeine Empfehlungen	7
1.4.2	Heparine.....	8
1.5	Wissenschaftlicher Hintergrund	9
2	Fragestellungen und Hypothesen	12
3	Material und Methoden	14
3.1	Patientenkollektiv.....	14
3.2	Datenextraktion aus Patientenakten.....	14
3.2.1	Kontrollvariablen, Verweildauer und Therapiezieländerung	14
3.2.2	Thromboembolieprophylaxe.....	15
3.2.3	Hinweise auf thromboembolische Ereignisse	15
3.2.4	Medikamente zur Symptomkontrolle in den letzten Lebenstagen	15
3.2.5	Symptome in den letzten Lebenstagen	16
3.3	Fallzahlberechnung, Datenmanagement und statistische Auswertung	16
3.4	Ethische Überlegungen und Datenschutz.....	18
4	Ergebnisse	19
4.1	Soziodemographische Daten	19
4.2	Diagnosen und Verweildauer	20

4.3	Vorausverfügungen.....	22
4.4	Krankheitsphase und Allgemeinstatus bei Aufnahme	22
4.5	Komorbiditäten und Risikofaktoren	25
4.6	Anteil der Verstorbenen auf der Palliativstation.....	27
4.7	Therapiezieländerung.....	28
4.8	Durchführung der Thromboembolieprophylaxe	30
4.9	Häufigkeit von Hinweisen auf thromboembolische Ereignisse	32
4.10	Medikamente zur Symptomkontrolle in den letzten Lebenstagen	33
4.11	Symptome in den letzten Lebenstagen.....	36
5	Diskussion.....	39
5.1	Übersorgung am Lebensende	39
5.1.1	Praktische Umsetzung von <i>Klug Entscheiden</i> -Empfehlungen	39
5.2	Verordnung von Thromboembolieprophylaxe bei Palliativpatienten.....	42
5.2.1	Allgemeine Datenlage zur Thromboembolieprophylaxe am Lebensende	43
5.2.2	Handlungsempfehlungen und Leitlinien in der Palliativmedizin	48
5.2.3	Umgang mit kontroversen Empfehlungen in Leitlinien im Stationsalltag	50
5.2.4	Klinische VTE-Hinweise.....	52
5.3	Prognoseeinschätzung und Therapieziel festlegung.....	54
5.4	Versorgungsqualität in der Sterbephase.....	58
5.4.1	Erforderliche Medikation unter Vermeidung von Polypharmazie	58
5.4.2	Symptome	59
5.4.3	Anteil der Verstorbenen auf der Palliativstation.....	62
5.5	Patientenkollektiv und Gruppenunterschiede	63
5.5.1	ECOG	63
5.6	Herausforderungen palliativmedizinischer Forschung	64
5.7	Limitationen der Untersuchung.....	65
5.8	Ausblick	66
6	Schlussfolgerung.....	69
7	Zusammenfassung	70
8	Abkürzungen	72
9	Abbildungsverzeichnis	74

10 Tabellenverzeichnis	75
11 Literaturverzeichnis	76
12 Anhang	86
12.1 KEL-Programm	86
12.2 Erfassungsbogen	87

DANKSAGUNG

1 Einleitung

1.1 Vermeidung von Überversorgung am Lebensende

Die medizinische Überversorgung kann definiert werden als eine Bereitstellung von medizinischen Leistungen, die keinen Nutzen erbringen oder deren schädigende Wirkung den potentiellen Nutzen überwiegt (1, 2). Neben zahlreichen diagnostischen Maßnahmen ist vor allem die Medikation ein wichtiger Faktor, den es regelmäßig zu überprüfen gilt. Personen mit einer limitierten Lebenserwartung sind besonders davon betroffen, eine Polymedikation zu erhalten (3). Sie nehmen Medikamente ein, um ihre terminale Krankheit unter Kontrolle zu halten sowie Schmerzen und Symptome zu lindern. Zusätzlich bekommen sie vielfach Medikamente zur Langzeitprophylaxe und zur Bekämpfung von chronischen Krankheiten (4). Die Definition der Polymedikation wird zwar weiterhin kontrovers diskutiert (5), meist wird aber eine regelmäßige Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln als Polymedikation bezeichnet (6-8). Alle Medikamente haben Risiken und Nebenwirkungen, die sich durch eine gleichzeitige Gabe noch potenzieren und unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorrufen können (9-12).

In dieser Dissertation sollten die „Negativ-Empfehlungen“, also überflüssige Leistungen zu unterlassen (13), mit dem Ziel der Vermeidung von Überversorgung im palliativen Setting durch eine wissenschaftliche Untersuchung untermauert werden und ihre praktische Umsetzbarkeit geprüft werden. Als Indikator für die Vermeidung der Überversorgung wurde die Thromboembolieprophylaxe angeführt und untersucht.

1.2 Behandlungsentscheidungen in der Palliativsituation

In ihren „Grundsätzen zur ärztlichen Sterbebegleitung“ schreibt die Bundesärztekammer: „Ein offensichtlicher Sterbevorgang soll nicht durch lebenserhaltende Therapien künstlich in die Länge gezogen werden. (...) Es gibt Situationen, in denen sonst angemessene Diagnostik und Therapieverfahren nicht mehr angezeigt und Begrenzungen geboten sein können. Dann tritt die palliativmedizinische Versorgung in den Vordergrund“ (14).

1.2.1 S3-Leitlinie Palliativmedizin

Die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) veröffentlichte im Mai 2015 die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (kurz: S3-Leitlinie Palliativmedizin (15)). Mittels systematisch entwickelter Handlungsempfehlungen, welche evidenzbasiert sind oder auf klinischer Erfahrung zahlreicher Experten beruhen, möchte die DGP ihren Beitrag für die bestmögliche Behandlung und Begleitung von Menschen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung leisten. Im 10. Kapitel der Leitlinie werden Empfehlungen abgegeben, die explizit für Patienten, die sich in der Sterbephase befinden, erarbeitet wurden. Die Sterbephase wird vom Expertenkonsens als die letzten drei bis sieben Tage des Lebens definiert (16). Jedem Menschen soll es ermöglicht werden, in der letzten Phase seines Lebens all die Unterstützung zu bekommen, die er braucht. Die vielfältigen Symptome sollen unter Kontrolle gebracht werden und alle Dimensionen der Lebensqualität (physisch, psychisch, sozial, spirituell) sowie kulturelle und religiöse Aspekte beachtet werden. Laut des Expertenkonsens' sollen nur Medikamente neu angesetzt oder weitergeführt werden, die das Therapieziel bestmöglicher Lebensqualität in der Sterbephase fördern. Viele Medikamente, die in anderen Phasen der Erkrankung sinnvoll waren, können in der Sterbephase abgesetzt werden. Der Expertenkonsens nennt hier unter anderem Antikoagulantien (15).

1.2.2 Nationale Klug Entscheiden-Initiative

Angelehnt an die US-amerikanische *Choosing Wisely*-Initiative, die 2012 von der American Board of Internal Medicine (ABIM) ins Leben gerufen wurde (17), entwickelte die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) nachfolgend die *Klug Entscheiden*-Initiative. Neben der DGP haben sich zahlreiche weitere Fachgesellschaften angeschlossen: die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, die Deutsche Gesellschaft für Angiologie, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin, die Deutsche Gesellschaft für

Hämatologie und Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie. Im Gegensatz zur *Choosing Wisely*-Kampagne richten sich die Empfehlungen der deutschen *Klug Entscheiden*-Initiative nicht nur gegen die Überversorgung, sondern auch gegen die Unterversorgung von Patienten (18). Insgesamt steht also die bestmögliche und sinnvolle Medizin für jeden einzelnen Patienten im deutschen Gesundheitssystem im Zentrum der Bemühungen.

Im Rahmen der nationalen *Klug Entscheiden*-Initiative soll das Bewusstsein von Ärzten geschärft werden, dass viel Diagnostik und intensive Therapie nicht automatisch zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Es müssen reflektierte Entscheidungen für die bestmögliche Behandlung des Patienten getroffen werden, um eine individuellere Medizin zu ermöglichen. Zudem ist die Kampagne laut der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) eine „Antwort auf die zunehmende marktwirtschaftliche Orientierung des Gesundheitssystems“ (19). Seit 2015 wurde unter dem Dach der AWMF das Manual „*Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden*“ erarbeitet, um die Versorgungsqualität durch ausgewählte Empfehlungen zu prioritären Themen zu verbessern. Vorrangiges Ziel der ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“ ist die Entwicklung der Methodik und Ausarbeitung erster Praxisbeispiele für „GKE-Empfehlungen“ (19).

1.2.3 „Klug Entscheiden am Lebensende“-Programm in Würzburg

Anknüpfend an die S3-Leitlinie Palliativmedizin und die *Choosing Wisely*-Kampagne in den USA sowie an die Klug Entscheiden-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) wurde im Juni 2015 im Uniklinikum Würzburg auf der Palliativstation das „*Klug Entscheiden am Lebensende*“-Programm (= KEL-Programm, s. Anhang) als Qualitätssicherungsmaßnahme konzipiert und eingeführt. Kernelement ist ein Leitfaden zur Überprüfung der Indikation für diagnostische, präventive und therapeutische Maßnahmen, der sich an der Prognose der Patienten und den individuell festgelegten Therapiezielen orientiert und täglich bei der Visite angewandt werden soll. Maßgeblich beeinflusst wurde die Erstellung durch Ergebnisse einer sorgfältigen Literaturrecherche

(s. 1.5) und die im Jahre 2015 erschienene S3-Leitlinie Palliativmedizin mit ihren Empfehlungen in der Sterbephase (s. 1.2.1).

Das Programm beinhaltet:

1. Evidenzbasierte Leitfadenerstellung (Literaturrecherche bis April 2015)
 - Überprüfung der Indikationen für Medikamente zur Prophylaxe von Komorbiditäten am Lebensende durch tägliche Evaluation der aktuellen Medikation bei der Visite
 - Überprüfung der Notwendigkeit von bildgebender Diagnostik am Lebensende zur Vermeidung von Überdiagnostik am Lebensende
 - Überprüfung der Anordnung von Blutentnahmen am Lebensende
2. Definierte Zeitpunkte für die regelmäßige Anwendung des Leitfadens
 - Ärztliche Erstanordnung der Medikation bei stationärer Aufnahme
 - Tägliche Visite
 - Zeitpunkt einer Therapiezieländerung
3. Einmalige Ärzteschulung vor Einführung des Programms
4. Supervision der Umsetzung in der wöchentlichen Oberarztvisite und in Teambesprechungen

Das Ziel des KEL-Programms war die bedarfsorientierte Therapie der Patienten am Lebensende ohne insbesondere medikamentöse Überversorgung und ohne dadurch bedingte zusätzliche Symptome und Belastungen.

1.2.4 Therapiezieländerung am Lebensende

Wenn alle Möglichkeiten einer kurativen Therapie ausgeschöpft sind, ist es notwendig, alle aktuellen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu überprüfen und in diesem Sinne eine Therapiezieländerung durchzuführen. Im Zuge einer Behandlungsbegrenzung, welche unter allen Umständen mit einer Optimierung der palliativen Symptomkontrolle einhergehen sollte (15), ist die Lebensqualität des Palliativpatienten in den Vordergrund rücken. Das Therapieziel sollte individuell festgelegt werden und wenn möglich mit dem Patienten ausführlich besprochen

werden. Erfolgt eine Therapiezieländerung im Sinne einer Sterbebegleitung, so müssen auch Medikamente und Maßnahme dem neuen Therapieziel angepasst werden. An diesem Zeitpunkt sollte sich immer unter anderem die Frage stellen, welche Medikamente (noch) indiziert sind und welche abgesetzt werden können. Die Auswirkungen der Optimierung von Medikamenten zur Primär- und Sekundärprävention in der Sterbephase wurde im Rahmen dieser Dissertation anhand der Thromboembolieprophylaxe untersucht und diskutiert.

1.3 Die Thromboembolie

1.3.1 Definition und Pathophysiologie der venösen Thromboembolie (VTE)

Der Begriff „Thrombus“ leitet sich vom griechischen Wort „thrómbos“ ab, was mit „Klumpen“ oder „geronnener Masse“ übersetzt werden kann. Auch der Ursprung des Wortes „Embolie“ findet sich in der griechischen Sprache, denn „embolus“, der Pfropf, kann auf das altgriechische Verb „emballo“ zurückgeführt werden, das „hineinwerfen“ bedeutet (20). Die Thrombose ist eine Gefäßerkrankung, bei der sich durch eine lokalisierte, intravasale Blutgerinnung ein Blutgerinnsel (Thrombus) in einem Gefäß bildet. Man unterscheidet die arterielle von der venösen Thrombose, die im Rahmen dieser Arbeit ins Zentrum der Beobachtungen gerückt wurde.

Wie die Virchow'sche Trias darlegt, können folgende Begebenheiten Ursachen zur Auslösung einer Thrombose sein: 1. Gefäßwandschäden, 2. Stase, d.h. Verlangsamung der Fließgeschwindigkeit des Blutes und 3. Hyperkoagulabilität, also eine gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes (21).

Wenn eine lokale Gerinnungsaktivierung im Gefäß vorliegt und gleichzeitig die Fibrinolyse nicht in der Lage ist, das entstandene Gerinnsel aufzulösen, kann es zur Thrombose kommen. Diese kann zu einem partiellen oder vollständigen Verschluss der Vene führen, was als Krankheitsbild der tiefen Venenthrombose (TVT) bezeichnet wird. Eine Komplikation stellt die Verschleppung von Teilen des okkludierenden Thrombus' dar, welcher über das venöse System und das rechte Herz in den Lungenkreislauf gelangen kann, wo infolge der Einschwemmung von Fremdmaterial die Äste der Pulmonalarterie verlegt werden können. Dieser pathologische Prozess wird als Lungenembolie (LE) bezeichnet (20). Hinzuzufügen ist, dass neben verschleppten

Thromben gelegentlich auch andere Materialien, wie z.B. Fett, Luft oder Fruchtwasser, zu einer Lungenembolie führen können (22). Die venöse Thromboembolie ist eine multifaktorielle Erkrankung, die auf dem Zusammenspiel von erworbenen oder vererbten Prädispositionen (z.B. Trombophilie) sowie Umweltexpositionen (z.B. klinischen Faktoren) beruht (23).

Im Folgenden wird für die Lungenembolie sowie die tiefe Venenthrombose als zusammenfassende Abkürzung die Bezeichnung VTE (venöse Thromboembolie) verwendet.

1.3.2 Klinik

Typische Zeichen einer TVT sind eine einseitige, ödematöse Schwellung der betroffenen Gliedmaße, ein Erythem, eine Überwärmung, eine palpable Verdickung des Gefäßes sowie eine oberflächliche Venendilatation (20, 24). Zudem berichten die Patienten mitunter über ziehende Schmerzen (25). Die Lungenembolie äußert sich häufig als eine ganzkörperliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Patienten leiden an plötzlich einsetzender Dyspnoe oder Tachypnoe sowie an einem stechenden Thoraxschmerz, der meist atemabhängig ist und es kommt vielfach zur Tachykardie (20, 25). Neben einem Hustenreiz können auch Angst und Unruhe der Patienten auf eine Lungenembolie hinweisen. Seltener Symptome sind Hämoptysen, Zyanose, obere Einflusstauung, Schock und der akute Herz-Kreislauf-Stillstand (20, 26).

Jedoch bleiben viele thromboembolische Ereignisse unerkannt, da die klinische Diagnose anhand dieser unspezifischen Zeichen und Symptome sowie den zahlreichen Risikofaktoren, mit denen sie assoziiert sind, viele Schwierigkeiten in sich birgt (27, 28).

1.3.3 Inzidenzen

Die jährliche VTE-Inzidenz bei Menschen mit europäischer Herkunft beläuft sich zwischen 104 und 183 pro 100 000 Personenjahren. Ältere Menschen sind dabei deutlich häufiger betroffen als junge (23). Einer der maßgeblichen unabhängigen Risikofaktoren für die Entstehung einer VTE sind onkologische Erkrankungen (29), die außerdem auch den größten Anteil der Palliativpatienten ausmachen. Patienten mit

einer malignen Erkrankung haben ein 4 bis 7-fach höheres VTE-Risiko als die Allgemeinbevölkerung (30, 31). Bei Krebspatienten stellt die VTE einer der häufigsten Gründe für Morbidität sowie Mortalität dar. Die Patienten, die die höchste 1-Jahres-Inzidenz haben, sind diejenigen, die an einer fortgeschrittenen Krebserkrankung von Gehirn, Lunge, Uterus, Pankreas, Magen oder Niere leiden. Für diese Patienten ist bei einem metastasierendem Karzinom die Rate an VTE 4 bis 13 mal höher als bei lokalisierten Krankheitsgeschehen (32). Inzidenzen zu einem gemischten palliativen Patientenkollektiv liegen allerdings aktuell nicht vor. Da aber der größte Teil der palliativen Patienten an einer nicht-heilbaren Krebserkrankung leidet, ist von einem insgesamt ähnlich erhöhten Risiko im palliativen Setting auszugehen.

1.4 Prophylaxe der venösen Thromboembolie

Die Ziele der Thromboembolieprophylaxe können wie folgt zusammen gefasst werden: Prävention von Lungenembolien, Prävention von rekurrenden tiefen Venenthrombosen und Prävention von langfristigen Komplikationen der Lungenembolie und TVT, so wie das postthrombotische Syndrom oder die chronische thromboembolische pulmonale Hypertension (33).

1.4.1 Allgemeine Empfehlungen

Unterschieden werden zwei Arten der Thromboembolieprophylaxe: die primäre und die sekundäre Prophylaxe. Das Ziel der primären Thromboembolieprophylaxe ist es, der Entstehung eines thromboembolischen Ereignisses vorzubeugen, wenn zuvor noch nie eine Thrombose entstanden ist und somit das Venensystem nicht thrombotisch vorerkrankt ist. Die sekundäre Prophylaxe dient dazu, ein Rezidiv bei vorgeschädigtem Gefäßsystem zu verhindern (20).

Gemäß der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie, die von der AWMF erarbeitet wurde, wird stationären Patienten, die über längere Zeit immobilisiert sind, eine primäre Thromboembolieprophylaxe empfohlen. Das individuelle Risiko eines jeden Patienten ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, setzt sich aus dispositionellen sowie expositionellen Risikofaktoren zusammen. Das dispositionelle Risiko umfasst angeborene und erworbene personenbezogene Faktoren ein (z.B. TVT/LE

in der Anamnese, maligne Erkrankungen, Alter, BMI, Thrombophilie). Das expositionelle Risiko wird durch Art und Umfang eines operativen Eingriffs oder Traumas bzw. einer akuten Erkrankung mit Immobilisation charakterisiert (34). Auf der Basis dieser Einschätzung werden die Patienten in drei Risikogruppen (niedrig, mittel, hoch) eingeteilt, an der sich die jeweilige Therapie orientiert. Bei niedrigem Risiko sollen vor allem Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen) sowie Physikalische Maßnahmen (z.B. medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe oder intermittierende pneumatische Kompression) zum Einsatz kommen. Medikamentöse Maßnahmen sind auch in einigen Fällen bei niedrigem Risiko indiziert, bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko sind sie die erste Wahl (34).

Zugelassene Arzneimittel zur wirksamen medikamentösen Thromboembolieprophylaxe sind: Heparine, Danaparoid, Faktor Xa-Inhibitoren, Thrombininhibitoren und Vitamin-K-Antagonisten (Kumarine) (34).

Wichtig ist, dass laut der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie stationäre Patienten, die über längere Zeit immobilisiert sind, generell einer Thromboembolieprophylaxe bedürfen. Daran anschließend stellte sich jedoch im Rahmen der Einführung des KEL-Programms die Frage, ab wann im palliativen Krankheitsverlauf dieser Empfehlung nicht mehr Folge geleistet werden und im Einklang einer Minimierung der Polymedikation die Thromboembolieprophylaxe abgesetzt werden sollte.

1.4.2 Heparine

Bezogen auf das Thema der Dissertation wird im Folgenden nur die Klasse der Heparine genauer erläutert. Die antikoagulatorische Wirkung von Heparinen besteht darin, dass sie durch Bindung an Antithrombin III dessen Wirkung enorm verstärken und gleichzeitig durch Komplexbildung den gerinnungsfördernden Faktors Xa inhibieren (35).

Es gibt zwei Formen von Heparinen: die unfraktionierten Heparine (UFH) und die niedermolekularen Heparine (NMH). Die UFH sind große, heterogene Glykosaminoglykane mit zahlreichen Sulfatresten (36). Sie bilden Ketten von unterschiedlicher Länge mit einer durchschnittlichen Molekülmasse von 15 000 Dalton.

Ungefähr ein Drittel des Heparins bindet an die Lysinreste des Antithrombin III, das durch eine Konformationsänderung im aktiven Zentrum von einer langsamen in einen schnellen Inhibitor verwandelt wird. Es ist dieser bindende Teil, der vorwiegend zum antikoagulatorischen Effekt von Heparin beiträgt (37).

Die NMH werden durch chemische oder enzymatische Depolymerisation aus UFH hergestellt (38). Die NMH verfügen zwar über einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die NMH, jedoch sind sie mit ihrem durchschnittlichen Molekulargewicht von 4000 Da deutlich kleiner. Da sie weniger häufig an Plasmaproteine, Thrombozyten und an das Endothel binden, wird die Bioverfügbarkeit verbessert und es treten weniger Komplikationen auf (39). Die NMH zeichnen sich durch eine einfache subkutane Applikation aus, die durch die verbesserte Bioverfügbarkeit nur 1-2 mal täglich durchgeführt werden muss, und erfordern außerdem durch ihre pharmakologischen Eigenschaften kein aufwendiges Monitoring (38, 40), weil sie eine insgesamt vorhersehbarere pharmakologische Aktivität aufweisen als die UFH (41).

Als Beispiel für die NMH sei hier Natrium-Enoxaparin genannt, das auf der Palliativstation im Uniklinikum Würzburg als Medikament zur Thromboembolieprophylaxe sowie zur Therapie zum Einsatz kommt. Natrium-Enoxaparin wird durch alkalische Hydrolyse von Benzylestern des Heparins erzeugt (41). Bezüglich der Pharmakokinetik ist hervorzuheben, dass Natrium-Enoxaparin nach der subkutanen Applikation nahezu vollständig und gut kalkulierbar resorbiert sowie überwiegend renal eliminiert wird (42).

1.5 Wissenschaftlicher Hintergrund

In verschiedenen Reviews und Originalarbeiten wurde inzwischen die Literatur zur Polypharmazie am Lebensende aufgearbeitet. Übereinstimmend hielten die Autoren fest, dass vielfach in der Palliativsituation mit limitierter Prognose eine Überprüfung der Indikation von Medikamenten zur Primär- und Sekundärprophylaxe unterbleibt. Die Patienten erhalten nicht (mehr) indizierte Medikamente, Nebenwirkungen und Interaktionen werden vernachlässigt (3, 43-49).

Anhand einer prospektiven Studie zeigten Legault et al., dass die Thromboembolieprophylaxe mithilfe von NMH bei den meisten Palliativpatienten abgesetzt oder erst gar nicht begonnen werden konnte, ohne dass ein signifikanter Anstieg von symptomatischen VTE zu erkennen war (50). Ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Pflegekräften und Pharmazeuten erarbeitete für diese Untersuchung ein Programm, um die Prophylaxe und Behandlung von VTE anzuleiten und zu standardisieren. Das Protokoll sollte die Ärzte dazu ermutigen, primär prophylaktische Routine-Behandlungen zu reduzieren und das NMH abzusetzen, wenn es die Situation des Patienten erlaubte. Es wurde außerdem empfohlen auch von einer sekundären Prophylaxe abzusehen, wenn die Patienten sich nach Einschätzung der Ärzte am Ende ihres Lebens befanden.

Van Nordennen et al. fassten in ihrem Review von 2014 Informationen aus der Fachliteratur zusammen, die die Entscheidungsfindung für die Medikation von Komorbiditäten am Lebensende thematisierten. Sie folgerten, dass für Palliativpatienten am Lebensende, definiert als eine Lebenserwartung unter drei Monaten, Maßnahmen zur Prävention von möglichen Langzeitkomplikationen der Komorbiditäten nicht mehr primär durchgeführt werden sollten (44). Ausgehend davon formulierten sie vorläufige Empfehlungen bezüglich der Applikation von Antibiotika, Statinen, Antihypertensiva und, wegweisend für diese Untersuchung, Antikoagulantien. Gemäß Van Nordennen et al. sollten zur Prävention von tiefen Beinvenenthrombosen Risiken und Nutzen der Verwendung von Antikoagulantien, mehrheitlich NMH, abgewogen werden, da Änderungen in der Medikamenteneinnahme und unvorhergesehene Interaktionen den Patienten in der Sterbephase zusätzlichen Schaden zufügen könnten (44).

Eine prospektive randomisierte Studie kam zu dem Schluss, dass es nicht sinnvoll ist, bei Patienten mit einer Lebenserwartung im Bereich von Tagen oder Wochen noch eine Thromboembolieprophylaxe durchzuführen (51).

Insgesamt ist die gegenwärtige Datenlage zur praktischen Durchführung der Thromboembolieprophylaxe am Lebensende ungenügend: Es fehlen praktische Handlungsempfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe in der Palliativsituation. Es ist ein wichtiges Thema in der Palliativmedizin sowie anderen Fachrichtungen, zu dem noch mehr Forschung und die Erarbeitung von Leitlinien im palliativen Setting gefordert werden (52-57).

Die Thromboembolieprophylaxe ist außerdem nur eine der medikamentösen Maßnahmen, die präziserer Handlungsempfehlungen am Lebensende bedürfen und wurde in dieser Dissertation als der Indikator zur Vermeidung von Überversorgung im Sinne einer Polymedikation angeführt. So wurde von einer Arbeitsgruppe in Australien beispielsweise die Verordnung von lipidsenkenden Medikamenten bei Palliativpatienten untersucht und es wurde bewiesen, dass Statine in hohem Maße zur Behandlung von Komorbiditäten angeordnet wurden. Der langfristige Nutzen dieser Medikation für schwerkranke Patienten, die sich am Ende ihres Lebens befinden, ist jedoch zweifelhaft (58). Auch die Herausforderung in der Antibiotikagabe bei Patienten an ihrem Lebensende besteht darin, sorgfältig und vernünftig die Verschreibungen zu limitieren. Das Erkennen der medikamentösen Überversorgung ist der erste Schritt, der wichtigere Folgeschritt ist aber die erfolgreiche praktische Umsetzung (59).

Zudem sind Stimmen zu hören, dass wissenschaftliche Untersuchungen nötig sind, um belegen zu können, dass Kampagnen wie die *Klug Entscheiden*-Initiative tatsächlich zu einer nachhaltigen Verbesserung der Indikationsqualität führen (13). Es fehlen Studien zur Untermauerung der klinischen Effektivität der *Klug Entscheiden*-Initiative sowie der amerikanischen *Choosing Wisely*-Kampagne, sodass empirische Untersuchungen wie diese außerordentlich wichtig sind (60).

Die Bemühung seitens Legault et al. um ein klares Konzept für die Thromboembolieprophylaxe bei Palliativpatienten, van Nordennens Empfehlungen sowie die überarbeitete S3-Leitlinie Palliativmedizin, die gegenwärtigen Diskussionen

über die Überversorgung und die Forderung nach Klug Entscheiden-Praxisbeispielen seitens der AWMF gaben den Anstoß für die Initiierung des KEL-Programms auf der Palliativstation in Würzburg und für diese Dissertation.

2 Fragestellungen und Hypothesen

In der vorliegenden Dissertation wurden die Auswirkungen des „Klug Entscheiden am Lebensende“-Programms im stationären Setting exemplarisch in Bezug auf die Thromboembolieprophylaxe nah am Lebensende untersucht.

Der Anteil der Patienten mit einer Thromboembolieprophylaxe in den letzten Lebenstagen durch NMH-Gabe sollte durch das Programm ohne Schaden für die Betroffenen (erhöhte Rate an symptomatischen thromboembolischen Ereignissen, erhöhte Symptomlast und/oder erhöhter Medikamentenbedarf in der Sterbephase) vermindert werden. Zur Absicherung der vergleichenden Auswertung der Patientengruppen vor und nach Einführung des KEL-Programms wurden Kontrollvariablen ausgewertet (Alter, Geschlecht, Diagnosen, Allgemeinzustand, Palliativphase, Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine Thromboembolie, Sterberate, Verweildauer, Vorausverfügungen und Zeitpunkt der Therapiezieländerung).

Die Hauptfragestellung lautete:

Wurde durch das „Klug Entscheiden am Lebensende“-Programm im Vergleich zur Kontrollgruppe der Anteil der Patienten gesenkt, die in der Sterbephase noch eine Thromboembolieprophylaxe mit dem NMH Natrium-Enoxaparin erhielten?

Zudem wurden folgende Nebenfragestellungen explorativ ausgewertet:

1. Hatte die Einführung des Programmes Auswirkungen auf die Rate an thromboembolischen Komplikationen?

Hypothese: Es gab keine signifikanten Unterschiede im prä-post-Gruppenvergleich bezüglich der Hinweise auf eine VTE.

2. Änderte sich nach Einführung des Programms die Verordnung von Medikamenten zur Symptomlinderung in der Sterbephase?

Hypothese: Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Verordnung von Opioiden, Benzodiazepinen, Neuroleptika und Anticholinergika.

3. Gab es einen relevanten Unterschied in Bezug auf den Anteil an Patienten, die auf der Palliativstation gestorben sind?

Hypothese: Der Anteil veränderte sich nicht statistisch signifikant.

4. Wurde die Aussagekraft der Ergebnisse zur Überprüfung der Haupthypothese und der ersten Nebenhypothese durch Gruppenunterschiede relativiert (Alter, Geschlecht, Hauptdiagnosen, VTE-Risikofaktoren, Verweildauer, Vorhandensein einer Vorausverfügung)?

Hypothese: Es gab keine Gruppenunterschiede.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden klinische Daten von insgesamt 192 volljährigen Patienten erhoben, die zwischen 2014 und 2016 auf der Palliativstation der Universitätsklinik Würzburg stationär aufgenommen wurden und dort verstarben. Es wurden demnach nur diejenigen Patienten in die Untersuchung einbezogen, die sich während ihrer Sterbephase auf der Palliativstation befanden, um auf diese Weise einen adäquaten Vergleich in Bezug auf die zu analysierenden Informationen in den letzten Lebenstagen sicherstellen zu können. Das Patientenkollektiv umfasste zwei Sterbekohorten. Die Kontrollgruppe (KoG) setzte sich zusammen aus 107 Verstorbenen von insgesamt 264 aufgenommenen Patienten im Zeitraum vom 01.06.2014 bis 28.02.2015 (Zeitraum vor der Einführung des KEL-Programms). Die Klug-Entscheiden-Gruppe (KEG), welche im Zeitraum vom 01.06.2015 bis 15.01.2016 (Zeitraum nach der Einführung des KEL-Programms) untersucht wurde, bestand aus 85 Verstorbenen bei 193 aufgenommenen Patienten. Somit erfolgte die Trennung der beiden Gruppen in zeitlicher Abhängigkeit zur Einführung des KEL-Programms im Juni 2015.

3.2 Datenextraktion aus Patientenakten

Im Rahmen einer retrospektiven Aktenanalyse wurden mittels eines standardisierten Erfassungsbogens (s. Anhang) die klinischen und soziobiographischen Daten der Patienten der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation entnommen, die in den Patientenakten und -kurven auf der Palliativstation sortiert vorlagen. Der abschließende Arztbrief, das Palliativmedizinische Basis-Assessment, das Formular über die Therapiezielplanung sowie die Pflegekurve wurden in diesem Zuge ausgewertet. Die Patientenakten und die handschriftlichen Kurven enthielten Informationen zur täglichen Visite auf der Palliativstation, die durch erfahrene Ärzte mit palliativmedizinischer Zusatzausbildung sowie durch speziell geschultes Pflegepersonal durchgeführt wurde.

3.2.1 Kontrollvariablen, Verweildauer und Therapiezieländerung

Mit dem Ziel, Gruppenunterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Klug-Entscheiden-Gruppe auszuschließen, wurden folgende Kontrollvariablen berücksichtigt

und zusammengetragen: Alter, Geschlecht, Diagnose bei Aufnahme, ECOG-Allgemeinzustand (definiert durch die Eastern Cooperative Oncology Group, s. Tab. 3 im Kap. 4.4) und Palliativ-Krankheitsphase (definiert durch die Palliative Care Outcomes Collaboration (PCOC), s. Tab. 4 im Kap. 4.4) bei Aufnahme, Komorbiditäten und Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sowie die Erstellung einer Vorsorgevollmacht oder einer Patientenverfügung. Des Weiteren wurden die Verweildauer und der Zeitpunkt einer eventuellen Therapiezieländerung notiert.

3.2.2 Thromboembolieprophylaxe

Es wurde angenommen, dass in der Kontrollgruppe 60 % und in der Klug-Entscheiden-Gruppe 40 % der Palliativ-Patienten Na-Enoxaparin in den letzten sieben Lebenstagen erhielten.

Mithilfe eines Erfassungsbogens wurde die subkutane Applikation der NMH jeweils am Aufnahmetag, drei bis sieben Tage und zwei Tage vor dem Tod sowie am Todestag festgehalten, immer unter der Voraussetzung, dass sich die Patienten zu den genannten Zeitpunkten auf der Palliativstation befanden.

3.2.3 Hinweise auf thromboembolische Ereignisse

Anhand der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation wurden klinische Symptome festgehalten, die auf ein thromboembolisches Ereignis hinweisen könnten. Hierzu zählten plötzliche Dyspnoe, Schwellung an Beinen oder Armen sowie eine Rötung der Gliedmaßen und ziehende Schmerzen. Außerdem wurde die Information erfasst, wenn bei einem Patienten der Tod plötzlich und unerwartet eintrat. Da bei den meisten Patienten keine Bildgebung durchgeführt worden war, wurde in der vorliegenden Studie auf den CT-morphologischen Nachweis thromboembolischer Ereignisse zur Verifizierung der Diagnose verzichtet. Obduktionsergebnisse wurden berücksichtigt.

3.2.4 Medikamente zur Symptomkontrolle in den letzten Lebenstagen

Des Weiteren wurde die Verordnung der vier essentiellen Medikamente zur Symptomkontrolle in der Sterbewoche erhoben, zu denen die Opiode, die Benzodiazepine, die Neuroleptika sowie die Anticholinergika gezählt wurden. Die

Erhebung erfolgte zu denselben Zeitpunkten wie jene der NMH-Applikation: am Aufnahmetag, drei bis sieben Tage und zwei Tage vor dem Tod sowie am Todestag.

3.2.5 Symptome in den letzten Lebenstagen

In der von der Pflege geführten Patientenkurve wurden die folgenden Symptome auf einer Skala von 0 bis 3 in der letzten Lebenswoche erfasst und in der Folge analysiert: Schmerzen in Ruhe, Dyspnoe und Unruhe. Sie boten die Möglichkeit, die Lebensqualität in der Sterbephase in Form von „Clinician-reported Outcomes“ zu beleuchten. Es wurde jeweils die stärkste Intensität notiert, die in den letzten sieben Lebenstagen auftrat. Dabei konnten nur die Angaben ausgewertet werden, die auf der Palliativstation gemacht wurden. Bei Patienten mit einer kürzeren Verweildauer als sieben Tage wurde demnach auch nur die Zeit betrachtet, die sie im Universitätsklinikum Würzburg verbrachten. Dokumentiert worden waren diese Symptome drei Mal täglich von erfahrenen und speziell auf dem Gebiet Palliativmedizin ausgebildeten Pflegekräften.

3.3 Fallzahlberechnung, Datenmanagement und statistische Auswertung

Mit Unterstützung der Statistischen Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie an der Universität Würzburg wurde ausgehend von der Haupthypothese die Fallzahl mit einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 80 % berechnet. Vor dem Hintergrund der Lehr- und Fortbildungserfahrung auf der Palliativstation wurde davon ausgegangen, dass durch das KEL-Programm der Anteil von Patienten mit Na-Enoxoparin von 60% (Kontrollgruppe) auf 40% (Klug-Entscheiden-Gruppe) gesenkt werden kann, konkrete Daten lagen hierzu nicht vor. Damit ergab sich eine Fallzahl von 107 Patienten in der Kontrollgruppe sowie von 85 Patienten in der Klug-Entscheiden-Gruppe. Es wurde angenommen, dass sich der Anteil der Verstorbenen auf der Palliativstation nicht ändert (ca. 40%).

Zur Erfassung und zur Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS (Version 22) verwendet. Es wurden dabei zwei Datensätze generiert, die den jeweiligen Zeitraum Z1 bzw. Z2 beinhalteten:

Z1 = 01.06.2014 – 28.02.2015 und

Z2 = 01.06.2015 – 15.01.2016.

Die Daten wurden mit Mitteln der deskriptiven und analytischen Statistik ausgewertet. Es wurden Häufigkeiten, Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. Mediane mit Quartilen und der Interquartilsabstand (IQR) sowie prozentuale Anteile errechnet, entsprechend dem Variablentypus. Zum Vergleich der beiden Gruppen wurde zumeist der Chi-Quadrat-Test angewendet. Dieser Test wird zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen eingesetzt, also bei Variablen mit nominalem Skalenniveau. Unterschritt die Einzelhäufigkeit einer Variablen die Zahl 5, kam der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Mit dem Exakten Test nach Fisher ließ sich die Signifikanz prüfen, auch wenn die Stichprobe und damit die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten sehr klein waren. Um Mittelwerte zu vergleichen, wurde vorab mittels Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft, ob eine Normalverteilung vorlag. Bei Normalverteilung kam der T-Test zum Einsatz, der mit den Populationsparametern der Streuung und des arithmetischen Mittels, die mit Hilfe der Stichprobe geschätzt wurden, arbeitet. Er liefert eine Entscheidungshilfe dafür, ob ein gefundener Mittelwertsunterschied rein zufällig entstand oder nicht. Mathematisch gesprochen beurteilt dieses Verfahren, ob sich zwei untersuchte Gruppen systematisch in ihren Mittelwerten unterscheiden oder nicht (61). Der T-Test konnte nur angewendet werden, wenn gemäß Levene-Test Varianzgleichheit vorlag. War dies nicht der Fall, wurde der Welch-Test herangezogen. War die kontinuierliche Variable nicht normalverteilt, wurde die Berechnung mit dem Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Dabei handelt es sich um einen nichtparametrischen Rangtest für unabhängige Stichproben zur Überprüfung, ob die zentrale Tendenz von zwei verschiedenen Stichproben unterschiedlich war. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen. Eine Adjustierung für multiples Testen erfolgte nicht, da abgesehen von der untersuchten Haupthypothese die weiteren Analysen explorativ gewertet wurden. Zur grafischen Darstellung einiger Ergebnisse wurden Diagramme verschiedener Art verwendet. So wurden gruppierte Balken- und Säulendiagramme zum Vergleich der beiden Patientengruppen erstellt. Des Weiteren erfolgte zur besseren Veranschaulichung der Verteilung der Stichproben die Anfertigung von Box- und

Whiskerplots, bei welchen nicht nur die einzelnen Daten dargestellt wurden, sondern auch ihre Streuung sichtbar wurde.

3.4 Ethische Überlegungen und Datenschutz

Es handelte sich bei dieser Untersuchung um eine retrospektive Auswertung von Daten von Patienten, die auf der Palliativstation des Uniklinikums Würzburg betreut wurden. Dies bedeutete, dass die in der Routine erhobenen Daten zu Dokumentations- und Abrechnungszwecken aus einer Patientenakte ohne Namen, Adresse oder Geburtsdatum in einem Erfassungsbogen gesammelt und anschließend in das Statistik-Programm SPSS übertragen wurden. Es wurden außerdem in der Folge keine Nachbefragungen oder Nachuntersuchungen vorgenommen. Unter diesen Bedingungen war kein Ethikvotum von Seiten der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg erforderlich.

4 Ergebnisse

4.1 Soziodemographische Daten

Von den insgesamt 192 Patienten beider Gruppen waren 53,6 % männlich und 46,4 % weiblich. Bei der Kontrollgruppe überwog der Anteil des männlichen Geschlechts mit 57 % gegenüber dem der weiblichen Patienten (43 %), wohingegen in der Klug-Entscheiden-Gruppe der weibliche Anteil (50,6 %) ein wenig größer war als der männliche (49,4 %). Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war mit einer 2-seitigen Signifikanz von 0,294 nicht signifikant (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Soziodemographie Daten und Angaben zur Erkrankung und zum Verlauf

	KoG N = 107 (%)	KEG N = 85 (%)	p
Geschlecht (m/w)	61 (57) / 46 (43)	42 (49,4) / 43 (50,6)	0,231 ^a
Alter in Jahren (MW ± SD)	68,1 ± 14,2	70,4 ± 12,2	0,239 ^c
Verweildauer in Tagen (Median/ IQR)	5/ 8	6/ 9	0,516 ^d
Verweildauer in 4 Gruppen			0,982 ^a
< 2 Tage	16 (15,0)	12 (14,1)	
2-3 Tage	13 (12,1)	10 (11,8)	
3-7 tage	36 (33,6)	31 (36,5)	
> 7 Tage	42 (39,9)	32 (37,6)	
Krankheitsbild			0,660 ^a
Maligne Erkrankung	80 (74,8)	65 (76,5)	
Neurologische Erkrankung	12 (11,2)	9 (10,6)	
Kardiovaskuläre Erkrankung	9 (8,4)	4 (4,7)	
Lungenerkrankung	0 (0)	1 (1,2)	
Sonstiges	6 (5,6)	6 (7,1)	

Anzahl der Patienten (n) und prozentualer Anteil (%); KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig), ^c T-Test, ^d Mann-Whitney-U-Test

Mit einem mittleren Alter von 68,1 (SD = 14,2) bzw. 70,4 (SD = 12,2) Jahren bei Aufnahme auf die Palliativstation befanden sich die Patienten beider Gruppen eher in

höheren Lebensaltern (s. Tab. 1). In der Kontrollgruppe gab es Patienten zwischen 25 und 98 Jahren, in der Klug-Entscheiden-Gruppe war der jüngste Patient ebenfalls 25, der älteste 93 Jahre alt. Da es sich hier um eine normalverteilte Stichprobe handelte wurden mithilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben die Mittelwerte verglichen. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters bei Aufnahme zwischen den Patientengruppen.

4.2 Diagnosen und Verweildauer

Der Großteil (KoG: 74,8 %; KEG: 76,5 %) beider Patientengruppen litt an einer malignen Erkrankung (s. Tab. 1 und Abb. 1). In der Kontrollgruppe waren die häufigsten Krebs-Diagnosen das Pankreas-Ca (8,4 %) und das Bronchial-Ca (7,5 %). In der Klug-Entscheiden-Gruppe waren das Bronchial-Ca (9,4 %) sowie das Mamma-Ca (7,1 %) zahlenmäßig führend.

Am zweithäufigsten war in der Kontroll- sowie in der Klug-Entscheiden-Gruppe eine neurologische Erkrankung (KoG: 11,2 %; KEG: 10,6 %). Dabei spielten in beiden Gruppen die Gehirnblutungen (Subdural-, Arachnoidal- und intrazerebrale Blutung) die vorherrschende Rolle (KoG: 4,7 %; KEG: 3,5 %).

Kardiovaskuläre Erkrankungen waren in der Kontrollgruppe mehr vertreten (8,4 %) als in der Klug-Entscheiden-Gruppe (4,7 %). Die Herzinsuffizienz war hierbei in beiden Gruppen am häufigsten. In der gesamten Stichprobe war bei einem Patienten eine Lungenerkrankung (in diesem Falle COPD) der Grund für die Palliativsituation und machte damit 1,2 % der Patienten in der Klug-Entscheiden-Gruppe aus.

Unter „Sonstiges“ wurden diejenigen Krankheiten zusammengefasst, die nicht in eine der anderen vier Kategorien hineinpassten. Sie waren mit 5,6 % in der Kontrollgruppe und mit 7,1 % in der Klug-Entscheiden-Gruppe vertreten. Die insgesamt häufigste Diagnose in dieser Gruppe war das Multiorganversagen (KoG: 3,7 %; KEG: 1,2 %). Bei der Einteilung in die verschiedenen Krankheitsbilder war kein signifikanter Unterschied

zwischen der Kontroll- und der Klug-Entscheiden-Gruppe zu erkennen ($p = 0,660$; Chi-Quadrat-Test).

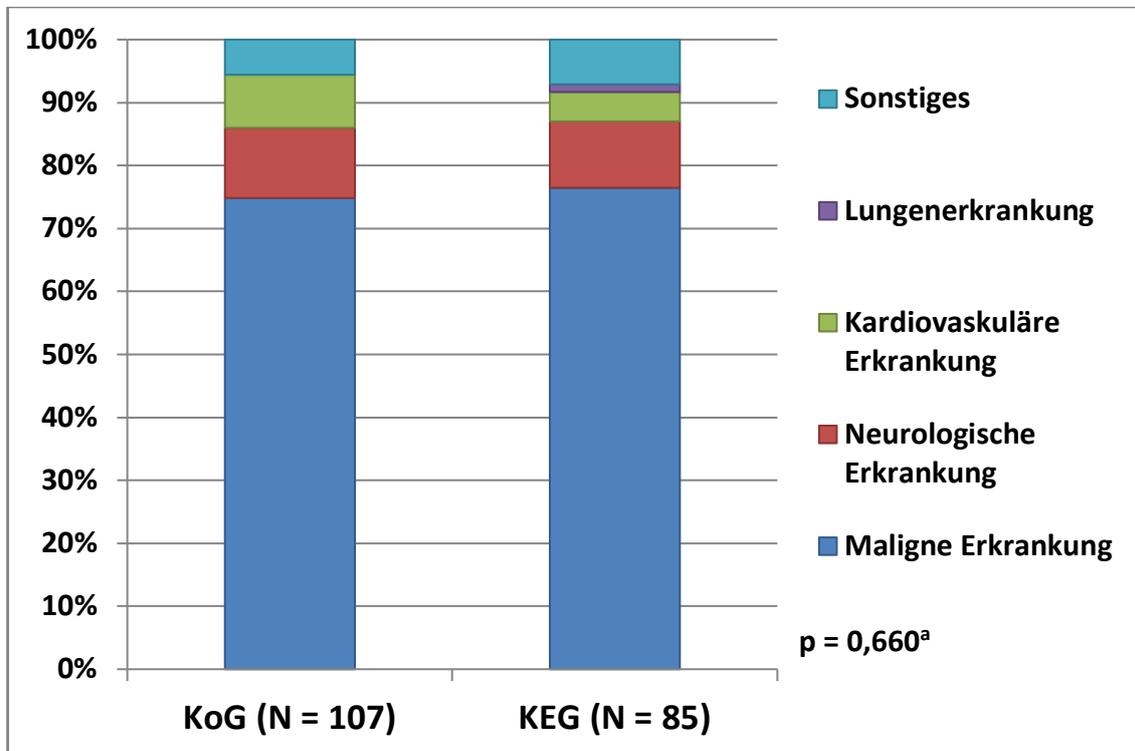


Abbildung 1: Krankheitsbilder im Vergleich

KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug- Entscheiden-Gruppe, Angaben in Prozent (%); $p = 0,660$: kein signifikanter Unterschied;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Der Median der Verweildauer (s. Tab. 1) der Patienten auf der Palliativstation lag in der Kontroll- und der Klug-Entscheiden-Gruppe bei 5 (IQR: 8) bzw. 6 (IQR: 9) Tagen. Die kürzeste Verweildauer lag in beiden Gruppen bei 0,5 Tagen, die längste mit 33 bzw. 43 Tagen war deutlich höher als die Mittelwerte (KoG: 7,3 Tage; KEG: 8,0 Tage). Mit einem p -Wert von 0,516 (asymptotische Signifikanz) kann davon ausgegangen werden, dass kein statistisch signifikanter Unterschied der zentralen Tendenz zwischen den Patientengruppen vorlag. Je nach Dauer ihres Aufenthalts auf der Palliativstation wurden die Patienten jeweils noch einmal in vier Gruppen unterteilt (s. Tab. 1): < 2 Tage, < 3 Tage, 3-7 Tage und > 7 Tage. Dies war notwendig, um die im Folgenden analysierten

Daten richtig zuzuordnen zu können. Denn über die Medikamenteneinnahme, die vorher außerhalb der Palliativstation stattfand, konnte keine Aussage getroffen werden. Auch bei dieser Einteilung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ermittelt werden ($p = 0,982$; Chi-Quadrat-Test).

4.3 Vorausverfügungen

Die schriftlichen Dokumente betreffend (s. Tab. 2), die vorausschauend von den Patienten und ihren Angehörigen angefertigt worden waren, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p > 0,05$; Chi-Quadrat-Test). In der Kontroll- sowie in der Klug-Entscheiden-Gruppe waren bei knapp über der Hälfte der Patienten eine Patientenverfügung vorhanden (KoG: 51,4 %; KEG: 50,6 %; $p = 0,911$; Chi-Quadrat-Test). Die Vorsorgevollmacht lag bei ca. zwei Dritteln vor (KoG: 63,5 %; KEG: 68,2 %; $p = 0,497$; Chi-Quadrat-Test). Eine amtliche Betreuung wurde jeweils in einigen Fällen eingesetzt (KoG: 6,5 %; KEG: 14,1 %; $p = 0,081$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 2: Vorausverfügungen

	KoG N = 107		KEG N = 85		p
	n	(%)	n	(%)	
Patientenverfügung vorhanden	55	(51,4)	43	(50,6)	0,911 ^a
Vorsorgevollmacht vorhanden	68	(63,5)	58	(68,2)	0,497 ^a
Amtliche Betreuung vorhanden	7	(6,5)	12	(14,1)	0,081 ^a

Anzahl der Patienten (n) und prozentualer Anteil (%); KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

4.4 Krankheitsphase und Allgemeinzustand bei Aufnahme

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde bestimmt, in welchem Allgemeinzustand, definiert durch die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), sich der Patient nach Einschätzung des Arztes zu diesem Zeitpunkt befand (s. Tab. 3).

Keiner der Patienten wies einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 auf. Einen ECOG-Leistungsstatus von 2 hatten in der Kontrollgruppe 15,9 %, in der Klug-Entscheiden-

Gruppe waren es 9,4 %. In der Kontrollgruppe waren mit 43,0 % und 41,1 % die Leistungsstatus ECOG 3 und 4 nahezu gleich häufig vertreten, wohingegen in der Klug-Entscheiden-Gruppe eine überwiegende Mehrheit (64,7 %) mit dem Leistungsstatus ECOG 3 aufgenommen wurde. Ein Viertel der Patienten in der Klug-Entscheiden-Gruppe (25,9 %) hatte einen ECOG-Grad von 4. Die Gruppenunterschiede waren signifikant ($p = 0,011$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 3: ECOG-Leistungsstatus der Patienten bei Aufnahme auf die Palliativstation

ECOG-Grad*		KoG N = 107		KEG N = 85		p
		n	%	n	(%)	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	0	(0)	0	(0)	0,011 ^a
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.	0	(0)	0	(0)	
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.	17	(15,9)	8	(9,4)	
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.	46	(43,0)	55	(64,7)	
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.	44	(41,1)	22	(25,9)	

Anzahl der Patienten (n) und prozentualer Anteil (%), KoG = Kontrollgruppe (n = 107), KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe (n = 85); *Gradeinteilung durch die Eastern Cooperative Oncology Group;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Bei Aufnahme wurde ebenfalls erfasst, in welcher Palliativphase gemäß der Einteilung der Australischen PCOC sich die Patienten befanden (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Palliativphase der Patienten bei Aufnahme auf die Palliativstation

Palliativ- phase*		KoG N = 107		KEG N = 85		p
		n	(%)	n	(%)	
stabil	Symptome unter Kontrolle, Patientenbedürfnisse durch Betreuungsplan befriedigt, stabile Familiensituation	1	(0,9)	4	(4,7)	0,205 ^a
instabil	Neue große Probleme oder rasche Steigerung bestehender großer Probleme innerhalb weniger Tage, dringende oder weniger dringende Veränderungen im Betreuungsplan notwendig, um Patientenbedürfnisse zu befriedigen	37	(34,6)	22	(25,9)	
verschlechternd (reduzierend)	Symptome verschlechtern sich schrittweise oder stetig über Wochen, oder Entwicklung neuer, aber erwarteter Probleme über Tage/Wochen, mit Notwendigkeit, den Betreuungsplan anzupassen und regelmäßig zu überprüfen, mit steigender familiärer Belastung und/oder sozialer/praktischer Belastung	36	(33,6)	35	(41,2)	
sterbend (terminal)	Tod innerhalb der nächsten Tage wahrscheinlich mit Notwendigkeit der regelmäßigen, i. d. R. täglichen Überprüfung des Betreuungsplans und regelmäßigen Unterstützung der Familie	33	(30,8)	24	(28,2)	

Anzahl der Patienten (n) und prozentualer Anteil (%); KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe; *Phaseneinteilung nach der Palliative Care Outcomes Collaboration (PCOC); S3-Leitlinie Palliativmedizin;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Die Analyse der Palliativphasen ergab, dass die Patienten der Kontrollgruppe sich relativ gleichmäßig verteilt in den Phasen instabil (34,6 %), verschlechternd (33,6 %) und sterbend (30,8 %) befanden. In einem stabilen Zustand war nach Ermessen der Ärzte ein Patient (0,9 %). In der Klug-Entscheiden-Gruppe waren die meisten Patienten (41,2 %) in der verschlechternden Krankheitsphase und jeweils knapp über ein Viertel in der instabilen (25,9 %) und der sterbenden/ terminalen Phase (28,2 %). In einer stabilen Krankheitsphase befanden sich bei Aufnahme auf die Palliativstation 4,7 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Einteilung in die palliativen Krankheitsphasen war nicht signifikant ($p = 0,205$; Chi-Quadrat-Test).

4.5 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Bezüglich der Komorbiditäten sowie der Risikofaktoren für eine VTE wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt (s. Tab. 5).

Bei allen Begleiterkrankungen war der p -Wert $> 0,05$. Berechnet wurde er größtenteils mit dem Chi-Quadrat-Test, in drei Fällen (p AVK, Leberzirrhose, Epilepsie/ Krampfanfälle) war die Anzahl der Patienten kleiner als 5, sodass hier der exakte Test nach Fisher angewendet wurde. Die Unterschiede waren durchgehend nicht signifikant (s. Tab. 5).

Die häufigste in den Arztbriefen dokumentierte Begleiterkrankung war in der Kontroll- sowie in der Klug-Entscheiden-Gruppe die arterielle Hypertonie (KoG: 51,4 %; KEG: 55,3 %). Jedoch ist hier anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Palliativstation die wenigsten Patienten (KoG: 5,6 % ($n = 6$); KEG: 3,5 % ($n = 3$)) noch hypertone Werte aufzeigten. In der Kontrollgruppe folgte dann mit 20,9 % (vs. 15,3 % in der Klug-Entscheiden-Gruppe) die Niereninsuffizienz und mit 16,8 % (vs. 10,6 %) der Z.n. Apoplex. In der Klug-Entscheiden-Gruppe standen das Vorhofflimmern mit 21,2 % (vs. 14 % in der Kontrollgruppe) und der Diabetes mellitus mit 20% (vs. 15,9 %) an zweiter und dritter Stelle. Des Weiteren wurden folgende Komorbiditäten erfasst: Herzinsuffizienz (KoG: 13,1 %; KEG: 14,1 %), KHK (KoG: 15,9 %; KEG: 16,5 %), Herzklappenvitien (KoG: 12,1 %; KEG: 5,9 %), Z.n. Myokardinfarkt (KoG: 8,4 %; KEG: 8,2

%), pAVK (KoG: 8,4 %; KEG: 3,5 %), Leberzirrhose (KoG: 2,8 %; KEG: 1,2 %), COPD/Asthma (KoG: 8,4 %; KEG 15,3 %) und Epilepsie/ Krampfanfälle (KoG: 6,5 %; KEG: 4,7 %).

Tabelle 5: Komorbiditäten und VTE-Risikofaktoren

	KoG		KEG		p
	N = 107		N = 85		
	n	(%)	n	(%)	
Komorbiditäten					
Herzinsuffizienz	14	(13,1)	12	(14,1)	0,835 ^a
Vorhofflimmern	15	(14)	18	(21,2)	0,192 ^a
Hypertonie	55	(51,4)	47	(55,3)	0,591 ^a
KHK	17	(15,9)	14	(16,5)	0,936 ^a
Herzklappenvitien	13	(12,1)	5	(5,9)	0,139 ^a
Z.n. Myokardinfarkt	9	(8,4)	7	(8,2)	0,965 ^a
Z.n. Apoplex	18	(16,8)	9	(10,6)	0,217 ^a
pAVK	9	(8,4)	3	(3,5)	0,233 ^b
Diabetes mellitus	17	(15,9)	17	(20)	0,458 ^a
Niereninsuffizienz	22	(20,6)	13	(15,3)	0,348 ^a
Leberzirrhose	3	(2,8)	1	(1,2)	0,631 ^b
COPD/ Asthma	9	(8,4)	13	(15,3)	0,137 ^a
Epilepsie/ Krampfanfälle	7	(6,5)	4	(4,7)	0,758 ^b
VTE-Risikofaktoren					
TVT/ LE in der Anamnese	19	(17,8)	10	(11,8)	0,249 ^a
Immobilisation [ECOG 3-4]	90	(84,1)	77	(90,6)	0,185 ^a
Krebserkrankung	83	(77,6)	66	(77,6)	0,990 ^a
Adipositas [BMI >30 kg/m ²]	9	(8,4)	12	(14,1)	0,208 ^a
Nikotinabusus	18	(16,8)	16	(18,8)	0,718 ^a

Anzahl der Patienten (n) und prozentualer Anteil (%); KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig), ^b Exakter Test nach Fisher: Exakte Signifikanz (2-seitig)

Der zahlenmäßig führende VTE-Risikofaktor (s. Tab. 5) war in beiden Gruppen die Immobilisation (KoG: 83,2 %; KEG: 90,6 %). Definiert wurde diese durch einen ECOG ≥ 3 , der besagt, dass der Patient mehr als 50 % des Tages im Bett verbringt. Die Daten zeigen, dass es sich bei dem gesamten Patientenkollektiv zum Großteil um weitgehend immobilisierte Menschen handelte. An zweiter Stelle stand ebenfalls in beiden Gruppen die Krebserkrankung (KoG: 77,6 %; KEG: 77,6 %). Berücksichtigt wurden hier neben der

malignen Erkrankung als Hauptdiagnose auch begleitende Krebserkrankungen. Als weiterer bedeutsamer Risikofaktor gelten thromboembolische Ereignisse in der Anamnese, die bei 17,8 % (KoG) bzw. 11,8 % (KEG) der Patienten verzeichnet worden waren. Der Nikotinabusus (KoG: 16,8 %; KEG: 18,8 %) sowie die Adipositas, definiert als BMI >30 kg/m² (KoG: 8,4 %; KEG: 14,1 %) zeigten ebenfalls vergleichbare Häufigkeiten auf.

4.6 Anteil der Verstorbenen auf der Palliativstation

Nach der Einführung des „Klug Entscheiden am Lebensende“-Programms gab es keine signifikante Änderung des Anteils an Verstorbenen. Während im ersten Zeitraum 40 % der aufgenommenen Patienten verstarben (107 von 264 Patienten), waren es im zweiten Zeitraum mit 44 % (85 von 193 Patienten) nur wenig mehr (s. Abb. 2). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,453$; Chi-Quadrat-Test).

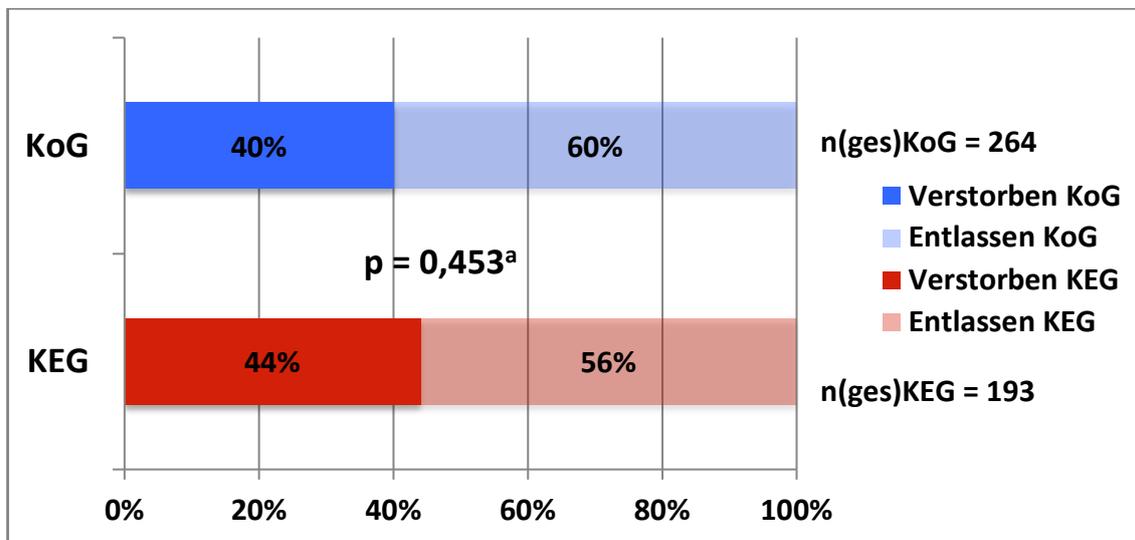


Abbildung 2: Anteil der Verstorbenen im Vergleich

40 % in der KoG, 44 % in KEG; $p = 0,453$: kein signifikanter Unterschied bezüglich der Sterberate zwischen den Patientengruppen; KoG = Kontrollgruppe (blau), KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe (rot); n(ges)KoG = alle aufgenommenen Patienten im 1. Zeitraum, n(ges)KEG = alle aufgenommenen Patienten im 2. Zeitraum;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

4.7 Therapiezieländerung

Während in der Kontrollgruppe bei 39,3 % der Patienten eine Therapiezieländerung im Sinne einer Sterbebegleitung vorgenommen wurde, wurde in der Klug-Entscheiden-Gruppe mit 49,4 % häufiger eine Therapiezieländerung dokumentiert (s. Tab. 6). Dieser Unterschied war nach Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nicht signifikant ($p = 0,159$).

Tabelle 6: Dokumentierte Therapiezieländerung

	KoG N = 107		KEG N = 85		p
	n	(%)	n	(%)	
Dokumentierte TZÄ	42	(39,3)	42	(49,4)	0,159 ^a
Keine TZÄ	65	(60,7)	43	(50,6)	

TZÄ = Therapiezieländerung; Anzahl der Patienten (n) und prozentualer Anteil (%); KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Es wurde untersucht, zu welchem Zeitpunkt, also wie viele Tage vor dem Tod, der Entschluss für eine Therapiezieländerung gefasst wurde (s. Tab 7). Die Mittelwerte lagen in der Kontrollgruppe (MW = 3,48; SD = 2,897) und in der Klug-Entscheiden-Gruppe (MW = 3,49; SD = 2,685) sehr nah beieinander. Auch die Daten bezüglich Minimum (KoG: 0; KEG: 0) und Maximum (KoG: 15; KEG: 13) sowie die daraus resultierende Spannweite von 15 Tagen in der Kontrollgruppe bzw. 13 Tagen in der Klug-Entscheiden-Gruppe waren ähnlich. Betrachtet man den Median (= Q2) (KoG = 2,5; KEG = 3) sowie das untere und obere Quartil, so lagen auch hier die Werte in einem vergleichbaren Feld (KoG: Q1 = 1,25. Q3 = 5,75; KEG: Q1 = 1,00. Q3 = 5,00). Zur Veranschaulichung dieser Daten wurde ein Boxplot erstellt (s. Abb. 3). Der Grafik ist zu entnehmen, dass beide Patientengruppen in Bezug auf den Zeitpunkt der Therapiezieländerung gleich verteilt waren, die Daten bewegten sich im gleichen Bereich. Da die Stichproben laut dem Test auf Normalverteilung Kolmogrov-Smirnov nicht normalverteilt waren ($p < 0,05$), wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Berechnung des p-Wertes ($p = 0,925$) herangezogen. Es gab demnach keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Zeitpunktes der Therapiezieländerung.

Tabelle 7: Zeitpunkt der Therapiezieländerung (Tage vor dem Tod)

		n	MW	SD	25. P. = Q1	50. P. = Q2	75. P. = Q3	Min	Max	p
TZÄ: KoG	N =	42	3,48	2,897	1,25	2,5	5,75	0	15	0,925 ^d
	vor dem Tod	107								
KEG	N = 85	42	3,49	2,685	1,00	3	5,00	0	13	

TZÄ = Therapiezieländerung; n = Anzahl der Patienten mit dokumentierter TZÄ; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; P. = Perzentile; Q1 = unteres Quartil, Q2 = mittleres Quartil (= Median), Q3 = oberes Quartil; Min = Minimum, Max = Maximum; KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^d Mann-Whitney-U-Test

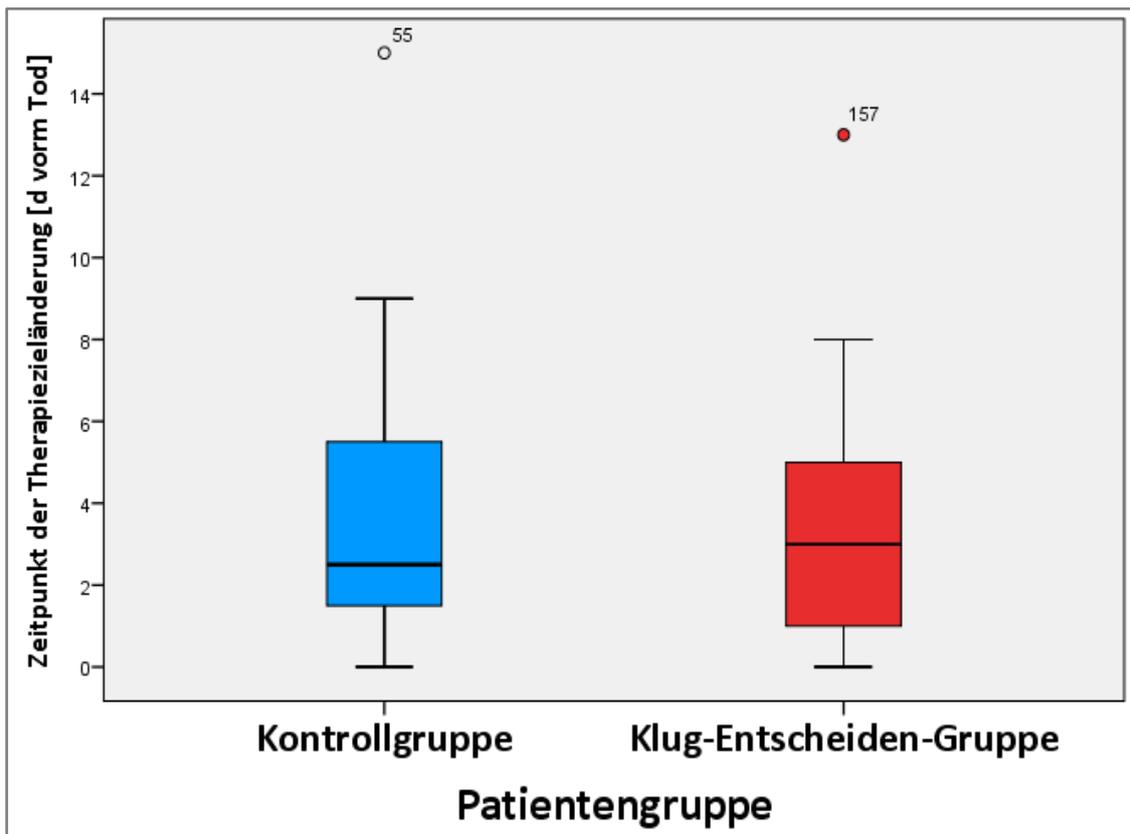


Abbildung 3: Zeitpunkt der dokumentierten Therapiezieländerung (in Tagen vor dem Tod) im Gruppenvergleich

Kontrollgruppe (blau) vs. Klug-Entscheiden-Gruppe (rot); beide Patientengruppen in Bezug auf den Zeitpunkt der TZÄ gleich verteilt;

^d Mann-Whitney-U-Test

4.8 Durchführung der Thromboembolieprophylaxe

Die subkutane Applikation der NMH fand auf der Palliativstation eine breite Anwendung. Die Gabe von Na-Enoxaparin wurde jeweils am Aufnahmetag, drei bis sieben Tage und zwei Tage vor dem Tod sowie am Todestag detailliert erfasst (s. Abb. 4 und Tab. 8). An den verschiedenen Zeitpunkten variierte die Gesamtzahl der Patienten, da nicht alle Patienten sieben Tage auf der Palliativstation verbrachten (n^t = Anzahl der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt).

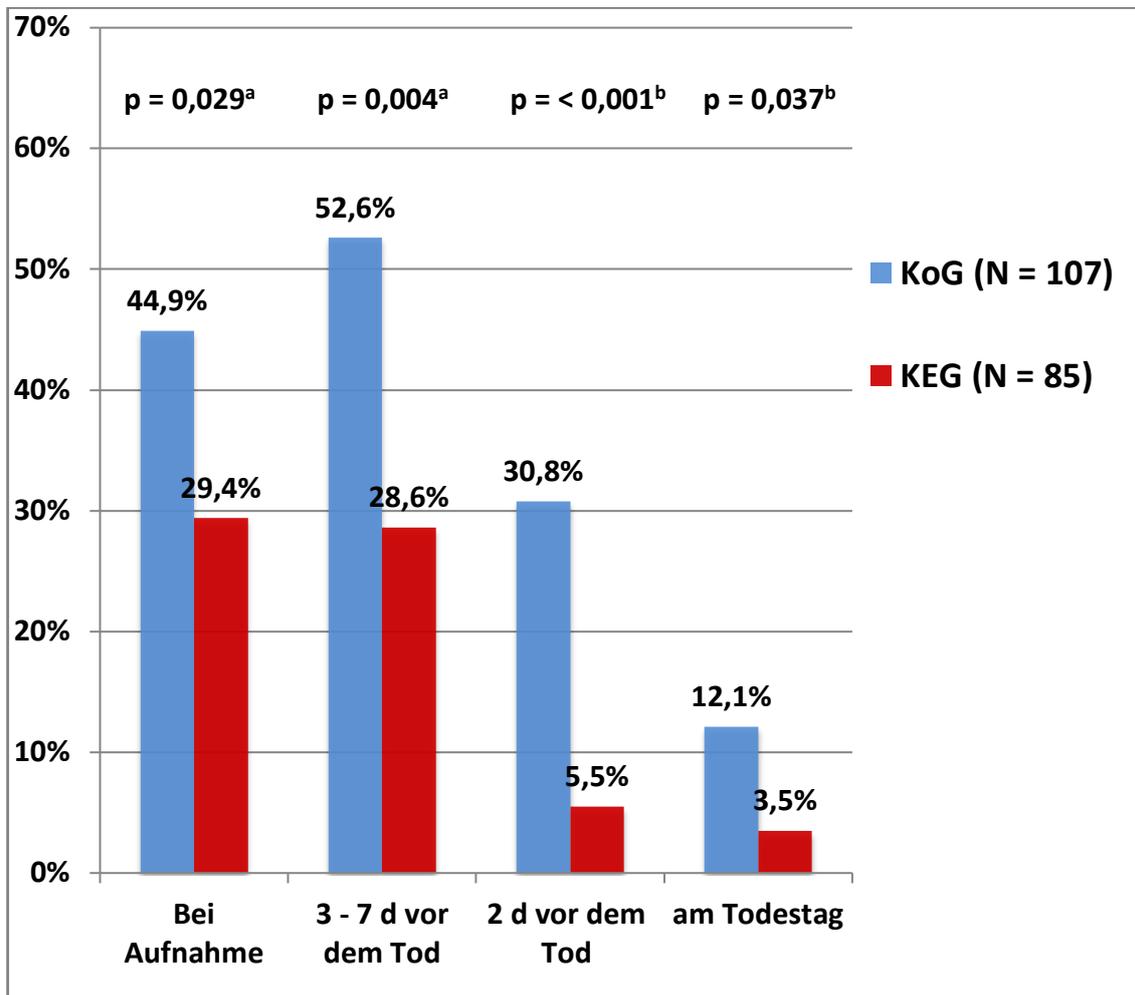


Abbildung 4: Prozentualer Anteil (%) der Patienten unter NMH-Medikation (bei Aufnahme und zu drei Zeitpunkten in der Sterbewoche) im Gruppenvergleich

P-Werte zu jedem Zeitpunkt $< 0,05$: nach Implementierung des KEL-Programms signifikant weniger Verordnungen von Natrium-Enoxaparin zu jedem Zeitpunkt; KoG = Kontrollgruppe (blau), KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe (rot);

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig), ^b Exakter Test nach Fisher: Exakte Signifikanz (2-seitig)

Tabelle 8: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit erfolgter NMH-Gabe

		KoG N = 107		KEG N = 85		p
		n [n ^t]	(%)	n [n ^t]	(%)	
NMH- Applikation	Bei Aufnahme	48 [107]	(44,9)	25 [85]	(29,4)	0,029 ^a
	3 bis 7 Tage vor dem Tod	41 [78]	(52,6)	18 [63]	(28,6)	0,004 ^a
	2 Tage vor dem Tod	28 [91]	(30,8)	4 [73]	(5,5)	< 0,001 ^b
	am Todestag	13 [107]	(12,1)	3 [85]	(3,5)	0,037 ^b

n = Anzahl der Patienten unter NMH-Medikation, n^t = Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt auf der Palliativstation befindlichen Patienten und prozentualer Anteil (%); KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig), ^b Exakter Test nach Fisher: Exakte Signifikanz (2-seitig)

Insgesamt erhielten am Aufnahmetag auf der Palliativstation 44,9 % der Patienten in der Kontrollgruppe das NMH Na-Enoxaparin und nur 29,4 % der Patienten in der Klug-Entscheiden-Gruppe, was einen signifikanten Unterschied ($p = 0,029$; Chi-Quadrat-Test) darlegte. Dieser Trend setzte sich auch in der gesamten Sterbewoche fort. Drei bis sieben Tage vor dem Tod wurde 52,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe Na-Enoxaparin appliziert, in der Klug-Entscheiden-Gruppe erhielten es nur 28,6 % ($p = 0,004$; Chi-Quadrat-Test). Zwei Tage vor dem Tod wurden im ersten Zeitraum 30,8 %, im zweiten Zeitraum 5,5 % der Patienten mit Na-Enoxaparin therapiert ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher). Am Todestag wurde es in der Kontrollgruppe 12,1 % der Patienten gegeben und in der Klug-Entscheiden-Gruppe 3,5 % ($p = 0,037$; Exakter Test nach Fisher).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach Implementierung des KEL-Programms zu jedem Zeitpunkt signifikant weniger Na-Enoxaparin verordnet wurde als zuvor.

4.9 Häufigkeit von Hinweisen auf thromboembolische Ereignisse

In der Kontrollgruppe gab es insgesamt acht klinische Hinweise (7,5 %), in der Klug-Entscheiden-Gruppe fünf Hinweise (5,9 %) auf eine venöse Thromboembolie ($p = 0,662$; Chi-Quadrat-Test; s. Tab. 9 und Abb. 5).

Tabelle 9: Auftreten von Hinweisen auf eine Venöse Thromboembolie (VTE)

	KoG N = 107		KEG N = 85		p
	n	(%)	n	%	
Allg. Hinweise auf VTE-Ereignisse	8	(7,5)	5	(5,9)	0,662 ^a
Akute Dyspnoe	5	(4,7)	4	(4,7)	> 0,999 ^b
Überwärmtes/r Bein/Arm	0	(0)	0	(0)	-
Schwellung von Arm/Bein	2	(1,9)	0	(0)	0,504 ^b
Schmerzen in Arm/Bein	1	(0,9)	1	(1,2)	> 0,999 ^b
Plötzlicher Tod	5	(4,7)	3	(3,5)	> 0,999 ^b

Anzahl der Patienten (n) und prozentualer Anteil (%); KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig), ^b Exakter Test nach Fisher: Exakte Signifikanz (2-seitig)

In beiden Gruppen trat die plötzliche Dyspnoe als klinisches Symptom am häufigsten auf (KoG: 4,7 %; KEG: 4,7 %; $p > 0,999$). Ein überwärmtes Bein oder ein überwärmter Arm wurde bei keinem Patienten dokumentiert. Eine Schwellung von einer Gliedmaße trat in der Kontrollgruppe bei zwei Patienten auf (1,9 %), in der Klug-Entscheiden-Gruppe bei keinem Patienten ($p = 0,504$; Exakter Test nach Fisher). Schmerzen in Armen oder Beinen wurden bei jeweils einem Patienten verzeichnet (KoG: 0,9 %; KEG: 1,2 %; $p > 0,999$; Exakter Test nach Fisher). In keinem Fall traten mehrere VTE-Hinweise bei einem Patienten auf.

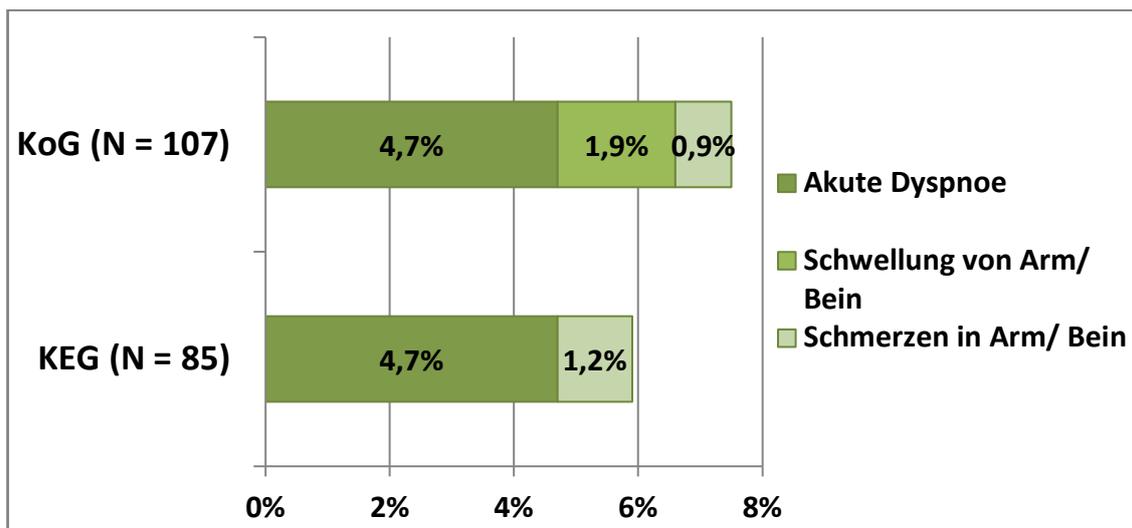


Abbildung 5: Klinische Hinweise auf eine Venöse Thromboembolie (VTE)

Akute Dyspnoe, Schwellung vom Arm oder Bein, Schmerzen im Arm oder Bein; $p = 0,662$: kein signifikanter Unterschied im Auftreten von VTE zwischen den Patientengruppen; anteilig in Prozent (%) aller VTE-Hinweise; KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Zudem wurde ermittelt, wie viele Patienten an einem plötzlichen, unerwarteten Tod verstarben, dessen Ursache eventuell eine fulminante Lungenembolie gewesen sein könnte. In der Kontrollgruppe gab es fünf solcher plötzlichen Todesfälle (4,7 %), in der Klug-Entscheiden-Gruppe wurden drei (3,5 %) gezählt ($p > 0,999$; Exakter Test nach Fisher). In jeweils einem Fall wurde den Angehörigen eine Obduktion zur Klärung der Todesursache angeboten. In der Kontrollgruppe wurde diese wahrgenommen und eine Lungenembolie wurde ausgeschlossen und daher nicht als wahrscheinlichste Todesursache angesehen. In der Klug-Entscheiden-Gruppe wurde die Obduktion abgelehnt. In diesem Fall wurde die LE als wahrscheinlichste Ursache des Versterbens deklariert.

4.10 Medikamente zur Symptomkontrolle in den letzten Lebenstagen

An drei verschiedenen Zeitpunkten in der Sterbewoche wurde die Einnahme bzw. Verabreichung der vier Medikamentengruppen Opiode, Benzodiazepine, Neuroleptika und Anticholinergika untersucht (s. Tab. 10). Da einige Patienten weniger als sieben Tage auf der Palliativstation verbrachten, variierte die Gesamtzahl n an den verschiedenen Zeitpunkten der Erhebung (n^t).

Tabelle 10: Anzahl der Patienten unter Medikation der vier essenziellen Medikamente zur Symptomkontrolle (Opioide, Benzodiazepine, Neuroleptika, Anticholinergika) an drei Zeitpunkten in der Sterbewoche

		KoG N = 107		KEG N = 85		p
		n [n ^t]	(%)	n [n ^t]	(%)	
Opioide	3 bis 7 Tage vor dem Tod	66 [78]	(84,6)	54 [63]	(85,7)	0,855 ^a
	2 Tage vor dem Tod	82 [91]	(90,1)	68 [73]	(93,2)	0,489 ^a
	am Todestag	99 [107]	(92,5)	82 [85]	(96,5)	0,242 ^a
Benzodiazepine	3 bis 7 Tage vor dem Tod	54 [78]	(69,2)	40 [63]	(63,5)	0,472 ^a
	2 Tage vor dem Tod	61 [91]	(67,0)	48 [73]	(65,8)	0,863 ^a
	am Todestag	67 [107]	(62,6)	58 [85]	(68,2)	0,417 ^a
Neuroleptika	3 bis 7 Tage vor dem Tod	27 [78]	(34,6)	17 [63]	(27,0)	0,331 ^a
	2 Tage vor dem Tod	31 [91]	(34,1)	17 [73]	(23,3)	0,132 ^a
	am Todestag	22 [107]	(20,6)	13 [85]	(15,3)	0,348 ^a
Anticholinergika	3 bis 7 Tage vor dem Tod	5 [78]	(6,4)	8 [63]	(12,7)	0,199 ^a
	2 Tage vor dem Tod	20 [91]	(22,0)	12 [73]	(16,4)	0,374 ^a
	am Todestag	29 [107]	(27,1)	19 [85]	(22,3)	0,450 ^a

n = Anzahl der Patienten, n^t = Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt auf der Palliativstation befindlichen Patienten und prozentualer Anteil (%); KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Opioide wurden - mit einem Anstieg bis zum Tod - unter den verschiedenen Medikamentenklassen in beiden Patientengruppen am häufigsten verordnet. In der

Kontrollgruppe erhielten drei bis sieben Tage vor dem Tod 84,6 %, zwei Tage vor dem Tod 90,1 % und am Todestag 92,5 % der Patienten Opioide. In der Klug-Entscheiden-Gruppe sah das Ergebnis ähnlich aus: Drei bis sieben Tage vor dem Tod wurden 85,7 %, zwei Tage vor dem Tod 93,2 % und am Todestag 96,5 % der Patienten Opioide appliziert bzw. von ihnen eingenommen. Ein signifikanter Unterschied war zu keinem Zeitpunkt festzustellen.

Die Benzodiazepine standen bezüglich der Häufigkeit der Verordnung in beiden Gruppen an zweiter Stelle. Die Applikation war ungefähr bei zwei Dritteln der Patienten notwendig. Gleichwohl ließ sich ein gegenläufiger Trend in den beiden Patientengruppen erkennen. Während in der Kontrollgruppe die Einnahme leicht sank (drei bis sieben Tage vor dem Tod: 69,2 %, zwei Tage vor dem Tod: 67,0 %, am Todestag: 62,6 %), stieg sie in der Klug-Entscheiden-Gruppe dezent an (drei bis sieben Tage vor dem Tod: 63,5 %, zwei Tage vor dem Tod: 65,8 %, am Todestag: 68,2 %). Die Unterschiede waren nicht signifikant (alle $p > 0,05$; Chi-Quadrat-Test).

Auch bei der Applikation der Neuroleptika zeigte sich in der Sterbewoche kein signifikanter Unterschied. In beiden Patientengruppen nahm der Anteil der mit Neuroleptika behandelten Patienten stetig ab. In der Kontrollgruppe erhielten drei bis sieben Tage vor dem Tod 34,6 %, zwei Tage vor dem Tod 34,1 % und am Todestag 20,6 % der Patienten Neuroleptika. In der Klug-Entscheiden-Gruppe waren es im Verhältnis zu jedem Zeitpunkt ein bisschen weniger Patienten (drei bis sieben Tage vor dem Tod: 27,0 %, zwei Tage vor dem Tod: 23,3 %, am Todestag: 15,3 %; alle $p > 0,05$; Chi-Quadrat-Test).

Von allen untersuchten essenziellen Medikamenten in der Sterbewoche waren die Anticholinergika am seltensten erforderlich. In der Kontrollgruppe (drei bis sieben Tage vor dem Tod: 6,4 %, zwei Tage vor dem Tod: 22,0 %, am Todestag: 27,1 %) und in der Klug-Entscheiden-Gruppe (drei bis sieben Tage vor dem Tod: 12,7 %, zwei Tage vor dem Tod: 16,4 %, am Todestag: 22,3 %) war zu erkennen, dass die Gabe der Anticholinergika

im Laufe der Sterbewoche deutlich zunahm, in der Kontrollgruppe um insgesamt 20,7 %, in der Klug-Entscheiden-Gruppe um 9,6 %. Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren nicht nachweisbar (alle $p > 0,05$; Chi-Quadrat-Test).

4.11 Symptome in den letzten Lebenstagen

Es wurden folgende Symptome in den letzten ein bis sieben Lebenstagen, unabhängig von der jeweiligen Verweildauer der Patienten auf der Station, untersucht: Schmerzen in Ruhe, Dyspnoe, und Unruhe (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Symptomausprägung in der letzten Lebenswoche (stärkste Intensität) und erfolgreiche Reduktion innerhalb von 24 h (um zwei Stufen) bei mittlerer und starker Intensität

		KoG N = 107		KEG N = 85		p
		n [n*]	(%)	n [n*]	(%)	
Schmerzen in Ruhe	keine	31	(29,2)	17	(20,2)	0,112 ^a
	leicht	20	(18,9)	28	(33,3)	
	mittel	50	(47,2)	34	(40,5)	
	stark	5	(4,7)	5	(6,0)	
Reduktion innerhalb von 24 h erfolgt		49 [55]	(89,1)	35 [39]	(89,7)	0,755 ^b
Dyspnoe	keine	11	(10,5)	14	(16,5)	0,051 ^a
	leicht	33	(31,4)	14	(16,5)	
	mittel	36	(34,4)	27	(31,8)	
	stark	25	(23,8)	30	(35,3)	
Reduktion innerhalb von 24 h erfolgt		42 [61]	(68,9)	38 [57]	(66,7)	0,800 ^a
Unruhe	keine	13	(12,3)	4	(4,7)	0,027 ^a
	leicht	32	(30,2)	29	(34,1)	
	mittel	38	(35,8)	43	(50,1)	
	stark	23	(21,7)	9	(10,6)	
Reduktion innerhalb von 24 h erfolgt		49 [61]	(80,3)	38 [52]	(73,1)	0,361 ^a

n = Anzahl der Patienten, n* = Anzahl der Patienten mit mittlerer oder starken Symptomausprägung; KoG = Kontrollgruppe, KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe;

^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Asymptotische Signifikanz (2-seitig),

^b Exakter Test nach Fisher: Exakte Signifikanz (2-seitig)

Des Weiteren wurde ermittelt, inwiefern eine Reduktion der Symptome möglich war (s. Tab. 11). Die erfolgreiche Reduktion wurde hierbei definiert als eine eingetretene Reduktion der Symptome um mindestens zwei Intensitätsstufen der Skala. Folglich wurde nur die Reduktion derjenigen Patienten mit mittlerer und starker Symptomausprägung dargestellt.

In der Kontrollgruppe litten insgesamt knapp mehr als die Hälfte der Patienten mindestens ein Mal in dieser Zeit unter mittleren (47,2%) oder starken (4,7%) Schmerzen. 29,2 % hatten keine Schmerzen und 18,9 % leichte Schmerzen. Die Verteilung in der Klug-Entscheiden-Gruppe unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,112$; Chi-Quadrat-Test). Hier litten knapp die Hälfte unter mittleren (40,5 %) und starken (6,0 %) Schmerzen. Bei einem Drittel (33,3 %) wurden leichte Schmerzen verzeichnet und bei 20,2 % traten keine Schmerzen in Ruhe auf. In beiden Gruppen konnten die Schmerzen bei mittlerer und starker Intensität in großer Zahl reduziert werden (KoG: 89,1 %; KEG: 89,7 %).

Zusätzlich wurde die Dyspnoe in den letzten Lebenstagen genauer betrachtet. In der Kontrollgruppe traten zu ungefähr je einem Drittel leichte (31,4 %) und mittlere (34,4 %) Dyspnoe auf. Bei 10,5 % wurde keine Dyspnoe verzeichnet und bei 23,8 % kam es mindestens einmal zu starker Dyspnoe. Die Symptomausprägung in der Klug-Entscheiden-Gruppe unterschied sich deutlich davon, jedoch nicht signifikant ($p = 0,051$; Chi-Quadrat-Test). Jeweils 16,5 % litten an keiner oder einer leichten Dyspnoe. Bei 31,8% trat die Dyspnoe in mittlerer Intensität auf und bei 35,3 % in starker. Bei jeweils ca. zwei Dritteln konnte bei mittlerer und starker Dyspnoe eine Reduktion innerhalb von 24 Stunden verzeichnet werden.

Die einzelnen Häufigkeiten der Unruhe auf der Symptomskala zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen auf ($p = 0,027$; Chi-Quadrat-Test). In der Kontrollgruppe ließ sich bei 12,3 % der Patienten keinerlei Unruhe durch das Pflegepersonal beobachten. Bei 30,2 % trat eine leichte Unruhe und bei 35,2 % eine mittlere Unruhe auf. 21,7 % der Patienten waren in den letzten Lebenstagen

mindestens einmal stark unruhig. In der Klug-Entscheiden-Gruppe wurde mit Abstand am häufigsten eine mittlere Unruhe (50,1 %) erfasst. Außerdem war mehr als ein Drittel der Patienten leicht unruhig (34,1 %). Nur 4,7 % zeigten keinerlei Unruhe, aber auch nur 10,6 % waren von einer starken Unruhe betroffen. Die mittlere und starke Unruhe konnte in der Kontrollgruppe bei 80,3 % der Patienten reduziert werden, in der Klug-Entscheiden-Gruppe war eine Reduktion bei 73,1 % möglich.

Bei allen drei Symptomen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der erfolgreichen Reduktion festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Überversorgung am Lebensende

Die Überversorgung ist ein bedeutendes Problem in der gegenwärtigen Gesundheitsversorgung. Viele medizinische Leistungen, darunter bildgebende Verfahren oder die Pharmakotherapie, sind häufig nicht (mehr) indiziert und führen zu keiner Gesundheitsverbesserung der Patienten. Die Überversorgung kann darüber hinaus sogar physische, psychologische und finanzielle Schäden des Patienten bewirken und stellt das Gesundheitssystem vor enorme wirtschaftliche Herausforderungen (62). In verschiedenen Reviews wurde die Problematik der Überversorgung aufgearbeitet (2, 44, 48, 49), sodass die Erkenntnis über die Überversorgung in der Theorie präsent ist, die praktische Umsetzung im Kampf dagegen jedoch häufig noch unzureichend ist (1, 2, 63). Diese Dissertation zielte darauf ab, das Thema der Überversorgung am Lebensende während der täglichen Praxis auf einer deutschen Palliativstation zu beleuchten und einen Beitrag zu einer bedarfsgerechten Medizin zu leisten.

5.1.1 Praktische Umsetzung von *Klug Entscheiden*-Empfehlungen

Der Fokus der Dissertation lag auf der Frage nach der praktischen Umsetzung des neu konzipierten KEL-Programms. Das KEL-Programm wurde eigens für die tägliche Praxis auf der Palliativstation der Uniklinik Würzburg entwickelt und von der leitenden Oberärztin konsequent gefördert. Die ermittelten Daten belegen, dass die Implementierung erfolgreich war, denn durch eine sorgfältige Reflexion nahm der Anteil der präventiv antikoagulierten Patienten in der Sterbephase signifikant ab.

Die Ad hoc Kommission der AWMF „*Gemeinsam Klug Entscheiden*“ postuliert, dass klinische Begleitforschung und Evaluierung unabdingbar ist zur Bewertung der Effekte von *Klug Entscheiden*-Empfehlungen (19). Es ist nötig, die Umsetzbarkeit von Empfehlungen im Versorgungsalltag zu prüfen sowie mögliche negative Auswirkungen neuer Empfehlungen zu bedenken und zu analysieren (64). Das KEL-Programm und die Auswertung seiner Implementierung im Rahmen dieser Dissertation tragen somit einen wichtigen Teil zur Forschung auf diesem Gebiet bei.

Auch die DGP unterstützt die nationale *Klug Entscheiden*-Initiative und fokussiert die Aufmerksamkeit auf die Patientenversorgung am Lebensende. Folgende Negativ-Empfehlung wurde von der DGP formuliert: „Alle medizinischen, pflegerischen und physiotherapeutischen Maßnahmen, die nicht dem Therapieziel bestmöglicher Lebensqualität dienen, sollen in der Sterbephase nicht eingeleitet oder, falls sie im Vorfeld eingeleitet wurden, beendet werden.“ (65, 66). Dieser Empfehlung können auch wir in Bezug auf die prophylaktische Medikation in der Sterbewoche Nachdruck verleihen. Sinnvoll ist es unserer Auffassung nach außerdem, Zeitpunkte zu nennen, an denen die Medikamentenindikation wiederholt reflektiert wird. Aus der erfolgreichen Einführung des KEL-Programms folgern wir, dass dies bei Aufnahme auf die Station, in der täglichen Visite, sowie bei Therapiezieländerungen ratsam ist.

Die *Klug Entscheiden*-Initiative der DGIM leistet einen wichtigen Beitrag zur bedarfsgerechten und individuellen Medizin und wird von den verschiedenen Fachgesellschaften gut angenommen. Mittlerweile gibt es 125 Empfehlungen (66 Positiv- und 59 Negativempfehlungen), die fortführend weiterentwickelt und ausgebaut werden. So wurden Anfang 2018 *Klug Entscheiden*-Empfehlungen in der Notaufnahme neu herausgegeben (67). Insgesamt sind aktuell Empfehlungen in 14 Bereichen zu finden: Angiologie, Endokrinologie, Gastroenterologie, Geriatrie, Hämatologie und Medizinische Onkologie, Infektiologie, Internistische Intensivmedizin, Kardiologie, Lehre, Nephrologie, Notaufnahme, Palliativmedizin, Pneumologie und Rheumatologie (18). Aus dem Fachbereich der Palliativmedizin wurde ein Artikel mit dem Thema „Klug Entscheiden: ...in der Palliativmedizin“ veröffentlicht (66).

Allein die Publikation neu entworfener Empfehlungen führt jedoch nicht zur erfolgreichen praktischen Umsetzung. In den USA beklagen verschiedene Stimmen die strukturellen Mängel und die unzureichende Umsetzung der dortigen *Choosing Wisely*-Empfehlungen. Zusätzliche Interventionen und Konzepte sind nötig, um die Kampagne weiterhin zu verbreiten und zu verfestigen (68, 69). Insgesamt scheint in den USA die Kampagne gut angenommen worden zu sein, doch es fehlt auch dort die nachgewiesene

Effektivität in der klinischen Praxis, sodass mehr Studien gefordert werden (69, 70). Die *Choosing Wisely*-Empfehlungen dienen als Ausgangspunkt für Veränderungen hin zu einer reduzierten Überversorgung, allerdings müssen Strategien entwickelt werden, die es den Ärzten erleichtern, die Empfehlungen tatsächlich umzusetzen (71). In der deutschen Palliativmedizin war ein wichtiger Schritt die Einbettung der *Klug Entscheiden*-Empfehlungen in die S3-Leitlinie Palliativmedizin seitens der DGP. Die Konzipierung des KEL-Programms auf der Palliativstation der Uniklinik Würzburg in der Folge war eine weitere Strategie, das Bewusstsein für *Klug Entscheiden*-Empfehlungen in der täglichen Routine zu schärfen.

Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe ist der Meinung, dass die klinikinterne Leitung als Schlüsselposition zur Umsetzung von Initiativen fungieren kann und dass die Bildung von Komitees und Arbeitsgruppen zum Thema „Klug Entscheiden“ zur erfolgreichen Implementierung von neuen Empfehlungen und Programmen führen könnten (72). Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch wir nach der Interpretation der Daten. Um Empfehlungen, wie jene in der S3-Leitlinie Palliativmedizin der DGP, tatsächlich in der Routine umsetzen zu können, braucht es Ärzteschulungen sowie eine regelmäßige klinikinterne Supervision der Anwendung von neu erstellten Empfehlungen. Auf diese Weise ist es möglich, die Aufmerksamkeit der Ärzte zielgerichteter auf diese Thematik zu lenken. Es ist sinnvoll, zusammen mit der Publikation von aktualisierten Leitlinien auch ein praxisnahes Programm zu konzipieren, damit die Umsetzung der Empfehlungen garantiert werden kann. Die erfolgreiche Implementierung des KEL-Programms konnte dies bestätigen.

Neben der weiteren Bekanntmachung der *Klug Entscheiden*-Kampagne in Deutschland auf Kongressen und Symposien sollte auch die Lehre das Thema *Klug Entscheiden* mehr einbinden, um Medizin-Studierende schon früh für diese Materie zu sensibilisieren (73). Erste Schritte wurden dafür schon unternommen. Auf der Internetplattform „Amboss“, die 95 % der Medizinstudierenden zur Examensvorbereitung nutzen (74), gibt es seit Juli 2017 beispielsweise *Klug-Entscheiden*-Empfehlungen der DGIM (75). Durch diese

Kooperation wird schon die junge Medizinergeneration an das Thema herangeführt und das Bewusstsein für eine gründliche Reflektion medizinischer Leistungen wird dadurch gesteigert.

Mehr wissenschaftliche Arbeiten, wie diese Dissertation, wären in Zukunft sinnvoll und wegweisend für die weitere Umsetzung von *Klug Entscheiden*-Empfehlungen in der täglichen Praxis.

5.2 Verordnung von Thromboembolieprophylaxe bei Palliativpatienten

Die Ergebnisse belegen, dass nach der Einführung des KEL-Programms signifikant seltener NMH zur Thromboembolieprophylaxe in der Sterbewoche verordnet wurden. Die Haupthypothese dieser Dissertation konnte damit bestätigt werden. Der signifikante Unterschied zeigte sich zu allen Zeitpunkten in den letzten Lebenstagen sowie bei Aufnahme der Patienten auf die Station. Am stärksten unterschied sich die Anzahl der NMH-Verordnungen zwei Tage vor dem Tod, als in der Kontrollgruppe noch 30,8 %, in der Klug-Entscheiden-Gruppe hingegen nur noch 5,5 % der Patienten eine Thromboembolieprophylaxe erhielten. Man kann also annehmen, dass die Einführung des KEL-Programms einen großen Einfluss auf die Verschreibung der Thromboembolieprophylaxe hatte. Denn die Applikation von den NMH war nach Einführung der Qualitätsinitiative sowohl bei Aufnahme als auch im Laufe der Sterbewoche, in der häufig eine Therapiezieländerung vorgenommen wurde, signifikant seltener. Die Verordnung der Medikation wurde demnach zu den im Rahmen des Programms formulierten Zeitpunkten gründlicher reflektiert.

Es wurde bei der Auswertung der Daten keine Unterscheidung zwischen einer prophylaktischen und therapeutischen NMH-Gabe gemacht, da dies in der retrospektiven Analyse nicht sicher zu unterteilen war. Die NMH-Applikation wurde generell als Thromboembolieprophylaxe festgehalten. Für unsere Fragestellung war diese Differenzierung auch nicht maßgeblich ausschlaggebend, da am Lebensende, insbesondere in der Sterbewoche, auch die therapeutische NMH-Gabe kritisch und reflektiert hinterfragt werden sollte. Obwohl neben NMH auch andere Medikamente

zur Thromboembolieprophylaxe zugelassen sind (UFH, Danaparoid, Faktor Xa-Inhibitoren, Thrombininhibitoren, Vitamin-K-Antagonisten (34)), konzentrierten wir uns bei dieser Untersuchung auf die Erstlinientherapie mit NMH. Diese barg den Vorteil, dass sie unabhängig von der Schluckfähigkeit der schwerkranken Patienten appliziert wurde und keine aktive Mitarbeit des Patienten nötig war. Andererseits wurden so Patienten in der Erfassung der Thromboembolieprophylaxe vernachlässigt, die andere Medikamente einnahmen.

Insgesamt lag die Häufigkeit der NMH-Applikation in beiden Gruppen unter den Prozentwerten, die im Vorhinein für die Fallzahlberechnung als Annahme formuliert wurden. Dies untermalt die Bedeutsamkeit einer solchen Untersuchung, denn Annahmen sind nur Schätzungen, die aus Erfahrungswerten heraus formuliert werden. Im klinischen Alltag und anschließender Evaluierung stellt sich nachfolgend heraus, ob diese Erwartungen über- oder unterschätzt wurden.

5.2.1 Allgemeine Datenlage zur Thromboembolieprophylaxe am Lebensende

Die Datenlage zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten in palliativmedizinischen Einrichtungen erscheint noch immer lückenhaft. Zwar mehrten sich die Publikationen in den letzten Jahren zu diesem Thema (50-56, 76-86), jedoch ist noch immer keine einheitliche Handlungsempfehlung zur Thromboembolieprophylaxe am Lebensende zu finden.

In einem Review folgerten McLean et al., dass ein Absetzen der Thromboembolieprophylaxe in der terminalen Phase des Lebens akzeptabel ist, und zwar ungeachtet der VTE-Risikofaktoren. Gleichzeitig forderten sie Leitlinien für Palliativstationen mit Fokus auf individuelle Entscheidungen unter Berücksichtigung des relativen Risikos und der Behandlungsbelastung (55). Dem regelmäßigen Entscheidungsprozess über die Thromboembolieprophylaxe können auch wir Nachdruck verleihen, nachdem die KEL-Programm-Einführung und die darin enthaltene Aufforderung zur Reevaluation zu einer Änderung in der NMH-Verordnung führte.

Es ist ferner die Meinung zu lesen, man sollte die Palliativpatienten in verschiedene Risikogruppen mit Untergruppen einteilen und durch tägliches Decision-Making eine Balance zwischen der prognostischen Beurteilung der Lebenserwartung und der Indikation einer Thromboembolieprophylaxe erstellen (56).

Sehr sinnvoll erscheint im Zusammenhang mit einem regelmäßigen Entscheidungsprozess der Vorschlag von britischen Palliativmedizinern für eine einfache Dokumentation und einer wöchentlichen Reevaluation der Entscheidung über eine Thromboembolieprophylaxe (87):

1. Bei Aufnahme:

- Thromboembolieprophylaxe: ja/nein
- Reevaluationsdatum: in einer Woche

2. Bei der Reevaluation:

- Thromboembolieprophylaxe: ja/nein
- Therapeutische Dosis
- Prophylaktische Dosis

Auf diese Weise können Informationen über die Thromboembolieprophylaxe in der Routine detailliert erfasst werden und außerdem wird durch die Dokumentation eine Reevaluation der Indikation nötig. Eine solche Dokumentation hätte die retrospektive Untersuchung auf der Palliativstation der Uniklinik Würzburg deutlich vereinfacht und genauere Angaben über die Indikationen der Thromboembolieprophylaxe geliefert.

Legault et al. führten eine prospektive Studie mit 127 Patienten, deren Lebenserwartung auf unter sechs Monaten geschätzt wurde, auf einer kanadischen Palliativstation durch (50). Sie unterschieden eine primäre von einer sekundären Thromboembolieprophylaxe. Von den 41 Patienten mit einer primären Thromboembolieprophylaxe bei Zuweisung wurde diese bei 36 Patienten (87,8 %) beendet. Ein Patient entwickelte eine TVT, die durch einen Kompressionsultraschall bestätigt wurde. Die sekundäre Thromboembolieprophylaxe wurde in allen 15 Fällen zunächst weitergeführt und während des Aufenthalts in sieben Fällen abgesetzt. Bei

zwei Patienten, die durchgehend mit NMH therapiert wurden, wurde eine Lungenembolie als Todesursache als sehr wahrscheinlich erachtet. Unter den 71 Patienten ohne primäre oder sekundäre Thromboembolieprophylaxe bei Zuweisung erfolgte bei keinem der Patienten eine NMH-Anordnung. Sechs Patienten entwickelten in der Folge eine VTE. Die Autoren folgerten aus ihrer Studie, dass es eine gerechtfertigte Entscheidung ist, die Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit sehr weit fortgeschrittenen terminalen Diagnosen zu beenden. Um diese Aussage zu untermauern, führten wir eine ähnliche Untersuchung durch, jedoch mit der Betrachtung einer Kontroll- sowie einer Klug-Entscheiden-Gruppe. Außerdem ermittelten wir die Daten zur Thromboembolieprophylaxe jeweils in der Sterbewoche und somit zu gleichen Zeitpunkten in der Krankheitsphase in den beiden Gruppen. Rückblickend waren dabei allerdings keine genauen Angaben zur primären oder sekundären Thromboembolieprophylaxe zu ermitteln, sodass diese in unserer Untersuchung zusammengefasst betrachtet wurden.

Eine prospektive randomisierte Studie von Weber et al. widmete sich ebenfalls dem Thema der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten (51). Von den 20 Studienteilnehmern wurden zehn Patienten mit NMH antikoaguliert und zehn Patienten erhielten weder eine Thromboembolieprophylaxe noch ein Placebo. In der ersteren Gruppe traten eine VTE sowie eine starke Blutung auf, in der zweiten Gruppe wurden zwei leichte Blutungen erfasst. Die Ergebnisse zeigten weder einen klaren Benefit noch einen Nachteil der NMH-Applikation bei Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung unter sechs Monaten. Positiv zu werten ist das gewählte Studiendesign mit einer Kontroll- und einer Interventionsgruppe. Um die Ergebnisse generalisieren zu können, war die Fallzahl mit insgesamt 20 Patienten allerdings zu klein. Außerdem fehlten hier Patienten mit nicht-onkologischen terminalen Erkrankungen.

Eine Querschnittstudie in Österreich fand heraus, dass auf 21 Palliativstationen bei Ersterhebung 47 % Prozent der Patienten mit NMH antikoaguliert wurden. Bei 18 % erfolgte die Absetzung der Antikoagulation aufgrund von Kontraindikationen (76). Im

Rahmen einer Forschungsarbeit über das Thromboembolieprophylaxe-Modul im Zuge der Hospiz- und Palliativ-Erfassung (HOPE) wurde ermittelt, dass 57,3 % der Patienten auf deutschen Palliativstationen eine Thromboembolieprophylaxe erhielten (88). Eine monozentrische Studie offenbarte bei Patienten in terminalem Tumorstadium auf einer portugiesischen Palliativstation eine Verordnung von NMH bei 15 %: 9 % in therapeutischer Dosis, 6 % in prophylaktischer Dosis (85). Der Anteil der Patienten mit Thromboembolieprophylaxe variierte demnach stark auf den untersuchten Stationen in den verschiedenen Ländern. Unsere retrospektive Studie ermittelte in der Kontrollgruppe bei 44,9 % eine Thromboembolieprophylaxe bei Aufnahme. Nach gründlicher Reflektion im Rahmen des KEL-Programms waren es in der Klug-Entscheiden-Gruppe nur noch 29,4 % bei Aufnahme. Dieser Anteil deckt sich mit den Ergebnissen einer monozentrischen Studie in Kanada, die die Thromboembolieprophylaxe bei palliativen Patienten mit onkologischen und anderen terminalen Krankheiten bei Aufnahme auf eine geriatrische Palliativstation untersuchte. Es erhielten 31,8 % der Krebspatienten und 26,8 % der nicht-onkologischen Patienten eine Thromboembolieprophylaxe (52). Im Verlauf der Sterbewoche sank die Anzahl der Patienten mit NMH in unserer Untersuchung weiter. So wurden zwei Tage vor dem Tod nur noch 5,5 % präventiv antikoaguliert, am Todestag waren es 3,5 %. In der Kontrollgruppe erhielten an beiden Zeitpunkten deutlich mehr Patienten eine Thromboembolieprophylaxe (30,8 %; 12,1 %). Eine große US-amerikanische Kohortenstudie betrachtete die Verschreibung von Antikoagulantien bei der Überweisung von Akutkrankenhäusern direkt ins Hospiz. Es erhielten nur 6,7 % eine antithrombotische Therapie. Davon wurden wiederum 26,0 % mit Enoxaparin behandelt, die übrigen mit Warfarin und Aspirin (84). In sieben englischen Hospizen wurde bei Aufnahme ins Hospiz bei 4 % der Patienten eine Thromboembolieprophylaxe angesetzt bzw. fortgeführt (53). Zahlen zur Thromboembolieprophylaxe in deutschen Hospizen sind aktuell nicht bekannt. Die Zusammenschau der Angaben zu Patienten mit einer Thromboembolieprophylaxe auf Palliativstationen und in Hospizen zeigt, wie unterschiedlich die Thromboembolieprophylaxe am Lebensende international und in verschiedenen Settings gehandhabt wird. Der Vergleich zwischen unseren Daten zur

NMH-Applikation und jenen in anderen Publikationen gestaltete sich insgesamt schwierig, da wir in beiden Patientengruppen mehrere stark variierende Prozentzahlen ermittelten, bedingt durch die Dokumentation im Verlauf. In anderen Studien wurde die erfolgte Thromboembolieprophylaxe hingegen nur zu einem Zeitpunkt festgehalten. Eine Tendenz, die Thromboembolieprophylaxe abzusetzen, wenn der Tod naht, ist anhand der Daten zu erkennen: In den Hospizen war der Anteil der prophylaktisch antikoagulierten Patienten niedriger als auf den Palliativstationen, mit Ausnahme jener in Portugal. In unserer Untersuchung zeigte sich außerdem eine starke Abnahme der NMH-Verschreibungen im Laufe der Sterbewoche.

Eine polnische Arbeitsgruppe benannte folgende Herausforderungen bei der Thromboembolieprophylaxe in Hospizen: unbekannter Effekt auf die Lebensqualität und unklares Risiko des Absetzens sowie von Blutungskomplikationen. Sie folgerten, dass die Indikation zur Antikoagulation individuell gestellt werden sollte, und zwar unter Berücksichtigung möglicher VTE-Risikofaktoren, Komorbiditäten und möglichen Blutungskomplikationen (81). In einer früheren Phase im palliativen Krankheitsverlauf sind dies gute Ansätze, für die Patienten in der Sterbephase kann aus unserer Sicht auf diese komplexe Risikoeinteilung verzichtet werden, da zu diesem Zeitpunkt eine präventive Medikation keinen Sinn mehr ergibt und der Fokus auf der Symptomkontrolle liegen sollte. Zu dem Schluss, dass in der finalen Phase des Lebens die Symptomkontrolle deutlich wichtiger ist als die Thromboembolieprophylaxe, führte auch die zuvor genannte retrospektive Aktenanalyse in Portugal (85).

Van Nordennen et al. formulierten in einer Übersichtsarbeit verschiedene Faktoren, die bei der Entscheidung über die Änderung der medikamentösen Therapie, u.a. der Thromboembolieprophylaxe, am Lebensende berücksichtigt werden sollten: Therapieziele, verbleibende Lebenserwartung, Zeit bis zum Eintritt des Nutzens, Number needed to treat, Number needed to harm und Arzneimittelinteraktionen (44). Das in Würzburg eingeführte KEL-Programm orientierte sich an die in der Routine praktisch ermittelbaren Elemente, wie das Therapieziel und die damit verbundene verbleibende Lebenserwartung, die für die Indikationsstellung aller

Medikamentengruppen eine gewichtige Rolle spielen sollten.

In Großbritannien gab es am Anfang des Jahrtausends nur in 7-10 % der Palliativstationen Leitlinien für die Thromboembolieprophylaxe am Lebensende (79, 86). Im Rahmen einer deutschen Forschungsarbeit gaben im Jahre 2009 drei von neun teilnehmenden Palliativstationen an, abteilungsinterne Standards zur Thromboembolieprophylaxe zu haben (88), welche aber nicht weiter präzisiert wurden. Weitere Zahlen zur deutschen Situation sind aktuell nicht bekannt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Thema der Thromboembolieprophylaxe in der Palliativmedizin in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat. Es fehlen jedoch weiterhin große, randomisierte Studien, sodass die Erstellung evidenzbasierter Leitlinien erschwert ist.

5.2.2 Handlungsempfehlungen und Leitlinien in der Palliativmedizin

Die Verfasser der NICE (National Institute for Health and Care Excellence) -Leitlinien sind sich einig, dass eine primäre Thromboembolieprophylaxe bei einem sterbenden Patienten nicht angemessen ist. Die Thromboembolieprophylaxe soll nicht routinemäßig angeordnet werden, wenn die Patienten sich in der terminalen Phase ihres Lebens befinden und daher soll die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Thromboembolieprophylaxe im Palliativ-Setting täglich überprüft werden. Bei einer akuten klinischen Pathologie, die potentiell reversibel ist, soll eine Prophylaxe hingegen appliziert werden (89).

Die ASCO (American Society of Clinical Oncology) erklärt, dass die meisten Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung während des Krankenhausaufenthalts eine Thromboembolieprophylaxe benötigen. Jedoch soll die Antikoagulation bei onkologischen Patienten nicht mit dem Ziel eingesetzt werden, die Überlebenszeit zu verlängern, wenn keine anderen klaren Indikationen dies erfordern (90, 91). Zur Thromboembolieprophylaxe im stationären palliativen Setting wird keine Empfehlung abgegeben.

Laut der AWMF soll die Indikationsstellung zur Thromboembolieprophylaxe individuell und risikoadaptiert erfolgen. Wegen Tumorerkrankungen stationär behandelte Patienten sollen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe erhalten. Die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe soll vorzugsweise mit NMH oder Fondaparinux durchgeführt werden. Die AWMF führt an, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und ausschließlich palliativsymptomatischer Versorgung diese orientierenden Angaben unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten sinnvoll in das Gesamtkonzept der Betreuung eingeordnet werden sollen (34). Dies ist in der 185-seitigen S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie allerdings die einzige Erwähnung der Palliativmedizin und zusätzlich ist die Formulierung sehr vage gehalten.

Die ESMO (European Society for Medical Oncology) empfiehlt ebenfalls eine Thromboembolieprophylaxe durch UFH, NMH oder Fondaparinux bei hospitalisierten, bettlägerigen Krebspatienten (33). Auf stationäre Palliativpatienten wird nicht eingegangen.

Die DGP erwähnt in ihrer S3-Leitlinie Palliativmedizin neben anderen Medikamenten, die in der Sterbephase abgesetzt werden sollten, auch die Antikoagulantien (15). Zur Entscheidungsfindung bezüglich der Thromboembolieprophylaxe an anderen Zeitpunkten am Lebensende wird allerdings keine Aussage getroffen.

In Betrachtung der genannten Leitlinien fällt auf, dass aktuell nur das NICE eine Handlungsleitlinie zur Thromboembolieprophylaxe im palliativen Setting herausgegeben hat, während die ASCO, die ESMO sowie die AWMF keine spezifischen Empfehlungen für die Thromboembolieprophylaxe in der Palliativmedizin abgeben. Die DGP legt ihren Fokus nur auf die Sterbephase, nicht aber auf andere Phasen in der Palliativsituation.

5.2.3 Umgang mit kontroversen Empfehlungen in Leitlinien im Stationsalltag

Die große Herausforderung für Ärzte besteht in der täglichen Anwendung der Leitlinien und Handlungsempfehlungen, da diese keine eindeutigen Kriterien und Voraussetzungen für eine Fortführung bzw. eine Absetzung der Thromboembolieprophylaxe in der Praxis angeben. Daher ist es nötig, auf Krankenhausstationen Konzepte zu entwickeln, um die Ärzte bei der Entscheidungsfindung zu unterstützen. Das KEL-Programm auf der Palliativstation in Würzburg stellte ein gutes Beispiel dar, welchen Einfluss ein solcher Reflexionsprozess auf die therapeutischen Entscheidungen haben kann.

Die diffizile Aufgabe für Ärzte ist es, zwischen den zahlreichen Leitlinien, die von verschiedenen Fachgesellschaften entworfen wurden, einen Überblick zu behalten. Die Ärzte sollen dafür sensibilisiert werden, wann die Empfehlungen einer Leitlinie nicht mehr zum Tragen kommen und dafür eine andere Leitlinie zu befolgen ist, welche besser zum Patienten und seiner individuellen Situation passt. In der finalen Lebensphase eines Menschen im stationären Bereich können insbesondere die S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie der AWMF und die Handlungsempfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin der DGP als konkurrierend erachtet werden. Verschiedene Faktoren können die Entscheidung über eine erforderliche Thromboembolieprophylaxe beeinflussen, insbesondere sind hier die Immobilisation und die aktive Krebserkrankung zu nennen.

Wenig verwunderlich ist, dass der häufigste Risikofaktor für die Entstehung einer VTE in beiden hier untersuchten Gruppen die Immobilisation (KoG: 83,2 %; KEG: 90,6 %) war, dicht gefolgt von der malignen Erkrankung (KoG: 77,6 %; KEG: 77,6 %). Man ging von einer Immobilisation aus, wenn der ECOG-Wert 3 oder 4 betrug und damit der Patient mehr als die Hälfte des Tages im Bett verbrachte. Da die Immobilisation zweifellos ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer VTE ist (92-94), sollte bei hospitalisierten, immobilisierten Patienten mit einer längeren prognostizierten Überlebenszeit daher die S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie der

AWMF befolgt werden. Jedoch sollte ein Umdenken geschehen, wenn die Patienten eine stark verkürzte Lebenserwartung haben. Unter dieser Bedingung wäre es ratsam, die Handlungsempfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin heranzuziehen und trotz einer Immobilisation die Thromboembolieprophylaxe abzusetzen.

Ähnlich verhält es sich mit der Krebserkrankung, die auch zu den VTE-Risikofaktoren zählt und in einem palliativen Patientenkollektiv sehr stark vertreten ist. In dieser Untersuchung waren es in der Kontrollgruppe und der Klug-Entscheiden-Gruppe jeweils exakt 77,6 %. Onkologische Patienten haben ein vielfach erhöhtes Risiko, eine VTE zu erleiden (29-31). Aufgrund des gesteigerten Risikos empfiehlt die S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie, dass wegen Tumorerkrankungen stationär behandelte Patienten eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe erhalten sollen (34). Jedoch ist in dieser Leitlinie keine spezielle Empfehlung für palliative Patienten mit (stark) begrenzter Lebenserwartung zu finden. Bei vorhandenen VTE-Risikofaktoren stellt sich demnach die Frage, ob der Risikofaktor einer onkologischen Erkrankung die führende Rolle spielen sollte und gemäß der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie eine Prophylaxe indiziert ist oder ob Medikamente zur Prävention abgesetzt werden sollten, wie es die S3-Leitlinie Palliativmedizin empfiehlt.

In diesem Zusammenhang folgerten auch die Autoren einer zuvor schon zitierten Übersichtsarbeit, dass das thromboembolische Risiko bei der Entscheidung über die Thromboembolieprophylaxe bei Palliativpatienten in der letzten Lebensphase vernachlässigt werden kann (55).

In dieser Untersuchung wurden nur Patienten betrachtet, die kurze Zeit nach der Aufnahme auf die Palliativstation verstarben. Es ist anzunehmen, dass bei Patienten aus der Kontrollgruppe sogar in sehr schlechtem Allgemeinzustand dies nicht ausreichend reflektiert wurde und die Empfehlungen der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie für hospitalisierte Patienten befolgt wurden und nicht die besser an die Situation adaptierten Handlungsempfehlungen der S3-Leitlinie Palliativmedizin. Die individuelle Situation des Patienten, der sich unverkennbar am Ende seines Lebens

befand, wurde dabei mutmaßlich nicht genügend wahrgenommen. Dies unterstreicht abermals den Wert einer regelmäßigen Supervision der Anwendung eines Leitfadens, wie es im Rahmen von wöchentlichen Teamsitzungen bzw. der Oberarztvisiten auf der Palliativstation in Würzburg umgesetzt wurde, nachdem das KEL-Programm eingeführt worden war.

Hilfreich für eine erfolgreiche Umsetzung der Handlungsempfehlungen seitens der DGP wären in Zukunft Ausführungen und detailliertere, differenzierte Angaben zu anderen Zeitpunkten in der Palliativsituation, wann Medikamente zur Prävention abgesetzt werden können. Auf diese Weise wäre es möglich, die S3-Leitlinie Palliativmedizin flächendeckender auf Palliativstationen anzuwenden und die Empfehlungen anderer Leitlinien, die nicht speziell auf palliative Patienten ausgerichtet sind, könnten in den Hintergrund gerückt werden. Ein Vorstoß zu einer breiter gefassten S3-Leitlinie Palliativmedizin zeigt sich schon, denn aktuell wird an einer Erweiterung der S3-Leitlinie Palliativmedizin um acht neue Themenfelder gearbeitet. Eines dieser neuen Kapitel ist die Therapiezielfindung (15). Dies zeigt die Bemühungen seitens der DGP um eine S3-Leitlinie, die alle Bereiche der Palliativmedizin abdeckt und kontinuierlich fortgeführt wird. Es bleibt abzuwarten, welche Empfehlungen im Kapitel der Therapiezielfindung abgegeben werden und inwiefern die prophylaktische Medikation in diesem Zusammenhang erwähnt wird.

5.2.4 Klinische VTE-Hinweise

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung ist zu schließen, dass reflektiert weniger verordnete NMH nicht zu mehr klinischen Symptomen führten, die auf ein thromboembolisches Ereignis hindeuten könnten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der schon zitierten Studie von Legault et al., in der auch nicht mehr symptomatische VTE erfasst wurden, nachdem die Thromboembolieprophylaxe bei palliativen Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten abgesetzt wurde (50). Ausgehend von unseren Ergebnissen und jenen von Legault et al. stimmen wir mit den Empfehlungen des NICE und der DGP überein und sind der Auffassung, dass die

Thromboembolieprophylaxe in der Sterbephase nicht mehr indiziert ist, da für die Patienten nicht mit einer erhöhten Belastung durch VTE gerechnet werden muss.

Die klinischen Hinweise auf eine VTE, die in unserer Untersuchung herangezogen wurden (plötzliche Dyspnoe, Schwellung an Beinen oder Armen sowie eine Rötung und Überwärmung der Gliedmaßen und ziehende Schmerzen), sind noch detaillierter erfasst worden als in anderen Studien: akute Dyspnoe, akute Schwellung des Beins und Schmerzen (50) bzw. Luftnot, Brustschmerz, Beinschwellung (53). Ob dadurch eine genauere klinische VTE-Diagnostik erreicht werden konnte, bleibt fraglich, denn die Erwärmung einer Gliedmaße wurde in beiden Patientengruppen beispielsweise nie erfasst. Eventuell wurde mithilfe der Erfassung der Veränderung der Arme in zwei Fällen eine TVT mehr erkannt. Zusätzlich wurde zur Detektion einer Lungenembolie ein plötzlicher Tod notiert, da dieser die erste Manifestation einer Lungenembolie sein kann (95). Zusammen mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit kann auf diese Weise rückblickend eine Lungenembolie vermutet werden. Auf der Palliativstation in der Uniklinik Würzburg wurde dieser Zusammenhang anschließend im Arztbrief festgehalten. Die Obduktion, die von den Angehörigen eines Patienten in der Kontrollgruppe erwünscht wurde, erbrachte allerdings eine andere Todesursache, sodass dieser (zusätzliche) VTE-Hinweis als schwach zu werten ist. Zudem ist bezüglich der Obduktion auch die Möglichkeit des Bias gegeben, da nur in der Kontrollgruppe eine Obduktion gewünscht wurde. In der Klug-Entscheiden-Gruppe wurde die Obduktion abgelehnt. In diesem Fall wurde die LE als wahrscheinlichste Ursache des Versterbens deklariert, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe geführt haben könnte.

Insgesamt muss die ermittelte VTE-Inzidenz auf dem Boden von ausschließlich klinischer Beobachtung mit Vorsicht betrachtet werden. Gleichzeitig aber wurde ein guter Vergleich zwischen den zwei Patientengruppen ermöglicht, da die gleiche Methodik angewandt wurde.

5.3 Prognoseeinschätzung und Therapiezielfestlegung

Ein realistisches Therapieziel zu definieren ist von herausragender Bedeutung in der Palliativmedizin. Die Formulierung des Therapieziels ist in der Palliativmedizin eng verknüpft mit der Prognoseschätzung der verbleibenden Lebenszeit. Wenn die Therapiezieländerung im Sinne einer Sterbebegleitung vorgenommen wird, so ist das nahe Versterben des Patienten stark anzunehmen und in der Folge sind therapeutische Maßnahmen zu überdenken. Die Festlegung eines realistischen Therapieziels kann dem Arzt also eine Unterstützung bieten, die geeignetste Pharmakotherapie für den Patienten auszumachen und schließlich anzuwenden.

Eine multizentrische randomisierte Studie legte dar, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung eine Thromboembolieprophylaxe mithilfe von Dalteparin die 1-Jahres-Überlebensrate nicht erhöhte (96). Eine Doppelblindstudie kam zu dem Ergebnis, dass bei Krebspatienten die Thromboembolieprophylaxe bei einer Lebenserwartung von mehr als sechs Monaten die Überlebensrate positiv beeinflusste (82). Gegensätzliche Ergebnisse lieferte die klinische Studie von Sideras et al., denn sie ermittelten keinen Überlebensvorteil durch die Gabe von NMH bei Krebspatienten mit fortgeschrittenem Krebsleiden (83). Trotz teils unterschiedlicher Ergebnisse ist ein Konsens zu finden: Bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung und einer prognostizierten Überlebenszeit von weniger als sechs Monaten ist durch eine prophylaktische NMH-Gabe nicht mit einem Überlebensvorteil zu rechnen. Eine Gemeinsamkeit dieser genannten Studien war aber außerdem, dass nur onkologische Patienten eingeschlossen wurden. Die Aussagen können also nicht ohne Weiteres auf ein gemischtes palliatives Patientenkontinuum übertragen werden. Bei allen Patienten, die für diese Untersuchung herangezogen wurden, lag die tatsächliche Überlebenszeit zwischen einem halben Tag und 43 Tagen, der Mittelwert lag zwischen 7 und 8 Tagen. Diese Überlebenszeiten unterschritten eine Zeit von sechs Monaten demnach deutlich. Auch wir konnten keinen signifikanten Unterschied bei der Sterberate auf der Palliativstation konstatieren, nachdem reflektiert weniger NMH angeordnet wurde.

Anders als bei den vorher zitierten Studien wurden dabei auch nicht-onkologische Patienten betrachtet.

Sobald also festgestellt wird, dass ein Patient durch seine Erkrankung eine stark limitierte Lebenserwartung hat, sollten die Therapieziele so umgestellt werden, dass der Fokus in der palliativen und unterstützenden Behandlung liegt. Auf der Palliativstation Würzburg wurde regelmäßig bei täglichen Visiten und wöchentlichen Teamsitzungen die aktuelle Situation eines Patienten besprochen und evaluiert. Anhand dieser Informationen formulierten die diensthabenden Ärzte ein realistisches Therapieziel. Obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen konnte, so fällt doch auf, dass in der Klug-Entscheiden-Gruppe bei 10 % mehr eine Therapiezieländerung im Sinne einer Sterbebegleitung vorgenommen wurde. Dies kann nur ein Zufall sein, könnte aber auch ein Indiz dafür sein, dass die Ärzte die Patienten genauer betrachteten und ihre realistische Einschätzung auch notierten. Wenn tatsächlich eine Therapiezieländerung erfolgte, so wurde diese im Schnitt 3,5 Tage vor dem Tod festgehalten. Die Ärzte auf der Palliativstation waren demnach in der Hälfte der Fälle (KoG) bzw. bei 60 % (KEG) in der Lage, den Tod des Patienten innerhalb von durchschnittlich 3,5 Tagen zu prognostizieren. Dieser Wert korreliert stark mit der ermittelten Dauer der Sterbephase in einer Publikation aus Australien, die eine durchschnittliche Dauer von 2,8 Tagen bei hospitalisierten Palliativpatienten aufzeigte (97). Die Mittelwerte zwischen letzterer und der vorliegenden Untersuchung haben zwar eine Differenz von 0,7 Tagen, doch wäre das auch damit zu erklären, dass hier der Zeitpunkt festgestellt wurde, als man von einem sehr bald eintretenden Tod ausging, die andere Studie maß hingegen rückblickend die Dauer der tatsächlichen Sterbephase.

Dass die Prognose schwierig exakt einzuschätzen ist, zeigten die Zahlen einer australischen Übersichtsarbeit (98). Diese fasste die Ergebnisse von insgesamt acht Studien zusammen, die überprüften, inwiefern die klinische Vorhersage der noch verbliebenen Lebenszeit von Patienten mit terminaler Krebserkrankung mit der tatsächlichen Überlebenszeit übereinstimmte. Es zeigte sich eine eindeutige Tendenz

zur Überschätzung und optimistischeren Vorhersage der Lebenserwartung seitens der Ärzte. Summarisch war die klinische Vorhersage in 25 % der Fälle korrekt, wenn die Ärzte davon ausgingen, dass der Tod innerhalb einer Woche eintritt, in 43 % der Fälle bei einer Annahme des Todes innerhalb von zwei Wochen und immerhin in 61 % der Fälle bei einer Prognose von insgesamt vier Wochen. Wenn Ärzte besser in der Lage sind, den Tod eines Patienten voraussagen zu können, kann dies eine vernünftige medikamentöse Behandlung am Lebensende mit sich ziehen (98). Die Herausforderung für das gesamte interdisziplinäre Team ist es demnach, so exakt wie möglich den Allgemeinzustand zu evaluieren und die damit verbundene Prognose zu formulieren, damit die bestmögliche individuelle medikamentöse Therapie für die Patienten gewährleistet werden kann.

Die meist überschätzte verbleibende Lebenszeit kann nämlich zu medikamentösen Therapien, die eigentlich nicht mehr indiziert sind, führen. Wenn die Sterbephase einzutreten scheint, sollte unbedingt eine Änderung der Medikamentengabe erfolgen und die geeignetste Pharmakotherapie für den sterbenden Patienten angewandt werden (46, 99). Dies bedeutet, dass sämtliche Medikamente zur Behandlung der Grunderkrankung sowie der Nebenerkrankungen und der Prävention abgesetzt werden sollten. Die medikamentöse und nichtmedikamentöse Symptomkontrolle steht zu diesem Zeitpunkt im Zentrum aller palliativmedizinischen Bemühungen. Wichtig festzuhalten ist, dass die Sterbephase der späteste Zeitpunkt ist, an dem die Pharmakotherapie in dieser Form angepasst werden sollte. Wünschenswert wären Überlegungen und Handlungen zu früheren Zeitpunkten, denn auch einige Wochen vor dem Tod ist die Gabe von Medikamenten zur Prophylaxe nicht mehr indiziert (44, 46). Trotzdem erhalten viele Menschen eine Polymedikation am Ende ihres Lebens (4, 47) und es wird einer großen Anzahl noch Medikamente zur Prävention von nicht lebensbedrohlichen Komorbiditäten verschrieben (3, 100).

Um spätestens in der Sterbephase alle Medikamente zur Prophylaxe sowie lebensverlängernde Maßnahmen abzusetzen, sollte täglich evaluiert werden, in welcher Phase sich der Patient mit limitierter Überlebenszeit befindet. Festgehalten werden kann ein Übertritt in die Sterbephase in einem Formular über die Therapiezieländerung,

die sich damit ergibt. So wurde dies auch auf der Würzburger Palliativstation gehandhabt, denn eine gut strukturierte Dokumentation führt zu einer gezielteren Therapieführung und verbessert die Behandlungsqualität für den individuellen Patienten (101).

Während es bei malignen Erkrankungen bereits eine große Herausforderung ist, den individuellen Krankheitsverlauf einzuschätzen, so ist die Situation bei Patienten mit fortgeschrittenen nicht-onkologischen Erkrankungen noch deutlicher von prognostischer Unsicherheit geprägt (102). Dies beruht einerseits auf der noch geringen Erfahrung von Palliativmedizinern mit diesen Patienten, andererseits unterliegen die nicht-onkologischen Krankheitsverläufe zahlreichen Schwankungen und sind außerdem meist insgesamt deutlich länger (103). Die Abschätzung der verbleibenden Lebenszeit wird im Praxisalltag also auch durch diese Patienten erschwert, die beispielsweise mit ca. 25 % auf der Palliativstation Würzburg einen erheblichen Anteil ausmachen.

Ein wesentlicher zu beachtender Faktor bei prophylaktischen Therapien ist überdies der Zeitraum bis zum Eintritt des Nutzens eines Medikaments. Wenn dieser die geschätzte Lebenserwartung überschreitet, ist die Gabe des Medikaments zur Prophylaxe nicht mehr sinnvoll und sollte abgesetzt werden (104). Auch für diese Beurteilung ist die Prognoseeinschätzung also von entscheidender Bedeutung.

Obwohl die Ärzte auf der Palliativstation Würzburg das nahe Versterben ihrer Patienten in Form einer Therapiezieländerung durchschnittlich 3,5 Tage vor dem Tod annahmen, erhielten überraschenderweise in der Kontrollgruppe trotzdem noch fast ein Drittel der Patienten zwei Tage vor dem Tod eine Thromboembolieprophylaxe. Zu diesem Zeitpunkt ist der Kontrast zwischen den beiden Patientengruppen am auffälligsten, denn bei nur 5,5 % der Palliativpatienten in der Klug-Entscheiden-Gruppe erfolgte die Thromboembolieprophylaxe. Man kann daraus folgern, dass durch die Einführung des KEL-Programms die Ärzte sorgfältiger evaluiert haben, in welcher Phase sich der Patient tatsächlich befand und dass das prognostizierte nahe Versterben zur Entscheidung führte, die Thromboembolieprophylaxe abzusetzen. Das KEL-Programm und der darin

festgehaltene Zeitpunkt der Therapiezieländerung, an dem eine Reevaluation gefordert wurde, gaben demnach mutmaßlich einen Anstoß zum Umdenken bei der Thromboembolieprophylaxe in der Sterbewoche. Weitere Studien, die den Zusammenhang zwischen einer Therapiezieländerung in der palliativen Situation und der Medikamentengabe beleuchten, wären wünschenswert, um belastbare Aussagen darüber treffen zu können. Ferner wird auch die geplante erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin und das darin enthaltene Kapitel über die Therapiezielfindung in diesem Zusammenhang von Interesse sein.

5.4 Versorgungsqualität in der Sterbephase

Im Rahmen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Parameter, die zur Beurteilung der Versorgungsqualität herangezogen wurden (Symptomatik, essenzielle Medikation in der Sterbewoche), sich nach der Einführung des KEL-Programms bis auf eine Ausnahme (Unruhe) nicht signifikant änderten. Dies lässt darauf schließen, dass die Dezimierung der Thromboembolieprophylaxe nicht mit Einbußen in der Versorgungsqualität einherging. In der Literatur ist keine andere Studie zu finden, in der neben der Thromboembolieprophylaxe auch die Symptomatik und die essenziellen Medikamente in der Sterbewoche analysiert wurden.

5.4.1 Erforderliche Medikation unter Vermeidung von Polypharmazie

Eine Verminderung der Polymedikation am Lebensende ist anzustreben, jedoch ist hier in erster Linie die Absetzung von in der Routine gegebenen Medikamenten zur Prävention bzw. Behandlung von (chronischen) Komorbiditäten gemeint. Medikamente für die Symptomkontrolle sollen hingegen weitergeführt bzw. sogar neu angesetzt werden. Als die vier essenziellen Medikamente in der Sterbephase gelten Opioide, Benzodiazepine, Neuroleptika sowie Anticholinergika (15, 105). Verschiedene Studien fanden heraus, dass im palliativen Setting Morphin, Midazolam und Haloperidol die am häufigsten verschriebenen Medikamente am Todestag sind (106-108). Die Sterbephase an sich ist aber keine allgemeine Indikation für eine Medikamentengabe (15, 105).

In dieser Untersuchung konnte dargelegt werden, dass nach der Einführung des KEL-Programms zwar die Applikation der Thromboembolieprophylaxe signifikant abnahm,

die Verabreichung dieser vier Medikamente jedoch konstant blieb. Bei allen Medikamenten konnte zu jedem beobachteten Zeitpunkt der Sterbewoche kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. Die zweite Nebenhypothese konnte somit ebenfalls bestätigt werden.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch individuelle Entscheidungen bezüglich des Absetzens der Thromboembolieprophylaxe am Lebensende nur Medikamente zur Prophylaxe von Komorbiditäten abgesetzt wurden. Die anderen Medikamente, die zur Lebensqualität in der letzten Phase des Lebens beitragen, wurden nachweislich nicht reduziert und dazu sollte es im Rahmen der Vermeidung einer medikamentösen Überversorgung am Lebensende auch nicht kommen. Gleichzeitig zeigte sich auch kein erhöhter Bedarf an den vier Medikamenten in der Sterbewoche, was wiederum auf eine ähnliche Symptomlast in den Patientengruppen hindeutet (s.5.4.2).

5.4.2 Symptome

Für Patienten, bei denen eine kurative Therapie nicht mehr zum Erfolg führen kann, steht im Rahmen der Palliativversorgung vor allem die Lebensqualität und damit verbunden die Symptomkontrolle im Vordergrund. Allerdings konnten für diese Arbeit die Patienten nicht mehr selbst zu ihrem Befinden befragt werden, da zu Beginn der retrospektiven Datenerhebung die Patienten schon verstorben waren. Somit war eine subjektive Beurteilung der Lebensqualität nicht möglich und das Konzept der sogenannten „Patient-reported Outcomes“ (109, 110) konnte nicht angewandt werden. Als Indikatoren für die Lebens- und dadurch indirekt abgeleitet die Versorgungsqualität wurden in der Dissertation also die körperlichen Symptome (Schmerzen, Dyspnoe, Unruhe) angeführt, da diese von außen gemäß einer Skala zu bewerten waren. Es handelte sich demnach um sogenannte „Clinician-reported Outcomes“ (111). Jedoch ist festzuhalten, dass Symptome eines Patienten nur eine Dimension der Lebensqualität darstellen und die Multidimensionalität derselben damit vernachlässigt wird. In der Literatur gibt es darüber hinaus diverse Studien, die die Problematik einer oft mangelhaften Fremdeinschätzung der Symptomlast von Palliativpatienten durch ihre behandelnden Ärzte und das Pflegepersonal untersuchten. Es zeigte sich eine

Diskrepanz zwischen der subjektiven Einschätzung der Symptomausprägung von Seiten der Patienten und der des ärztlichen und pflegerischen Personals (112-114). Nichtsdestotrotz ist es in der Palliativmedizin mit der hohen Anzahl an schwerkranken Patienten kaum möglich, auf die Fremdeinschätzung zu verzichten, da die Patienten häufig nicht mehr zu eigenen Aussagen fähig sind (115, 116). Eine weit verbreitete Erfassung der Symptomatik in der Palliativmedizin durch den Patienten selbst ist beispielsweise der MIDOS-Fragebogen (117), der für diese Untersuchung allerdings nicht ausgewertet wurde, da im Allgemeinen in der Sterbewoche nur wenige Patienten zum Ausfüllen in der Lage sind und dieser Zeitraum hier im Fokus lag.

Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit die drei Symptome Schmerzen, Dyspnoe und Unruhe, die zur Beschreibung der Lebensqualität in der Sterbephase herangezogen wurden, so fiel bei der Unruhe ein signifikanter Unterschied auf. Die Patienten in der Klug-Entscheiden-Gruppe litten seltener an starker Unruhe (KoG: 21,7 %; KEG: 10,6 %), gleichzeitig gab es aber auch weniger Patienten, die nicht unruhig waren (KoG: 12,3 %; KEG: 4,7 %).

Die Beachtung der klinischen Hinweise in der Palliativsituation ist wie folgt festzuhalten: In der Sterbephase auftretende Angst soll regelmäßig evaluiert werden. Hierbei soll neben verbalen Äußerungen auf klinische Hinweise, wie Unruhe, Schwitzen, Mimik oder Abwehrreaktionen, geachtet werden. Bei Unruhe in der Sterbephase sollen die im Vordergrund stehenden auslösenden Ursachen bestimmt werden, z. B. Schmerz, Obstipation, Harnverhalt, Atemnot, Angst und/oder ein Delir (118). Letzteres ist bei Patienten am Lebensende sehr häufig zu beobachten (119). Eine Übersichtsarbeit belegte, dass 26-62 % der Patienten auf Palliativstation während des Aufenthalts ein Delir entwickeln (120). Eine in der Folge adäquate therapeutische Reaktion auf den gegenwärtigen, individuellen Zustand des Patienten ist anzustreben und der geschulte Blick sollte dabei auch auf die unterschiedlichen Formen der Unruhe gerichtet sein: die rein motorischen Unruhe und die Unruhe mit mentaler Beeinträchtigung, deren Unterscheidung und Interpretation therapeutisch relevant sind (121).

Das Ziel ist also einerseits eine Abwesenheit von Unruhe, Schmerzen und Dyspnoe, aber gleichzeitig sollte die Medikation mit Benzodiazepinen und Neuroleptika nicht unreflektiert zu hoch dosiert bzw. zu häufig angewendet werden, um den aktuellen Zustand und das Wohlbefinden des Patienten wiederholt evaluieren zu können.

Die Benzodiazepingabe unterschied sich in unserer Studie zwischen den Patientengruppen kaum. Betrachtet man die Applikation der Neuroleptika, so fällt auf, dass sie in der Klug-Entscheiden-Gruppe zu jedem Zeitpunkt weniger gegeben wurden als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant, sodass man davon ausgehen kann, dass die Verabreichung der Neuroleptika keinen Einfluss auf die Ausprägung der Unruhe hatte. Es zeigte sich außerdem kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Reduktion der Unruhe, was auf eine gute und vergleichbare medikamentöse Behandlung in den beiden Gruppen hinweist. Aufgrund der unterschiedlichen Symptomausprägung der Unruhe zwischen den Gruppen sollte zukünftig im Rahmen der Fortführung des KEL-Programms die Unruhe sorgfältiger evaluiert werden, um eventuelle belastende Ursachen schnellstmöglich erkennen und behandeln zu können.

Bezüglich der Schmerzen gab es keinen statistischen Gruppenunterschied. Es litten in beiden Patientengruppen zusammengerechnet jeweils ca. 50 % an keinen oder leichten Schmerzen sowie an mittleren oder starken Schmerzen. Positiv festzuhalten ist, dass in beiden Gruppen nur ca. 5 % an starken Schmerzen litten und bei fast allen Patienten eine Reduktion der mittleren und starken Schmerzen erreicht werden konnte.

Die Symptomausprägung der Dyspnoe in der Klug-Entscheiden-Gruppe unterschied sich zwar teilweise von jener in der Kontrollgruppe, jedoch nicht signifikant. Es litten demnach in der Klug-Entscheiden-Gruppe mehr Patienten an starker Dyspnoe als in der Kontrollgruppe, demgegenüber gab es aber auch mehr Patienten in der Klug-Entscheiden-Gruppe, die keine Atemnot zeigten. Wichtig zu erwähnen ist hierbei, dass

die „starke Dyspnoe“ als Hinweis auf eine VTE zusätzlich an anderer Stelle in der Patientenakte dokumentiert bzw. explizit hervorgehoben wurde.

Insgesamt fielen bezüglich der Symptomlast zwar Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf, allerdings war die Reduktion der Symptome durch therapeutische Maßnahmen jeweils in gleichem Umfang möglich. Dabei konnte die Verringerung der Schmerzen in beiden Gruppen zuverlässiger erreicht werden als die Reduktion der Unruhe und der Dyspnoe. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es weder einen erhöhten Bedarf an beruhigenden und schmerzlindernden Medikamenten gab, noch wurden diese weniger als zuvor verschrieben (s. 5.4.1). Dies lässt darauf schließen, dass durch die geeignete Medikation am Lebensende die Lebensqualität in beiden Gruppen im Zentrum stand und gleichermaßen sinnvoll auf die bestehenden Symptome reagiert wurde.

5.4.3 Anteil der Verstorbenen auf der Palliativstation

Es konnte gezeigt werden, dass sich der Anteil an Patienten, die verstarben, nach Implementierung des KEL-Programms nicht signifikant änderte (KoG: 40 %; KEG 44 %). Die dritte Nebenhypothese konnte demnach verifiziert werden. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Reduktion der Medikamente zur Prophylaxe am Lebensende ohne negativen Einfluss auf die Überlebenszeit möglich ist. Die Zahlen aus anderen Quellen belegen, dass sich der Anteil der Verstorbenen in einem zu erwartenden Bereich befand. Auf der Palliativstation der Universitätsklinik München lag sie im Jahr 2012 bei 57 % (122). Am Anfang des Jahrtausends wurden in einem Review die Daten von 54 deutschsprachigen Palliativstationen analysiert und eine durchschnittliche Sterberate von 45,4 % herausgearbeitet (123). Der Anteil der Verstorbenen auf der Palliativstation der Universität Würzburg war in beiden Zeiträumen sogar kleiner als in den vorher genannten. Eine niedrige Mortalität auf der Station ist auch generell anzustreben, denn das Ziel der Palliativstationen ist es, den Zustand der Patienten so weit zu stabilisieren, dass eine Entlassung in die häusliche Umgebung oder ins Pflegeheim wieder möglich wird. Falls dies nicht gelingt und die Erkrankung unaufhörlich fortschreitet, steht am

Ende die Begleitung beim Sterbeprozess im Vordergrund. Dafür ist eine enge Zusammenarbeit mit ambulanten Palliativdiensten sowie Hospizen nötig. Wenn eine Entlassung nicht mehr erreichbar ist, wird auf der Palliativstation alles Mögliche dafür getan, dem schwerkranken Menschen ein würdevolles Sterben zu garantieren. All die für diese Dissertation herangezogenen Patienten erlebten zwar ihren Sterbeprozess auf der Palliativstation, es bleibt aber festzuhalten, dass die Sterbebegleitung nicht die primäre Aufgabe auf der Palliativstation ist, sondern die Symptomkontrolle und Stabilisierung der Patienten mit infauster Prognose (15, 124).

5.5 Patientenkollektiv und Gruppenunterschiede

Die hier untersuchten verstorbenen Patienten wiesen eine ähnliche Altersverteilung sowie Geschlechterverteilung auf. Auch bezüglich der terminalen Erkrankungen und der thromboembolischen Risikofaktoren gab es keine gravierenden Gruppenunterschiede. Es fiel auf, dass in den hier untersuchten Patientengruppen jeweils ca. 25 % der Patienten an einer nicht-neoplastischen unheilbaren Krankheit litten, davon waren über 10 % von einer neurologischen Erkrankung betroffen. Diese Patienten machen in der Palliativmedizin einen immer höheren Anteil aus (125-127).

Insgesamt handelte es sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit verschiedensten Diagnosen und Altersgruppen. Außerdem waren in gleichem Umfang Patientenverfügungen und Vorsorgevollmachten vorhanden. Die vierte Nebenhypothese konnte damit bestätigt werden.

5.5.1 ECOG

Die beiden untersuchten Patientengruppen unterschieden sich jedoch bei Aufnahme auf die Palliativstation in Bezug auf den ECOG-Allgemeinzustand signifikant, der große Unterschied lag in der Häufigkeitsverteilung in den Graden 3 und 4. Gleichzeitig zeigte die Rate an immobilisierten Patienten (ECOG 3 oder 4) aber insgesamt keinen signifikanten Unterschied. Es konnte deshalb von ähnlich hohen Risiken für eine VTE ausgegangen werden. Zudem wurde der Gruppenunterschied in Bezug auf die ECOG-Phase auch dadurch relativiert, dass schlussendlich bei allen Patienten die Sterbephase betrachtet wurde. Man kann also annehmen, dass der signifikante Unterschied in der

ECOG-Einteilung bei Aufnahme nicht grundlegend die Auswertung in der Sterbephase beeinträchtigte. Verzerrungen durch den ECOG-Unterschied sind nicht auszuschließen, aber bei Betrachtung aller Eigenschaften des Patientenkollektivs ist davon auszugehen, dass die Patientengruppen insgesamt keine stark unterschiedlichen Merkmale aufzeigten. In Bezug auf die Einteilung in die PCOC-Palliativphasen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei diesem Patientenkollektiv mit onkologischen und nicht-onkologischen Krankheitsbildern im palliativen Setting scheint diese Einteilung weitaus sinnvoller und passender zu sein.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch dieser signifikante Unterschied wahrgenommen werden, denn er limitiert die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung.

5.6 Herausforderungen palliativmedizinischer Forschung

Die vorliegende retrospektive Untersuchung hatte die Absicht, einen Beitrag zur palliativmedizinischen Forschung leisten, da in dieser Disziplin die Durchführung von Studien viele (ethische) Hürden zu überwinden hat (128). So sind Arzneimittel-Interventionsstudien, im Sinne von randomisiert kontrollierten Studien, kaum umsetzbar, da der Nutzen für den Patienten selbst immer erkennbar sein muss und eine Gruppe nicht einen klaren Nachteil erfahren darf. Außerdem sind die begrenzte Lebenszeit und der unvorhersehbare Verlauf der Krankheiten häufige Abbruchgründe und verwertbare Zahlen mit großen Patientengruppen selten zu finden, da die Rekrutierung von Studienteilnehmern in der Palliativmedizin eine große Herausforderung darstellt (129). Methodische Probleme legen sich beispielsweise in der Beantwortung von Fragebögen und Bewertungsskalen dar. Einerseits sind die Patienten oft durch körperliche Schwäche oder psychischer Beeinträchtigung nicht (mehr) in der Lage, kognitiv adäquate Aussagen zu treffen (115, 116), andererseits werden die Antworten durch Außenstehende (z.B. Angehörige, Pflegende oder Ärzte) eventuell verfälscht wiedergegeben. Auch der Datenschutz ist immer zu gewähren, selbst wenn Patienten schon verstorben sind. Es stellt sich folgend die Frage, ob diese Einwilligung von Angehörigen mit Vorsorgevollmacht vorgenommen werden darf. Außerdem besteht ein geringeres Interesse seitens der Industrie an palliativmedizinischen Studien

zu Forschungsfragen, die nicht im Zusammenhang mit neuen Medikamenten oder Therapien stehen, sodass die finanzielle Unterstützung in diesem Bereich sehr bescheiden ausfällt (116). Die dezentrale Versorgung von Patienten am Lebensende, in Form von spezieller (SAPV) oder allgemeiner ambulanter Palliativversorgung (AAPV) erschwert zusätzlich häufig den Aufbau eines zweckmäßigen Studiendesigns mit anschließend gut vergleichbaren Ergebnissen.

Mit dem Ziel, einen Großteil dieser Probleme zu umgehen, erfolgte diese Untersuchung von in der Routine erhobenen Daten retrospektiv und anonym von bereits verstorbenen Patienten. Auf diese Weise gab es keine ethischen Konflikte bezüglich der Patientenversorgung, gleichwohl konnten wichtige Erkenntnisgewinne für die Palliativmedizin erzielt werden.

5.7 Limitationen der Untersuchung

Bedeutende Limitationen dieser Arbeit waren die Art der Datenanalyse und die Form des Studiendesigns. Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelte, konnten nur Informationen berücksichtigt und verarbeitet werden, die vorher auch dokumentiert worden waren. Da diese Dokumentation nicht flächendeckend nach einem strengen Schema mit standardisierten Formularen vor sich ging, sondern die Daten in der Routine erhoben wurden, kann man Ungenauigkeiten und Verzerrungen nicht ausschließen. Außerdem ist anzumerken, dass verschiedene Ärzte auf der Palliativstation arbeiteten und dementsprechend die Entscheidungsfindung über die Thromboembolieprophylaxe sowie die subjektive Einteilung in die ECOG-Grade und Palliativphasen auch individuell vom Arzt geprägt sein könnten. Ähnlich verhielt es sich auch bei der Symptomausprägung, deren Werte von den aktuell behandelnden Pflegekräften abhingen. Zudem handelte es sich bei dieser Untersuchung um eine monozentrische Studie, sodass sich die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf andere Einrichtungen übertragen lassen können.

Eine weitere Limitation war bei der Erfassung der VTE-Hinweise auszumachen. Da im Zuge der Einführung des KEL-Programms nicht zielführende Maßnahmen in der Sterbewoche, wie Blutentnahmen, tumorspezifische Therapien sowie Bildgebungen

reduziert werden sollten, wurden die VTE nicht sicher diagnostiziert. Denn die Diagnose einer Lungenembolie ist nur mithilfe einer CT-Angiographie oder einer Perfusions-Ventilationsszintigraphie möglich (130-132). Die TVT müsste gemäß des Goldstandards mithilfe eines Kompressionsultraschalls diagnostiziert werden (133). Daher sind die VTE-Hinweise im Hinblick auf die tatsächliche Inzidenz mit Vorsicht zu betrachten. In diesem Zusammenhang ist auch die mögliche Verzerrung durch (nicht) erfolgte Obduktionen zu nennen.

Die Messinstrumente zur Erfassung der Versorgungsqualität zeigten ebenso Schwächen auf. So wurden die Symptome Schmerzen in Ruhe, Dyspnoe und Unruhe erstens von außen durch das Pflegepersonal beurteilt und zweitens ist zu beachten, dass man von diesen Symptomen nicht automatisch auf die tatsächliche Versorgungsqualität schließen kann. Allerdings war es auch nicht möglich, in der Sterbephase die Patienten selbst zu ihrer Symptomlast oder ihrer Lebensqualität im Allgemeinen zu befragen, sodass diese Art der Beurteilung herangezogen werden musste. Ähnlich verhielt es sich mit der Aussagekraft der vier essenziellen Medikamente in der Sterbewoche, da auch sie nur eine Dimension der Versorgung abbilden.

Aufgrund des signifikanten Unterschieds in Bezug auf die ECOG-Zuteilung ist ferner eine Limitierung der Aussagekraft der Ergebnisse festzustellen.

5.8 Ausblick

Das Würzburger „*Klug Entscheiden am Lebensende*“-Programm und diese Untersuchung sollen zur weiteren Reflexion über ärztliches Handeln am Lebensende beitragen und ermutigen. Das Abwägen von konkurrierenden Leitlinien und die Verschreibung einer adäquaten Medikation für jeden Patienten sind bedeutende Aufgaben eines jeden Arztes, damit eine individuelle Behandlung des Patienten ermöglicht werden kann. Diese Dissertation soll Ärzte bei der Entscheidungsfindung in der Behandlung von Patienten, die sich an ihrem Lebensende befinden, unterstützen. Neben der Palliativmedizin werden hier noch viele andere Fachdisziplinen angesprochen, die zahlreiche Patienten mit limitierter Prognose betreuen, wie z.B. die Geriatrie und die Innere Medizin, aber auch die Gynäkologie und Urologie etc. Alle Ärzte sollen für das Thema der Überversorgung am Lebensende weiterhin sensibilisiert werden und

Entscheidungen immer zum Wohle des Patienten getroffen werden. Bezüglich zahlreicher medizinischer Maßnahmen am Lebensende wäre es wünschenswert, wenn das Credo „Weniger ist mehr“ häufiger Anwendung findet und Medikamentenverordnungen kritischer hinterfragt werden. Dieser Arbeit sollten sich weitere klinische Studien über das Verschreibungsverhalten anderer Medikamentengruppen im palliativen Setting anschließen, um die Entwicklungen auf dem Gebiet der medikamentösen Überversorgung am Lebensende weiter beurteilen zu können.

Wir empfehlen die flächendeckende Einführung von *Klug Entscheiden*-Programmen auf Palliativstationen. Neue Empfehlungen in Leitlinien, die praktische Bedeutung für den Stationsalltag haben, sollten in regelmäßigen Teamsitzungen angesprochen und evaluiert werden, damit die Umsetzung garantiert werden kann. Dies gilt auch für andere Fachrichtungen. Weitere Publikationen zu den Empfehlungen der *Klug Entscheiden*-Initiative mit praktischem Hintergrund in Bezug auf die Umsetzbarkeit wären in Zukunft wünschenswert.

Wir fordern außerdem praktische Handlungsempfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe für die tägliche Praxis auf Palliativstationen. Ratsam wäre eine Erarbeitung von Handlungsempfehlungen, die vor allem die prognostische Beurteilung der individuellen Lebenserwartung in den Vordergrund rücken. Auch die DGP ist angehalten, in einer überarbeiteten S3-Leitlinie Empfehlungen auszusprechen, zu welchem (früheren) Zeitpunkt in der Palliativsituation Medikamente zur Prävention abgesetzt werden können. Dazu bedarf es weiterer Forschung. Interessant wäre es beispielsweise, eine Relation zwischen einer Therapiezieländerung im palliativen Krankheitsverlauf und der Medikamentengabe zu beleuchten.

Im Zusammenhang mit den Handlungsempfehlungen bedarf es im Rahmen der Fortentwicklung der S3-Leitlinie insbesondere randomisiert kontrollierte Studien mit dem Ziel von evidenzbasierten Leitlinien.

Zusätzlich wären zur Beleuchtung von Bedürfnissen der Patienten sowie der Lebensqualität am Lebensende im Allgemeinen Studien mit von den Patienten selbst

erfassten Daten sowie die Einbeziehung von Angehörigen wünschenswert. Möglich wäre die Erarbeitung spezieller Fragebögen oder die Durchführung standardisierter Interviews.

6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Untersuchung deuten darauf hin, dass durch individuelle Entscheidungen bezüglich des Absetzens der Thromboembolieprophylaxe am Lebensende kein Anstieg an thromboembolischen Komplikationen und keine Verschlechterung der Versorgungsqualität befürchtet werden muss. Auf diese Weise kann ein Beitrag zur Vermeidung von Polymedikation am Lebensende geleistet werden. Die Einschätzung über die verbleibende Lebenszeit der Patienten und die damit einhergehende individuelle Therapiezielplanung sollen bei der Entscheidungsfindung in den Fokus gerückt werden. Stationäre Patienten, die über längere Zeit immobilisiert sind, sollen im Allgemeinen zweifellos eine Thromboembolieprophylaxe erhalten. Sobald jedoch das baldige Versterben (palliativer) Patienten prognostiziert wird, kann die Thromboembolieprophylaxe abgesetzt werden und das oberste Ziel der Therapie soll die Symptomkontrolle sein.

Die Einführung von praxisorientierten Qualitätsinitiativen auf Krankenhausstationen ist sinnvoll, um neue Empfehlungen, wie jene der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, tatsächlich in der Routine umsetzen zu können. Die Erarbeitung von Programmen vor dem Hintergrund der *Klug Entscheiden*-Initiative unterstützt die Bemühungen dieser Kampagne und stellt einen wichtigen Teil im täglichen Kampf für eine bedarfsgerechte, individuelle Medizin dar. Ärzteschulungen zu Beginn einer Qualitätsinitiative sowie eine regelmäßige Supervision der Anwendung von neu erstellten Empfehlungen ist ratsam, damit die Aufmerksamkeit der Ärzte zielgerichtet und wiederholt auf diese Thematik gelenkt werden kann.

Das Würzburger „*Klug Entscheiden am Lebensende*“-Programm und diese Untersuchung sollen zur weiteren Reflexion über ärztliches Handeln am Lebensende beitragen und ermutigen. Es dient als konkretes Hilfsmittel bei der Indikationsstellung zu therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen und zielt darauf ab, die Ärzte in der täglichen Praxis im Entscheidungsprozess zu unterstützen. Ärzte aller Fachrichtungen sollen für die Problematik der Überversorgung weiterhin sensibilisiert werden.

7 Zusammenfassung

Fragestellung und wissenschaftlicher Hintergrund:

Anknüpfend an die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin und an die internationale *Choosing Wisely*-Kampagne sowie die deutsche *Klug Entscheiden*-Initiative wurde auf der Palliativstation im Universitätsklinikum Würzburg im Juni 2015 das „*Klug Entscheiden am Lebensende*“-Programm (= KEL-Programm) eingeführt. Durch eine kurzfristigere Evaluation der Therapieziele sollte hierdurch die nicht zielführende Medikation am Lebensende vermieden werden. Der Fokus der retrospektiven Patientenaktenanalyse lag auf der Thromboembolieprophylaxe in der Sterbephase (die drei bis sieben Tage vor dem eintretenden Tod) durch das NMH Natrium-Enoxaparin, das Thromboseprophylaxe bei stationären Tumorpatienten sowie palliativen Patienten eine breite Anwendung findet. Ein Zusammenhang zwischen tumorbedingten Erkrankungen und thromboembolischen Komplikationen ist unumstritten, konkurrierende Empfehlungen in verschiedenen Leitlinien erschweren jedoch die Entscheidungsfindung zur Indikationsstellung am Lebensende im palliativen Setting. Diese Untersuchung sollte zur wissenschaftlichen Aufarbeitung der Polymedikation am Lebensende am Beispiel der Thromboembolieprophylaxe beitragen und die praktische Umsetzung des KEL-Programms in der täglichen Praxis beleuchten.

Methodik:

Es wurden zwei Patientengruppen untersucht: die Kontrollgruppe (KoG, n = 107) vor der Einführung des KEL-Programmes sowie die Klug-Entscheiden-Gruppe (KEG, n = 85) nach der Implementierung des Programms. Es wurden jeweils nur auf der Station Verstorbene betrachtet. Die Patientendaten und klinischen Informationen wurden der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation entnommen, die in den Patientenakten auf der Palliativstation sortiert vorlagen. Mithilfe eines Erfassungsbogens wurde die subkutane Applikation der NMH jeweils am Aufnahmetag, drei bis sieben Tage und zwei Tage vor dem Tod sowie am Todestag festgehalten. Zusätzlich wurden klinische Symptome notiert, die auf ein thromboembolisches Ereignis hinweisen könnten. Des Weiteren wurde die Verordnung der vier essentiellen Medikamente (Opiode,

Benzodiazepine, Neuroleptika, Anticholinergika) zur Symptomkontrolle in der Sterbewoche sowie Symptome der Patienten erhoben.

Ergebnis:

Insgesamt erhielten am Aufnahmetag auf der Palliativstation 44,9 % der Patienten in der Kontrollgruppe das NMH Na-Enoxaparin und nur 29,4 % der Patienten in der Klug-Entscheiden-Gruppe und zeigte damit einen signifikanten Unterschied ($p = 0,029$; Chi-Quadrat-Test). Dieser Trend setzte sich auch in der gesamten Sterbewoche fort. Drei bis sieben Tage vor dem Tod wurde 52,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe Na-Enoxaparin appliziert, in der Klug-Entscheiden-Gruppe erhielten es nur 28,6 % ($p = 0,004$; Chi-Quadrat-Test). Zwei Tage vor dem Tod wurden im ersten Zeitraum 30,8 %, im zweiten Zeitraum 5,5 % der Patienten mit Na-Enoxaparin therapiert ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher). Am Todestag wurde es in der Kontrollgruppe 12,1 % gegeben und in der Klug-Entscheiden-Gruppe 3,5 % ($p = 0,037$; Exakter Test nach Fisher). In der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation wurde keine Häufung von Hinweisen auf thromboembolische Ereignissen festgestellt (KoG: 7,5%, KEG: 5,9%, $p = 0,662$; Chi-Quadrat-Test). Schmerzen und Dyspnoe traten in vergleichbarer Intensität auf, die Symptomausprägung der Unruhe unterschied sich signifikant. Die vier essenziellen Medikamente zur Symptomlinderung in der Sterbephase waren in unverändertem Umfang erforderlich.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch individuelle Entscheidungen bezüglich des Absetzens der Thromboembolieprophylaxe am Lebensende kein Anstieg an thromboembolischen Komplikationen befürchtet werden muss. Auf diese Weise kann ein Beitrag zur Vermeidung von Polymedikation am Lebensende geleistet werden, ohne dass die Versorgungsqualität darunter zu leiden hat. Die erfolgreiche Implementierung des Würzburger KEL-Programms und diese Dissertation sollen zur weiteren Reflexion über ärztliches Handeln am Lebensende beitragen und ermutigen. Ärzte aller Fachrichtungen sind weiterhin für die Problematik der Überversorgung zu sensibilisieren und Empfehlungen im Sinne der *Klug Entscheiden*-Initiative sollen in die tägliche Praxis eingebunden werden.

8 Abkürzungen

Abb. = Abbildung

ASCO = American Society of Clinical Oncology

Australian PCOC = Australian Palliative Care Outcome Collaboration

AVIM = American Board of Internal Medicine

AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BMI = Body Mass Index

Bzw. = beziehungsweise

Ca = Karzinom

COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

ESC = Europäische Gesellschaft für Kardiologie

ESMO = European Society for Medical Oncology

et al. = et alii

HOPE = Hospiz- und Palliativversorgung

IQR = Interquartilsabstand

KEG = Klug-Entscheiden-Gruppe

KEL-Programm = „*Klug Entscheiden am Lebensende*“-Programm

KHK = Koronare Herzkrankheit

KoG = Kontrollgruppe

LE = Lungenembolie

Max. = Maximum

MW = Mittelwert

n = Anzahl der Patienten

N = Gesamtanzahl der Patienten in einer Patientengruppe

n* = Anzahl der Patienten mit mittlerer oder starker Symptomausprägung

n^t = Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt auf der Palliativstation befindlichen Patienten

n(ges)KoG = alle aufgenommenen Patienten im 1. Zeitraum

n(ges)KEG = alle aufgenommenen Patienten im 2. Zeitraum

Na-Enoxaparin = Natrium-Enoxaparin

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

NMH = Niedermolekulare Heparine

p = p-Wert

pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Q1 = unteres Quartil

Q2 = mittleres Quartil

Q3 = oberes Quartil

Min. = Minimum

s. = siehe

SD = Standardabweichung

Tab. = Tabelle

TVT = Tiefe Venenthrombose

TZÄ = Therapiezieländerung

u.a. = unter anderem

UFH = Unfraktionierte Heparine

V.a. = Verdacht auf

VTE = Venöse Thromboembolie

vs. = versus

z. B. = zum Beispiel

Z. n. = Zustand nach

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krankheitsbilder im Vergleich	21
Abbildung 2: Anteil der Verstorbenen im Vergleich	27
Abbildung 3: Zeitpunkt der dokumentierten Therapiezieländerung (in Tagen vor dem Tod) im Gruppenvergleich;.....	29
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Patienten unter NMH-Medikation im Gruppenvergleich.....	30
Abbildung 5: Klinische Hinweise auf eine Venöse Thromboembolie	33

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographie Daten und Angaben zur Erkrankung und zum Verlauf ...	19
Tabelle 2: Vorausverfügungen	22
Tabelle 3: ECOG-Leistungsstatus der Patienten bei Aufnahme auf die Palliativstation.	23
Tabelle 4: Palliativphase der Patienten bei Aufnahme auf die Palliativstation.....	24
Tabelle 5: Komorbiditäten und VTE-Risikofaktoren	26
Tabelle 6: Dokumentierte Therapiezieländerung	28
Tabelle 7: Zeitpunkt der Therapiezieländerung (Tage vor dem Tod)	29
Tabelle 8: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit erfolgter NMH-Gabe.....	31
Tabelle 9: Auftreten von Hinweisen auf eine Venöse Thromboembolie	32
Tabelle 10: Anzahl der Patienten unter Medikation der vier essenziellen Medikamente zur Symptomkontrolle (Opioide, Benzodiazepine, Neuroleptika, Anticholinergika) an drei Zeitpunkten in der Sterbewoche.....	34
Tabelle 11: Symptomausprägung in der letzten Lebenswoche (stärkste Intensität) und erfolgreiche Reduktion innerhalb von 24 h (um zwei Stufen) bei mittlerer und starker Intensität.....	36

11 Literaturverzeichnis

1. Baxi SS, Kale M, Keyhani S, Roman BR, Yang A, Derosa AP, et al. Overuse of Health Care Services in the Management of Cancer: A Systematic Review. *Med Care*. 2017;55(7):723-33.
2. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet*. 2017;390(10090):156-68.
3. McNeil MJ, Kamal AH, Kutner JS, Ritchie CS, Abernethy AP. The Burden of Polypharmacy in Patients Near the End of Life. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(2):178-83 e2.
4. Maddison AR, Fisher J, Johnston G. Preventive medication use among persons with limited life expectancy. *Prog Palliat Care*. 2011;19(1):15-21.
5. Rambhade S, Chakarborty A, Shrivastava A, Patil UK, Rambhade A. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications. *Toxicol Int*. 2012;19(1):68-73.
6. Weng MC, Tsai CF, Sheu KL, Lee YT, Lee HC, Tzeng SL, et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM*. 2013;106(11):1009-15.
7. Kaur G. Polypharmacy: The past, present and the future. *J Adv Pharm Technol Res*. 2013;4(4):224-5.
8. Golchin N, Frank SH, Vince A, Isham L, Meropol SB. Polypharmacy in the elderly. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(2):85-8.
9. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(8):592-600.
10. Gaertner J, Ruberg K, Schlesiger G, Frechen S, Voltz R. Drug interactions in palliative care--it's more than cytochrome P450. *Palliat Med*. 2012;26(6):813-25.
11. Girre V, Arkoub H, Puts MT, Vantelon C, Blanchard F, Droz JP, et al. Potential drug interactions in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(3):220-6.
12. Rodrigues MC, Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2800.
13. Hasenfuss G, Marker-Hermann E, Hallek M, Sieber CC, Folsch UR. Klug entscheiden - evidenzbasiert/ Choosing Wisely-evidence-based. *Internist (Berl)*. 2017;58(6):525-6.
14. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108:346-8.

15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL.
16. Domeisen Benedetti F, Ostgathe C, Clark J, Costantini M, Daud ML, Grossenbacher-Gschwend B, et al. International palliative care experts' view on phenomena indicating the last hours and days of life. *Support Care Cancer*. 2013;21(6):1509-17.
17. Levinson W, Kallewaard M, Bhatia RS, Wolfson D, Shortt S, Kerr EA, et al. 'Choosing Wisely': a growing international campaign. *BMJ Qual Saf*. 2015;24(2):167-74.
18. DGIM. Aktuelles 2018.
URL: <https://www.klug-entscheiden.com/> [letzter Zugriff am 23.08.2018].
19. AWMF. Klug Entscheiden- Ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“. Manual Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden. Version 1.1 ,2016.
URL: <http://www.awmf.org/medizin-versorgung/gemeinsam-klug-entscheiden.html> [letzter Zugriff am 23.08.2018].
20. Seifried E, Heinrich F. Lungenembolie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000.
21. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutr Rev*. 1989;47(1):23-5.
22. Dickson BC. Virchow's triad. *Br J Haematol*. 2009;145(3):433.
23. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
24. Kahn SR. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Arch Intern Med*. 1998;158(21):2315-23.
25. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD-10 Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2017.
26. Genzwürker H, Hinkelbein J. Notfallmedizin Kompakt, 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. 144 p.
27. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271(3):223-5.
28. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):448-60.
29. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):56-70.

30. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):529-35.
31. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
32. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):458-64.
33. Mandala M, Falanga A, Roila F, Group EGW. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
34. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage. 2015:238.
35. Jin L, Abrahams JP, Skinner R, Petitou M, Pike RN, Carrell RW. The anticoagulant activation of antithrombin by heparin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(26):14683-8.
36. Cavari S, Fiorelli G, Vannucchi S. Binding and growth-inhibitory effect of heparin and oligo-heparin (2kDa) in Balb/c 3T3 cells: lack of effect on PDGF- or serum-induced inositol lipid turnover. *Br J Pharmacol.* 1994;113(1):254-60.
37. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1565-74.
38. Shah S, Khajuria V, Tandon VR, Gillani ZH, Lal M. Comparative evaluation of efficacy, safety and haemostatic parameters of enoxaparin and fondaparinux in unstable coronary artery disease. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(1):31-4.
39. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(11):2698-703.
40. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e553.
41. Guerrini M, Elli S, Gaudesi D, Torri G, Casu B, Mourier P, et al. Effects on molecular conformation and anticoagulant activities of 1,6-anhydrosugars at the reducing terminal of antithrombin-binding octasaccharides isolated from low-molecular-weight heparin enoxaparin. *J Med Chem.* 2010;53(22):8030-40.
42. Buckley MM, Sorkin EM. Enoxaparin. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs.* 1992;44(3):465-97.
43. Kierner KA, Weixler D, Masel EK, Gartner V, Watzke HH. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer.* 2016;24(5):2067-74.

44. van Nordennen RT, Lavrijsen JC, Vissers KC, Koopmans RT. Decision making about change of medication for comorbid disease at the end of life: an integrative review. *Drugs Aging*. 2014;31(7):501-12.
45. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(6):1145-59.
46. O'Mahony D, O'Connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. *Age Ageing*. 2011;40(4):419-22.
47. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(6):430-4.
48. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):e333-41.
49. Charlton S, Le BH. Polypharmacy in palliative care: optimising medications is an ongoing challenge. *Intern Med J*. 2014;44(6):619-20.
50. Legault S, Tierney S, Senecal I, Pereira J. Evaluation of a thromboprophylaxis quality improvement project in a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(3):503-10.
51. Weber C, Merminod T, Herrmann FR, Zulian GB. Prophylactic anti-coagulation in cancer palliative care: a prospective randomised study. *Support Care Cancer*. 2008;16(7):847-52.
52. Gurau AJ, Berall A, Karuza J, Perri GA. Primary Thromboprophylaxis in Individuals without Cancer Admitted to a Geriatric Palliative Care Unit. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(2):346-9.
53. Johnson MJ, McMillan B, Fairhurst C, Gabe R, Ward J, Wiseman J, et al. Primary thromboprophylaxis in hospices: the association between risk of venous thromboembolism and development of symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(1):56-64.
54. Noble S, Johnson M. Finding the evidence for thromboprophylaxis in palliative care: first let us agree on the question. *Palliat Med*. 2010;24(4):359-61.
55. McLean S, Ryan K, O'Donnell JS. Primary thromboprophylaxis in the palliative care setting: a qualitative systematic review. *Palliat Med*. 2010;24(4):386-95.
56. Tassinari D, Santelmo C, Scarpi E, Tombesi P, Sartori S. Controversial issues in thromboprophylaxis with low-molecular weight heparins in palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(2):e3-4.
57. Kierner KA, Gartner V, Schwarz M, Watzke HH. Use of thromboprophylaxis in palliative care patients: a survey among experts in palliative care, oncology, intensive care, and anticoagulation. *Am J Hosp Palliat Care*. 2008;25(2):127-31.

58. Russell BJ, Rowett D, Abernethy AP, Currow DC. Prescribing for comorbid disease in a palliative population: focus on the use of lipid-lowering medications. *Intern Med J.* 2014;44(2):177-84.
59. Lee SF. Antibiotics in palliative care: less can be more. Recognising overuse is easy. The real challenge is judicious prescribing. *BMJ Support Palliat Care.* 2018.
60. Schone-Seifert B. [Choosing Wisely - Klug Entscheiden: conceptual and ethical considerations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2017;129:41-5.
61. Rasch B, Friese M, Hofmann W, Naumann E. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
62. Nassery N, Segal JB, Chang E, Bridges JF. Systematic overuse of healthcare services: a conceptual model. *Appl Health Econ Health Policy.* 2015;13(1):1-6.
63. Keyhani S, Falk R, Howell EA, Bishop T, Korenstein D. Overuse and systems of care: a systematic review. *Med Care.* 2013;51(6):503-8.
64. Nothacker M, Kreienberg R, Kopp IB. ["Deciding wisely together" - an initiative of the Association of the Scientific Medical Societies in Germany: Mission, methodology and application]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2017;129:3-11.
65. DGIM. Klug Entscheiden - Negativempfehlung in der Palliativmedizin 2018. URL: https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht/news/alle-medizinischen-pflegerischen-und-physiotherapeutischen-massnahmen-die-nicht-dem-therapieziel-be/?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=4c383f4ad8f183144ed75f76f3993579 [letzter Zugriff am 23.08.2018].
66. Alt-Epping B. Klug entscheiden: . . . in der Palliativmedizin. *Dtsch Arztebl International.* 2016;113.
67. Hasenfuss G. Klug entscheiden: ... in der Notaufnahme. *Dtsch Arztebl International.* 2018;115 (15):704.
68. Rosenberg A, Agiro A, Gottlieb M, Barron J, Brady P, Liu Y, et al. Early Trends Among Seven Recommendations From the Choosing Wisely Campaign. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1913-20.
69. Wolfson D, Santa J, Slass L. Engaging physicians and consumers in conversations about treatment overuse and waste: a short history of the choosing wisely campaign. *Acad Med.* 2014;89(7):990-5.
70. Levinson W, Born K, Wolfson D. Choosing Wisely Campaigns: A Work in Progress. *JAMA.* 2018;319(19):1975-6.
71. Gonzales R, Cattamanchi A. Changing Clinician Behavior When Less Is More. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1921-2.
72. Leverenz D, Iams W, Heck J, Brady D. Who is going to make the wise choice? *J Hosp Med.* 2015;10(8):544-6.
73. Fölsch UR, Hallek M, Raupach T, Hasenfuß G. Resonanz und Weiterentwicklung der Initiative Klug entscheiden. *Der Internist.* 2017;58:527-31.

74. AMBOSS Miamed. AMBOSS etabliert sich als bevorzugte Wissensquelle für angehende Ärztinnen und Ärzte 2016.
URL: <https://www.miamed.de/presse/pressemitteilungen/2016-05-24-amboss-etabliert-sich-als-bevorzugte-wissensquelle-fuer-angehende-aerztinnen-und-aerzte> [letzter Zugriff am 23.08.2018].
75. AMBOSS Miamed. Amboss - Klug Entscheiden 2018.
URL: https://amboss.miamed.de/wissen/DGIM_-_Klug_entscheiden [letzter Zugriff am 23.08.2018].
76. Gartner V, Kierner KA, Namjesky A, Kum-Taucher B, Hammerl-Ferrari B, Watzke HH, et al. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: a survey of present practice in Austria. *Support Care Cancer*. 2012;20(9):2183-7.
77. Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med*. 2005;19(3):197-201.
78. Noble SI, Hood K, Finlay IG. The use of long-term low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in palliative care patients with advanced cancer: a case series of sixty two patients. *Palliat Med*. 2007;21(6):473-6.
79. Noble SI, Nelson A, Finlay IG. Factors influencing hospice thromboprophylaxis policy: a qualitative study. *Palliat Med*. 2008;22(7):808-13.
80. Soto-Cardenas MJ, Pelayo-Garcia G, Rodriguez-Camacho A, Segura-Fernandez E, Mogollo-Galvan A, Giron-Gonzalez JA. Venous thromboembolism in patients with advanced cancer under palliative care: additional risk factors, primary/secondary prophylaxis and complications observed under normal clinical practice. *Palliat Med*. 2008;22(8):965-8.
81. Zabrocka E, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Thromboprophylaxis in cancer patients in hospice. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(2):283-9.
82. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2130-5.
83. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(6):758-67.
84. Kowalewska CA, Noble BN, Fromme EK, McPherson ML, Grace KN, Furuno JP. Prevalence and Clinical Intentions of Antithrombotic Therapy on Discharge to Hospice Care. *J Palliat Med*. 2017;20(11):1225-30.
85. Lima J. Thromboprophylaxis in cancer patients in palliative care setting. *Ann Res Hosp*. 2017;1:9.
86. Noble SI, Nelson A, Turner C, Finlay IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *BMJ*. 2006;332(7541):577-80.

87. Sherlock R, Rawlinson F. Simplifying the review of thromboprophylaxis decisions in a palliative care inpatient unit. *Palliat Med.* 2012;26(7):959-60.
88. Kanzow G. Thromboseprophylaxe bei Palliativpatienten in Deutschland. Göttingen: Universität Göttingen; 2012.
89. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2010.
90. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490-505.
91. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):654-6.
92. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
93. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* 2011;2:59-69.
94. Dobromirski M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. *Blood.* 2012;120(8):1562-9.
95. Lucena J, Rico A, Vazquez R, Marin R, Martinez C, Salguero M, et al. Pulmonary embolism and sudden-unexpected death: prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the Institute of Legal Medicine in Seville. *J Forensic Leg Med.* 2009;16(4):196-201.
96. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1944-8.
97. Eagar K, Gordon R, Green J, Smith M. An Australian casemix classification for palliative care: lessons and policy implications of a national study. *Palliat Med.* 2004;18(3):227-33.
98. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ.* 2003;327(7408):195-8.
99. Bain KT, Weschules DJ. Medication inappropriateness for older adults receiving hospice care: a pilot survey. *Consult Pharm.* 2007;22(11):926-34.

100. Arevalo JJ, Geijteman ECT, Huisman BAA, Dees MK, Zuurmond WWA, van Zuylen L, et al. Medication Use in the Last Days of Life in Hospital, Hospice, and Home Settings in the Netherlands. *J Palliat Med.* 2018;21(2):149-55.
101. Scheible G. Einführung einer strukturierten Dokumentation von Therapiezielen (Palliativ/Kurativ) auf der Intensivstation. *Intensivmed.* 2009; 46(4):268.
102. Afshar K M-MG, Schneider N. Wie können Patienten mit chronisch fortschreitenden nicht-onkologischen Erkrankungen erkannt werden, bei denen eine Palliativversorgung sinnvoll ist? Eine Pilotstudie zur Erprobung des Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICT) im Krankenhaus. *Z Palliativmed.*17(3):133-8.
103. Stiehl S. RL. Prognosestellung bei schwer kranken Menschen. *Z Palliativmed.* 2014;15(03).
104. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):605-9.
105. Lindqvist O, Lundquist G, Dickman A, Bukki J, Lunder U, Hagelin CL, et al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. *J Palliat Med.* 2013;16(1):38-43.
106. Good PD, Ravenscroft PJ, Cavenagh J. Effects of opioids and sedatives on survival in an Australian inpatient palliative care population. *Intern Med J.* 2005;35(9):512-7.
107. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(4):282-9.
108. Masman AD, van Dijk M, Tibboel D, Baar FP, Mathot RA. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(5):767-75.
109. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res.* 2011;2(4):137-44.
110. Scoggins JF, Patrick DL. The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemp Clin Trials.* 2009;30(4):289-92.
111. Velentgas P. Chapter 6: Outcome Definition and Measurement. In: Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM, editors. *Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide.* AHRQ Methods for Effective Health Care. Rockville (MD)2013.
112. Sikorskii A, Wyatt G, Tamkus D, Victorson D, Rahbar MH, Ahn S. Concordance between patient reports of cancer-related symptoms and medical records documentation. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(3):362-72.
113. Oi-Ling K, Man-Wah DT, Kam-Hung DN. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. *Palliat Med.* 2005;19(3):228-33.

114. Stromgren AS, Groenvold M, Pedersen L, Olsen AK, Spile M, Sjogren P. Does the medical record cover the symptoms experienced by cancer patients receiving palliative care? A comparison of the record and patient self-rating. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(3):189-96.
115. Pastrana T, Radbruch L, Nauck F, Hover G, Fegg M, Pestinger M, et al. Outcome indicators in palliative care--how to assess quality and success. Focus group and nominal group technique in Germany. *Support Care Cancer.* 2010;18(7):859-68.
116. Klinkhammer G. Forschung in der Palliativmedizin: Förderung der Lebensqualität. *Dtsch Arztebl International.* 2014;111(31-32):A-1362.
117. Stiel S, Matthes ME, Bertram L, Ostgathe C, Elsner F, Radbruch L. Validation of the new version of the Minimal Documentation System (MIDOS) for patients in palliative care. *Der Schmerz.* 2010;24(6):596-604.
118. Alt-Epping B. [Choosing wisely at the end of life : Recommendations of the German Society for Palliative Medicine (DGP)]. *Internist (Berl).* 2017;58(6):575-9.
119. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Almazor ME, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):786-94.
120. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med.* 2013;27(6):486-98.
121. Voltz R, Borasio GD. [Neuropsychiatric symptoms in palliative care]. *Schmerz.* 2001;15(5):339-43.
122. Bausewein C, Schneider M. Palliativmedizin – alles ganz anders?
URL: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Pflege/download/inhalt/veranstaltungen/sueddeutscher_pflegetag/vortraege_2013/03_claudia_bausewein_und_michael_schneider.pdf [letzter Zugriff am 23.08.2018]
123. Lindena G, Nauck F, Bausewein C, Neuwohner K, Heine O, Schulenberg D, et al. [Quality assurance in palliative medicine--results of the core documentation of 1999-2002]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2005;99(9):555-65.
124. Wilkie DJ, Ezenwa MO. Pain and symptom management in palliative care and at end of life. *Nurs Outlook.* 2012;60(6):357-64.
125. Oliver DJ, Borasio GD, Caraceni A, de Visser M, Grisold W, Lorenzl S, et al. A consensus review on the development of palliative care for patients with chronic and progressive neurological disease. *Eur J Neurol.* 2016;23(1):30-8.
126. Cheng HWB, Chan OMI, Chan CHR, Chan WH, Fung KS, Wong KY. End-of-life Characteristics and Palliative Care Provision for Patients With Motor Neuron Disease. *Am J Hosp Palliat Care.* 2018;35(6):847-51.
127. Robinson MT, Holloway RG. Palliative Care in Neurology. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1592-601.

128. de Raeve L. Ethical issues in palliative care research. *Palliat Med.* 1994;8(4):298-305.
129. Jordhoy MS, Kaasa S, Fayers P, Ovreness T, Underland G, Ahlner-Elmqvist M. Challenges in palliative care research; recruitment, attrition and compliance: experience from a randomized controlled trial. *Palliat Med.* 1999;13(4):299-310.
130. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
131. Baile EM, King GG, Muller NL, D'Yachkova Y, Coche EE, Pare PD, et al. Spiral computed tomography is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):1010-5.
132. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol.* 2015;84(7):1392-400.
133. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(45):3145-6.

12 Anhang

12.1 KEL-Programm

„Klug Entscheiden am Lebensende“ – eine Qualitätsinitiative auf der Palliativstation in der Universitätsklinik Würzburg

Beginn: 01.06.2015

1. Evidenzbasierte Leitfadenerstellung (Literaturrecherche bis April 2015)
 - Überprüfung der Indikationen für Medikamente zur Prophylaxe von Komorbiditäten am Lebensende durch tägliche Evaluation der aktuellen Medikation bei der Visite
 - Überprüfung der Notwendigkeit von bildgebender Diagnostik am Lebensende zur Vermeidung von Überdiagnostik am Lebensende
 - Überprüfung der Anordnung von Blutentnahmen am Lebensende
2. Definierte Zeitpunkte für die regelmäßige Anwendung des Leitfadens:
 - Ärztliche Erstanordnung der Medikation bei stationärer Aufnahme
 - Tägliche Visite
 - Zeitpunkt einer Therapiezieländerung
3. Einmalige Ärzteschulung vor Einführung des Programms
4. Supervision der Umsetzung in der wöchentlichen Oberarztvisite und in Teambesprechungen

12.2 Erfassungsbogen

Z1 = 01.06.2014 – 28.02.2015 (Kontrollgruppe)

Z2 = 01.06.2015 – 15.01.2016 (Klug-Entscheiden-Gruppe)

Nummer: _____/_____

Geschlecht: männlich weiblich

Alter bei Aufnahme: _____ Verweildauer: _____ Tage

Patientenverfügung: ja nein Vorsorgevollmacht: ja nein

Betreuung: ja nein

Diagnose bei Aufnahme	Genaueres Krankheitsbild
<input type="checkbox"/> Maligne Erkrankung	
<input type="checkbox"/> Neurologische Erkrankung	
<input type="checkbox"/> Kardiovaskuläre Erkrankung	
<input type="checkbox"/> Lungenerkrankung	
<input type="checkbox"/> Sonstiges:	

Risikoprofil für Thrombembolische Ereignisse:

- TVT oder LE in der Anamnese
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (s.o.)
- Thrombophilie (s.o.)
- Immobilisation
- Krebserkrankung
- Adipositas (BMI >30)
- Rauchen
- Therapie mit Östrogenen, Ovulationshemmern
- Sonstiges: _____

Allgemeinzustand bei Aufnahme

ECOG-Leistungszustand: 0 1 2 3 4 5

Palliativphase bei Aufnahme:

stabil instabil verschlechternd (reduzierend) sterbend
(terminal)

Therapiezieländerung: ja nein wenn JA, _____ Tage vor dem Tod

Symptome in letzten 7 Tagen:

Schmerz bei Ruhe 0 1 2 3

Dyspnoe: 0 1 2 3

Unruhe: 0 1 2 3

- Reduktion **innerhalb** von **24**: ja nein wenn JA, von was: _____

Hinweise auf thromboembolische Ereignisse: ja nein

- akute Dyspnoe überwärmtes Bein / Arm
- Beinschwellung / Armschwellung Schmerzen im Bein / Arm
- plötzlicher Tod

Thromboembolieprophylaxe: ja nein

Medikamente	Bei Aufnahme	3-7 Tage vor dem Tod	2 Tage vor dem Tod	Todes tag
NMH - Clexane®				

Medikation in der Sterbewoche

Medikamente	3-7 Tage vor dem Tod	2 Tage vor dem Tod	Todestag
Opioide			
Benzodiazepine			
Neuroleptika			
Anticholinergika			

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und zuverlässigen Betreuerin Frau Prof. Dr. van Oorschot. Von Beginn an motivierte sie mich mit ihrer positiven Art. Durch ihre unermüdliche Antwortbereitschaft und ihr regelmäßiges konstruktives Feedback fühlte ich mich sehr gut betreut.

Auch danke ich Frau Rücker von der Statistischen Beratung der Universität Würzburg für ihre freundlichen Antworten und die aufschlussreichen Erklärungen.

Von Herzen danke ich außerdem meinem Vater, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Die hilfreichen Ermutigungen und die ruhige Art dabei halfen mir über so manches Motivationstief hinweg. Auch meiner Mutter bin ich zutiefst dankbar für die uneingeschränkte Unterstützung, die ich immer bei ihr fand.

