

DISSERTATION

Die Benzodiazepine Midazolam und Lormetazepam zur
postoperativen Sedierung nach herzchirurgischer Operation -
Sekundäranalyse einer randomisiert-kontrollierten Studie

(The benzodiazepines Midazolam and Lormetazepam for
postoperative sedation following cardiac surgery - Secondary
analysis of a randomized controlled study)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Antje Kirchstein

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Claudia Spies

Datum der Promotion: 29. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VII
Abstrakt (Deutsch)	VIII
Abstract (English).....	IX
1. Einleitung	1
1.1 Die Geschichte der Analgosedierung	2
1.2 Moderne Konzepte der Analgosedierung	2
1.3 Messung der Sedierungstiefe.....	5
1.4 Erfassung der Qualität der Sedierungssteuerung	6
1.5 Benzodiazepine.....	7
1.5.1 Pharmakodynamik der Benzodiazepine	8
1.5.2 Pharmakokinetik der Benzodiazepine	9
1.5.3 Midazolam.....	10
1.5.4 Lormetazepam	11
1.6 Fragestellung der Arbeit.....	12
2. Patient:innen, Material und Methoden.....	13
2.1 Studiendesign	13
2.2 Beschreibung der Studienpopulation	13
2.3 Prüfmedikamente	19
2.4 Studienablauf	19
2.5 Erhobene Messwerte	21
2.5.1 Basischarakteristika	21
2.5.2 Charlson-Komorbiditätsindex (CCI).....	21

2.5.3 Weitere intensivmedizinische Morbiditätsscores	22
2.5.4 Primärer Endpunkt: Steuerbarkeit der Sedierung.....	23
2.5.5 Applikationsdauer und Menge der Prüfpräparate	24
2.5.6 Sedierungsindex und Sedierungsdauer	24
2.5.7 Agitationsindex und Agitationsdauer	25
2.5.8 Abweichungsindizes.....	25
2.5.8.1 Übersedierungsindex und Dauer in Übersedierung.....	25
2.5.8.2 Positiver Abweichungsindex und Dauer in positiver Abweichung.....	26
2.5.9 Sekundäre Endpunkte.....	26
2.5.9.1 Begleitmedikation	26
2.5.9.2 Behandlungsdauer auf Intensivstation und im Krankenhaus.....	27
2.5.9.3 Beatmungsassoziierte Parameter	27
2.5.9.4 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)	27
2.5.9.5 Delir und Koma.....	29
2.5.10 Statistische Analysen	30
3. Ergebnisse	31
3.1 Basischarakteristika	31
3.2 Primärer Endpunkt: Steuerbarkeit der Sedierung.....	33
3.3 Weitere Charakteristika der Sedierung	34
3.4 Sedierungs-, Agitations- und Abweichungsindizes.....	35
3.4.1 Begleitmedikation.....	37
3.4.2 Weitere Behandlungsergebnisse	43
4. Diskussion.....	45
Literaturverzeichnis.....	XI
Eidesstattliche Versicherung.....	XXXI
Lebenslauf.....	XXXIII
Publikationsliste	XXXIV

Danksagung.....XXXV
Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin.....XXXVII

Abkürzungsverzeichnis

AAE	Ersatz der Aorta ascendens
AI	Agitationsindex
AKE	Aortenklappenersatz
AMG	Arzneimittelgesetz
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
Ca.	Circa
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAM-ICU	Confusion Assessment Method für die Intensivstation
CCI	Charlson Comorbidity Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CYP3A	Zytochrom P450 Typ 3A
Eudra-CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials-Register
EEG	Elektroenzephalographie
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
GABA	γ-Aminobuttersäure
GCS	Glasgow coma scale
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HWZ	Halbwertszeit
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ITS	Gemischt intensivstationäre Kollektive
KCH	Postoperative kardiochirurgische Kollektive
KI	Konfidenzintervall
LDM	Lagedifferenz der Mediane
MAAS	Motor Activity Assessment Scale
MELD	Model of End Stage Liver Disease

MIC	Minimal-invasive Chirurgie
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
N.z.	Nicht zutreffend
pAI	Positiver Abweichungsindex
PDMS	Patient:innen-Datenmanagementsystem
PICS	Post-Intensive Care Syndrome
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RSS	Ramsay Sedation Scale
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SAS	Sedation-Agitation-Scale
SAT	Spontaneous Awakening Trial
SBT	Spontaneous breathing trials
SAE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SI	Sedierungsindex
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPICE	Sedation Practice in Intensive Care Evaluation
UDP	Uridindiphosphat
ÜI	Übersedierungsindex
Uvm.	Und viele mehr
Vgl.	Vergleiche
VICS	Vancouver Interaction and Calmness Scale
Z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel klassischer Benzodiazepine	7
Abbildung 2: Strukturformel des Midazolams.....	10
Abbildung 3: Strukturformel des Lormetazepams	11
Abbildung 4: CONSORT-Flussdiagramm	17
Abbildung 5: Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS).....	23
Abbildung 6: Prognose der Mortalität intensivstationärer Patient:innen anhand des SOFA	28
Abbildung 7: Steuerbarkeit der Sedierung	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien	14
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	15
Tabelle 3: Basischarakteristika	32
Tabelle 4: Prüfpräparategabe und weitere Sedierungscharakteristika.....	35
Tabelle 5: Indizes von Sedierung, Agitation, Übersedierung und positiver Abweichung von der Ziel-RASS und die Dauer ihres Auftretens.....	36
Tabelle 6: Begleitmedikation	38
Tabelle 7: Weitere Ergebnisparameter des Behandlungsverlaufs	44
Tabelle 8: Exemplarische Angaben der Sedierungsqualität aus der Fachliteratur.....	52

Abstrakt (Deutsch)

Einleitung: Patient:innen nach Herzoperation sind speziell gefährdet Übersedierung und daraus resultierende Folgen zu erleiden. Lormetazepam könnte durch seine günstigere Pharmakokinetik verglichen mit Midazolam Vorteile für eine zielgesteuerte Sedierung bergen und so das Behandlungsergebnis dieser Patient:innen verbessern.

Methodik: Diese Subgruppenanalyse der doppelblinden, randomisiert, kontrollierten LoveMi-Studie (NCT02022592) vergleicht die Steuerbarkeit der Sedierung durch Lormetazepam oder Midazolam im Anschluss an eine Herzoperation. Die Sedierungsprofile sollen mithilfe von etablierten und neuen Kenngrößen (Sedierungs-, Agitations-, Übersedierungs- und positivem Abweichungsindex) charakterisiert und eventuell sedierungsbedingte Folgen auf weitere Behandlungsergebnisse gegenübergestellt werden.

Ergebnisse: Unter 38 Patient:innen im Alter von 66,5 (60,8 – 71,0) Jahren, die für eine Ziel-RASS von -3 (-3 – [-3]) im Median 4,2 (4,0 – 5,1) Stunden Studienmedikation (Lormetazepam, N = 19 [50 %]) erhielten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Steuerbarkeit der Sedierung (Lormetazepam: 0,53 [0,41 – 0,63]; Midazolam: 0,44 [0,31 – 0,61; Lagedifferenz der Mediane 0,11 [-0,03 – 0,23]; p = 0,077) zwischen den Prüfgruppen. Midazolam führte tendenziell zu einer tieferen Sedierung (Sedierungsindex: Lormetazepam: 2,65 [2,31 – 3,06]; Midazolam: 3,06 [2,63 – 3,36]; Lagedifferenz der Mediane: -0,28 [-0,60 – 0,10]; p = 0,125) mit signifikant stärkerer Übersedierung (Übersedierungsindex: Lormetazepam: 0,38 [0,31 – 0,65]; Midazolam: 0,71 [0,47 – 0,94]; Lagedifferenz der Mediane: -0,25 (-0,44 – [-0,06]); p = 0,014). Beatmungszeiten, Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer differierten nicht signifikant. Nach Midazolamgabe verdoppelte sich das Risiko eines erschwerten Weanings, ohne dass statistische Signifikanz vorlag (Lormetazepam: N = 0 [0,0 %]; Midazolam: N = 3 [7,9 %]; Relatives Risiko 2,2 [1,5 – 3,1]; p = 0,071). Ebenfalls statistisch nicht signifikant waren in der Lormetazepamgruppe Delirdauern länger (Lormetazepam: 33,3% [14,3 – 60,0 %]; Midazolam: 16,7% [14,3 – 28,6 %]; Lagedifferenz der Mediane: 14,3% [-2,4 – 33,3 %]; p = 0,227) und der Gebrauch von Haloperidol häufiger (Lormetazepam: N = 8 [42,1 %]; Midazolam: N = 3 [15,8 %]; p = 0,074).

Zusammenfassung: Keines der Prüfpräparate zeigte sich für die Steuerbarkeit der Sedierung mit moderater Tiefe unter Patient:innen nach Herzoperationen klar überlegen. Midazolam verursachte jedoch im Vergleich zu Lormetazepam eine stärkere Übersedierung. Dieser Zusammenhang und einige angedeutete klinische Unterschiede bedürfen weiterer Untersuchung im Rahmen umfangreicherer, kontrollierter klinischer Studien.

Abstract (English)

Introduction: Patients after heart surgery are particularly at risk of experiencing oversedation and its resulting consequences. Lormetazepam could offer advantages for target-controlled sedation compared to Midazolam due to its favourable pharmacokinetics, thus potentially improving the treatment outcome for these patients.

Methods: This subgroup analysis of the double-blind, randomized, controlled LoveMi trial (NCT02022592) compares the controllability of sedation with Lormetazepam or Midazolam following heart surgery. The sedation profiles will be characterized using established and novel parameters (sedation index, agitation index, oversedation index, and positive deviation index) and potential sedation-related consequences on further treatment outcomes will be compared.

Results: Among 38 patients aged 66.5 (60.8 - 71.0) years who received study medication (Lormetazepam, n = 19 [50%]) at a median duration of 4.2 (4.0 - 5.1) hours for a target RASS of -3 (-3 - [-3]), no statistically significant difference was observed in the controllability of sedation (Lormetazepam: 0.53 [0.41 - 0.63]; Midazolam: 0.44 [0.31 - 0.61]; median difference 0.11 [-0.03 - 0.23]; p = 0.077) between study groups. Midazolam tended to result in deeper sedation (sedation index: Lormetazepam: 2.65 [2.31 - 3.06]; Midazolam: 3.06 [2.63 - 3.36]; median difference: -0.28 [-0.60 - 0.10]; p = 0.125) with significantly stronger oversedation (oversedation index: Lormetazepam: 0.38 [0.31 - 0.65]; Midazolam: 0.71 [0.47 - 0.94]; median difference: -0.25 (-0.44 - [-0.06]); p = 0.014). Ventilation times, hospital stay, and ICU stay did not differ significantly. After administration of Midazolam, the risk of difficult weaning doubled, without reaching statistical significance (Lormetazepam: n = 0 [0.0%]; Midazolam: n = 3 [7.9%]; relative risk 2.2 [1.5 - 3.1]; p = 0.071). Also not statistically significant, in the Lormetazepam group, delirium duration was longer (Lormetazepam: 33.3% [14.3 - 60.0%]; Midazolam: 16.7% [14.3 - 28.6%]; median difference: 14.3% [-2.4 - 33.3%]; p = 0.227), and the use of Haloperidol was more frequent (Lormetazepam: n = 8 [42.1%]; Midazolam: n = 3 [15.8%]; p = 0.074).

Conclusion: None of the study drugs demonstrated clear superiority in the controllability of short-term sedation with moderate depth among patients after heart surgery. However, compared to Lormetazepam, Midazolam caused stronger oversedation. This association and some indicated clinical differences require further investigation within the context of large-scale, controlled clinical trials.

1. Einleitung

Die Behandlung auf einer Intensivstation stellt für den überwiegenden Teil der Betroffenen ein außerordentliches und prägendes Lebensereignis dar [1,2]. Viele Patient:innen erleben Angst, Agitation, Stress, Schmerz, Schlaflosigkeit und akute Psychosen (z.B. Halluzinationen, Konzentrations- und Denkstörungen im Rahmen des Delirs) verbunden mit der Verletzung ihrer körperlichen Integrität [3–5]. Einige dieser Symptome entstehen im Rahmen der Grunderkrankung, andere entwickeln sich durch externe Faktoren der intensivstationären Therapie und wieder andere ergeben sich aus den komplexen Wechselwirkungen einzelner Faktoren untereinander. Diagnostik und Therapie von Schmerz, Angst, Agitation, Delir und Schlaf sind dabei wichtige Bestandteile der Behandlung und haben Einfluss auf das persönliche Erleben, den kurz- und langfristigen individuellen Behandlungserfolg aber auch auf gesundheitsökonomische Aspekte [6–12]. Neben nicht-medikamentösen Maßnahmen nehmen Substanzen mit sedierendem Wirkprofil dabei einen wichtigen Stellenwert ein. Ihr symptomorientierter Einsatz im Therapieverlauf kann helfen, Symptome zu kontrollieren und notwendige invasive Diagnostik und Therapiemethoden zu ermöglichen.

Stellt eine Herzoperation den Aufnahmeargument zur intensivmedizinischen Therapie dar, weisen entsprechende Patient:innen typischerweise ein spezielles Komorbiditäts- und eingriffsbezogenes Risikoprofil auf. Im Gegensatz zu anderen intensivmedizinischen Kollektiven bedürfen diese Patient:innen meist nur kurzer Phasen von Analgosedierung und maschineller Beatmung im Anschluss an ihre Operation bis Herz- und Lungenfunktion stabil sind [13–16]. Zusätzlich stellt das Auftreten potenzieller Komplikationen (z.B. Blutungen, Herzrhythmusstörungen), hohe Volumenumsätzen mit der Notwendigkeit von Vasoaktiva, eine häufig eingeschränkte Lungenfunktion oder die Stressabschirmung zur Minderung des Sauerstoffverbrauches Sedierungsindikationen dar. Allerdings ist evident, dass eine sedierende Therapie in diesem Kontext so schnell wie möglich beendet werden sollte, weswegen besonders hohe Ansprüche an die Steuerbarkeit der Sedativa gestellt werden [17]. Analog zu seiner Anwendung im Bereich der Allgemeinchirurgie konnte das Prinzip der „Enhanced Recovery After Surgery“ (ERAS) auch im Kontext der Kardiochirurgie beweisen, dass durch einfache evidenzbasierte Maßnahmenbündel Genesungsprozesse beschleunigt und Komplikationen reduziert werden können [18]. Die kritische Anwendung einer

zielgerichteten Sedierung unter Vermeidung von Agitation und Übersedierung sowie ihrer Folgen ist integraler Bestandteil dieser Strategie.

1.1 Die Geschichte der Analgosedierung

Die Geschichte der Analgosedierung ist eng verknüpft mit der Evolution künstlicher Beatmung. In der Frühphase der Intensivmedizin wäre der Verlust der Spontanatmung durch Substanzen mit sedierendem Wirkprofil mit fatalen Konsequenzen verbunden gewesen, fehlte es doch an Methoden der Überwachung elementarer Vitalfunktionen und an Möglichkeiten eine künstliche Beatmung durchzuführen. Erst mit Entwicklung und flächendeckender Verwendung von elektrisch oder mechanisch betriebenen Beatmungsgeräten ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts hielt die Analgosedierung Einzug in die intensivmedizinische Therapie und wurde zu einem ihrer elementaren Bestandteile [19]. Die streng kontrollierte mechanische Beatmung an Respiratoren erster Generationen in den 1960er Jahren bedurfte als notwendige Voraussetzung sehr tiefer Sedierungsniveaus verbunden mit dem häufigen Einsatz von Muskelrelaxantien. Darüber hinaus sollte diese tiefe Sedierung Patient:innen vor negativen Einflüssen aus der Außenwelt und potenziell belastenden Erinnerungen bewahren [5,20–24]. Diese Praxis blieb nahezu 20 Jahre Behandlungsstandard auf Intensivstationen weltweit. Das wachsende Bewusstsein um die atemphysiologischen Vorteile erhaltener Spontanatmung setzte jedoch technische Verbesserungen von Beatmungsgeräten und die Entwicklung innovativer Beatmungsmodi in Gang, was eine stressärmere Beatmung und Entwöhnung vom Respirator für die Patient:innen ermöglichte und das beatmungsbedingte Aufrechterhalten eines sogenannten „künstlichen Komas“ überflüssig werden ließ [22,24].

1.2 Moderne Konzepte der Analgosedierung

In den 1990er Jahren begannen sich Forschende intensiv mit der Analgosedierung kritisch Kranker auseinanderzusetzen, was ein grundlegendes Umdenken hinsichtlich des Gebrauchs von Sedativa anstieß [5,16,20–24]. Früh bestand Konsens darin, dass durch adäquate Schmerztherapie das Fundament einer angemessenen Analgosedierung gelegt wird [25]. Im Rahmen einer Kohortenstudie anhand intensivstationärer, beatmungspflichtiger Patient:innen erhärteten M. H. Kollef und Kolleg:innen 1998 den Verdacht, dass die altgediente Strategie einer tiefen, kontinuierlich-intravenösen Sedierung negative klinische

Effekte hervorruft, die weit über ihre eigentliche Applikationsdauer hinausreichen können. Zum Vergleich nutzten sie eine bedarfsadaptierte, bolusgesteuerte Applikation von Sedativa, für die sich eine signifikante Reduktion von Beatmungszeiten, Intensiv- und Krankenhausweildauern zeigen ließ [26]. Auch wenn es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt, so markierte diese Arbeit doch einen Wendepunkt auf dem Weg zu modernen Sedierungskonzepten und ebnete den Weg für eine Reihe von Studien, die sich der Qualität von Sedierung und Reduktion der Sedierungstiefe widmeten. Zwei Jahre später präsentierten J. P. Kress et al. Daten einer randomisiert, kontrollierten Studie („Randomized Controlled Trial“ = RCT), die die Effekte täglicher Aufwachversuche („Spontaneous Awakening Trial“ = SAT) auf die Behandlungsergebnisse von kontinuierlich sedierten Patient:innen unter mechanischer Beatmung untersuchte. In Abhängigkeit vom SAT wurde der Sedierungsbedarf neu eingeschätzt und die dafür notwendige Medikation angepasst, was einer (akzidentellen) Übersedierung effektiv entgegenwirkte. Durch diese einfache Intervention gelang es im Gegensatz zur Kontrollgruppe ohne SAT sowohl Sedativa einzusparen und die neurologische Beurteilbarkeit der Patient:innen zu verbessern als auch die Dauer der Beatmungspflichtigkeit und des intensivstationären Aufenthalts relevant zu verkürzen [27]. Darauf aufbauend kombinierten die Autor:innen um T. D. Girard tägliche SATs mit Spontanatmungsversuchen („Spontaneous Breathing Trial“ = SBT) und bestätigten 2008 zum einen die bekannten Vorteile des SATs und berichteten zum anderen eine signifikante Reduktion der Mortalität innerhalb eines Jahres nach Intensivaufenthalt gegenüber Patient:innen, die die Standardversorgung inklusive SAT erhalten hatten [28]. Retrospektiv betrachtet, repräsentieren die geschilderten Vorteile des SATs am ehesten den Effekt von strukturierter Evaluation und allgemeiner Reduktion der Sedierungstiefe durch die Anwendung von Sedierungsprotokollen. Im Jahr 2010 bewiesen dänische Forschende um T. Strøm in einer RCT, dass sich gegenüber einer von SATs unterbrochenen Analgosedierung durch bedarfsgerechte Analgesie mittels Morphinboli und den gänzlichen Verzicht auf zusätzliche Sedativa Beatmungszeiten, Intensiv- und Krankenhausverweildauern weiter verkürzen ließen ohne die Sicherheit der Patient:innen z.B. durch Selbstextubationen zu gefährden [29]. In den darauffolgenden Jahren entdeckten verschiedene Forschungsgruppen unabhängig voneinander, dass das Ausmaß der Sedierungstiefe so rasch wie möglich begrenzt werden sollte, da gerade die frühe tiefe Sedierung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Initiierung eine Verschlechterung des Behandlungsergebnisses inklusive einer signifikant erhöhten Langzeitmortalität bewirkte

[30–33]. Parallel zu diesen Entwicklungen kristallisierten sich tiefe Sedierungsniveaus und der unkritische Gebrauch von Substanzen mit sedierendem Wirkprofil als potenziell modifizierbare Risikofaktoren für die Entstehung weiterer kurz- und langfristiger Komplikationen der intensivmedizinischen Therapie wie dem Delir und dem „Post-intensive Care Syndrome“ (PICS: Komplex aus Symptomen wie Muskelschwäche, kognitive Einschränkungen und psychischen Erkrankungen [u.a. Depression, Posttraumatische Belastungsstörungen]) heraus [34–44].

Zusammenfassend betrachtet, legte dieser Evidenzkörper die Grundlage für einen fundamentalen Wechsel in der Praxis, da bewiesen werden konnte, dass eine bedarfsgerechte Analgesiedierung und Vermeidung von Übersedierung durchführbar, sicher und mit einem Behandlungsvorteil für Patient:innen auf Intensivstationen verbunden ist. Waren kritisch Kranke zuvor passive Beiwohnende ihrer intensivmedizinischen Therapie, sollten sie nun gefördert durch moderne Therapieprinzipien „*wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei*“ [17] sein und zur aktiven Teilnahme an ihrem Genesungsprozess ermächtigt werden [17]. Die Qualifizierung individuell vorliegender Symptome und, wenn möglich, deren Quantifizierung anhand validierter Messinstrumente sind seither zentrale Bestandteile dieses Konzepts. Es erfordert die Definition und Reevaluation von Zielvorgaben und regelmäßige Bewertung therapeutischer Effekte. Eine medikamentöse Therapie soll möglichst symptomspezifisch geschehen. Grundsätzlich beginnt sie mit einer adäquaten Schmerzkontrolle im Rahmen multimodaler Analgesieverfahren (Opioide und Nicht-Opioide-Analgetika, Koanalgetika, Regionalanästhesie). Wirkstoffe aus der Klasse der α_2 -Rezeptor-Agonisten eignen sich, um vegetative Stresssymptome zu kupieren. Akut psychotische Symptome können mittels Neuroleptika und Angst durch den gezielten Einsatz von Benzodiazepinen gelindert werden [17]. Durch Ausschöpfung möglicher Präventionsstrategien und nicht-medikamentöser Methoden kann es gelingen den notwendigen Medikamentenbedarf zu reduzieren. Eine tiefe Sedierung sollte darüber hinaus nur speziellen Indikationen (z.B. Hirndrucksymptomatik, Status epilepticus, chirurgische Indikation, Reduktion des Sauerstoffverbrauchs bei schwerer Hypoxämie) vorbehalten bleiben [17].

1.3 Messung der Sedierungstiefe

Um Patient:innen in Kongruenz mit dem oben genannten Konzept zu behandeln, ist es unbedingt erforderlich, regelmäßig ihren Bewusstseinszustand, also den Grad an Sedierung oder Agitation, verlässlich einzuschätzen, selbst wenn keine Analgosedierung im engeren Sinne verabreicht wird [17]. Sind Substanzen mit sedierendem Wirkprofil erforderlich, bedarf es eines klinischen Messinstruments, anhand dessen Zielvorgaben definiert, Therapieeffekte quantifiziert und beides regelmäßig reevaluiert werden kann. Mit den Forschungsaktivitäten zur Optimierung des Sedierungsmanagements intensivpflichtiger Personen entstanden zahlreiche klinische Bewertungssysteme zur Objektivierung der Sedierungstiefe (z.B. "Ramsay Sedation Scale" [RSS], "Motor Activity Assessment Scale" [MAAS], "Vancouver Interaction and Calmness Scale" [VICS], "Sedation-Agitation-Scale" [SAS], "Richmond Agitation and Sedation Scale" [RASS] uvm.) [45–49]. Doch die Vielzahl der in der Literatur verwendeten Messinstrumente erschwerte den Vergleich verschiedener Studienergebnisse, zumal sie sich in ihrer Skalierung, ihren psychometrischen Eigenschaften und der Qualität der zugrunde liegenden Evidenz deutlich unterschieden [21,50]. Für die 2013 erschienenen angloamerikanischen Leitlinien zum Management von Schmerz, Agitation und Delir wurden deshalb 10 relevante Skalen zur klinischen Messung von Sedierungstiefe und -Qualität anhand von 12 Kriterien (Beschreibung der Itemauswahl; Validierung des Inhalts; Präsentation von Limitationen; Interraterreliabilität in wissenschaftlichem Kontext und klinischer Anwendung; erneute Testung der Interraterreliabilität, wenn diese gering oder widersprüchlich war; Anzahl der Versuchsteilnehmenden; Validierung der Kriterien; Validierung der Diskriminanten; Durchführbarkeit; Nutzungsanweisungen; Skalenrelevanz in der Praxis) bewertet [50]. Dabei erreichte die RASS unter den untersuchten Skalen das beste kumulative Ergebnis. Mittlerweile stellt sie den Goldstandard zur Beurteilung der Sedierungstiefe dar. Als einfach durchzuführendes klinisches Messinstrument vermag die RASS den Bewusstseinszustand in 10 Stufen zwischen tiefer Sedierung und Agitation zu beschreiben (vgl. Abbildung 5) [49]. Mit der RASS gelingt es gleichermaßen Agitationen als Indikation zur Sedierung zu detektieren (RASS > 0), bei bestehendem Sedierungsbedarf den erforderlichen Sedierungszielbereich zu definieren und den erreichten Behandlungseffekt zu messen. Sind sehr tiefe Sedierungsniveaus erforderlich, erreicht die klinische Einschätzung der Sedierungstiefe jedoch ihre Grenzen und sollte durch apparative Messverfahren (z.B. durch

prozessierte Elektroenzephalographie [EEG]) zur Vermeidung von Übersedierung ergänzt werden [17].

1.4 Erfassung der Qualität der Sedierungssteuerung

Idealerweise setzt der Effekt einer Sedierung im Rahmen einer intensivmedizinischen Therapie rasch und zielgenau ein, dauert kurz an beziehungsweise lässt sich durch Dosisänderungen der eingesetzten Wirkstoffe unverzüglich anpassen, ohne dass durch Wirkstoffakkumulation oder Wechselwirkungen eine schnelle Erholung und Rückkehr zu effektiver Spontanatmung gefährdet wird [51]. Diese hohen Ansprüche an Substanzen mit sedierendem Wirkprofil gewannen durch das wachsende Bewusstsein um die weitreichenden Folgen einer Übersedierung zunehmende Bedeutung für die Behandlung intensivpflichtiger Personen. Nicht zuletzt im postoperativen Verlauf nach Herzoperationen bedarf es einer Sedierungssteuerung, die diesen Gütekriterien entspricht, da so die Umsetzbarkeit von ERAS-Strategien (frühzeitige Extubation, neurologische Beurteilung, Delirdetektion, Mobilisation, Aufnahme enteraler Kost und Kommunikationsfähigkeit der Patient:innen) gefördert wird.

Gegen Ende der 1990er Jahre nutzte man zur Beschreibung der Qualität der Sedierungssteuerung noch teilweise unpräzise Surrogatparameter wie die Anzahl aufgetretener Agitationsphasen, erforderlicher Bolusgaben und notwendiger Dosisänderungen der Sedativa sowie die Adaption der Testpersonen an Beatmungsgeräte oder die subjektive Zufriedenheit des Intensivstationspersonals mit der erreichten Sedierung [52–54].

Die zunehmende Verwendung von klinischen Bewertungsskalen der Sedierungstiefe ermöglichte es durchschnittliche Sedierungslevels zu kalkulieren. Diese groben Maßzahlen gaben kaum Aufschluss über die Dynamik des Sedierungsverlauf und waren aufgrund der Anzahl verschiedener Messinstrumente schwierig zu vergleichen [54–59]. Auch die Angabe des Zeitanteils im gewünschten Sedierungslevel diente zur Abschätzung der Qualität einer zielgerichteten Sedierung. Abhängig vom Messintervall und den teilweise schnellen Veränderungen des Sedierungsniveaus basierten diese Berechnungen jedoch häufig zu einem gewissen Grad auf Annahmen und selten wurde dargestellt wie sich dieser Problematik angenommen wurde.

Eine weitere Methode besteht in der Kalkulation des Anteils von Messpunkten im Sedierungszielbereich an der Gesamtzahl aller Messungen [60–63]. In Form der Steuerbarkeit der Sedierung wurde sie ebenfalls für diese Analyse genutzt. Vorausgesetzt, dass die Sedierungstiefe regelmäßig und bei klinisch relevanten Änderungen erfasst wird, erhält man mit ihr ein robustes Maß zur Bewertung der Sedierungssteuerung.

Erst in jüngerer Vergangenheit führten Y. Shehabi und Kolleg:innen den Sedierungs- und Agitationsindex (SI und AI) zur Charakterisierung der Sedierungsqualität ein. Basierend auf der RASS setzen SI und AI die Höhe der entsprechend von RASS 0 abweichenden Messpunkte ins Verhältnis zur Gesamtheit aller Messpunkte, worüber die Intensität einer stattgehabten Sedierung beziehungsweise Agitation im zeitlichen Verlauf ermittelt werden kann [64,65]. Weicht die Zielvorgabe der angestrebten Sedierungstiefe von RASS 0 ab, ist die Aussagekraft von SI und AI zur Bewertung der Sedierungssteuerung indessen eingeschränkt.

1.5 Benzodiazepine

Benzodiazepine gehören seit Langem zur Gruppe der intensivmedizinisch meistgenutzten Substanzen mit sedierendem Wirkprofil [4,23,31,60,67,68].

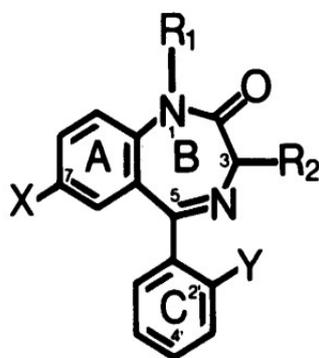


Abbildung 1: Strukturformel klassischer Benzodiazepine

Klassische Benzodiazepine enthalten jeweils einen Benzolring (A) und einen Diazepin-Ring (B), welcher an Position 5 einen weiteren sechsgliedrigen Ring wie z.B. eine Phenylgruppe (C) trägt. Ein Substituent mit hoher Elektronegativität (z.B. Chlor, Brom, Stickstoffdioxid) in Position 7 (X) ist essenziell für die Wirkung der Benzodiazepine. Halogene (z.B. Chlor oder Fluor) in Position 2' (Y) verstärken ihre biologische Potenz. In Position 1 (R1) und 3 (R2) befinden sich meist kleinere Substituenten wie Wasserstoff, Methyl- oder Hydroxylgruppen [66]. (Mit freundlicher Genehmigung durch John Wiley and Sons entnommen aus Gerecke M, 1983 [66])

1957 synthetisierten L. H. Sternbach und L. O. Randall Chlordiazepoxid, von dem sich die Grundstruktur klassischer Benzodiazepine ableitet (siehe Abbildung 1) [66]. Durch Substitution unterschiedlicher Liganden und Modifikationen des Moleküls entstanden bis dato ca. 50 verschiedene Vertreter dieser Wirkstoffklasse, welche sich anhand ihrer Potenz und ihrer Pharmakokinetik unterscheiden [23,50,66].

1.5.1 Pharmakodynamik der Benzodiazepine

Ihre Wirkungen entfalten alle Benzodiazepine über allosterische Modulation an γ -Aminobuttersäure-Rezeptoren vom Subtyp A (GABA_A -Rezeptoren), die ubiquitär im Zentralnervensystem (ZNS) des Menschen verbreitet sind [23,50,69,70]. Diese Rezeptoren bestehen aus 5 Untereinheiten (Heteropentamere), deren Komposition in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation im ZNS variiert (bislang 18 bekannte Isoformen von Untereinheiten: α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , θ , ρ_{1-3}). Die häufigste Variante trägt je zwei α - und β - sowie eine γ -Untereinheit [69,70]. GABA_A -Rezeptoren fungieren als ligandengesteuerte Chloridionenkanäle. Wird GABA, der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des menschlichen Gehirns, in den synaptischen Spalt ausgeschüttet, bindet sie an ihre spezifische Domäne des GABA_A -Rezeptors, wodurch sich der zentrale Ionenkanal öffnet und Chloridionen ins Zellinnere strömen. Es kommt zur Hyperpolarisation der postsynaptischen Membranen und konsekutiven Hemmung neuronaler Aktivität. GABA_A -Rezeptoren verfügen ebenfalls über eine spezifische Bindungsstelle für Benzodiazepine. Binden diese dort in Anwesenheit von GABA, erhöhen sie deren Bindungsaffinität an den Rezeptor, wodurch die Öffnungswahrscheinlichkeit der Ionenkanäle und der Chloridinflux steigt, bis ein Sättigungseffekt („Ceiling“-Effekt) eintritt [70]. Die verschiedenen Wirkkomponenten von Benzodiazepinen entstehen durch die Ausstattung der GABA_A -Rezeptoren mit verschiedenen α -Untereinheiten: Hypnose (α_1), Anxiolyse (α_2), Antikonvulsion (α_1), Antihyperalgesie (α_2 und α_3), Muskelrelaxation (α_2 und α_3) und anterograde Amnesie (α_1 und α_5). Die α_1 -Untereinheit ist ebenfalls verantwortlich für die Entstehung von Abhängigkeit und proalgischer Effekte [71,72]. Benzodiazepine zeichnen sich weiterhin durch hohe therapeutische Breiten und geringe unerwünschte Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem aus [23,50,69,70]. Dosisabhängig und vor allem in Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen besteht das Risiko einer Atemdepression [72]. Paradoxe Benzodiazepinreaktionen (z.B. Nervosität, Unruhe, Erregung, Aggression, Hyperaktivität,

Schlafstörung) treten gehäuft bei Kindern und betagten Personen auf und sind womöglich ebenfalls durch pharmakogenetische Varianz der Zusammensetzung von GABA_A-Rezeptoren bedingt. Weitere unerwünschte Effekte bestehen in psychomimetischen Wirkungen (v.a. bei älteren Patient:innen wie z.B.: Unruhe, Halluzinationen, Benommenheit), zentraler Dämpfung (z.B.: Reaktionsminderung, Ataxie, Apathie etc.), unspezifischen Nebenwirkungen (z.B.: Kopfschmerzen, Schwindel, Nausea, Tachykardie, Mundtrockenheit, Leberfunktionsstörungen, allergische Reaktion) und Symptomen nach Langzeitanwendung (z.B.: Affektive Verflachung, Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, Dysarthrie, Muskelschwäche) [71]. Bei längerfristiger Einnahme von Benzodiazepinen kann die GABA_A-Rezeptordichte neuronaler Zellmembranen abnehmen (z.B. durch verminderte Genexpression oder Endozytose) und zur Toleranzentwicklung führen [70]. Werden Benzodiazepine nach längerer Therapie abrupt abgesetzt, entstehen Entzugssymptome (z.B. Unruhe, Nervosität, Schlafstörungen, Delir, Krämpfe etc.). Bei bekannter Überempfindlichkeit oder neuromuskulären Erkrankungen (z.B. Myasthenia gravis) sind Benzodiazepine kontraindiziert. Im intensivmedizinischen Kontext müssen relative Kontraindikationen (z.B. Schwangerschaft und Stillzeit, zentrale oder spinale Ataxien, akutes Engwinkelglaukom, obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom etc.) streng gegenüber dem vermuteten Nutzen abgewogen werden [69,70].

1.5.2 Pharmakokinetik der Benzodiazepine

Die meisten Benzodiazepine sind lipophil, werden im Blutstrom an Plasmaeiweiße gebunden transportiert und fluten nach parenteraler Gabe rasch im gut durchbluteten Hirngewebe an. Nach kurzer Zeit kommt es durch Umverteilungsprozesse zur Anreicherung des Wirkstoffs in peripheren Geweben und Abnahme seiner effektiven Wirkstoffkonzentration im Gehirn und Plasma [69–71]. Repetitive oder kontinuierliche Gaben können zur Aufsättigung der peripheren Kompartimente führen. Die Abnahme der Wirkstoffkonzentration im Plasma wird dann ausschließlich durch Elimination und Exkretion bestimmt [70,71]. Alle Benzodiazepine unterliegen einem hepatischen Metabolismus, der unterschiedliche Schritte der Biotransformation involviert (Phase I: Zytochrom-P450-abhängige Oxydierung; Phase II: Glucuronidierung). Die Exkretion der Abbauprodukte erfolgt anschließend über die Nieren [69,73]. Anhand ihrer Plasma-Halbwertszeit (Plasma-HWZ) unterscheidet man Benzodiazepine in 3 Gruppen: kurz wirksam (Plasma-HWZ: 2 – 8

h; z.B.: Midazolam, Triazolam), mittellang wirksam (Plasma-HWZ: 5 – 20 h; z.B.: Lormetazepam, Lorazepam); lang wirksam (Plasma-HWZ: 20 – 100 h; z.B. Diazepam, Flunitrazepam) [72].

1.5.3 Midazolam

Midazolam wurde als erstes wasserlösliches Benzodiazepin 1984 in Deutschland zugelassen [70]. Durch seine chemische Struktur verfügt es über eine pH-abhängige Polarität und zeichnet sich durch schnellen Wirkeintritt (2-5 min) und hohe hypnotische Potenz aus (vgl. Abbildung 2) [66].

Lange galt Midazolam als wichtigster Wirkstoff zur Analgosedierung kritisch kranker Patient:innen mit einer Dauer von über 72 Stunden [4,23,31,60,67,68,74]. Im Rahmen dieser Anwendung traten jedoch ungünstige Behandlungseffekte wie unvorhersehbare Wirkungsverlängerungen und Wirkungsverstärkungen zu Tage, welche sich über spezielle pharmakokinetischen Eigenschaften von Midazolam erklären lassen [75]. Eine hohe Lipophilie begünstigt seine starke Anreicherung im Fettgewebe. Der Abbau von Midazolam beginnt mit der Cytochrom-P450-abhängigen (CYP3A-Familie) Oxidierung der Methylgruppe des Imidazolrings. Entstandenes 1-OH-Midazolam besitzt weiterhin pharmakologische Aktivität (ca. 60% der ursprünglichen Midazolamwirksamkeit) [75].

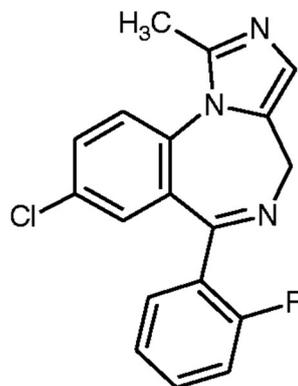


Abbildung 2: Strukturformel des Midazolams

Der im Midazolam enthaltene Imidazolring bedingt dessen pH-abhängige Wasserlöslichkeit. Im sauren Milieu öffnet sich der Imidazolring reversibel und ist in der Lage wasserlösliche Salze zu bilden. Bei einem pH-Wert über 4 schließt sich die Ringstruktur, was die Lipophilie erhöht und die Anflutung im Gehirn beschleunigt. Das Fluoratom in 2'-Position der Phenylgruppe verursacht die hohe hypnotische Potenz des Midazolams [66,70,76,77]. (Mit freundlicher Genehmigung durch die Georg Thieme Verlag KG entnommen aus Imming, 2006 [77])

Hepatische Glucuronidierung inaktiviert die Metaboliten weitestgehend, woraufhin sich die Ausscheidung über die Niere anschließt [78]. Im intensivmedizinischen Kontext bieten diese Stoffwechselwege Angriffspunkte für diverse Alterationen. Bei reduzierter Leberdurchblutung (z.B. bei hämodynamische Veränderungen nach großen chirurgischen Eingriffen wie Herzoperationen, Schockzuständen mit Katecholaminpflichtigkeit), veränderter Aktivität des CYP3A4 durch zahlreiche intensivmedizinisch genutzte Pharmaka (z.B. Azol-Antimykotika, Antibiotika, Antiarrhythmika, Antipsychotika, Opiode, Statine u.v.m.) und akuter Niereninsuffizienz reduzieren sich die Eliminations- beziehungsweise Exkretionskapazität von Midazolam und seine kontextsensitiven Halbwertszeit nimmt zu [61,75,78–85]. Adipositas und Abnahme der Plasmaeiweiße tragen zu seiner Akkumulation in peripheren Geweben bei [86].

1.5.4 Lormetazepam

Lormetazepam erhielt seine Erstzulassung 1980 in Deutschland und ist bekannt für seine potente Anxiolyse und sedierende Eigenschaften (89). Seine Wirkung tritt etwa 10 Minuten nach intravenöser Gabe ein. Der breiten parenteralen Anwendung stand lange entgegen, dass einzig eine Formulierung mit Propylenglykol Reizungen der Venenwände an der Injektionsstelle und Hämolysen verursachte [87].

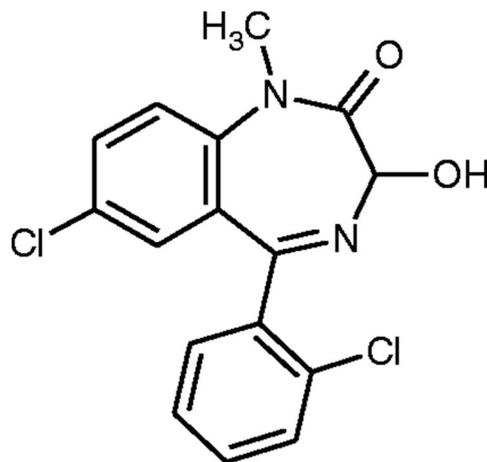


Abbildung 3: Strukturformel des Lormetazepams

Gezeigt ist die Strukturformel des Lormetazepams. Aufgrund seiner speziellen Struktur bedarf es für den hepatischen Abbau ausschließlich einer Glucuronidierung [88,92]. (Mit freundlicher Genehmigung durch die Georg Thieme Verlag KG entnommen aus Imming, 2005 [92])

Seit 2009 existiert jedoch eine propylenglykolfreien Injektionslösung ohne die genannten Nachteile. Strukturbedingt verläuft der Lormetazepamabbau unter Umgehung Cytochrom-P450-abhängiger Phase-I-Biotransformationen ausschließlich über hepatische Glucuronidierung, für die bei therapeutischer Dosierung keine Sättigungsphänomene auftreten (vgl. Abbildung 3) [88]. Anschließend erfolgt die renale Exkretion. Pharmakologisch aktive Metabolite des Lormetazepams sind nicht bekannt und seine Abbauprozesse werden nur unwesentlich durch Leber- und Nierenfunktionseinschränkungen oder die Koadministration weiterer Pharmaka beeinflusst. [68,87,89–91].

1.6 Fragestellung der Arbeit

Die dargelegten Hintergründe veranschaulichen die hohen Ansprüche, die moderne Therapiekonzepte an die Steuerbarkeit der Sedierung beatmeter Patient:innen auf Intensivstationen stellen. Unter ihnen erweisen sich Patient:innen nach Herzoperationen als besondere Kohorte, da sie zwar meist nur in kurzen, auf die Operation folgenden Zeiträumen sediert werden müssen, aber häufig ein Risikoprofil tragen, welches die Auftretenswahrscheinlichkeit und die Vulnerabilität für Übersedierung und Agitation erhöht. Aus der Literatur ist bekannt, dass der Metabolismus von Midazolam durch einige, häufig im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie auftretende Faktoren behindert werden kann. Der Abbau von Lormetazepam hingegen erscheint in diesem Zusammenhang weniger störanfällig zu sein. Abgeleitet davon lässt sich die Hypothese formulieren, dass bedingt durch pharmakokinetische Unterschiede Lormetazepam in der Sedierungsteuerung intensivmedizinischer Patient:innen dem Midazolam überlegen sein und signifikant häufiger zum Erreichen eines individuell festgelegten Sedierungszielbereichs führen könnte. Für den Vergleich der Sedierungsqualität durch die Prüfmedikamente soll diese möglichst genau anhand etablierter (u.a. Sedierungsindex und Agitationsindex, medianes Sedierungslevel) und neuer Kenngrößen (Abweichungsindizes) charakterisiert werden. Da gezeigt wurde, dass sich die Sedierungssteuerung auch auf den weiteren Behandlungsverlauf von Patient:innen auswirkt, werden Daten zu Beatmung, Beatmungsentwöhnung, Verweildauer im Krankenhaus und auf Intensivstation sowie zum Auftreten von Koma und Delir auf eventuelle Unterschiede zwischen den Prüfgruppen untersucht.

2. Patient:innen, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die dieser Sekundäranalyse zugrunde liegende prospektive, multizentrische, doppelt verblindete, randomisiert, kontrollierte, zweiarmigen klinischen Prüfung im Paralleldesign nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) mit dem Titel „*Lormetazepam versus Midazolam als Basissedativum für intensivpflichtige Patienten*“ (Kurzbezeichnung: „LoveMi“) wurde lanciert um die mutmaßliche Überlegenheit von Lormetazepam im Vergleich zu Midazolam hinsichtlich der Qualität der durch sie erreichten Steuerbarkeit der Sedierung unter beatmeten, intensivpflichtigen Erwachsenen zu untersuchen [93]. Die Studie erhielt ihre Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 12.04.2013 (Nummer: 4038915) und wurde im European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials-Register (Eudra-CT Nr.: 2012-000188-25) und unter ClinicalTrials.gov (NCT02022592) registriert. Diese klinische Prüfung erfüllte die Anforderungen der Leitlinie zur Einhaltung guter wissenschaftlicher Praxis und wurde am 23.10.2013 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen (Nummer: EK 196/13) genehmigt. Die Zuteilung der Studienpatient:innen auf eine der Behandlungsgruppen erfolgte mittels Blockrandomisierung. Patient:innen der Kontrollgruppe wurden mit Midazolam behandelt und mit der Interventionsgruppe, die Lormetazepam erhielt, verglichen. Die Zugehörigkeit zur jeweiligen Behandlungsgruppe blieb bis zur Studiauswertung für die Patient:innen und das Studienpersonal unbekannt (doppelt verblindet).

2.2 Beschreibung der Studienpopulation

Für die LoveMi-Studie wurden ab Juli 2014 erwachsene (≥ 18 Jahre), intensivpflichtige Patient:innen, die einer invasiven Beatmung und der Applikation von Sedativa zur Einhaltung einer Ziel-RASS zwischen -3 und 0 bedurften, in drei Prüfzentren (Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin zu Berlin, Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care des Universitätsklinikum Aachen, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Frankfurt) gesichtet und auf das Vorliegen von Ausschlusskriterien zur Teilnahme überprüft (vgl. Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	Primäranalyse	Invasiv beatmete, intensivpflichtige Patient:innen, bei denen die Applikation von Sedativa zur Ziel-RASS-Einhaltung notwendig ist
		Alter ≥ 18 Jahre
		Nichteinwilligungsfähige Patient:innen: Schriftliche Einwilligungserklärung durch eine bevollmächtigte Person beziehungsweise Betreuungsperson oder eine unabhängige konsiliarärztliche Fachperson und nachträgliche Einwilligung durch die Patientin beziehungsweise den Patienten bei Wiedererlangen der Einwilligungsfähigkeit
		Einwilligungsfähige Patient:innen (bei geplanter postoperativer Nachbeatmung im Rahmen von operativen Eingriffen): Schriftliche Einwilligung durch die Patientin beziehungsweise den Patienten präoperativ
	Sekundäranalyse	Patient:innen mit geplanter Nachbeatmung nach einer Herzoperation als Anlass zur Analgosedierung unter den Teilnehmenden der Primäranalyse

Dargestellt sind zunächst die Einschlusskriterien für die Primäranalyse, die im Prüfplan vorgegeben wurden [93]. Darüber hinaus mussten die Patient:innen für den Einschluss in die vorliegende Sekundäranalyse eine Herzoperation mit postoperativer Nachbeatmung als Anlass zur direkt postoperativen Analgosedierung vorweisen.

Das Kollektiv der im Rahmen dieser Sekundäranalyse ausgewerteten Patient:innen umfasste dabei nur diejenigen, die eine Analgosedierung mit einem der Prüfpräparate im Anschluss an eine Herzoperation erhalten hatten. Potenzielle Studienteilnehmende durften gemäß Prüfplan keine Benzodiazepinbolusapplikationen innerhalb von 72 Stunden vor Einschluss in die klinische Prüfung, mit Ausnahme einer Prämedikation, oder kontinuierlichen Benzodiazepingaben während der letzten 7 Tage vor Beginn der Studienmedikation erhalten haben. Individuen mit bekannter Unverträglichkeit gegenüber einem der beiden Wirkstoffe oder sonstiger Bestandteile der Prüfmedikamente, diagnostizierter Propofolunverträglichkeit beziehungsweise anamnestisch vorliegendem Propofolinfusionssyndrom, akuten Vergiftungen (mit Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln oder Psychopharmaka [Neuroleptika, Antidepressiva, Lithiumsalze]), vorbestehenden Suchterkrankungen, bekannter Depression und/oder Suizidalität, nachweislich erhöhtem intrakraniellen Druck, stattgehabtem intrakraniellm Eingriff im Verlauf der aktuellen Behandlung, Tetraplegie, Myasthenia gravis, zerebellärer oder spinaler Ataxie, bekannter Sichelzellanämie, bekannter Thalassämie, bekanntem schweren Uridindiphosphat (UDP)-Glucuronyltransferasemangel (z.B. Morbus Crigler-Najjar) und chronischer Leberinsuffizienz Stadium C nach Child-Pugh mit einem „Model of End Stage Liver Disease“ (MELD)-Score

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	Jede Bolusapplikation von Benzodiazepinen bis 72 h vor Einschluss der Patient:innen (ausgenommen Prämedikation)
	Kontinuierliche Gabe von Benzodiazepinen in den letzten 7 Tage vor Gabe des Prüfpräparates
	Bekannte Unverträglichkeit gegenüber einem der beiden Wirkstoffe oder den weiteren Inhaltsstoffen der Prüfmedikamente
	Diagnostizierte Unverträglichkeit gegen Propofol/Propofolinfusionssyndrom in der Anamnese
	Bekannte Suchterkrankungen
	Akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln, Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithiumsalze)
	Bekannte Depression/Suizidalität
	Patient:innen mit cerebraler Pathologie, die die Steuerbarkeit einer Sedierung bzw. die Bewusstseinslage verändert (z.B. Patienten mit bekannter geistiger Retardierung im Rahmen syndromaler Erkrankungen (z.B. Katzenschrei-Syndrom oder frühkindlichem Hirnschaden)
	Patient:innen mit V.a. / bekanntem hypoxischen Hirnschaden
	Patient:innen mit nachweislich erhöhtem intrakraniellen Druck
	Patient:innen nach intrakraniellen Eingriff im Rahmen der aktuellen Behandlung
	Tetraplegische Patient:innen
	Myasthenia gravis
	Zerebelläre oder spinale Ataxie
	Bekannte Sichelzellenanämie
	Bekannte Thalassämien
	Bekannter, schwerer UDP-Glucuronyltransferasemangel, z.B. (z.B. M. Crigler-Najjar)
	Chronische Leberinsuffizienz Child C mit MELD-Score >17 vor Aufnahme auf die Intensivstation
	Moribunde Patient:innen (Lebenserwartung < 24 h)
	Bekannte Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (Nachweis von β -HCG im Urin oder Bestimmung von β -HCG im Serum bei anurischen Patientinnen)
	Stillzeit
	Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Dauer der klinischen Prüfung bis 3 Monate nach Beginn der Behandlung mit dem Prüfmedikament keine hocheffektiven Maßnahmen zur Empfängnisverhütung mit einem Pearl-Index <1 durchführen und durchführen werden
	Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)
	Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
Bestehende Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz zum Zeitpunkt des möglichen Einschlusses oder weniger als 30 Tage zurückliegende Teilnahme an einer klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz	
Mitarbeitende am jeweiligen Prüfzentrum	
In der Titrationsphase ist die Festlegung einer Ziel-RASS zwischen -3 und 0 durch das ärztliche Stationspersonal nicht möglich	

Die Ausschlusskriterien entsprechen den Vorgaben durch den Prüfplan für die Primäranalyse [93].

von > 17 Punkten vor Aufnahme auf die Intensivstation sowie moribunde Patient:innen mit einer Lebenserwartung von weniger als 24 Stunden wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Im Falle des Vorliegens einer „zerebralen Pathologie, die die Steuerbarkeit einer Sedierung bzw. die Bewusstseinslage verändert[e] (z.B. Patienten mit bekannter geistiger Retardierung im Rahmen von syndromalen Erkrankungen (z.B. Katzenschrei-Syndrom oder frühkindlichem Hirnschaden)“ [93] beziehungsweise eines mutmaßlichen oder bekannten hypoxischen Hirnschadens disqualifizierten sich eben diese Patient:innen vom Einschluss in die klinische Prüfung. Besonders schützenswerte Personengruppen wie Frauen in Schwangerschaft (bekannte Schwangerschaft oder Nachweis von humanem Choriongonadotropin [β -HCG im Urin oder Serum] oder Stillzeit sowie Personen, die sich auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut Arzneimittelgesetz § 40 (1) 4) in der Unterbringung in einer Anstalt aufhielten, waren vom Studieneinschluss ausgenommen. Fehlte die Bereitschaft potentieller Studienpatient:innen im gebärfähigen Alter, „während der Dauer der klinischen Prüfung bis 3 Monate nach Beginn der Behandlung mit dem Prüfmedikament“ [93] ein hocheffektives Empfängnisverhütungsmittel mit einem Pearl-Index < 1 zu nutzen, wurde die Studienteilnahme untersagt. Ebenso konnte mangels „Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung“ [93] kein Studieneinschluss vorgenommen werden. Ein Ausschluss infrage kommender Testpersonen erfolgte weiterhin, wenn diese „zum Zeitpunkt des möglichen Einschlusses bereits an einer anderen klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz teil[nahmen] oder (...) bereits an einer klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz teilgenommen [hatten], wobei die Teilnahme weniger als 30 Tage zurückliegt“ [93] beziehungsweise sie „Mitarbeiter am jeweiligen Prüfzentrum“ [93] waren. Für alle einwilligungsfähigen Individuen musste die schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt werden, nachdem eine ausführliche Aufklärung über den Ablauf, das potenzielle Risiko und den sich ergebenden Nutzen sowie die Rechte von Studienteilnehmenden erfolgt war. Bei nichteinwilligungsfähigen Patient:innen wurde eine bevollmächtigte Person beziehungsweise Betreuungsperson und gegebenenfalls zusätzlich eine unabhängige konsiliarärztliche Fachperson für das Einwilligungsprozedere hinzugezogen. Sofern die betroffene Person ihre Einwilligungsfähigkeit wiedererlangte, machte dies eine nachträgliche Aufklärung und

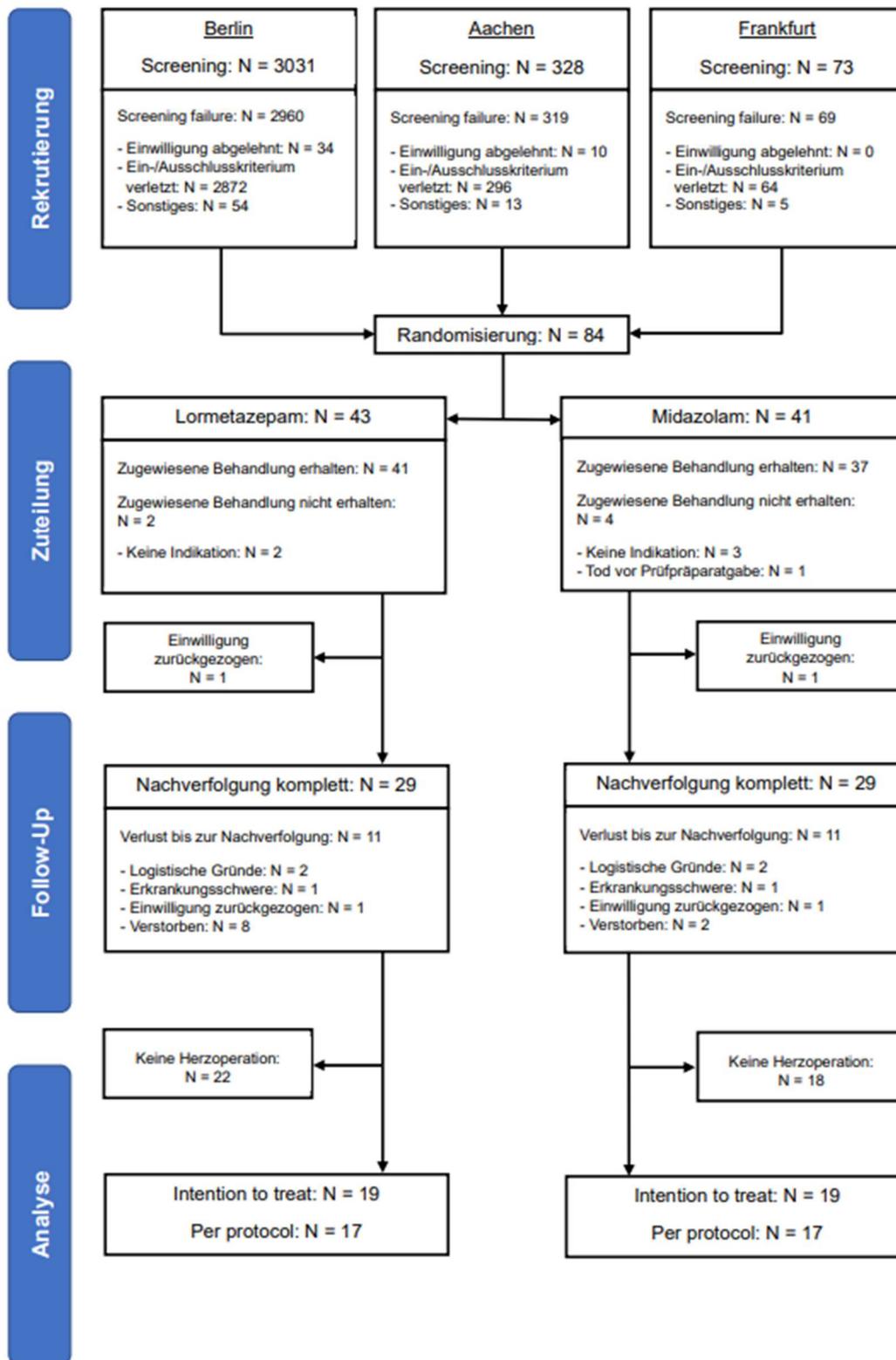


Abbildung 4: CONSORT-Flussdiagramm

(Eigene Darstellung)

Zustimmung zur Studienteilnahme durch diese erforderlich [93]. War es der „*persönliche Wunsch des Patienten oder des Betreuers/Bevollmächtigten*“ [93], konnte die Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden [93]. Entsprechend der Prüfplanvorgaben galten weiterhin „*jede andere Situation, in der nach Ansicht des Prüfarztes, eine weitere Teilnahme des Patienten an der klinischen Prüfung nicht im besten Interesse des Patienten ist*“ [93] oder das Auftreten „*schwerwiegende[r] unerwünschte[r] Nebenwirkungen wie paradoxe Reaktion, Herzstillstand oder anaphylaktischer Schock, deren Ursache nicht im Zusammenhang mit einer chirurgischen, anästhesiologischen, intensivmedizinischen oder sonstigen diagnostischen Intervention steht*“ [93], „*schwerwiegende[r], unerwünschte[r] Ereignisse (SAEs) oder andere[r] medizinische[r] Notfälle, wenn vom Vertreter des Sponsors so entschieden und die weitere Teilnahme des Patienten nicht im besten Interesse des Patienten ist*“ [93], „*signifikante[r] Protokollverletzungen*“ [93] beziehungsweise das „*nachträgliche (...) Auftreten eines Ausschlusskriteriums*“ [93] als Kriterium für den Abbruch der klinischen Prüfung für die entsprechende Testperson. War „*eine Gabe des Prüfmedikamentes innerhalb der ersten 48 Stunden nach Randomisierung des Patienten (...)*“ oder „*eine weitere/erneute Gabe des Prüfmedikamentes innerhalb der ersten Titrationsphase (2h) nach der ersten Bolusgabe des Prüfmedikamentes (...) nicht notwendig*“ [93], führte dies ebenfalls zum Ausscheiden aus der klinischen Prüfung [93].

Unter den genannten Vorgaben wurden zwischen 17. Juli 2014 und 11. Dezember 2019 an den 3 Studienzentren Aachen, Berlin und Frankfurt 84 Patient:innen in die LoveMi-Studie eingeschlossen und randomisiert einem Behandlungsarm zugeordnet (Lormetazepam: N = 43; Midazolam: N = 41). Während in 5 Fällen zum geplanten Beginn der Prüfpräparatgabe keine Sedierungsindikation mehr (Lormetazepam: N = 2; Midazolam: N = 3) bestand, verstarb eine Person plötzlich noch vor Beginn der Studienintervention (Midazolamgruppe), sodass letztlich 78 Patient:innen Prüfpräparat erhalten konnten. In beiden Prüfgruppen entschied sich jeweils eine Person ihre Einwilligung nachträglich zurückzuziehen. Auf diese Weise resultierten 76 nach dem Intention-to-treat-Prinzip für die Primäranalyse auswertbare Patient:innen. Bei etwa zwei Drittel der Fälle (N = 48 [65,8%]) gab eine vorangegangene Operation mit erforderlicher Nachbeatmung den Anlass zur Analgosedierung (38 [79,2%] Kardiochirurgie; 3 [6,3%] Allgemein- und Viszeralchirurgie; 3 [6,3%] Traumatologie/Unfallchirurgie; 2 [4,2%] Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde; 1 [2,1%] Gynäkologie; 1 [2,1%] Gefäßchirurgie). Aus dem primären Datenset hatten demnach 38

(50%) Patient:innen eines der Prüfpräparate zur Analgosedierung im Rahmen der Nachbeatmung nach einer unmittelbar zuvor stattgefundenen Herzoperation (Lormetazepam: N = 19 [50%]; Midazolam N = 19 [50%]) erhalten und konnten für die Auswertungen für diese Subgruppenanalyse herangezogen werden. Abbildung 4 zeigt das Flussdiagramm entsprechend der „Consolidated Standards of Reporting Trials“ (CONSORT)-Richtlinien für die im Studienverlauf ein- und ausgeschlossenen Testpersonen [94].

2.3 Prüfmedikamente

Als Prüfmedikamente dienten Lormetazepam und Midazolam. Beide Benzodiazepine wurden dem Studienpersonal als farblose, gebrauchsfertige Lösungen gemäß Prüfplan verblindet und in äquipotenter Konzentration von 0,2 mg/ml Lormetazepam beziehungsweise 2 mg/ml Midazolam bereitgestellt [93]. Die Applikation der Studienmedikation erfolgte intravenös über automatische Spritzenpumpen, deren kontinuierliche Infusionslaufzeiten und Bolusvolumina zu programmieren waren.

2.4 Studienablauf

In der Einschlussvisite prüften die Studienärzte und -Ärztinnen sorgfältig Ein- und Ausschlusskriterien, dokumentierten alle wichtigen Aspekte aus der Anamnese und den intensivmedizinischen Ausgangszustand (z.B.: körperliche Untersuchung, Delir, Angst, Schmerz, intensivmedizinische Prognosescores) der Patient:innen. Mit Randomisierung und Bereitstellung des gebrauchsfertigen Prüfmedikaments traten die Patient:innen in die Interventionsphase ein und die Gabe des Prüfmedikaments begann. Alle Patient:innen dieser Sekundäranalyse erhielten eines der Prüfpräparate im Anschluss an eine Herzoperation, die eine postoperative Nachbeatmung erforderte. Zunächst wurde während einer zweistündigen individuellen Dosisfindungsphase 10-minütlich die Ist-RASS erhoben und bei positiver Abweichung von der Ziel-RASS ($\text{Ist-RASS} - \text{Ziel-RASS} > 0$) ein vorab definiertes Volumen des Prüfpräparates schnell und diskontinuierlich (Bolus von 1,2 ml) appliziert. Der Bedarf an Studienmedikament innerhalb der ersten 2 Stunden lag der Berechnung seiner kontinuierlichen Laufrate für die darauffolgende Erhaltungsphase zugrunde:

$$Dosis_{(Erhaltung)} \left[\frac{ml}{h} \right] = \frac{Kumulativedosis_{(Dosisfindung)} [ml]}{2 [h]}.$$

Im Verlauf der Erhaltungsphase erfolgte tagsüber eine stündliche RASS-Erhebung (07:00 bis 21:59 Uhr). Im Falle der Abweichung der Ist-RASS von der Ziel-RASS (Ist-RASS – Ziel-RASS \neq 0), adaptierte das Studienteam entsprechend die kontinuierliche Abgabe der Prüfpräparate um \pm 50% des Vorwertes (z.B.: Ist-RASS -4; Ziel-RASS -3; Dosisreduktion der kontinuierlichen Laufrate um 50%). Zugunsten des Nachtschlafes im Sinne von Stressminimierung und Delirprophylaxe pausierte man die stündlichen RASS-Messungen zwischen 22:00 und 06:59, sofern zuvor die Ist-RASS der Ziel-RASS entsprach. Änderte das ärztliche Stationspersonal die Ziel-RASS der Patient:innen signifikant (Änderungen um mehr als einen Punkt auf der RASS), begann eine neue Dosisfindungsphase nach oben genanntem Schema. Bei kurzer Ziel-RASS-Vertiefung z.B. für medizinische oder pflegerische Interventionen war eine einmalige Gabe eines festgelegten Bolus des Prüfmedikaments möglich. Sollte intermittierend eine RASS kleiner als -3 erzielt werden (z.B. tiefe Sedierung [RASS -4/-5] zur Lagerungstherapie oder Allgemeinanästhesie für operative Eingriffe), erfolgte für diesen Zeitraum entsprechend der gültigen S3-Leitlinien die Gabe kurzwirksamer Hypnotika (Propofol, volatile Anästhetika) um anschließend zur Sedierungssteuerung mittels Prüfmedikament zurückzukehren [17]. Die Vorgaben des Prüfplans erlaubten eine Komedikation mit α 2-Rezeptor-Agonisten (Clonidin, Dexmedetomidin) zur Dämpfung psychovegetativer Stressreaktionen. Unterschritt die theoretisch erforderliche kontinuierliche Dosis des Prüfmedikaments im Verlauf 0,6 ml/h, galt die Erfordernis einer Prüfpräparategabe als beendet. Seine maximale Applikationsdauer betrug für die nach Herzoperation behandelten Patient:innen vorgegeben durch den Prüfplan 48 Stunden. Entstand nach Beendigung des Prüfpräparates erneut ein Sedierungsbedarf im Zeitfenster von 48 Stunden nach der ersten Prüfpräparategabe, konnte erneut mit einer Ziel-RASS-gesteuerten individuellen Dosisfindungsphase begonnen werden. Mit dem definitiven Stopp des Prüfpräparates endete die Interventionsphase (max. 48 Stunden). Im Anschluss darauf folgte eine fünftägige Beobachtungsphase, in der die Patient:innen mindestens dreimal täglich zur Erhebung sekundärer Endpunktparameter sowie zur Bewertung sicherheitsrelevanter Aspekte visitiert werden sollten. Nach Vorgabe des Prüfplans fand zum Abschluss der Krankenhausbehandlung (Entlassung/Verlegung) am jeweiligen Prüfzentrum spätestens aber am 28. Tag nach Studieneinschluss die

Abschlussuntersuchung und 90 Tage nach Studieneinschluss eine Folgeuntersuchung (telefonisch und postalisch via Fragebogen) statt, in deren Rahmen die Patient:innen unter anderem sowohl zu weiteren Krankenhaus- und intensivstationären Aufenthalten als auch der Notwendigkeit einer Beatmungstherapie im Verlauf der Studienteilnahme befragt wurden. Waren die Studienteilnehmenden mehrfach nicht erreichbar oder verstorben wurden zur Recherche der genannten Parameter die zentrumseigenen elektronischen Patient:innen-Datenmanagementsysteme (PDMS), die jeweiligen Hausärzt:innen und in Einzelfällen die entsprechenden Melderegister herangezogen.

Alle erhobenen Daten wurden zunächst in standardisierten, papiergebundenen Erhebungsbögen (= Case report form [CRF]) dokumentiert und nach Abschluss der Studienteilnahme sowohl durch die Prüffärzt:innen als auch durch ein unabhängiges klinisches Monitoring kontrolliert. Anschließend erfolgte die Dateneingabe in die Datenbank, woraufhin sie abermals durch das Studienteam validiert und plausibilisiert wurden, bevor die statistische Auswertung beginnen konnte.

2.5 Erhobene Messwerte

2.5.1 Basischarakteristika

Geschlecht, Alter in Jahren, Körpergröße in cm und Körpergewicht in kg zur Berechnung des „Body Mass Index“ ($\text{BMI} [\text{kg}/\text{m}^2] = \text{Körpergewicht} [\text{kg}] / (\text{Körpergröße} [\text{m}])^2$) sowie ethnische Abstammung wurden im Rahmen der Einschlussvisite aufgenommen. Hierzu erfolgte bei den einwilligungsfähigen Studienteilnehmenden vor Herzoperation präoperativ eine Befragung. Operationsbezogene Daten (Art der Operation Operationsdauer und Dauer an Herz-Lungen-Maschine [HLM] in Stunden) wurden anhand der PDMS, der papiergebundenen klassischen Krankenakten sowie, wenn notwendig, durch Hinzuziehen des zuständigen ärztlichen Personals erhoben.

2.5.2 Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)

Der „Charlson-Komorbiditätsindex“ („Charlson Comorbidity Index“ = CCI) wurde entwickelt um in prospektiven Studien die Komorbiditätslast (Anzahl und Schweregrad von Nebenerkrankungen) von Patient:innen zu klassifizieren und ihr durch sie bedingtes Mortalitätsrisiko abschätzen zu können [95]. Zur Berechnung des CCI erfolgte eine

ausgiebige Recherche aller zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses verfügbaren Dokumente der Patient:innen (Einweisungsbriefe, Krankenakte, PDMS) zur Identifikation aller bekannten Nebenerkrankungen und ihrer etwaigen Graduierungen nach Charlson (jeweils 1 Punkt: Herzinfarkt, systolische Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, gastroduodenale Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung, Diabetes mellitus; jeweils 2 Punkte: Hemiplegie, moderate bis schwerer Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit Endorganschaden, solide Tumorerkrankungen, Leukämie, Lymphom; jeweils 3 Punkte: moderate bis schwere Lebererkrankung; jeweils 6 Punkte: metastasierender solider Tumor, Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom). Summiert man die Punkte der jeweils zutreffenden Kategorien pro Patient:in, errechnet sich ein Punktwert zur Prognose der 1-Jahres-Mortalitätsrate (0 Punkte: 12 %; 1 – 2 Punkte: 26%; 3 – 4 Punkte: 52%; > 5 Punkte: 85%) [95].

2.5.3 Weitere intensivmedizinische Morbiditätsscores

Die beiden intensivmedizinischen Scoringssysteme „Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS II) und „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II“ (APACHE II) sind komplexe Bewertungssysteme um die Erkrankungsschwere von Patient:innen zu Beginn ihrer intensivmedizinischen Therapie zu beschreiben und daraus resultierend ihre Krankenhausmortalität beziehungsweise intensivstationäre Mortalität zu prognostizieren. Ihre Berechnung erfolgte einmalig zu Studienbeginn und bedurfte verschiedenster klinischer und paraklinischer Parameter aus den ersten 24 Stunden nach intensivstationärer Aufnahme, deren Bestimmung in der Stationsroutine enthalten waren. Diese wurden durch ein in das PDMS implementierte Werkzeug vorausgewählt, durch die zuständigen Prüfärzt:innen plausibilisiert, validiert und anschließend der papiergebundenen Berechnung im CRF zugeführt.

Das simplere „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) basiert auf der Bewertung von Funktionseinschränkungen in 6 Organen/Organsystemen, deren Parameter ebenfalls regelmäßig während der intensivstationären Therapie gemessen wurden. Seine Berechnung fand sowohl für die ersten 24 Stunden nach intensivstationärer Aufnahme als auch für jeden weiteren Tag auf der Intensivstation (00:00 bis 23:59 Uhr) bis zum Ende der Beobachtungsphase statt (siehe dazu auch Kapitel auch 2.5.9.4).

2.5.4 Primärer Endpunkt: Steuerbarkeit der Sedierung

Gemäß Prüfplan bestand der primäre Endpunkt der klinischen Prüfung in der Steuerbarkeit der Sedierung. Sie ist definiert als der prozentuale Anteil von Messpunkten an allen erhobenen Messungen, in denen eine Testperson unter Gabe des Prüfpräparates ein zuvor definiertes Sedierungsziel erreichte. Für diese Subgruppenanalyse soll die Steuerbarkeit der Sedierung für das Teilkollektiv der Patient:innen, die eines der Prüfmedikamente im Anschluss an eine Herzoperation erhalten hatten ebenfalls als primärer Endpunkt ausgewertet werden. Die Grundlage hierfür stellte die Messung der Sedierungstiefe anhand der RASS dar. In ihrer Erstbeschreibung durch die Autor:innen um C. N. Sessler 2002 wurde sie als zehnstufige Skala zur strukturierten Evaluation des Bewusstseinszustandes von intensivstationären Patient:innen zwischen tiefer Sedierung und stärkster Agitation (vgl. Abbildung 5) eingeführt um davon abgeleitet ihren Bedarf an Sedativa abzuschätzen und zu steuern [49]. Seither gilt sie als Goldstandard für diesen Verwendungszweck [3,17,34]. Für die Testpersonen wurde die Ziel-RASS durch das behandelnde, ärztliche Stationspersonal

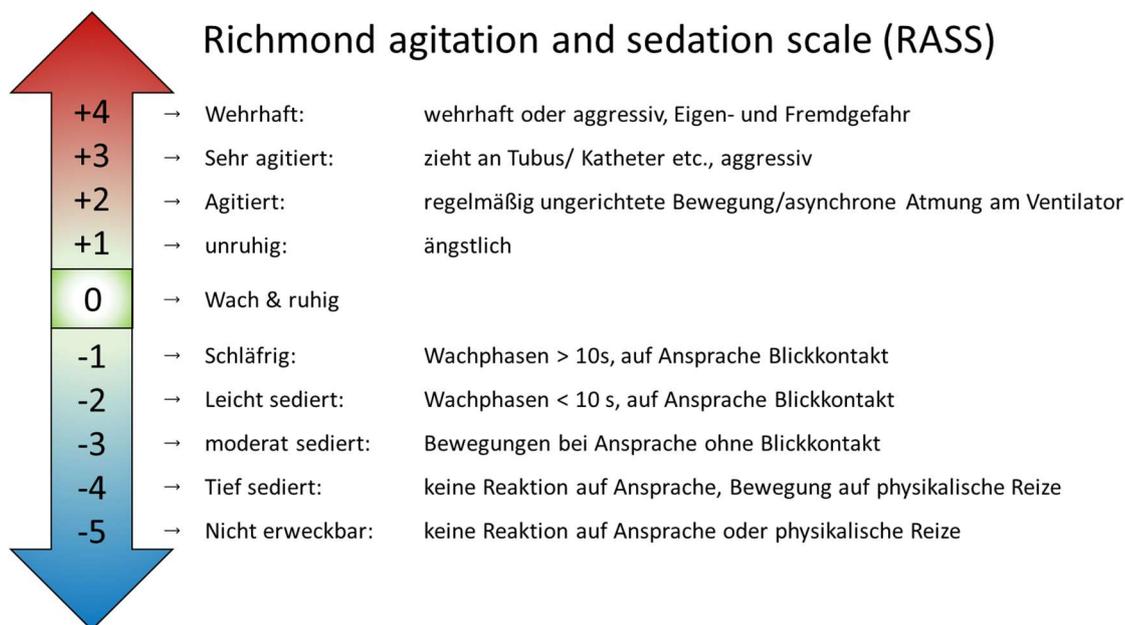


Abbildung 5: Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)

Die Abbildung zeigt die 10 Stufen der RASS und ihre Unterscheidungsmerkmale zueinander, die im Untersuchungsgang zu beachten sind. (Abbildung adaptiert nach Sessler et al., 2002) [49]

(mindestens einmal in 24 Stunden, optimalerweise einmal in 8 Stunden) festgelegt und in vorab definierten Zeitintervallen die Ist-RASS ermittelt (vgl. 2.4 Studienablauf). Zur Berechnung des primären Endpunkts waren ausschließlich die Messungen von der ersten Gabe des Prüfmedikaments bis zwei Stunden nach dessen Beendigung relevant. Für die entsprechenden Messpunkte wurde die RASS-Differenz (Ist-RASS – Ziel-RASS) gebildet. Der erforderliche Ziel-RASS-Bereich galt als getroffen, sofern die RASS-Differenz 0 oder 1 ergab (RASS-Differenz im Ziel). Auf diese Weise konnte der folgende Quotient gebildet werden:

$$\text{Steuerbarkeit der Sedierung} = \frac{n_{(\text{RASS-Differenz im Ziel})}}{n_{(\text{alle erhobene RASS-Differenz})}}$$

2.5.5 Applikationsdauer und Menge der Prüfpräparate

Im Rahmen von Arzneimittelgesetzstudien sind alle Prüfärzt:innen zur sorgfältigen Dokumentation der Abgabe von Prüfpräparaten verpflichtet. Im CRF wurden neben Beginn und Ende der Prüfpräparatapplikation (zur Angabe der Dauer des Prüfpräparates in Stunden), die Zeitpunkte und Volumina aller Bolusgaben und sämtliche kontinuierlichen Infusionslaufzeiten (inklusive Beginn, Änderungszeitpunkt und Ende) sowie ihre zugrundeliegende RASS beziehungsweise der vorherrschende klinische Kontext notiert. Jeder Verwurf von Prüfpräparat musste ebenfalls dokumentiert werden. Die Summe aller verabreichten Volumina des Prüfpräparates ergab die Menge des Prüfpräparates in ml, welche die Patient:innen erhalten hatten.

2.5.6 Sedierungsindex und Sedierungsdauer

Shehabi und Kolleg:innen führten 2018 den Sedierungsindex (SI) ein, der die Intensität einer Sedierung als Quotient aus der Summe der Beträge aller RASS-Werte < 0 und der Gesamtzahl aller erhobenen RASS-Messungen einer Testperson beschreibt. Er betrachtet somit nicht nur die Höhe der negativen Abweichung der gemessenen RASS-Werte von 0 sondern auch deren Auftreten im zeitlichen Kontext [64]. Mit diesem Instrument konnten die Autor:innen die Sedierungsintensität als unabhängigen Risikofaktor für Tod, Delir und verzögerte Extubation herausstellen [64]. Die Bestimmung des Sedierungsindex erfolgte im

vorliegenden Studienkollektiv analog zu dem beschriebenen Vorgehen. Da die Dauer der Prüfpräparategabe zwischen den Patient:innen theoretisch stark variieren konnte, beschreibt die Sedierungsdauer den prozentualen Anteil der Anzahl aller Ist-RASS-Werte < 0 an sämtlichen erhobenen Ist-RASS-Werten.

2.5.7 Agitationsindex und Agitationsdauer

Als Gegenstück zum SI beschrieben Shehabi und Kolleg:innen zudem den Agitationsindex (AI) als Maß der Intensität von Agitationsphasen eines Individuums in einem beobachteten Zeitraum (Quotient aus der Summe der Beträge aller RASS-Werte > 0 und der Gesamtzahl aller erhobenen RASS-Messungen). Der AI konnte von den Autor:innen ebenfalls als signifikanter Prädiktor für das Auftreten eines Delirs herausgestellt werden [64]. Für die Studienpatient:innen wurde der AI in entsprechender Weise kalkuliert. Die Agitationsdauer umfasst den prozentualen Anteil der Ist-RASS-Messungen über 0 an allen erhobenen Ist-RASS-Werten einer Testperson.

2.5.8 Abweichungsindizes

Die zuvor genannten Indizes gehen vom leitliniengerechten Idealzustand einer Sedierung mit der Ziel-RASS von 0 aus. Um die Güte einer zielgerichteten Sedierung mit einer Ziel-RASS unter 0 besser zu beschreiben, entwickelte ich in Anlehnung an SI und AI für diese Sekundäranalyse zwei, neue Abweichungsindizes, deren Berechnung im Folgenden erläutert wird.

2.5.8.1 Übersedierungsindex und Dauer in Übersedierung

Der Übersedierungsindex (ÜI) soll als Maß der negativen Abweichung der Ist-RASS von der Ziel-RASS fungieren. Hierfür wurde der Quotient der Summe der Beträge aller negativen RASS-Differenzen und der Gesamtzahl aller RASS-Messpunkte im Untersuchungszeitraum für eine Testperson gebildet. Die Dauer in Übersedierung gibt den prozentualen Anteil der Messpunkte mit einer RASS-Differenz von unter 0 an allen erhobenen Messpunkten einer:ines Patient:in an.

2.5.8.2 Positiver Abweichungsindex und Dauer in positiver Abweichung

Definitionsgemäß gilt in der vorliegenden Arbeit der Ziel-RASS-Bereich als eingehalten, wenn die Differenz der Ist-RASS von der Ziel-RASS gleich 0 oder 1 war. Daher wurde für die Berechnung des positiven Abweichungsindex (pAI) einer:eines Patient:in der Quotient der Summe der Beträge aller RASS-Differenzen über 1 und der Gesamtzahl aller erhobenen RASS-Messungen im beobachteten Zeitintervall gebildet, um ein Maß für die positive Abweichung vom Ziel-RASS-Bereich zu erhalten. Dementsprechend berechnet sich die Dauer in positiver Abweichung aus dem prozentualen Anteil aller RASS-Differenz über 0 an allen erhobenen RASS-Messpunkten einer:eines Patient:in.

2.5.9 Sekundäre Endpunkte

2.5.9.1 Begleitmedikation

Als Begleitmedikation galten alle Sedativa (α 2-Agonisten, Propofol, Benzodiazepine, Ketamine, schlafanstoßende Substanzen), Opioide und Antipsychotika (Haloperidol, Melperon, Pipamperon, Quetiapin), die den Patient:innen im Studienverlauf maximal bis zum fünften Tag nach Beendigung des Prüfpräparates, jedoch nicht länger als für die Dauer der intensivstationären Therapie, verabreicht wurden. Ihre jeweiligen Mengen pro Tag (von 00:00 bis 23:59 Uhr) wurden aus dem verwendeten PDMS extrahiert und im CRF dokumentiert. Aus der entsprechenden Summe der Tagesmengen eines Wirkstoffes errechnete sich die kumulative Gesamtmenge. In der vorliegenden Arbeit beschränkt sich die Analyse der Begleitmedikation hauptsächlich auf den Anteil der Patient:innen, die einen der oben genannten Wirkstoffe erhalten hatten im Vergleich zwischen den beiden Prüfgruppen. Dabei wurden die Interventions- und die Beobachtungsphase einzeln und zusammengefasst als Gesamtdauer betrachtet. Die erhobenen Tagesmengen der verwendeten Opioide wurden in Morphinäquivalentmengen umgerechnet und diese einzeln innerhalb der beiden Studienphasen (Intervention und Beobachtung) und über ihre zusammengefasste Dauer ausgewertet.

2.5.9.2 Behandlungsdauer auf Intensivstation und im Krankenhaus

Anhand einer Recherche der Krankenakten und im Rahmen des Interviews der Patient:innen zur Nachbefragung 90 Tage nach Studieneinschluss wurden die Behandlungsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus in Tagen erhoben. In die Berechnung flossen alle Behandlungstage von Einschluss in die klinische Prüfung bis zum Tag der Nachbefragung ein, welche die Patient:innen im Krankenhaus beziehungsweise auf der Intensivstation verbracht hatten.

2.5.9.3 Beatmungsassoziierte Parameter

Die Erfassung der Beatmungsdauer in Stunden erfolgte gemäß Vorgabe des Prüfplans im Rahmen der täglichen Visiten vom Einschluss in die klinische Prüfung bis maximal zum fünften Tag der Beobachtungsphase beziehungsweise dem Ende der intensivstationären Therapie. Als Beatmung galt jede *„invasive Beatmung (über Tubus/Trachealkanüle) oder nicht-invasive Beatmung (mit positiven Beatmungsdrücken für eine Dauer über 6 Stunden/Tag und HighFlow über 30 Liter)“* [93]. Konnte nach durchgeführtem Spontanatmungsversuch keine Extubation erfolgen traten die Patient:innen in den Prozess der Beatmungsentwöhnung ein. Ihr Beginn entsprach nach Vorgabe des Prüfplans dem Tag, an dem die erste Stufe der Beatmungsentwöhnung startete. Dieser Zeitpunkt musste durch den *„behandelnden Arzt in der Krankenakte dokumentiert sein“* [93]. Die Dauer der Beatmungsentwöhnung maß sich in Tagen. Kam es nach erfolgter Extubation zur *„Notwendigkeit einer Reintubation oder bei liegender Trachealkanüle (...) [zum] Wiederbeginn der Beatmung nach zunächst erfolgreichem Abschluss der Beatmungsentwöhnung“* [93], lag ein Versagen der Entwöhnung von der Beatmung vor. Dieses wurde zusammen mit der kumulativen Beatmungsdauer in Stunden (Beatmungsdauer vom Studieneinschluss bis zum 90. Tag danach) am Tag der Nachbefragung dokumentiert.

2.5.9.4 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Nach einem Konsensustreffen der „European Society of Intensive Care Medicine“ (ESICM) 1994 wurde das „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA, damals noch „Sepsis-

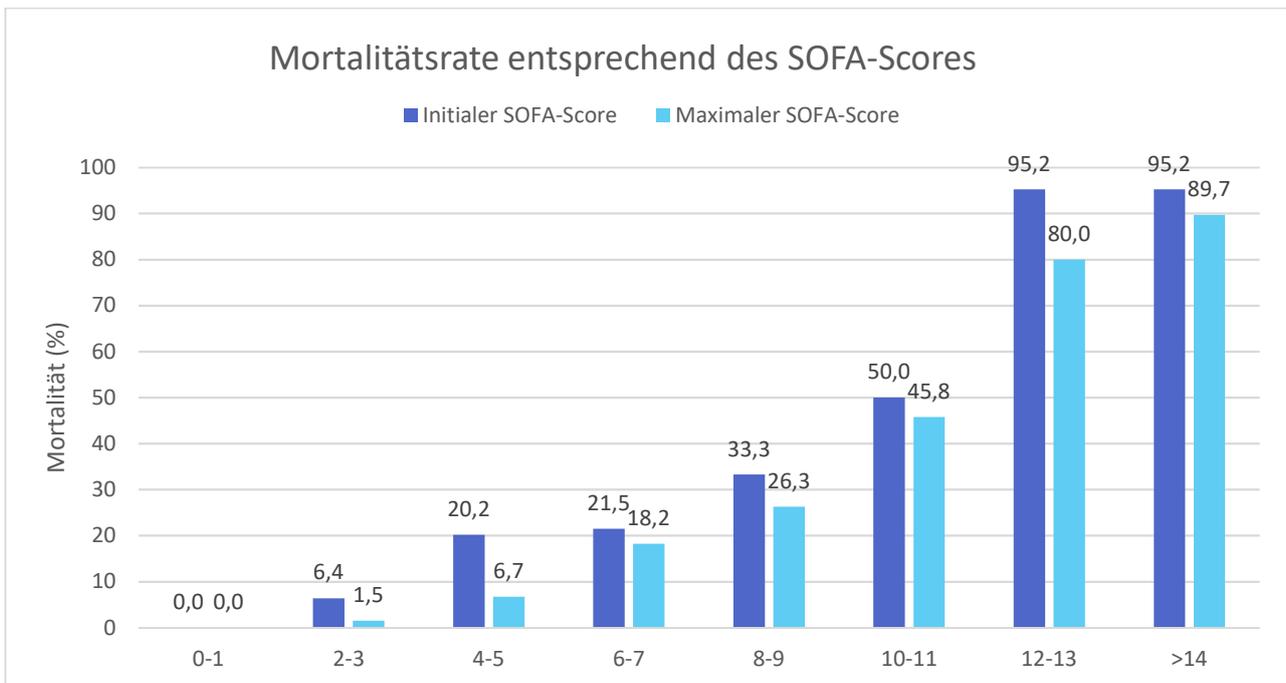


Abbildung 6: Prognose der Mortalität intensivstationärer Patient:innen anhand des SOFA

Mithilfe des SOFA kann die Mortalität intensivpflichtiger Patient:innen abgeschätzt werden. Der initiale SOFA umfasst das Ausmaß von Funktionseinschränkungen aus 6 Organsystemen, welche in den erste 24 Stunden nach intensivstationärer Aufnahme bestanden. Verlaufsmessungen des SOFA ermöglichen die Beurteilung des Erfolgs der intensivmedizinischen Therapie. Retrospektive Auswertungen im Rahmen von Studien bedienen sich z.B. des maximal im Verlauf erreichten SOFA beziehungsweise des Mittelwertes aller im Verlauf erhobenen Messpunkte. Die Abbildung demonstriert die prognostizierte Mortalität anhand des initialen und maximal erreichten SOFA [100]. (Abbildung adaptiert nach Ferreira, 2001 [100])

related Organ Failure Assessment“) als Werkzeug zur objektiven Quantifizierung von Organdysfunktionen unter Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation durch die Autor:innen um J.-L. Vincent erstbeschrieben [96]. Im Verlauf konnte sein Gebrauch nicht nur als Maß für Morbidität, sondern ebenfalls für die Prognose der Mortalität für verschiedenen intensivmedizinischen Szenarien und Patient:innen validiert werden [97–100]. Für die Kalkulation des SOFA wird ein Individuum auf Funktionseinschränkungen in 6 Organen/Organsysteme, graduiert in 5 Schweregrade (0 = keine Einschränkung; 4 = schwerste Funktionseinschränkung; Lunge/Atemwege: Oxygenierungsindex in mmHg mit oder ohne Atemunterstützung/Beatmung; Blutgerinnung: Thrombozytenzahl im Blut in $n \cdot 10^3/\mu\text{l}$; Leberfunktion: Bilirubin-Gehalts im Blut in mg/dl; Herz-Kreislaufsystem: Vorhandensein einer Hypotension mit oder ohne katecholaminerge Kreislaufunterstützung; Zentralnervensystem: Glasgow-Coma-Scale [GCS; für sedierte Patient:innen galt der letzte GCS vor Beginn der Sedierung]; Nierenfunktion: Kreatinin-Gehalts im Blut in mg/dl und

Ausmaß der Einschränkung der täglichen Urinmenge in ml/d) hin untersucht. Maßgebend dabei ist der schlechteste erreichte Wert innerhalb von 24 Stunden. Addiert man die Einzelwerte der Organe/Organsysteme erhält man ein Ergebnis zwischen Null und 20 Punkten, von dem man die Mortalität von Intensivpatient:innen sowohl bereits 24 Stunden nach Beginn der intensivstationären Therapie als auch in ihrem Verlauf ableiten kann. Ebenfalls ermöglicht die Erhebung des SOFA das Ausmaß von Organinsuffizienzen und deren Therapieerfolg abzuschätzen [96,97]. Abbildung 6 zeigt exemplarisch die prognostizierten Mortalitätsraten für die initiale Erhebung als auch den maximal erreichten SOFA-Score im Verlauf des intensivstationären Aufenthalts. Die Erhebung des initialen SOFA-Scores beruhte im Rahmen der vorliegenden Studie auf den Messwerten der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation. In der Folge wurde er täglich für den Zeitraum von 00:00 Uhr bis 23:59 Uhr maximal bis zum fünften Tag nach Ende der Prüfpräparatapplikation beziehungsweise bis zum Ende der intensivstationären Behandlung berechnet. Erforderliche Messwerte entstammten der intensivstationären Regelversorgung, wurden dem stationeigenen PDMS entnommen, auf Plausibilität geprüft und im CRF zur Auswertung dokumentiert. Anhand der Einzelwerte einer:eines Patient:in errechnete sich der mittlere SOFA als ihr arithmetischer Mittelwert. Darüber hinaus wurde der maximal erreichte SOFA aus allen SOFA-Messpunkten der Patient:innen identifiziert.

2.5.9.5 Delir und Koma

Sedierungs- und Delirmanagement unter intensivstationären Patient:innen beeinflussen sich wechselseitig. Dementsprechend sollte im Rahmen der zugrundeliegenden klinischen Prüfung beginnend mit der Einschlussvisite und im Verlauf während der Interventions- und Beobachtungsphase dreimal täglich (mindestens alle 8 Stunden) sowie zuletzt zur Abschlussuntersuchung das Delirmonitoring mit validierten Messinstrumenten entsprechend der S3-Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin durchgeführt werden [93]. Intensivstationäre Patient:innen wurden hierfür mittels der der „Confusion Assessment Method für die Intensivstation“ (CAM-ICU) und der „Intensive Care Delirium Screening Checklist“ (ICDSC) untersucht [101,102]. Sofern die Patient:innen sich auf der Normalstation befanden, erfolgte bis zum fünften Tag nach Beendigung des Prüfmedikamentes dreimal täglich und am Tag der Abschlussuntersuchung ein Delirmonitoring anhand der „Nursing Delirium Screening Scale“ (Nu-DESC) [103]. Lag

zu allen Zeitpunkten der Delirerhebung eines Studientages eine RASS < -3 vor, galten CAM-ICU und ICDSC in ihrer Durchführung als nicht möglich und die Kriterien für das Vorhandensein eines Komas waren erfüllt. Für alle Testpersonen wurde der Zeitanteil von koma- und delirfreien Studientagen (Interventionsphase, Beobachtungsphase, Abschlussvisite) an der Gesamtzahl aller stattgehabten Studientage bestimmt. Hierfür durften die Patient:innen zu keinem der Messpunkte des entsprechenden Studientages ein Delir anhand der zulässigen Messinstrumente beziehungsweise ein Koma aufgewiesen haben.

Als Tage im Delir zählten sämtliche Studientage von Interventionsphase bis Abschlussvisite, an denen eine Testperson zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt des Tages in einem der Delirmessinstrumente positiv auf das Vorhandensein eines Delirs untersucht worden war. Ihr Anteil an den stattgehabten Studientagen (Interventionsphase, Beobachtungsphase, Abschlussvisite) der:des Patient:in beschreibt den Zeitanteil des Individuums im Delir.

2.5.10 Statistische Analysen

Das hier vorgestellte statistische Verfahren stellt eine Sekundäranalyse der für die LoveMi-Studie erhobenen Daten dar und orientiert sich an ihrer primären Auswertung, welche in Zusammenarbeit mit Frau M. Sc. Simrit Rattan und Herr M. Sc. Erin Dirk Sprünken in Supervision durch Herr M. Sc. Robert Röhle des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin erstellt wurde. Frau M. Sc. Simrit Rattan begleitete die statistische Auswertung dieser Subgruppenanalyse weiter. Als primären Endpunkt wurde die Steuerbarkeit der Sedierung durch Lormetazepam beziehungsweise Midazolam im Teilkollektiv der Patient:innen, die im Anschluss an eine Herzoperation die Studienintervention erhielten, verglichen. Alle beschriebenen Variablen wurden explorativ untersucht und deskriptiv ausgewertet. Deskriptive Ergebnisse wurden als Median mit Angabe der 25. und 75. Perzentile (Median [Interquartilsrange]) für ordinal beziehungsweise metrisch skalierte Daten und als erreichte Häufigkeiten mit Prozentangaben (N [%]) für nominal skalierte Variablen dargestellt. Der primäre Endpunkt in Form der Steuerbarkeit der Sedierung sowie weitere sekundäre Endpunkte mit metrischem Skalenniveau wurden mittels nicht-parametrischem Mann-Whitney-U-Test, nominal skalierte Endpunkte mittels Chi-Quadrat-Test zur Ermittlung von

Gruppenunterschieden zwischen den Prüfgruppen ausgewertet. Nach Empfehlung durch die oben genannten Kolleg:innen des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde stets die asymptotische Signifikanz zweiseitiger Testverfahren benutzt. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05. Alle dargestellten Analysen sind als rein explorativ und nicht-konfirmatorisch zu interpretieren und lassen sich nicht ohne Weiteres auf die Allgemeinheit übertragen. Zur besseren Veranschaulichung der Verteilung metrisch skaliert Variablen zwischen den Gruppen soll hier die Lagedifferenz der Mediane (LDM) nach Hodges-Lehman mit der Angabe ihres 95%-Konfidenzintervalls (95%-KI) dienen. Mit dem gleichen Ziel fand für Variablen mit nominalem Skalenniveau die Berechnung des relativen Risikos und seines 95%-KI statt. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von IBM© SPSS© Statistics Version 28.0.0.0 und Microsoft© Excel© für Microsoft 365 MSO (Version 2212 Build 16.0.15928.20196) 64 Bit. Sämtliche Graphiken und Diagramme wurden in Microsoft© Excel© für Microsoft 365 MSO (Version 2212 Build 16.0.15928.20196) 64 Bit und Microsoft© PowerPoint© für Microsoft 365 MSO (Version 2212 Build 16.0.15928.20196) 64 Bit erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

Unter den 38 auszuwertenden postkardiochirurgischen Fällen lag ein balanciertes Verhältnis der Teilnehmenden beider Prüfgruppen vor (N = 19 pro Gruppe [50 %]). Im untersuchten Kollektiv überwog der Anteil von Männern (N = 31 [81,6 %]) deutlich. Das Ungleichgewicht des Geschlechterverhältnisses stellte sich in der Midazolam-Gruppe (17 Männer [89,5 %]) ausgeprägter als in der Lormetazepam-Gruppe (14 Männer [73,7 %]) dar. Bei einem gesamten Altersmedian von 65,5 Jahren (60,8 – 71,0 Jahre) war die Altersverteilung innerhalb der beiden Prüfgruppen vergleichbar (Lormetazepam: 67,0 Jahre [60,0 – 71,0]; Midazolam: 66,0 Jahre [61,0 – 75,0]). Der mediane BMI der Patient:innen lag bei 27,0 (24,5 – 31,5) kg/m² und unterschied sich in den Behandlungsarmen nicht (Lormetazepam: 27,1 [25,2 – 33,6] kg/m²; Midazolam: 25,8 [24,3 – 31,4] kg/m²). Alle Testpersonen waren kaukasischer Abstammung. Zur Abschätzung der Krankheitschwere, des Mortalitätsrisikos im Krankenhaus beziehungsweise des 10-Jahres-Überlebens wurden etablierte Scores zu Beginn der intensivstationären Behandlung berechnet. Der CCI betrug unter den untersuchten Patient:innen im Median 1,5 (1,0 – 3,0) Punkte, was eine prognostizierten 10-

Tabelle 3: Basischarakteristika

	Gesamtkollektiv (N = 38)	Lormetazepam (N = 19)	Midazolam (N = 19)
Geschlecht			
- Männlich	31 (81,6 %)	14 (73,7 %)	17 (89,5 %)
- Weiblich	7 (18,4 %)	5 (26,3 %)	2 (10,5 %)
Alter in Jahren	66,5 (60,8 – 71,0)	67,0 (60,0 – 71,0)	66,0 (61,0 – 75,0)
BMI in kg/m²	27,0 (24,5 – 31,8)	27,1 (25,2 – 33,6)	25,8 (24,3 – 31,4)
CCI	1,5 (1,0 – 3,0)	1,0 (1,0 – 3,0)	2,0 (0,0 – 3,0)
SOFA	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)
SAPS II	28,0 (23,8 – 33,3)	29,0 (24,0 – 33,0)	27,0 (23,0 – 35,0)
APACHE II	12,0 (10,0 – 15,0)	14,0 (11,0 – 15,0)	11,0 (8,0 – 15,0)
Art der Operation			
- Koronararterieller Bypass	15 (39,5 %)	8 (42,1 %)	7 (36,8 %)
- Aortenklappenchirurgie	<u>13 (34,2 %)</u>	<u>7 (36,8 %)</u>	<u>6 (31,6 %)</u>
o AKE	7 (18,4 %)	3 (15,8 %)	4 (21,1 %)
o AKE mit CABG	4 (10,5 %)	2 (10,5 %)	2 (10,5 %)
o MIC-AKE	2 (5,3 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)
- Mitralklappenchirurgie	<u>5 (13,2 %)</u>	<u>2 (10,5 %)</u>	<u>3 (15,8 %)</u>
o MIC-MKR	3 (7,9 %)	1 (5,3 %)	2 (10,5 %)
o MKR + CABG	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)
o MKE + TKE	1 (2,6 %)	1 (5,3 %)	0 (0,0 %)
- Chirurgie d. Aorta ascendens	<u>4 (10,5 %)</u>	<u>2 (10,5 %)</u>	<u>2 (10,5 %)</u>
o AAE	2 (5,3 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)
o AAE + AKE	2 (5,3 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)
- Sonstige	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)
OP-Dauer in h	3,54 (2,94 – 3,98)	3,40 (2,58 – 4,00)	3,58 (3,25 – 3,97)
HLM-Dauer in h	1,48 (1,20 – 2,07)	1,42 (1,17 – 2,15)	1,6 (1,33 – 2,05)

(Abkürzungen: AAE = Ersatz der Aorta ascendens; AKE = Aortenklappenersatz; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI = Body Mass Index; CCI = Charlson Comorbidity Index; HLM = Herz-Lungen-Maschine; MIC = Minimal-Invasiv Chirurgie; MKE = Mitralklappenersatz; MKR= Mitralklappenrekonstruktion; OP = Operation; SAPS = Simplified Acute Physiology Score; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment)

Jahres- Überlebensrate von ca. 90 % (96 – 77 %) bedeutet. Entsprechend der Ergebnisse von SOFA-Score (6 [5 – 7] Punkte), APACHE-II-Score (12,0 [10,0 – 15,0] Punkte) und SAPS-II-Score (28,0 [23,8 – 33,3] Punkte) lag die abgeschätzte Krankenhaus-Mortalität zwischen 5,2 und 21,5 %. Es existierten keine relevanten Gruppenunterschiede bezogen auf die oben genannten Scores innerhalb der beiden Behandlungsgruppen. Unter den Herzoperationen, welche die intensivstationäre Aufnahme veranlassten, stellte die koronararterielle Bypass-Operation („Coronary Artery Bypass Grafting“ = CABG) mit 15 Fällen (39,5 %) den größten Anteil, gefolgt von 13 Patient:innen (34,2 %) nach Aortenklappenchirurgie (7 [18,4 %] nach konventionellem Aortenklappenersatz [AKE]; 4 [10,5%] nach kombiniertem AKE mit CABG; 2 [5,3%] nach minimal-invasivem AKE [MIC-AKE]), 5 Patient:innen (13,2 %) nach Mitralklappenchirurgie (3 [7,9 %] nach minimal-invasiver Mitralklappenrekonstruktion [MIC-MKR]; 1 [5,3 %] nach kombinierter MKR mit CABG; 1 [5,3 %] mit kombiniertem Ersatz von Mitral- und Trikuspidalklappe (MKE und TKE)) und 4 Patient:innen nach elektiver Chirurgie der Aorta ascendens (2 [5,3 %] nach Ersatz der Aorta ascendens [AAE]; 2 [5,3 %] nach kombiniertem Ersatz von Aortenklappe und Aorta ascendens). Unter die Gruppe „Sonstige“ fiel einzig ein Patient der Midazolam- Gruppe, dem minimalinvasiv ein Vorhofmyxom entfernt wurde. Die Verteilung der oben genannten operativen Eingriffe zwischen den Behandlungsgruppen war ausgewogen.

Ebenso unterschieden sich die Behandlungsgruppen weder für die Operationsdauer (Gesamt: 3,54 h [2,94 – 3,98 h]; Lormetazepam: 3,40 h [2,58 – 4,00 h]; Midazolam: 3,58 h [3,25 – 3,97 h]) noch für die Dauer an Herz-Lungen-Maschine (Gesamt: 1,48 h [1,20 – 2,07 h]; Lormetazepam: 1,42 h [1,17 – 2,15 h]; Midazolam: 1,6 h [1,33 – 2,05 h]). Tabelle 3 präsentiert detailliert die Basischarakteristika sowohl für das Gesamtkollektiv als auch gegenübergestellt für die Lormetazepam- und Midazolam-Behandlungsgruppe.

3.2 Primärer Endpunkt: Steuerbarkeit der Sedierung

Die Steuerbarkeit der Sedierung ist definiert als prozentualer Anteil der Messpunkte, in dem die gemessene Ist-RASS der definierten Ziel-RASS-Bereich entsprach. Als Fraktion angegeben lag sie zwischen minimal 0,13 und maximal 0,93 und erzielte im Median 0,50 (0,35 – 0,63), was bedeutet, dass in der Hälfte der Messzeitpunkte der gemessene Sedierungsgrad dem gewünschten Sedierungszielbereich entsprach (vgl. Abbildung 7). Studienpatient:innen der Lormetazepamgruppe erreichten mit einem Median von 0,53 (0,41

– 0,63) eine etwas höhere Steuerbarkeit der Sedierung als die Behandlungsgruppe unter Midazolamtherapie, in der sich der Median bei 0,44 (0,31 – 0,61) befand. Ausgedrückt als LDM nach Hodges-Lehman übertraf die Steuerbarkeit der Sedierung unter Lormetazepambehandlung diejenige unter Midazolambehandlung im Median um 11,0 % (-3,0 – 23,0 %) ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,077$).

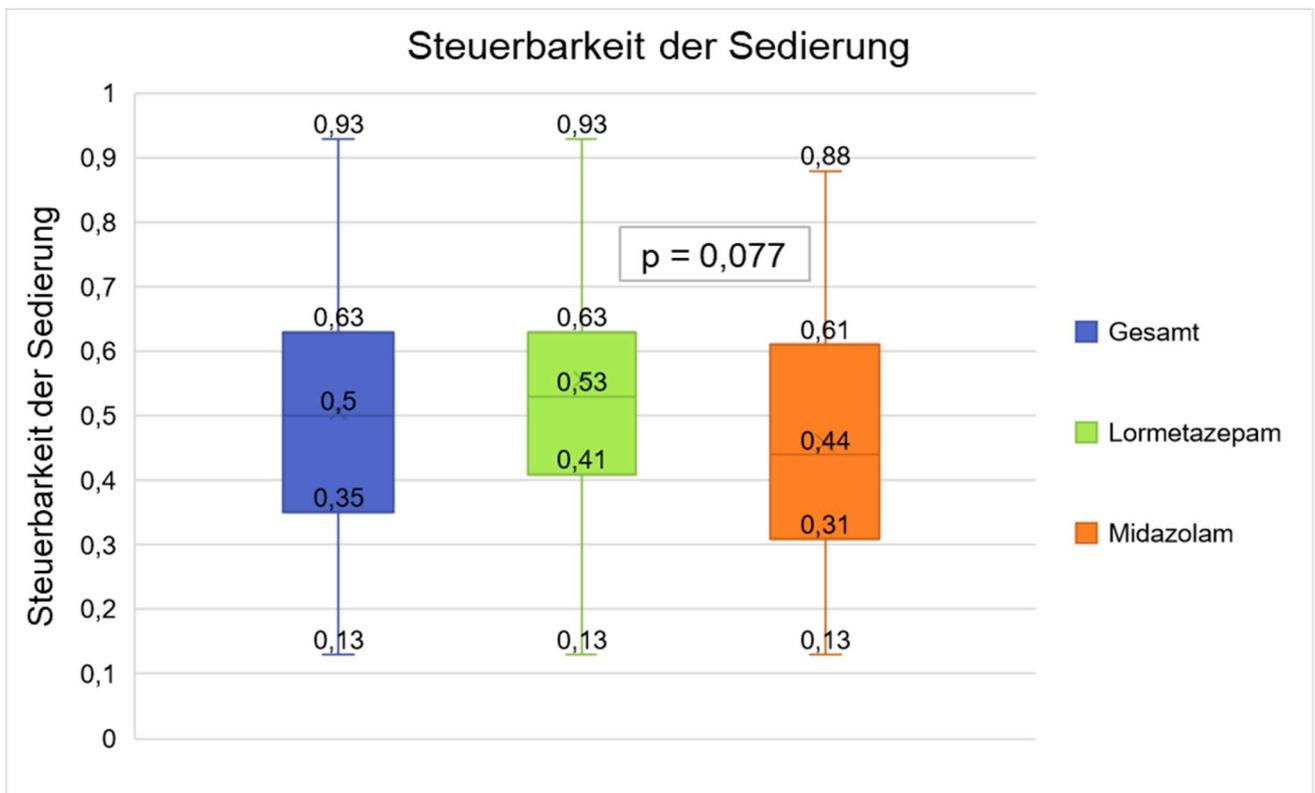


Abbildung 7: Steuerbarkeit der Sedierung

Die Kastendiagramme demonstrieren die Steuerbarkeit der Sedierung ausgedrückt als Ratio sowohl für das Gesamtkollektiv als auch gegenübergestellt für die beiden Behandlungsarme. (Eigene Abbildung)

3.3 Weitere Charakteristika der Sedierung

Im Wesentlichen waren die Dauer der Prüfpräparategabe (Gesamt: 4,17 [4,00 – 5,07] h; Lormetazepam: 4,17 [4,00 – 4,50] h; Midazolam: 4,23 [4,08 – 5,87] h; LDM: -0,17 [-1,00 – 0,00] h; $p = 0,169$) und die verabreichten Mengen der Prüfpräparate (Gesamt: 20,23 [11,54 – 42,81] ml; Lormetazepam: 23,10 [14,00 – 44,24] ml; Midazolam: 19,55 [8,55 – 42,33] ml; LDM: 2,50 [-9,70 – 14,55] ml; $p = 0,599$) innerhalb beider Behandlungsarme vergleichbar.

Tabelle 4: Prüfpräparategabe und weitere Sedierungscharakteristika

	Gesamt (N = 38)	Lormetazepam (N = 19)	Midazolam (N = 19)	LDM (95%-KI)	p- Wert
Dauer der Prüfpräparategabe in h	4,17 (4,00 – 5,07)	4,17 (4,00 – 4,50)	4,23 (4,08 – 5,87)	-0,17 (-1,00 – 0,00)	0,169
Menge des Prüfpräparates in ml	20,23 (11,54 – 42,81)	23,10 (14,00 – 44,24)	19,55 (8,55 – 42,33)	2,50 (-9,70 – 14,55)	0,599
Ziel-RASS	-3,0 (-3,0 – (-3,0))	-3,0 (-3,0 – (-3,0))	-3,0 (-3,0 – (-3,0))	0,0 (0,0 – 0,0)	0,163
Ist-RASS	-3,0 (-3,5 – (-2,5))	-3,0 (-3,0 – (-2,5))	-3,0 (-4,0 – (-2,5))	0,0 (0,0 – 0,5)	0,359
RASS-Differenz	0,0 (-1,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (-1,0 – 0,0)	0,5 (0,0 – 1,0)	0,051

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurden Menge und Dauer der Prüfpräparategabe, mediane Ziel-RASS, Ist-RASS und RASS-Differenz der beiden Behandlungsgruppen verglichen. (Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; RASS = Richmond Agitation and Sedation Scale; LDM = Lagedifferenz der Mediane)

Ebenso stellte sich die Verteilung der für die Studienteilnehmenden definierten Ziel-RASS ausgewogen dar. Sie belief sich für das Gesamtkollektiv und beide Prüfgruppen auf -3,0 (- 3,0 – [-3,0]) ohne Nachweis charakteristischer Differenzen (LDM: 0,0 [0,0 – 0,0]; p = 0,163). Bei gleichem vorgegebenen Ziel-RASS differierte der Median der Ist-RASS zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant (Lormetazepam: -3,0 [-3,0 – (-2,5)]; Midazolam: -3,0 [-4,0 – (-2,5)]; LDM: 0,0 [0,0 – 0,5]; p = 0,359), wobei jedoch der Interquartilsbereich in der Midazolamgruppe weiter in den negativen Bereich reichte. Betrachtet man die Abweichung der Ist-RASS von der Ziel- RASS, ausgedrückt als mediane RASS-Differenz, wies die Midazolamgruppe eine stärkere Abweichung in den negativen Bereich auf als die Lormetazepamgruppe. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (LDM: 0,5 [0,0 – 1,0]; p = 0,051). Tabelle 4 fasst die beschriebenen Charakteristika der Sedierung zusammen.

3.4 Sedierungs-, Agitations- und Abweichungsindizes

Gemessen an der Sedierungsintensität in Form des SI nach Shehabi et al. lag in der untersuchten Grundgesamtheit in der überwiegenden Zahl der Fälle eine moderate

Tabelle 5: Indizes von Sedierung, Agitation, Übersedierung und positiver Abweichung von der Ziel-RASS und die Dauer ihres Auftretens

	Gesamt (N = 38)	Lormetazepam (N = 19)	Midazolam (N = 19)	LDM (95%-KI)	p- Wert
Sedierungs- index	2,94 (2,46 – 3,25)	2,65 (2,31 – 3,06)	3,06 (2,63 – 3,36)	-0,28 (-0,60 – 0,10)	0,125
Sedierungs- dauer (%)	100,0 (91,9 – 100,0)	100,0 (88,9 – 100,0)	94,1 (92,9 – 100,0)	0,0 (0,0 – 6,2)	0,558
Agitations- index	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,337
Agitations- dauer (%)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,324
Übersedierungs- Index	0,56 (0,34 – 0,72)	0,38 (0,31 – 0,65)	0,71 (0,47 – 0,94)	-0,25 (-0,44 – (-0,06))	0,014
Übersedierungs- dauer (%)	40,1 (25,0 – 53,4)	35,3 (18,8 – 43,8)	47,1 (35,3 – 62,5)	-14,7 (-27,6 – (-2,6))	0,019
Positiver Abweichungs- index	0,21 (0,0 – 0,38)	0,29 (0,13 – 0,5)	0,13 (0,0 – 0,35)	0,13 (0,0 – 0,29)	0,034
Dauer in positiver Abweichung (%)	6,9 (0,0 – 12,5)	11,8 (6,3 – 18,8)	6,3 (0,0 – 11,8)	6,2 (0,0 – 11,8)	0,049

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurden die jeweiligen Indizes und die Zeitanteile von Sedierung, Agitation, Übersedierung und positiver Abweichung von der Ziel-RASS in den Behandlungsgruppen verglichen. (Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; LDM = Lagedifferenz der Mediane)

Sedierung vor (SI: 2,94 [2,46 – 3,25]). Mithilfe des SI ließ sich für die Midazolam-Gruppe numerisch eine höhere Sedierungstiefe verglichen mit der Lormetazepam-Gruppe (SI: Lormetazepam: 2,65 [2,31 – 3,06]; Midazolam: 3,06 [2,63 – 3,36]; LDM: -0,28 [-0,60 – 0,10]) darstellen. Das Niveau für statistische Signifikanz wurde dabei nicht unterschritten ($p = 0,125$). Die Sedierungsdauer erreichte unter allen Studienpatient:innen Bereiche von 47,1 bis 100,0 % (Gesamt: 100,0 [91,9 – 100,0] %; Lormetazepam: 100,0 [88,9 – 100,0] %; Midazolam: 94,1 [92,9 – 100,0] %). Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich nicht (LDM: 0,0 [0,0 – 6,2] %; $p = 0,558$).

Da die überwiegende Mehrheit der Patient:innen (37 [97,4 %]) Ziel-RASS-Werte unter 0 erfüllen sollten, traten Phasen relevanter Agitation nur selten unter ihnen auf (Gesamt: 4

[10,5 %]; Lormetazepam: 1 [5,3 %]; Midazolam: 3 [15,8 %]; $p = 0,290$). Sie waren dann von kurzer Dauer (5,9 – 6,3 % [Min – Max]) und geringer Intensität (AI: 0,12 – 0,19 [Min – Max]). Im Vergleich von AI und Agitationsdauer zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich dabei keine entscheidenden Diskrepanzen (Agitationsindex: Gesamt: 0,0 [0,0 – 0,0]; Lormetazepam: 0,0 [0,0 – 0,0]; Midazolam: 0,0 [0,0 – 0,0]; LDM 0,0 [0,0 – 0,0]; $p = 0,337$; Agitationsdauer: Gesamt: 0,0 [0,0 – 0,0] %; Lormetazepam: 0,0 [0,0 – 0,0] %; Midazolam: 0,0 [0,0 – 0,0] %; LDM 0,0 [0,0 – 0,0] %; $p = 0,324$).

Anhand des ÜI zeigte sich, dass es im Vergleich der Prüfmedikamente in der Midazolamgruppe sowohl zu einer stärkeren Übersedierung (ÜI: Gesamt: 0,56 [0,34 – 0,72]; Lormetazepam: 0,38 [0,31 – 0,65]; Midazolam: 0,71 [0,47 – 0,94]; LDM -0,25 [-0,44 – [-0,06]); $p = 0,014$) als auch zur längeren Übersedierungsdauer (Gesamt: 40,0 [25,0 – 72,1] %; Lormetazepam: 35,3 [18,8 – 43,8] %; Midazolam: 47,1 [35,3 – 62,5] %; LDM -14,7 [-27,6 – (-2,6)] %; $p = 0,047$) kam. Beide Zusammenhänge ließen sich als statistisch signifikant demonstrieren. Unter den Studienpatient:innen waren Intensität und Zeitanteil in positiver Abweichung vom Ziel-RASS geringer als die Intensität und der Zeitanteil in Übersedierung. Innerhalb der Lormetazepamgruppe war die positive Abweichung stärker und länger als im Midazolam-Arm (pAI: Lormetazepam 0,29 [0,13 – 0,5]; Midazolam 0,13 [0,0 – 0,35]; LDM: 0,13 [0,0 – 0,29]; $p = 0,034$; Dauer in positiver Abweichung: Lormetazepam 11,8 % [6,3 – 18,8]; Midazolam 6,3 % [0,0 – 11,8]; LDM 6,2 % [0,0 – 11,8]; $p = 0,049$).

Während also die Ist-RASS die angestrebte Ziel-RASS unter Midazolamsedierung eher zu unterschreiten tendierte, bewegt sie sich unter Lormetazepamgabe mit Abweichungen in beide Richtungen in engeren Bereichen um die Ziel-RASS. Tabelle 5 stellt die erläuterten Zusammenhänge detailliert dar.

3.4.1 Begleitmedikation

Im Studienverlauf kamen in unterschiedlichem Umfang verschiedene Wirkstoffe aus der Gruppe der Sedativa ($\alpha 2$ -Agonisten, Propofol, Benzodiazepine, Ketamine, schlafanstoßende Substanzen), Opioide und Antipsychotika (Haloperidol, Melperon, Pipamperon, Quetiapin) unter den Studienteilnehmenden zur Verwendung. Im Folgenden wird der Gebrauch der einzelnen Medikamente beziehungsweise Medikamentengruppen

Tabelle 6: Begleitmedikation

Studien- abschnitt		Lormetazepam (N = 19)	Midazolam (N = 19)	p-Wert
α2-Agonisten				
- \sum α 2-Agonisten	Intervention	14 (73,7 %)	16 (84,2 %)	0,426
	Beobachtung	13 (68,4 %)	14 (73,7 %)	0,721
	Gesamt	16 (84,2 %)	16 (84,2 %)	1,000
- Clonidin	Intervention	14 (73,7 %)	16 (84,2 %)	0,426
	Beobachtung	12 (63,2 %)	14 (73,7 %)	0,485
	Gesamt	15 (78,9 %)	16 (84,2 %)	0,676
- Dexmedetomidin	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	4 (21,1 %)	2 (10,5 %)	0,374
	Gesamt	4 (21,1 %)	2 (10,5 %)	0,374
Benzodiazepine				
- \sum Benzodiazepine	Intervention	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0,311
	Beobachtung	4 (21,1 %)	4 (21,1 %)	1,000
	Gesamt	4 (21,1 %)	5 (26,3 %)	0,703
- Diazepam	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	0,146
	Gesamt	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	0,146
- Lormetazepam	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	2 (10,5 %)	1 (5,3 %)	0,547
	Gesamt	2 (10,5 %)	1 (5,3 %)	0,547
- Lorazepam	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	2 (10,5 %)	2 (10,5 %)	1,000
	Gesamt	2 (10,5 %)	2 (10,5 %)	1,000
- Midazolam	Intervention	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0,311
	Beobachtung	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0,311
	Gesamt	0 (0,0 %)	2 (10,5 %)	0,146
Propofol				
- Propofol	Intervention	18 (94,7 %)	19 (100,0 %)	0,311
	Beobachtung	4 (21,1 %)	1 (5,3 %)	0,150
	Gesamt	18 (94,7 %)	19 (100,0 %)	0,311
Antipsychotika				
- \sum Antipsychotika	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	11 (57,9 %)	6 (31,6 %)	0,103
	Gesamt	11 (57,9 %)	6 (31,6 %)	0,103

Tabelle 6: Begleitmedikation (Fortsetzung)

	Studien- abschnitt	Lormetazepam (N = 19)	Midazolam (N = 19)	p-Wert
- Haloperidol	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	8 (42,1 %)	3 (15,8 %)	0,074
	Gesamt	8 (42,1 %)	3 (15,8 %)	0,074
- Melperon	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	7 (36,8 %)	4 (21,1 %)	0,283
	Gesamt	7 (36,8 %)	4 (21,1 %)	0,283
- Pipamperon	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	2 (10,5 %)	1 (5,3 %)	0,547
	Gesamt	2 (10,5 %)	1 (5,3 %)	0,547
- Quetiapin	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0,311
	Gesamt	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0,311
Opioide				
- Morphinäquivalenz- Menge in mg (Interquartilsbereich)	Intervention	225,3 (200,3 – 282,5)	185,0 (162,2 – 267,1)	0,052
	Beobachtung	53,7 (25,3 – 80,0)	53,3 (36,7 – 85,3)	0,748
	Gesamt	310,7 (245,3 – 358,5)	283,7 (199,3 – 352,5)	0,249
Schlafanstoßende Wirkstoffe				
- Σ Schlafanstoßende Medikation	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	8 (42,1 %)	9 (47,4 %)	0,744
	Gesamt	8 (42,1 %)	9 (47,4 %)	0,744
- Melatonin	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	8 (42,1 %)	7 (36,8 %)	0,740
	Gesamt	8 (42,1 %)	7 (36,8 %)	0,740
- Zolpidem	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	0 (0,0 %)	3 (7,9 %)	0,071
	Gesamt	0 (0,0 %)	3 (7,9 %)	0,071
- Promethazin	Intervention	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.z.
	Beobachtung	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0,311
	Gesamt	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0,311

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob Wirkstoffgruppen oder Einzelsubstanzen unterschiedlich häufig unter den Teilnehmenden der Prüfgruppen angewendet wurden. Alle Testpersonen erhielten Opiate, sodass hierfür die Morphinäquivalenzmengen mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen wurden.

während der Studienabschnitte (Interventionsphase, Beobachtungsphase, Gesamt [Interventions- und Beobachtungsphase]) im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen näher betrachtet. Die detaillierten Ergebnisse fasst Tabelle 6 zusammen. Die α_2 -Rezeptor-Agonisten Dexmedetomidin und Clonidin dämpfen Stressreaktionen und werden in der Intensivmedizin häufig als (Ko-)Sedativa verwendet. Weder für die als Gruppe zusammengefassten α_2 -Rezeptor-Agonisten (Gesamt: Lormetazepam: 16 [84,2 %]; Midazolam: 16 [84,2 %]; $p = 1,000$) noch für die Einzelsubstanzen ergaben sich in den Analysen signifikante Differenzen hinsichtlich der Häufigkeit ihrer Anwendung in den untersuchten Gruppen und Zeiträumen. Auffallend stellt sich dar, dass Dexmedetomidin insgesamt seltener ($< 25\%$ der Studienteilnehmenden) und dann ausschließlich in der Beobachtungsphase zur Sedierung bei Delirien mit hochgradiger hyperaktiver Komponente zur Verwendung kam (Lormetazepam: 4 [21,1 %]; Midazolam: 2 [10,5 %]; $p = 0,374$), wohingegen Clonidin bei über 70 % der Patient:innen zur Dämpfung psychovegetativer Stressreaktionen in allen Studienphasen und beiden Prüfgruppen vergleichbar angewendet wurde (Gesamt: Lormetazepam: 15 [78,9 %]; Midazolam 16 [84,4 %]; $p = 0,676$). Nach prüfplangemäßer Beendigung der Studienmedikation lag die Anwendung von Benzodiazepinen im Ermessen der behandelnden Intensivmediziner:innen. Insgesamt wurde circa ein Viertel der Patient:innen (9 [23,7 %]) im Studienverlauf mit einem oder mehreren Benzodiazepinen zusätzlich zu den Prüfpräparaten therapiert. Statistisch signifikante Unterschiede der Verteilungen der Personen mit Benzodiazepin-Komedikation zwischen den Prüfarmen existiert in keinem der betrachteten Studienabschnitte (Intervention: Lormetazepam: 0 [0,0 %]; Midazolam: 1 [5,3 %]; $p = 0,426$; Beobachtung: Lormetazepam: 4 [21,1 %]; Midazolam: 4 [21,1 %]; $p = 1,000$; Gesamt: Lormetazepam: 0 [0,0 %]; Midazolam: 1 [5,3 %]; $p = 1,000$; Gesamt: Lormetazepam: 4 [21,1 %]; Midazolam: 5 [26,3 %]; $p = 0,703$). Abgesehen von einer Person der Midazolam-Prüfgruppe, welche Midazolam zur Prämedikation vor operativem Eingriff verabreicht bekam, wurden keine weiteren Benzodiazepine in der Interventionsphase eingesetzt. Insgesamt erhielten 2 (10,5 %) Patient:innen der Midazolamgruppe und niemand (0,0 %) der Lormetazepam-Gruppe zusätzliches Midazolam ($p = 0,146$).

Die zwei Studienteilnehmenden mit Diazepam als Begleitmedikation in der Beobachtungsphase entstammten der Lormetazepam-Gruppe (Lormetazepam: 2 (10,5 %); Midazolam: 0 [0,0 %]; $p = 0,146$). Beide wiesen schwere Delirien, die mit Eigen- und Fremdgefährdung (RASS > 2) einhergingen und den Einsatz mehrerer Kosedativa

erforderlich machten (Fall 1: Lorazepam, Lormetazepam, Diazepam, Dexmedetomidin, Haloperidol und Pipamperon; Fall 2: Diazepam, Dexmedetomidin, Haloperidol, Melperon) auf.

Lormetazepam und Lorazepam wurden neben dem oben Geschildertem in jeweils drei weiteren Fällen zur Anxiolyse beziehungsweise zum Schlafanstöß während der Beobachtungsphase eingesetzt. Dabei war ihre Anwendung innerhalb der Behandlungsarme vergleichbar (Lormetazepam: Lormetazepam-Gruppe: 2 [10,5 %], Midazolam-Gruppe: 1 [5,3 %]; $p = 0,547$; Lorazepam: Lormetazepam-Gruppe: 2 [10,5 %], Midazolam-Gruppe: 2 [10,5 %]; $p = 1,000$).

Vor dem perioperativen Hintergrund wiesen 37 Patient:innen (97,4 %; Lormetazepam: 18 [94,7 %]; Midazolam: 19 [100,0 %]; $p = 0,311$) eine Komedikation mit Propofol während der Interventionsphase auf, was auf die Sedierung beziehungsweise Narkose vor Beginn der Prüfpräparatgabe zurückzuführen ist. Unter Prüfpräparatapplikation ereignete sich hierbei kein zusätzlicher Einsatz von Propofol (z.B. als Rescue bei schwerer Agitation oder Selbstgefährdung). In der Beobachtungsphase reduzierte sich die Anzahl der mit Propofol behandelten Personen auf 4 (21,1 %) im Lormetazepam-Arm und 1 (5,3 %) im Midazolam-Arm. Dieser Verteilungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen blieb ohne statistische Signifikanz ($p = 0,150$).

Zu den eingesetzten antipsychotischen Wirkstoffen gehörten Haloperidol, Melperon, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon. Im Folgenden werden sie zusammen als Gruppe und einzeln betrachtet. Alle 17 Patient:innen (44,7 %), die mit Antipsychotika behandelt wurden, bekamen diese ausschließlich in der Beobachtungsphase der klinischen Prüfung. Von ihnen stammten mit 11 (57,9 %) annähernd doppelt so viele aus der Lormetazepam-Gruppe verglichen mit 6 (31,6 %) aus der Midazolam-Gruppe ($p = 0,103$).

Haloperidol, ein klassisches Neuroleptikum mit stark antipsychotischer Wirkung und nur geringem sedierendem Effekt, wird zur Behandlung akuter psychomotorischer Erregungszustände beziehungsweise akuter psychotischer Symptome zum Beispiel im Rahmen eines Delirs eingesetzt [69]. In der Beobachtungsphase fand es bei 8 (42,1 %) Fällen nach Lormetazepam-Behandlung und nur bei 3 (15,8 %) nach Midazolam-Behandlung Verwendung. Trotz des vorliegenden absoluten Unterschieds in der Anwendungshäufigkeit verfehlte dieser Zusammenhang das Niveau für statistische Signifikanz ($p = 0,074$).

Melperon und Pipamperon, zwei klassische Neuroleptika mit schwach antipsychotischer Wirkung, sind bei Schlafstörungen, psychomotorischer/n Unruhe/Erregungszuständen und Verwirrtheit indiziert [69]. Unter den untersuchten Studienpatient:innen kam Melperon (11 [28,9 %]) insgesamt häufiger zum Einsatz als Pipamperon (3 [7,9 %]). In etwa doppelt so viele Personen der Lormetazepam-Gruppe erhielten Melperon (7 [36,8 %]) oder Pipamperon (2 [10,5 %]) im Vergleich zur Midazolam-Gruppe (Melperon: 4 [21,1 %]; $p = 0,283$; Pipamperon: 1 [5,3 %]; $p = 0,547$). Auch hier präsentierte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das atypischen Neuroleptika Quetiapin zeichnet sich durch seine antipsychotische Wirkung bei fehlenden anticholinergen Effekten aus und eignet sich somit unter anderem zur Therapie psychotischer Symptome zum Beispiel im Rahmen eines Delirs beim älteren Menschen [69]. Es wurde lediglich bei einem Individuum (5,3 %) des Midazolam-Arms benutzt.

Alle 38 (100,0%) hier analysierten Studienpatient:innen wurden während der Interventions- und Beobachtungsphase mit Opioiden behandelt. Die Wahl des verwendeten Opioids als Basis einer Analgosedierung beziehungsweise Komponente der Analgesie lag im Rahmen klinikinterner Standards in der Hand der behandelnden Mediziner:innen. Zu den verwendeten Wirkstoffen zählten Fentanyl, Sufentanil und Remifentanyl sowie Morphin, Piritramid, Tilidin, Oxycodon und Hydromorphon. Tabelle 6 stellt die verabreichten Morphinäquivalenzmengen dar. In der Interventionsphase überstieg der mediane Verbrauch an Morphinäquivalenten in der Lormetazepam-Gruppe denjenigen der Midazolam-Gruppe um 38,1 mg (LDM [95%-KI: -3,0 – 84,9 mg]; Lormetazepam: 225,3 mg [200,3 – 282,5 mg]; Midazolam: 185,0 mg [162,2 – 267,1 mg]). Bei $p = 0,052$ war dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant. Für die Beobachtungsphase und den Gesamtstudienverlauf nivellierte sich der Opioidverbrauch zwischen den beiden Studienarmen (Beobachtungsphase: Lormetazepam: 53,7 mg [25,3 – 80,0 mg]; Midazolam: 53,3 mg [36,7 – 85,3 mg]; $p = 0,748$; Gesamt: Lormetazepam: 310,7 mg [245,3 – 358,5 mg]; Midazolam: 283,7 mg [199,3 – 352,5 mg]; $p = 0,249$).

Schlafstörungen sind ein häufiges Phänomen unter intensivpflichtigen Patient:innen, für welches neben einer Reihe nicht-medikamentöser Strategien die Möglichkeit vorübergehend schlafinduzierende Pharmaka zu verwenden besteht [2,3,69,104,105]. Von letzteren kamen neben Benzodiazepinen die schlafanstoßenden Wirkstoffe Melatonin (Epiphysenhormon, das den Tag-Nacht-Rhythmus reguliert), Promethazin (ein klassisches

Neuroleptikum ohne antipsychotische Wirkung) und Zolpidem (ein Non-Benzodiazepin) zum Einsatz. Alle Patient:innen bedurften ihrer ausschließlich während der Beobachtungsphase und in vergleichbarem Umfang innerhalb der beiden Behandlungsarme (Lormetazepam: 8 [42,1 %]; Midazolam: 9 [47,4 %]; $p = 0,744$). Welcher der oben genannten Wirkstoffe verschrieben wurde, lag in der Hand der behandelnden Mediziner:innen. Unter ihnen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Anwendungshäufigkeit unter den Angehörigen der beiden Behandlungsgruppen nachgewiesen werden (Melatonin: Lormetazepam: 8 [42,1 %]; Midazolam: 7 [36,8 %]; $p = 0,740$; Zolpidem: Lormetazepam: 0 [0,0 %]; Midazolam: 3 [7,9 %]; $p = 0,071$; Promethazin: Lormetazepam 0 [0,0 %]; Midazolam 1 [5,3 %]; $p = 0,311$).

Nicht in der Tabelle 6 dargestellt ist ein Patient der Lormetazepamgruppe, welcher zur Anlage einer Thoraxdrainage am 2. Beobachtungstag 30 mg Ketamin erhalten hatte.

3.4.2 Weitere Behandlungsergebnisse

In Tabelle 7 werden verschiedene weitere Behandlungsergebnisse der Studienteilnehmenden zusammengefasst. Im Median verbrachten sie 7,0 (5,0 – 10,3) Tage auf der Intensivstation und 13,0 (10,0 – 20,0) Tage im Krankenhaus. Abgesehen von der linksschiefen Verteilung und höheren Spannweiten in der Lormetazepam-Gruppe unterschied sich weder die Behandlungsdauer auf der Intensivstation (Lormetazepam: 7,0 [5,0 – 12,0] d; Midazolam: 7,0 [5,0 – 9,0] d; LDM: 1,0 [-2,0 – 4,0] d; $p = 0,454$) noch die Behandlungsdauer im Krankenhaus (Lormetazepam: 13,0 [10,0 – 20,0] d; Midazolam: 13,0 [10,0 – 16,0] d; LDM: 2,0 [-2,0 – 8,0] d; $p = 0,364$) statistisch signifikant.

Die mediane Beatmungsdauer belief sich während der Interventions- und Beobachtungsphase auf 20,6 (14,3 – 34,4) Stunden und kumulativ innerhalb von 90 Tagen nach Studieneinschluss auf 21,0 (16,2 – 34,7) Stunden. Patient:innen der Lormetazepam-Gruppe wurden dabei im Median 3,4 (-4,8 – 13,6) Stunden beziehungsweise 2,1 (-5,3 – 11,4) Stunden länger beatmet als diejenigen der Vergleichsgruppe (Beatmungsdauer [Interventions- und Beobachtungsphase]: Lormetazepam 21,2 [16,3 – 111,8] h; Midazolam 18,1 [14,1 – 34,3] h; $p = 0,328$; kumulative Beatmungsdauer [bis 90 Tage nach Studieneinschluss]: Lormetazepam 21,2 [16,3 – 111,8] h; Midazolam 20,5 [15,1 – 34,3] h; $p = 0,511$). Lediglich 3 der Patient:innen (7,9%) durchliefen eine Beatmungsentwöhnung, welche im Median 1 Tag (Min – Max: 1 – 4) dauerte. Alle von ihnen hatten zuvor Midazolam

Tabelle 7: Weitere Ergebnisparameter des Behandlungsverlaufs

	Gesamtkollektiv (N = 38)	Lormetazepam (N = 19)	Midazolam (N = 19)	LDM bzw. RR (95%-KI)	p- Wert
Behandlungsdauer auf der Intensivstation in d	7,0 (5,0 – 10,3)	7,0 (5,0 – 12,0)	7,0 (5,0 – 9,0)	1,0 (-2,0 – 4,0)	0,454
Behandlungsdauer im Krankenhaus in d	13,0 (10,0 – 20,0)	13,0 (10,0 – 24,0)	13,0 (10,0 – 16,0)	2,0 (-2,0 – 8,0)	0,364
Beatmung					
- Beatmungsdauer in h (Interventions- und Beobachtungsphase)	20,6 (14,3 – 34,4)	21,2 (16,2 – 93,8)	18,1 (14,1 – 34,3)	3,4 (-4,8 – 13,6)	0,328
- Kumulative Beatmungsdauer in h (bis 90 d nach Studieneinschluss)	21,0 (16,2 – 34,7)	21,2 (16,3 – 111,8)	20,5 (15,1 – 34,3)	2,1 (-5,3 – 11,4)	0,511
- Notwendigkeit der Beatmungsentwöhnung	3 (7,9%)	0 (0,0%)	3 (15,8%)	2,2 (1,5 – 3,1)	0,071
- Dauer der Beatmungsentwöhnung in d (Median [Min - Max])	1 (1 – 4)	n.z.	1 (1 – 4)	n.z.	n.z.
- Versagen der Beatmungsentwöhnung (n Versagen/ n Pat. mit Weaning [%])	0/3 (0,0%)	n.z.	0/3 (0,0%)	n.z.	n.z.
SOFA im Studienverlauf					
- Mittlerer SOFA	4,8 (3,3 – 5,5)	4,3 (3,3 – 7,3)	4,8 (4,0 – 5,3)	0,1 (-1,2 – 1,8)	0,781
- Maximaler SOFA	7,0 (6,0 – 9,0)	8,0 (6,0 – 10,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	1,0 (-1,0 – 2,0)	0,441
Zeitanteil frei von Koma und Delir in %	71,4 (53,6 – 85,7)	66,7 (33,3 – 85,7)	71,4 (60,0 – 85,7)	-4,8 (-28,6 – 5,7)	0,293
Zeitanteil im Delir in %	16,7 (14,3 – 46,4)	33,3 (14,3 – 60,0)	16,7 (14,3 – 28,6)	14,3 (-2,4 – 33,3)	0,227

Die Ergebnisparameter des Behandlungsverlaufs wurden entsprechend ihres Skalenniveaus (kategorial: Chi-Quadrat-Test; metrisch: Mann-Whitney-U-Test) auf Gruppenunterschiede untersucht. (Abkürzungen: LDM = Lagedifferenz der Mediane; KI = Konfidenzintervall; Min = Minimum; Max = Maximum; n.z. = nicht zutreffend; RR = relatives Risiko; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment)

als Prüfmedikation erhalten. Das Risiko für ein erschwertes Weaning verdoppelte sich demnach, wenn zuvor Midazolam zur Sedierungssteuerung verabreicht wurde (Relatives Risiko: 2,2 [1,5 – 3,1]; $p = 0,071$). Keiner der Studienteilnehmenden erlitt ein Versagen der Beatmungsentwöhnung. Während sich der mittlere SOFA-Score vergleichbar innerhalb der beiden Behandlungsarme präsentierte (Gesamt: 4,8 [3,3 – 5,5] Punkte; Lormetazepam: 4,3 [3,3 – 7,3] Punkte; Midazolam: 4,8 [4,0 – 5,3] Punkte; LDM: 0,1 [-1,2 – 1,8] Punkte; $p = 0,781$), lag der maximal erreichte SOFA innerhalb des Lormetazepam-Arms im Median 1 Punkt über den Werten der Angehörigen des Midazolam-Arms (Gesamt: 7,0 [6,0 – 9,0] Punkte; Lormetazepam: 8,0 [6,0 – 10,0] Punkte; Midazolam: 7,0 [6,0 – 8,0] Punkte; LDM: 1,0 [-1,0 – 2,0] Punkte; $p = 0,441$). Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant.

Der Median der Studienzeit (Interventions- und Beobachtungsphase) frei von Koma und Delir betrug für das Gesamtkollektiv 71,4 (53,6 – 85,7) %. Er umfasste mit 66,7 (33,3 – 85,7) % im Lormetazepam-Arm statistisch insignifikant niedrigere Werte als im Midazolam-Arm (71,4 [60,0 – 85,7] %; LDM: -4,8 [-28,6 – 5,7] %; $p = 0,293$). Betrachtet man korrespondierend dazu den Zeitanteil der Studienteilnehmenden im Delir, ist dieser im Median in der Lormetazepam-Gruppe doppelt so hoch wie in der Midazolam-Gruppe (Gesamt: 16,7% [14,3 – 46,4]; Lormetazepam: 33,3% [14,3 – 60,0]; Midazolam: 16,7% [14,3 – 28,6]; LDM: 14,3% [-2,4 – 33,3]; $p = 0,227$). Dieser Unterschied ist klinisch relevant, erreichte aber keine statistische Signifikanz.

4. Diskussion

In der hier dargestellten Subgruppenanalyse einer randomisiert, kontrollierten Arzneimittelstudie, die 38 intensivpflichtige Patient:innen nach Herzoperationen betrachtete, konnte mithilfe des primären Endpunktparameters in Form der Steuerbarkeit der Sedierung keine Überlegenheit eines der beiden Prüfmedikamente, Lormetazepam oder Midazolam, herausgestellt werden. Zur weiterführenden Beschreibung der Sedierung wurden abgeleitet vom in der Fachliteratur beschriebenen Sedierungs- und Agitationsindex neue Indizes (Übersedierungsindex und positiver Abweichungsindex) für die Darstellung der Abweichung der Ist-RASS von der Ziel-RASS entwickelt, für die sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben. Unter Sedierung mit Midazolam trat eine stärkere und länger andauernde Übersedierung verglichen mit Lormetazepam auf, unter dessen Gabe sich die Ist-RASS in engeren Bereichen mit Abweichungen in beide Richtungen um die Ziel-

RASS bewegte. Obwohl sich die Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant in den vorgestellten sekundären Endpunkten unterschieden, lassen zum Beispiel eine Verdopplung des Risikos für die Notwendigkeit einer Beatmungsentwöhnung in der Midazolamgruppe, aber ein größerer Opioidverbrauch in der Interventionsphase und ein höherer Anteil der Studienzeit im Delir mit vermehrtem Einsatz von Haloperidol während der Beobachtungsphase in der Lormetazepamgruppe weitere klinisch wichtige Unterscheidungsmerkmale erahnen. Benzodiazepine und speziell Midazolam gehören seit Langem der Gruppe der meistgenutzten Substanzen mit sedierendem Wirkprofil an, da sie sich zusätzlich durch ihre potente Anxiolyse, hohe therapeutische Breiten und geringe unerwünschte Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem auszeichnen [4,23,21,67]. Aktuelle Sedierungsleitlinien empfehlen jedoch den Gebrauch alternativer Substanzen für die Sedierung von beatmeten Personen auf der Intensivstation [3,17]. Die Evidenz für diese Empfehlung legten Publikationen, die die Anwendung von Benzodiazepinen (v.a. Midazolam und Lorazepam) mit negativen Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse von Patient:innen in Verbindung brachten. Große systematische Reviews belegten wiederholt, dass eine Sedierung mit Propofol beziehungsweise Dexmedetomidin in der Lage war Beatmungszeiten und intensivstationäre Verweildauern im Gegensatz zur Therapie mit Benzodiazepinen zu verkürzen [4,13,106]. Die Gabe von Benzodiazepinen erwies sich weiterhin sowohl bei kurzfristiger Sedierung nach Herzoperationen [52,62] als bei länger andauernder Analgosedierung [53,55,61] intensivmedizinischer Patient:innen im Vergleich zu Propofol, häufiger mit dem Auftreten von Übersedierung verbunden zu sein. Zudem berichteten im Jahr 2006 P. P. Pandharipande und Kolleg:innen ausgehend von Daten einer prospektiven Kohortenstudie, dass der Gebrauch von Lorazepam ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Delirien unter mechanisch beatmeten, intensivstationären Patient:innen war [36]. Für Lorazepam und Midazolam konnte im Vergleich zu Dexmedetomidin ein gehäuftes Auftreten von Delirien im Rahmen von RCTs belegt werden [37,107]. Darüber hinaus stellten N. W. Lonardo et al. durch ihre 2014 publizierte Analyse einer großen, multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie, die die Applikation von Propofol und Midazolam beziehungsweise Lorazepam gegenüberstellte, einen Zusammenhang zwischen der Therapie mit Benzodiazepinen und einer gesteigerten Mortalität her [108]. In systematische Reviews bestätigte sich dieser Sachverhalt bislang nicht [4,13,106,109]. Bei näherer Betrachtung präsentiert sich das von der Fachliteratur gezeichnete Bild durchaus heterogener. Bestimmte Behandlungseffekte traten zum Beispiel

in Abhängigkeit vom betrachteten intensivstationären Kollektiv, der verwendeten Einzelsubstanz aber auch dem Entstehungszeitraum der entsprechenden Arbeit auf. Weiterhin spielte das angestrebte und tatsächlich erreichte Sedierungsniveau eine beträchtliche Rolle. So konnten Studien demonstrieren, dass die Beatmungsdauer [31,64,110,111], die Länge des intensivstationären Aufenthalts [32,33,41,110], die Inzidenz des Delirs [30,31] und die Höhe der Mortalität [32,33,64,68,111] mit der Tiefe der Sedierung zunehmen. Möglicherweise hat demnach die Überwachung und Reduktion der Sedierungstiefe größere Relevanz für die Beeinflussung dieser Behandlungsergebnisse als die Auswahl eines speziellen Sedativums an sich [26,27,112,113].

Darüber hinaus weisen auch die vorgeschlagenen Alternativsubstanzen zu Benzodiazepinen neben einer Reihe von Vorteilen wichtige Limitationen und unerwünschte Wirkungen auf. Dexmedetomidin als selektiver Agonist an zentralen α_2 -Rezeptoren ruft verglichen mit GABA-ergen Substanzen eine Sedierung hervor, die sich sowohl durch leichte Erweckbarkeit, bessere Kommunikationsfähigkeit, geringe Atemdepression und zügigere Extubation als auch durch potenziell opioidsparende Effekte und geringe Delirraten auszeichnet [31,114]. Die erreichbare Sedierungstiefe ist jedoch limitiert und wird in bestimmten Szenarien als insuffizient mit dem vermehrten Bedarf zusätzlicher Sedativa beschrieben [31,60,114]. Unerwünschte Wirkungen von Dexmedetomidin bestehen zum Beispiel im Auftreten von kardiovaskulären Nebenwirkungen (z.B. Bradykardie bis Sinusarrest, Hypotonie) und der Verminderung des oropharyngealen Muskeltonus [50,60,106,114]. In einer Bayes'schen Analyse der SPICE-III (Sedation Practice in Intensive Care Evaluation) Studie wurde kürzlich ein altersabhängiger Effekt von Dexmedetomidin auf die 90-Tages-Mortalität von kritisch erkrankten Patient:innen entdeckt. Die Behandlung mit Dexmedetomidin erbrachte auf der einen Seite für Menschen ab 66 Jahren einen Sterblichkeitsvorteil, erhöhte jedoch umgekehrt die Wahrscheinlichkeit für eine gesteigerte Mortalität unter jüngeren Patient:innen [115].

Die sedierend-hypnotischen Effekte von Propofol, einem weiteren GABA_A-Rezeptor-Agonisten, treten rasch ein und dauern kurz an [23,50]. Atemdepression, Hypotension, Hypertriglyzeridämie und positive Assoziationen zur Delirentstehung gehören zu seinem Profil unerwünschter Wirkungen [23,36,50,109,112]. In Deutschland ist Propofol zur Sedierung während der intensivmedizinischen Therapie von Erwachsenen für die Dauer von 7 Tagen mit Dosisbegrenzung zugelassen [116]. Vor allem in hohen Dosierungen, bei

längerer Applikationsdauer und besonders bei schwerstkranken Personen verursacht es das seltene, aber lebensbedrohliche Propofolinfusionssyndrom [50,106,116].

Weiterhin sind unter den Benzodiazepinvertretern erhebliche Variationen hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Profile möglich. Die Elimination und Exkretion von Midazolam wird zum Beispiel durch Beeinträchtigung der Leberdurchblutung, Inhibition von CYP3A-Enzymen und Niereninsuffizienz gehemmt. Midazolam selbst und pharmakologisch aktive Stoffwechselprodukte können akkumulieren und zu einer unvorhersehbaren Wirkungsverlängerung und Wirkungsverstärkung (Übersedierung) führen [61,79–81]. Für Lormetazepam sind diese Alterationen der Stoffwechselwege und der Ausscheidung nicht beschrieben, was zu einer besseren Steuerbarkeit der Sedierung und weiteren Behandlungsvorteilen im Vergleich zu Midazolam führen könnte [87]. So erscheint es denkbar, dass Lormetazepam als Sedativum für eine Gruppe von Personen Relevanz gewinnt, in der sich Dexmedetomidin und Propofol als ungünstig oder sogar nachteilig erweisen (z.B. Patient:innen ≤ 65 Jahren mit Sedierungsbedarf > 7 Tage).

Mit dem Ziel den Effekt der unterschiedlichen Pharmakokinetik von Lormetazepam und Midazolam auf ihre klinische Anwendung zur Sedierungssteuerung unter beatmeten Patient:innen auf der Intensivstation zu untersuchen, wurde die vorliegende RCT durchgeführt. RCTs gelten als Goldstandard zur Evaluation neuer Therapieoption gegenüber Standardtherapien und erreichen unter den verschiedenen Studientypen hohe Evidenzgrade [117–121]. Zur Vermeidung von Bias erfolgte die Zuordnung der Studienpatient:innen mittels Blockrandomisierung zufällig auf einen der beiden Behandlungsgruppen. Diese Zuteilung blieb bis zur Auswertung der Studienergebnisse sowohl für die Testpersonen als auch das Studienpersonal unbekannt (doppelte Verblindung). Studiendurchführung und -Dokumentation unterlagen einem engmaschigen klinischen Monitoring. Auf diese Weise sollten die Einhaltung aktueller wissenschaftlicher Standards und eine hohe Datenqualität sichergestellt werden.

In der fünfjährigen Einschlussphase konnten 76 Studienpatient:innen für die Auswertung des Primärkollektivs akquiriert werden. Zur langsamen Rekrutierung trug vor allem ein aufwendiges Studienprotokoll mit hohen personellen Anforderungen bei. Andererseits spiegelt sich über die Länge der Rekrutierung der sich vollziehenden Wandel der Sedierungspraxis wider [5,16,20,21,23]. Während zu Studienbeginn Patient:innen häufig längerfristig mit einer Ziel-RASS unter -3 sediert sein sollten und damit von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden mussten, weil sie zu tief sediert waren, erfolgte

die Indikationsstellung zur Sedierung im späteren Studienverlauf strenger und limitierte so die Anzahl möglicher Teilnehmer:innen über den gänzlich fehlenden Sedierungsbedarf. Das Studienprotokoll durchlief einen Reifungsprozess und nachträgliche Änderungen erleichterten die Studiendurchführung. Der im Prüfplan genannte, geschätzte Stichprobenumfang von 72 Patient:innen für die Primäranalyse dieser internen Pilotstudie wurde knapp erreicht. Die Limitierung auf die kardiochirurgische Kohorte in dieser post-hoc Subgruppenanalyse halbiert den Stichprobenumfang zusätzlich und reduziert daher die statistische Trennschärfe der angewendeten Testverfahren. Zudem erfolgte keine statistische Adjustierung für multiples Testen zur Korrektur einer möglichen α -Fehler-Akkumulation. Folglich sind die dargestellten Ergebnisse als rein explorativ zu betrachten [122].

Die Ergebnisse sind aber besonders relevant für Patient:innen nach Herzoperationen, da trotz der Kürze der Sedierungsnotwendigkeit im Vergleich zu anderen intensivstationären Kollektiven eine optimale Steuerung von Sedativa ebenfalls Beatmungs-, Intensiv- und Krankenhausverweildauern verbessern kann [3]. In herzchirurgischen Intensivstationskohorten besteht außerdem ein spezifisches komorbiditäts- und eingriffsbezogenes Risikoprofil, was diese Patient:innen insbesondere für Übersedierung und ihre Folgen vulnerabel macht [13–16]. Die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf andere oder gemischte intensivstationäre Kollektive ist nicht gegeben. Ein weiterer Vorteil des Fokus auf rein kardiochirurgische Fälle besteht darin, dass nach präoperativer Einwilligung in die Studienteilnahme und dem Erhalt einer hochstandardisierten Vollnarkose zur Herzoperation bereits kurz nach Eintreffen auf der Intensivstation mit der Studienintervention begonnen werden konnte. Lange Zeitintervalle bis zum Beginn der Prüfmedikation und Interferenzen mit anderen intensivstationären Sedierungsregimen, wie an vorangegangenen Sedierungsstudien bemängelt, wurden dadurch minimiert [21,30,64]. In beiden Prüfgruppen wurde die Studienmedikation in analoger Weise anhand eines strengen Dosierungsschemas gemäß der Vorgaben des Prüfplans durch das Studienpersonal appliziert. Für alle Testpersonen fungierte ein individuelles Sedierungsziel als Grundlage der Sedierungssteuerung, welches durch die behandelnden Intensivmediziner:innen mindestens einmal täglich und bei Bedarf häufiger festgelegt wurde. Als etabliertes Messinstrument der Sedierungstiefe diente die RASS [49]. Vor Beginn der Prüfmedikation musste die Ist-RASS die geforderte Ziel-RASS überschreiten und eine adäquate Analgesie gewährleistet sein. Speziell geschulte Studienmitarbeiter:innen

bestimmten während der Prüfpräparatgabe den Sedierungsgrad (Ist-RASS) engmaschig in definierten, klinisch relevanten Intervallen. So gelang es die Sedierungstiefe im zeitlichen Verlauf als Grundlage für die Steuerbarkeit der Sedierung und weitere Endpunkte valide und uniform in den Behandlungsgruppen zu ermitteln. Shehabi et al. kritisierten 2013 in einem Review über die intensivstationäre Sedierung im Wandel der Zeit die uneinheitliche und teils unzuverlässige Erhebung der Sedierungstiefe anhand verschiedenster Messinstrumente in klinischen Studien [21]. In dieser Arbeit wurde die RASS aufgrund ihrer herausragenden psychometrischen Eigenschaften in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien zur validen Überwachung der Sedierungstiefe gewählt [3,17].

Die übergeordneten Ziele einer jeden Gabe von Sedativa bei kritisch Kranken bestehen darin sowohl Stress, Angst und Agitation als auch deren negative Folgen abzumildern, notwendige invasive Diagnostik und Therapien zu ermöglichen und dabei das größtmögliche Maß an Sicherheit und Komfort der Personen zu gewährleisten [5]. Seit den 1990er Jahren erwuchs das Bewusstsein, dass die Sedierungspraxis dabei den Behandlungserfolg intensiv- und beatmungspflichtiger Personen auf vielen Ebenen beeinflusst. Man wandte sich zunehmend von der tiefen, kontinuierlich-intravenösen Sedierung ab und es entstand das moderne Konzept der symptomorientierten, bedarfsgerechten Sedierung, die auf möglichst wache und kooperative Patient:innen abzielt. Vor diesem Hintergrund lässt sich das Sedierungsziel des hier vorgestellten Kollektivs mit einer medianen Ziel-RASS von -3 in Frage stellen. Es existieren jedoch aktuell keine klaren Vorgaben für einen Richtwert der erforderlichen Sedierungstiefe und -Dauer für Personen direkt nach Herzoperationen, weswegen dies sicher auch diesem besonderen Umstand geschuldet ist [17]. Die Sedierungsindikation in dieser Gruppe von Patient:innen begründet sich meist multifaktoriell (z.B. durch den Gebrauch von Vasoaktiva und hohen Volumenumsätzen [Schockzustände], die teilweise deutlich eingeschränkter pulmonaler Funktion, notwendiger Stressabschirmung zur Reduktion des Sauerstoffverbrauchs) und beschränkt sich auf die kurze Phase bis zur Stabilisierung der kardiopulmonalen Funktion. Eine Indikation für die häufig sehr tiefe Sedierung mit Induktion einer Allgemeinanästhesie (RASS -5/-4) besteht jedoch nicht. So stellt die Wahl einer RASS -3 als Sedierungsziel einen Kompromiss dar, der den Anforderungen nach herzchirurgischen Eingriffen und dem Ziel der möglichst flachen Sedierung gerecht wird.

Ebenfalls häufig in der Fachliteratur diskutiert wird das Intervall, in welchem der vorherrschende Sedierungsgrad überprüft werden sollte. Die gültige deutsche S3-Leitlinie

empfiehlt, dass „Sedierungsziel und Sedierungsgrad [...] mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden“ [17] sollten. Obwohl z.B. mit der RASS einfach und schnell ermittelt, entspricht eine stündliche oder engmaschigere Erhebung der Sedierungstiefe wie im Rahmen dieser Studie keiner alltäglichen Routine, die ohne weiteres auf Intensivstationen außerhalb von Forschungsprojekten zu realisieren wäre. Aber nur dadurch bietet sich eine Möglichkeit die teilweise schnellen Wechsel zwischen Sedierung und Agitation gerade zu Beginn einer sedierenden Therapie oder bei geringen Sedierungslevels abzubilden und auf diese zu reagieren, was Inhalt dieser Pilotstudie sein sollte [64]. Dafür folgten die im Prüfplan für beide Behandlungsgruppen gleichförmig festgelegten Messintervalle den klinischen Erfahrungswerten im Umgang mit den Prüfsubstanzen. Dieses artifizielle Szenario mit engmaschiger Messung und Einstellung der Sedierungstiefe durch Studienpersonal kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag oder den Vergleich mit anderen Studien beziehungsweise Kontrollgruppen, in denen zum Beispiel mit der Standardtherapie verglichen wird, weiter erschweren [21,123]. Um die Güte einer Sedierungssteuerung durch unterschiedliche Wirkstoffe zu beschreiben, wurden in der Vergangenheit verschiedenste Variablen genutzt (z.B. Surrogatparameter wie die Adaption ans Beatmungsgerät, das Auftreten von Agitationen, Anzahl von Bolusgaben beziehungsweise Laufratenänderungen, die subjektive Zufriedenheit des Personals der Intensivstation mit der erreichten Sedierung [52–54]; das mediane Sedierungslevel [54–59] oder der Zeitanteil im gewünschten Sedierungslevel [30,37,55,57,107,124–131]). Den zuvor genannten Parametern in der Bewertung der Sedierungssteuerung überlegen ist die Steuerbarkeit der Sedierung, welche als prozentualer Anteil der Messpunkte im Sedierungszielbereich bereits in der Literatur beschrieben ist [60–63]. Sie setzt voraus, dass die Sedierungstiefe regelmäßig und vor allem bei relevanten Änderungen erhoben wird. Unter diesen Voraussetzungen ist sie in der Lage die Dynamik des Sedierungsverlaufs robust abzubilden. Im Gegensatz zu den Zeitanteilen im gewünschten Sedierungsbereich benötigt man für die Steuerbarkeit der Sedierung keine Mutmaßungen für Zeitintervalle zwischen verschiedenen Messungen (z.B. lineare Interpolation) [107]. Die Steuerbarkeit der Sedierung erzielte für das Gesamtkollektiv im Median 50 % und 53 % beziehungsweise 44 % für die Lormetazepam- und die Midazolamgruppe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Lormetazepam tendenziell die hohen Anforderungen an die Sedierungssteuerung in dem geschilderten Kontext besser erfüllt als Midazolam. Dass dieser Unterschied in der Hypothesenprüfung statistisch nicht signifikant ausfiel, könnte zum einen in der geringen

Tabelle 8: Exemplarische Angaben der Sedierungsqualität aus der Fachliteratur

Medikament	Anteil der Zeit im Ziel-RASS		Anteil der Messpunkte im Ziel-	
	ITS	KCH	ITS	KCH
Midazolam	44 – 93 % *	28 – 81 % §	78 % [61]	53 % [62]
Lorazepam	52 – 67 % +	n.z.	n.z.	n.z.
Propofol	60 – 91 % °	45 – 91 % §	84 % [61]	59 % [62]
Dexmedetomidin	60 – 80 % ¥	n.z.	57 % [60]	75 % [63]
Standardtherapie	63 % [130]	n.z.	52% [60]	n.z.

Tabelle 8 stellt Angaben zur Sedierungsqualität aus der Fachliteratur nach untersuchter Gruppe von Testpersonen (ITS: gemischt intensivstationäre Kollektive; KCH: postoperative kardiochirurgische Kollektive) und für die gängigsten Sedativa exemplarisch dar. Hinter „Standardtherapie“ verbergen sich Testpersonen, die als Kontrollgruppe im Gegensatz zur Interventionsgruppe die sonst übliche Sedierung (meist Propofol oder Midazolam, aber auch weitere Medikamentenmischungen) erhalten hatten. Quellenangaben, sofern nicht direkt in der Tabelle erscheinend: * [107,114,125,126,129]; + [37,131]; ° [57,114,125,126,129]; ¥ [37,57,107,114,130,131]; § [124,127,128,132]; (Abkürzungen: n.z. = nicht zutreffend)

Stichprobengröße (N = 38) begründet liegen. Zum anderen muss in Betracht gezogen werden, dass sich wesentliche pharmakokinetische Unterschiede der Prüfsubstanzen erst mit längerer Applikationsdauer distinkter ausgeprägt hätten. So hatten die Testpersonen beider Prüfgruppen im Median nur 4,2 Stunden eines der Prüfpräparate erhalten. In jüngeren Untersuchungen zur Sedierung nach Herzoperationen stellt die Applikation von Sedativa für Zeiträume unter 6 Stunden jedoch keine Seltenheit dar und entspricht damit den modernen Konzepten eines beschleunigten intensivmedizinischen Behandlungsablaufs nach Kardiochirurgie im Sinne des ERAS-Prinzips [16,58,79,132–134]. Verglichen mit Angaben aus der Fachliteratur zur Sedierungsqualität von Midazolam und weiteren gängigen Sedativa liegen die Ergebnisse der Steuerbarkeit der Sedierung dieser Analyse eher in niedrigen Bereichen (vgl. Tabelle 8). Einen Grund hierfür birgt wahrscheinlich die vorgegebene Definition des angestrebten Sedierungszielbereichs. In der vorliegenden Untersuchung wurde für den Zielbereich bewusst eine enge Spanne gewählt (Ist-RASS erreicht die Ziel-RASS oder überschreitet diese maximal um einen Punkt). Auf diese Weise sollten das Sedierungsprofil der Prüfsubstanzen und insbesondere die potenziell gefährlichere Übersedierung in darauf aufbauenden Berechnungen exakt abgebildet werden. Der Versuch die verschiedenen, in der Literatur gewählten Zielvorgaben, zu vergleichen, macht eine Übertragung von Angaben anderer Sedierungs- und Agitationsskalen (Ramsay-Skala/

vereinfachte Ramsay-Skala, MAAS, Riker-Skala) auf die feingliedrigere RASS notwendig. Dies ist nur mit Einschränkungen möglich und sollte mit Vorbehalt betrachtet werden. Dennoch offenbart sich, dass keine der Tabelle 8 zugrundeliegenden Arbeiten einen ähnlich engen Sedierungszielbereich nutzte. So resultierten hohe Ergebnisse für die Sedierungsqualität vor allem aus älteren Studien mit besonders weitem Zielbereich [127,128] und tiefer Sedierung [125,126]. Grounds et al. berichteten beispielsweise 1987 unter kardiochirurgischen Patient:innen prozentuale Zeitanteile im akzeptablen Sedierungsniveau (Ramsay-Skala 2 bis 5 [entspricht etwa RASS 0 bis -3/-4]) für Propofol bei 91 % und für Midazolam 81 %. Beschränkten sich die Autor:innen in ihren Berechnungen auf das eigentlich angestrebte Sedierungslevel (Ramsay-Skala 3 [entspricht etwa RASS -1/-2]), reduzierten sich ihre Ergebnisse für Propofol auf 45 % und für Midazolam auf 28 % [128]. In zwei Veröffentlichungen einer spanischen Arbeitsgruppe um die Autor:innen Sanchez-Izquierdo-Riera und Sandiumenge Camps erhielten beatmete, intensivpflichtige Testpersonen nach Traumaereignis Midazolam oder Propofol zur Sedierung, um Grad 3 bis 4 auf einer vereinfachten Ramsay-Skala beziehungsweise Grad 5 bis 6 auf der originären Ramsay-Skala zu erzielen (etwa entsprechend einer RASS -2/-3 bis -5). Dadurch ergaben sich prozentuale Anteile im gewünschten Sedierungsbereichs an der Sedierungszeit von 87 beziehungsweise 91 % für Propofol und 85 beziehungsweise 93 % für Midazolam [125,126]. Die Erfassung tiefster Sedierungsniveaus entzieht sich jedoch der alleinigen Messung mittels klinisch erhobener Skalen. Unterschreitet das Sedierungslevel eine bestimmte Grenze, kann der Effekt einer zusätzlichen Dosiserhöhung oder das Ausmaß einer im Verlauf der Therapie auftretenden Übersedierung (z.B. durch Wirkstoffakkumulation) erst unter Zuhilfenahme apparativer Messverfahren (z.B. Burst Suppression im Elektroenzephalogramm) ermittelt werden. Weiterhin lässt sich anhand von Tabelle 8 feststellen, dass, sofern Propofol oder Midazolam zur Verwendung kamen, in herzchirurgischen Kollektiven eher niedrigere Werte für die Sedierungsqualität erzielt wurden als unter gemischt intensivstationären Personengruppen. Für Dexmedetomidin demonstrierten Shehabi und Kolleg:innen interessanterweise einen entgegengesetzten Zusammenhang. 2009 stellten sie in einer Arbeit zur Sedierung von 299 Personen nach Herzoperationen für Dexmedetomidin einen Anteil des Sedierungslevels im Zielbereich von 75% dar, wohingegen die Ergebnisse ihrer großen, multizentrischen SPICE-III Studie an nahezu 4000 intensivpflichtigen Individuen verschiedenster Behandlungsanlässe bei vergleichbaren Zielvorgaben Werte von 57% für Dexmedetomidin und 52% für die

Standardtherapie (vorwiegend Midazolam und/oder Propofol) ergaben [60,63]. Abgesehen von einer unterschiedlichen Methodik wichen die untersuchten Kollektive hierbei nicht nur aufgrund ihres intensivmedizinischen Aufnahmearbeitens voneinander ab. In ersterer Untersuchung waren die Studienteilnehmenden im Durchschnitt 10 Jahre älter als im SPICE-III Projekt (Altersmedian: ~ 71 Jahre versus ~ 61 Jahre). Gerade wenn die Indikation zur tiefen Sedierung oder ein erhöhter Sedierungsbedarf vorliegt (z.B. unter jüngeren Menschen), kann die Therapie mit Benzodiazepinen oder Propofol von Vorteil gegenüber Dexmedetomidin (Limitierung der Sedierungstiefe, Erfordernis zusätzlicher Sedativa) sein [60,106,130,135]. 2010 analysierten Pandharipande et al. den Sedierungseffekt von Dexmedetomidin und Lorazepam im Vergleich unter Personen mit und ohne Sepsis. Beide Sedativa erschienen in Abwesenheit einer Sepsis und gemessen am prozentualen Anteil der Tage im Sedierungsziel ebenbürtig (Dexmedetomidin 67 % und Lorazepam 60 %). Bei Vorhandensein einer Sepsis unterlag jedoch das Benzodiazepin (52 %) dem Kompetitor (67 %) statistisch signifikant [131]. Analog zum Delir legen diese Zusammenhänge nahe, dass patienteneigene Faktoren und erkrankungsbezogene Einflüsse die Suszeptibilität für Sedativa und damit die Sedierungssteuerung modifizieren. Die Beispiele verdeutlichen, dass Angaben zur Qualität einer Sedierungssteuerung schwerlich vergleichbar sind und immer mit Rücksicht auf den vorherrschenden klinischen Kontext, personenspezifische Charakteristika, die betrachtete Altersgruppe und den zugrunde gelegten Anforderungen an den gewünschten Sedierungseffekt betrachtet und bewertet werden müssen [21].

Erst kürzlich beschrieben Shehabi und Kolleg:innen den Sedierungs- und Agitationsindex (SI und AI) als weitere Maßzahlen zur Charakterisierung der Sedierungsqualität. Durch sie gelingt es, die Intensität von Sedierung und Agitation im zeitlichen Verlauf zu quantifizieren und damit ihr Ausmaß in Beziehung zu anderen Behandlungsergebnissen zu setzen [64,65]. Mithilfe des SI konnten die Autor:innen darstellen, dass das Risiko einer Person verzögert extubiert zu werden, ein Delir zu entwickeln oder innerhalb von 180 Tagen zu versterben umso höher ausfiel, je tiefer die Sedierung während der ersten 48 Stunden nach ihrer Initiierung war. Ein höherer AI war mit einem gesteigerten Delirrisiko vergesellschaftet [64]. Bei vergleichbarer Sedierungsdauer bewegte sich die Sedierungstiefe entsprechend der Definition nach Shehabi et al. im betrachteten postkardiochirurgischen Kollektiv in Bereichen einer moderaten bis tiefen Sedierung [64]. Personen der Midazolamgruppe zeigten einen nicht signifikanten Trend zu höheren Sedierungsintensitäten als diejenigen der Lormetazepamgruppe. Relevante Agitationen gemessen am AI traten weder unter

Lormetazepam- noch unter Midazolambehandlung auf. Natürlich muss berücksichtigt werden, dass die Grundvoraussetzung der Berechnung von SI und AI, nämlich eine Ziel-RASS von 0 oder -1, innerhalb der hier untersuchten Personengruppe häufig nicht gegeben war.

Um der abweichenden Zielvorgabe Rechnung zu tragen, erfolgte in Anlehnung an Sedierungs- und Agitationsindex die Kalkulation zweier Abweichungsindizes, Übersedierungsindex (ÜI) und positiver Abweichungsindex (pAI), um mit ihrer Hilfe die Abweichung der Ist-RASS von der Ziel-RASS besser beschreiben zu können. Tatsächlich befanden sich die Personen der Midazolamgruppe in stärkerer und längerer Übersedierung und wiesen geringere und kürzere positive Abweichungen von der Ziel-RASS als in der Lormetazepamgruppe auf. Diese Unterschiede erreichten statistische Signifikanz. Mit der Verwendung des ÜI beziehungsweise des pAI kann also der Vergleich verschiedener Sedativa hinsichtlich ihres Potentials eine solche zielgerichtete Sedierung zu erreichen gelingen, auch wenn die Indikation zur tieferen Sedierung (RASS < -1) besteht.

Ein weiterer Kritikpunkt aus Übersichtsarbeiten zum Thema Sedierungssteuerung betraf den häufigen Gebrauch zusätzlicher, unverblindeter Sedativa innerhalb von Studien. Neben einer verringerten Separation zwischen den Prüfgruppen, können durch sie ebenso die Effekte auf die zu untersuchenden Prüfgrößen beeinflusst sein [5,21,57,60,107,114,130]. Unumstritten wäre es wünschenswert, dass einzig die Prüfsubstanzen zur Sedierungssteuerung benutzt werden würden. Dennoch kann es einen wichtigen Kompromiss zugunsten der Durchführbarkeit von Studien bedeuten, auch weitere Medikamente zum Beispiel als Notfallmedikation zuzulassen, zumal eine Kombination von Wirkstoffen mit sedierender Wirkung eher der klinischen Routine entspricht als eine Monotherapie [21,136]. In der LoveMi-Studie waren diverse Kosedativa (α 2-Agonisten, Propofol, Benzodiazepine, Antipsychotika, Opioide, schlafanstoßende Medikamente) zugelassen. Zwischen den Prüfgruppen bestanden in keinem der untersuchten Studienabschnitte statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verwendung sedativer Begleitmedikation.

Die am häufigsten in der Interventionsphase genutzte Wirkstoffe waren Opioide, Propofol und Clonidin. Propofol wurde ausschließlich vor Beginn der Prüfmedikation, intraoperativ und zum Transfer auf die Intensivstation, benutzt. Die kurze Wirkdauer von Propofol macht seinen Einfluss auf die Sedierungssteuerung unwahrscheinlich. Hätte doch ein Effekt bestanden, wäre er in beiden Prüfgruppen vergleichbar ausgefallen, da nahezu alle

Testpersonen Propofol erhielten. Der Prüfplan erlaubte die Gabe von Clonidin jederzeit. Obwohl ein sedierender Effekt denkbar ist, stand entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Therapie vegetativer Stresssymptome (z.B. Hypertonie, Tachykardie) und nicht die sedierende Komponente für den Einsatz von Clonidin im Vordergrund. Alle Testpersonen wurden postoperativ mit Opioiden behandelt. Jede Opioidgabe (intraoperativ und auf Intensivstation) an Tagen mit Studienintervention floss in die Auswertung mit ein. Der Opioidverbrauch der Lormetazepamgruppe in der Interventionsphase fiel, gemessen an der Summe der verabreichten Morphinäquivalente, höher aus als in der Midazolamgruppe, ohne dass statistische Signifikanz erreicht wurde. Es ist prinzipiell denkbar, dass sich die Prüfpräparate unterschiedlich auf Faktoren der Schmerzwahrnehmung oder Analgesie auswirken, was möglicherweise durch eine unterschiedliche Affinität der Prüfsubstanzen zu den verschiedenen α -Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors, die sowohl proalgische als auch koanalgetische Wirkungen vermitteln können, begründet ist [81]. Die Betrachtung der im Rahmen der Studie durchgeführten Evaluation von Schmerzen mit verschiedenen validierten Messinstrumenten hätte den Rahmen dieser Promotionsarbeit jedoch überschritten. Abgesehen von den Prüfmedikamenten hatte nur eine Testperson der Midazolamgruppe ein zusätzliches Benzodiazepin in der Interventionsphase (Midazolam zur Prämedikation vor Operation) erhalten. Seine Auswirkung auf die postoperative Sedierungssteuerung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit zu vernachlässigen. Ansonsten kamen keine weiteren Substanzen mit sedierendem Wirkprofil an Tagen mit Prüfmedikation zur Verwendung.

In der sich anschließenden fünftägigen Beobachtungsphase zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anwendung der betrachteten Medikamentengruppen oder Einzelwirkstoffen. Fünf Studienpatient:innen wurden nach Beendigung der Studienmedikation mit Propofol behandelt. Alle Propofolgaben erfolgten aus Indikationen im Rahmen des erwartbaren Verlaufs nach Herzoperation beziehungsweise seiner Komplikationen (Lormetazepam: eine Person mit fortgesetztem Sedierungsbedarf bei generalisierten Krampfanfällen in der Aufwachphase, zwei Personen mit Vollnarkosen zur Rethorakotomien, eine Person mit Kurzzeitsedierung zur Anlage eines zentralvenösen Katheters; Midazolam: eine Person mit Vollnarkose zur Rethorakotomie). Obwohl Propofol in der Beobachtungsphase unterschiedlich häufig verwendet wurde, erscheint ein Zusammenhang mit der Studienintervention unwahrscheinlich. Der Einsatz von Opioiden und schlafanstoßenden Medikamenten in der Beobachtungsphase stellte sich

ebenso vergleichbar dar. Unterschiede in der Wahl der im Einzelfall angewendeten Wirkstoffe gehen auf stationseigene Standards beziehungsweise auf Erfahrungen und Präferenzen in der Verordnungspraxis zurück. Für die Verwendung von α 2-Rezeptor-Agonisten, Antipsychotika, Benzodiazepinen und schlafanstoßenden Medikamenten besteht eine enge Verknüpfung mit dem Auftreten von Delirien. Alle Vertreter der genannten Wirkstoffklassen zählen zu den pharmakologischen Therapieoptionen, die benutzt werden, um Symptome des Delirs (z.B. Agitation, psychotische Symptome, Angst, Schlafstörungen) zu lindern. Rund zwei Drittel der Studienteilnehmenden waren vom Delir betroffen. α 2-Rezeptor-Agonisten kamen unter rund 70 % der Testpersonen während der Beobachtungsphase, vergleichbar in beiden Studienarmen, zur Verwendung. Clonidin ist in der Lage vegetative Stresssymptome (z.B. Hypertonie, Tachykardie) zu bekämpfen, vermag aber auch leichte Agitationen und Unruhezustände zu lindern und diente deshalb unter anderem der Therapie milder oder subsyndromaler Delirien. Es wurde in etwa gleich häufig in den Behandlungsgruppen verabreicht. Auffällig ist, dass verglichen mit der Midazolamgruppe doppelt so viele Patient:innen der Lormetazepamgruppe Dexmedetomidin benötigten. Es kam immer dann zum Einsatz, wenn schwere Delirien mit prominenter hyperaktiver Komponente auftraten. Diese Patient:innen erhielten dann zwei bis fünf zusätzlichen Pharmaka aus oben genannten Wirkstoffklassen gegen die im Verlauf ihrer ausgeprägten Delirien auftretende Symptome (Lormetazepamgruppe: 3 – 6 verschiedene Wirkstoffe; Midazolamgruppe: 3 – 4 verschiedene Wirkstoffe). In der Lormetazepamgruppe konzentrierten sich zum Beispiel die Benzodiazepingaben in der Beobachtungsphase im Wesentlichen auf die Studienteilnehmenden die zuvor auch Dexmedetomidin erhalten hatten. In diesen drei Fällen wurde zusätzlich mindestens ein Benzodiazepin, ein oder mehrere Antipsychotika und Melatonin verwendet, was einen Indikator für die Schwere der Symptomatik darstellen könnte. Die einzigen zwei Fälle mit Diazepam-Therapieversuch entstammten ebenfalls diesem Personenkreis, wobei sich der begründende Verdacht auf einen riskanten oder missbräuchlichen Alkoholkonsum weder anamnestisch noch paraklinisch erhärten ließ. In der Midazolamgruppe wurden zwar ebenfalls vier (21,1 %) der Testpersonen mit Benzodiazepinen behandelt, aber keine von ihnen wies eine Komedikation mit Dexmedetomidin oder anderen Benzodiazepinen auf. Der Gebrauch von Antipsychotika in der Lormetazepamgruppe übertraf ebenfalls denjenigen in der Midazolamgruppe. Personen nach Lormetazepambehandlung bedurften doppelt so häufig Haloperidol, Melperon oder Pipamperon im Vergleich zur Midazolamgruppe.

Während Haloperidol zur Therapie akuter psychomotorischer Erregungszustände oder akuter psychotischer Syndrome im Rahmen stärkerer Delirien verwendet wurde, kamen Melperon oder Pipamperon eher bei mildereren Formen oder Vorläufern des Delirs (z.B. Dysregulation des Schlaf-Wach-Rhythmus mit Schlafstörungen, psychomotorischer Unruhe, Verwirrtheit) zum Einsatz. Nur eine Person, die der Midazolamgruppe angehörte, wurde mit Quetiapin im Rahmen eines Delirs therapiert. Insgesamt deuten die Analysen der Komedikation darauf hin, dass in der Lormetazepamgruppe mehr therapiebedürftige Fälle mit teils schwereren Verläufen eines Delirs vorlagen. C. H. Brown berichtete in einem Review zum Delir auf kardiochirurgischen Intensivstationen, dass ebendort Delirraten zwischen 3 % und 70 % beobachtet wurden und bei strikter methodischer Herangehensweise Inzidenzen zwischen 26 % und 52 % erwartet werden müssen [137]. Das große Risiko intensivpflichtiger, kardiochirurgischer Patient:innen für die Entstehung eines Delirs begründet sich in der hohen Wahrscheinlichkeit der Akkumulation diverser prädisponierender (u.a. fortgeschrittenes Alter mit Folgeerscheinungen, zerebrovaskuläre Erkrankung, vorbestehende kognitive oder funktionelle Einschränkungen und Gebrechlichkeit, Komorbiditätsausmaß, Erkrankungsschwere) und präzipitierender Risikofaktoren (u.a. Multipharmazie; Beeinträchtigungen der Homöostase von Elektrolyten und Säure-Basen-Haushalt, Störungen im Glucose- und Proteinstoffwechsel, Nierenfunktionsstörungen, Vorhandensein von Zu- und Ableitungen oder mechanischer Fixierungen, Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses [Herz-Lungen-Maschine]; Komplexität des chirurgischen Eingriffs; Größe des operativen Traumas; Hypotonie; Hypoxie; transfusionspflichtige Anämie; Notwendigkeit einer postoperativen Sedierung mit eventueller Übersedierung) aus dem operativen und intensivstationären Verlauf [39,44,137–140]. Die genannten Einflussfaktoren können über Störungen der Blut-Hirn-Schranke, systemische Entzündungsreaktionen, zerebrale Hypoperfusion und Dysregulationen von Neurotransmittern insbesondere mit cholinergem Defizit zur Entstehung eines postoperativen Delirs beitragen, wobei seine genaue Ätiopathogenese bislang noch nicht vollends aufgeklärt wurde [44,137]. Das Delir muss aber immer als Hirnschädigung mit konsekutiver Funktionseinschränkung verstanden werden, wobei sich die Vulnerabilität des Gehirns mit eventuell bereits eingeschränkter kognitiver Reserve und das notwendige Ausmaß auslösender Insulte scheinbar antiproportional verhalten [44,137]. So verkraften jüngere Menschen mit geringem Risikopotential möglicherweise mehr oder stärkere schädigende Einflüsse. Eine beginnende delirante Symptomatik muss bei ihnen aber immer

als Warnhinweis für eine besonders bedrohliche Situation wahrgenommen werden. Ältere Personen hingegen bedürfen unter Umständen nur milder exogener Einflüsse, um ein Delir zu entwickeln [137]. Dies veranschaulicht die Bedeutung der Optimierung potenziell modifizierbarer Einflussfaktoren des Delirs besonders in gefährdeten Populationen, zu denen demnach auch postoperativ sedierte Personen nach Herzoperation zählen.

Die Delirinzidenz für die gesamte kardiochirurgische Kohorte dieser Studie fiel mit 78,9% (30 von 38 Personen) für die gesamte Studiendauer und 63,2% (24 von 38 Personen) in der Beobachtungsphase hoch aus und lag über den gängigen Angaben in der Literatur. In beiden Behandlungsgruppen betraf das Delir dabei exakt gleich viele Personen. Delirien nach Lormetazepambehandlung hielten verglichen mit der Midazolamgruppe in etwa einen Tag länger an, ohne dass darin ein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Der Anteil der delir- und komafreien Zeit war dabei in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Verlauf der Studie fanden für alle Testpersonen Delirerhebungen, wann immer möglich, dreimal täglich anhand validierter Messinstrumente (Intensivstation: CAM-ICU und ICDSC; Normalstation: Nu-DESC) bis zum fünften Tag nach Beendigung der Studienmedikation und zuletzt zur Abschlussvisite durch speziell geschultes Studienpersonal statt. Unter Umständen gelang es durch die häufigen Messungen den fluktuierenden Charakter des Delirs abzubilden und Fälle zu diagnostizieren, die ansonsten unentdeckt geblieben wären. Der häufigere hypoaktive Subtyp kann zum Beispiel durch das Fehlen offensichtlicher Merkmale übersehen oder missinterpretiert werden [137,140,141]. Die Verwendung zweier Benzodiazepine zur Sedierungssteuerung trug möglicherweise ebenfalls dazu bei, dass vergleichsweise viele Fälle mit Delir in der vorliegenden Studie detektiert wurden. Benzodiazepinen wird langläufig eine positive Assoziation zum Delir zugeschrieben. Tatsächlich existieren Publikationen, die diesen Zusammenhang direkt und zum Teil mit Dosis-Wirkungs-Beziehung beschreiben [36,40,112,142–146]. Meist fehlen innerhalb dieser Arbeiten jedoch klare Angabe zur Bemessung der Sedierungstiefe. So erscheint es plausibel, dass hohe Benzodiazepindosierungen über eine zu tiefe beziehungsweise exzessive Sedierung Delirien begünstigen wie an anderer Stelle dargelegt [31,64]. Weiterhin belegen teilweise dieselben Arbeiten den gleichen Zusammenhang für eine Reihe weiterer gebräuchlicher Analgosedativa (Propofol, Fentanyl, Morphin etc.). Das Sedierungslevel beeinflusst außerdem zusätzlich die Diagnosestellung des Delirs mithilfe der CAM-ICU oder der ICDSC. So konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines positiven Delir-Testergebnisses allein beim Vorliegen einer RASS von -2 signifikant höher ausfiel als bei

RASS 0 oder -1 [3,147]. Andere Studien beziehen sich zudem eher auf Benzodiazepingaben, die nicht im Rahmen einer Sedierung von beatmeten, intensivpflichtigen Personen, sondern in Form einer Dauermedikation oder präklinischen Akuttherapie, von stationären Patient:innen vor Aufnahme auf die Intensivstation oder unter nicht beatmeten Individuen auf chirurgischen Intensivstationen vorgenommen wurden. An dieser Stelle könnte man infrage stellen, ob die Therapie mit Benzodiazepinen nicht bereits aufgrund einer beginnenden deliranten Symptomatik (z.B. bei Angst und Agitation) oder vorbestehenden Prädisposition geschah [38,140,148]. Es existieren auf der anderen Seite ebenso RCTs und Metaanalysen, die eine negative oder neutrale Assoziation zwischen Benzodiazepinen und der Manifestation eines Delirs bezeugen [13,35,80,147,149–153]. In ihrem Artikel zu prädisponierenden Faktoren für Koma und Delir beschrieben Y. Skrobik et al. zum Beispiel, dass das Vorliegen eines Komats in Relation zur Exposition mit Fentanyl und Midazolam stand. Das Auftreten eines Delirs zeigte in dieser Untersuchung jedoch keine Assoziation zur Midazolamapplikation, dafür aber zum Entzündungsstatus gemessen am Interleukin 6 im Blut [80].

Hinsichtlich beatmungsassoziierter Unterschiede in der Verwendung der Prüfsubstanzen fällt auf, dass rund 16 % der Testpersonen der Midazolamgruppe eine Entwöhnung von der mechanischen Beatmung benötigten, wohingegen kein Mitglied der Lormetazepamgruppe in die Notwendigkeit kam. Dieser Befund verfehlte knapp die statistische Signifikanz. Zu einem Versagen von der Beatmungsentwöhnung kam es unterdessen nicht. Weder die Beatmungsdauer (invasive und nicht-invasive Beatmung) innerhalb der Interventions- und Beobachtungsphase noch bis zum 90. Tag nach Studieneinschluss zeigten signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom verwendeten Prüfpräparat. Ebenso wenig prägte sich ein relevanter Vorteil für eines der Benzodiazepine bezogen auf die Behandlungsdauer im Krankenhaus oder auf der Intensivstation aus. Sowohl die Beatmungs- als auch die Behandlungsdauern unterliegen multiplen Einflussfaktoren, sodass aufgrund der Kürze der Applikation der Studienmedikation ein wesentlicher Effekt durch sie zweifelhaft erscheint. Beide Prüfgruppen entsprachen sich in etwa im Ausmaß vorliegender Organdysfunktionen beziehungsweise ihrer Morbidität gemessen am mittleren und maximalen SOFA-Wert, was einen unterschiedlichen Einfluss bestimmter Organfunktionseinschränkungen unwahrscheinlich macht. Im betrachteten Kollektiv betrug die Mortalität bis zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung 0 %.

Stärken der vorliegenden Untersuchung liegen in ihrem prospektiven Charakter und dem Studiendesign. Innerhalb der Patient:innen nach Herzoperationen herrscht ein relativ uniformes Vorerkrankungs- und Risikoprofil und die perioperativen Abläufe sind hoch standardisiert gestaltet. Die Homogenität der Kohorte könnte möglicherweise dazu beigetragen haben, die Anzahl möglicher Störfaktoren mit denkbarer Auswirkung auf die Sedierungssteuerung zu reduzieren. Durch den frühen postoperativen Beginn der Studienintervention wurden weitere Einflüsse anderer intensivstationärer Sedierungsregime ausgeschlossen. Die Evaluation der Sedierungstiefe und des Auftretens von Delirien erfolgten eingebettet in ein strenges Studienprotokoll anhand anerkannter Messinstrumente (RASS, CAM-ICU, ICDSC, Nu-DESC) und in Kongruenz zu nationalen und internationalen Leitlinien. Ein einzigartiger Therapiealgorithmus, der darauf abzielte, ein individuell festgelegtes Sedierungsziel zu erreichen, bestimmte die Dosierung der Studienmedikation durch die Studienärztinnen und Studienärzte. Das speziell geschulte Studienpersonal ermittelte für jede Testperson während der Studienintervention die vorliegende Ist-RASS engmaschig in klinisch relevanten Intervallen, um ihre Abweichung von der geforderten Ziel-RASS zu bestimmen und anhand dessen die Gabe der Prüfmedikamente zu adaptieren. Durch Nutzung etablierter (Steuerbarkeit der Sedierung, Sedierungsindex und Agitationsindex) und neu entwickelte Parameter (Übersedierungsindex und positiver Abweichungsindex) gelang es die Sedierungssteuerung in den beiden Untersuchungsgruppen genau zu beschreiben, miteinander zu vergleichen und wichtige Unterschiede für ihren klinischen Einsatz herauszustellen. Zudem konnte gezeigt werden, dass während der Prüfpräparatgabe, abgesehen von Clonidin und Opioiden, keine weiteren Substanzen mit sedierendem Wirkungsprofil die Sedierungssteuerung durch die Prüfmedikamente beeinflusst haben.

Eine wesentliche Limitation dieser Subgruppenanalyse liegt in ihrer kleinen Stichprobe (N = 38) aus Personen einer relativ spezifischen Kohorte. Daraus resultieren eine reduzierte Trennschärfe der angewendeten statistischen Tests und eine eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf andere intensivstationäre Kollektive. Die dargestellten Analysen sind also als rein explorativ und nicht-konfirmatorisch zu betrachten, könnten aber als Grundlage zur Erstellung von Arbeitshypothesen für anschließende Forschungsprojekte mit größerem Stichprobenumfang dienen. In Abwesenheit offizieller Vorgaben und definiert durch die behandelnden Intensivmediziner:innen lag die zu erreichende Ziel-RASS im Median bei -3 (moderate bis tiefe Sedierung). Da für das Gros

beatmeter intensivmedizinischer Patient:innen die Überlegenheit einer leichten Sedierung (RASS > -3) gezeigt wurde, lässt sich das hier angestrebte Sedierungsniveau kritisieren. Eine weitere Reduktion der Sedierungstiefe könnte Behandlungsergebnisse wie die Delirinzidenz und die Beatmungsdauer noch verbessern. Bei geringer Applikationsdauer der Prüfmedikamente muss erwogen werden, dass sich bestimmte Auswirkungen charakteristischer Unterschiede der Prüfsubstanzen aufgrund der Kürze der Einwirkzeit nicht in den Analysen der Sedierungssteuerung oder weiterer Behandlungsergebnisse gezeigt haben. Um die Studienergebnisse in Relation zur tatsächlichen Standardtherapie setzen zu können, ermangelt es dieser Untersuchung einer Vergleichsgruppe mit zum Beispiel Propofol, welches regelhaft zur Sedierung von Patient:innen nach Herzoperationen dient. Letztlich sollte man sich immer gewahr sein, dass streng reglementierte RCTs nach Arzneimittelgesetz mit hohem Aufwand von Zeit und Personal immer ein artifizielles Bild einer klinischen Situation zeichnen, welches gerade im intensivmedizinischen Kontext teilweise erheblich von alltäglichen Abläufen abweicht. Es ist also denkbar, dass außerhalb von Studien bestimmte Effekte anders ausfallen würden als hier dargestellt.

Dennoch lassen sich Rückschlüsse für den klinischen Alltag und insbesondere zukünftige wissenschaftliche Arbeiten mit dem Schwerpunkt Sedierungssteuerung ableiten.

Die Recherche in der Fachliteratur zeigt, dass weder das ideale Sedativum noch ein allgemeingültiges Sedierungskonzept existieren. Multiple personen- (u.a. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) und kontextbezogene Faktoren (u.a. Aufnahmeanlass, Sedierungsindikation, antizipierte Dauer der Sedierung, angestrebte Sedierungstiefe, potenzielle Organdysfunktionen) sowie substanzspezifische Eigenschaften spielen für die Auswahl geeigneter Wirkstoffe eine Rolle. Für den klinischen Gebrauch deutet sich an, dass Lormetazepam weniger stark und seltener zu Übersedierungen führt, wenn es verglichen mit Midazolam für die kurzzeitige, moderate bis tiefe Sedierung von Patient:innen nach Herzoperation verwendet wird. So könnte es für einen Personenkreis Relevanz erlangen, in dem sich die Verwendung von Propofol oder Dexmedetomidin verbietet.

Es bedarf weiterer, ausreichend großer, kontrollierter Forschungsprojekte, um näher zu beleuchten, welches Sedativum mit welchem Sedierungsziel in welchem Personenkollektiv die besten Behandlungsergebnisse erzielt. Bestenfalls sollten die Maßnahmen der leitliniengerechten optimalen Praxis des Managements von Delir, Analgesie und Sedierung in allen Untersuchungsgruppen inkorporiert sein. Dabei wäre es ideal, dass unterschiedliche Sedativa im Vergleich mit realistischen Kontrollgruppen und validierter Messgrößen

untersucht werden würden. Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Variablen (Steuerbarkeit der Sedierung, Sedierungs- und Agitationsindex, aber auch Übersedierungs- und positive Abweichungsindex) stellen dabei potente Hilfsmittel für den Vergleich der Sedierungsqualität unterschiedlicher Sedativa oder Sedierungskonzepte dar. Weiterhin wäre es denkbar im Rahmen von Forschungsprojekten zu untersuchen, ob eine Implementierung dieser Maßzahlen in ein PDMS helfen könnte, das Auftreten von inadäquater und zu tiefer Sedierung zu verhindern.

Diese Subgruppenanalyse von 38 intensivpflichtigen, beatmeten Patient:innen nach Herzoperation untersuchte die Effekte zweier Benzodiazepine, Lormetazepam und Midazolam, auf die Sedierungssteuerung und weitere Behandlungsergebnisse. Während sich sowohl die Steuerbarkeit der Sedierung als auch der Sedierungs- und Agitationsindex statistisch nicht signifikant in den Prüfgruppen unterschieden, konnte anhand neu entwickelter Abweichungsindizes gezeigt werden, dass in der Midazolamgruppe signifikant stärkere und längere Phasen von Übersedierung auftraten. Ob sich weitere klinische Unterschiede der Prüfmedikamente zum Beispiel in der Notwendigkeit einer Beatmungsentwöhnung, der Delirdauer und -Intensität bestätigen, müsste in umfangreicheren, kontrollierten klinischen Studien validiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhaus J, Paul SM, Miaskowski C. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med*. November 2010;38(11):2155–60.
2. Chahraoui K, Laurent A, Bioy A, Quenot JP. Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *J Crit Care*. 1. Juni 2015;30(3):599–605.
3. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU: *Crit Care Med*. September 2018;46(9):e825–73.
4. Garcia R, Salluh JIF, Andrade TR, Farah D, da Silva PSL, Bastos DF, Fonseca MCM. A systematic review and meta-analysis of propofol versus midazolam sedation in adult intensive care (ICU) patients. *J Crit Care*. 1. August 2021;64:91–9.
5. Gitti N, Renzi S, Marchesi M, Bertoni M, Lobo FA, Rasulo FA, Goffi A, Pozzi M, Piva S. Seeking the Light in Intensive Care Unit Sedation: The Optimal Sedation Strategy for Critically Ill Patients. *Front Med*. 24. Juni 2022;9:901343.
6. Anis AH, Wang X hua, Leon H, Hall R, Propofol Study Group. Economic evaluation of propofol for sedation of patients admitted to intensive care units. *Anesthesiology*. Januar 2002;96(1):196–201.
7. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, Robas-Gómez A, Cuenca-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med*. Januar 1997;25(1):33–40.

8. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest*. Februar 1993;103(2):557–64.
9. Deffland M, Spies C, Weiss B, Keller N, Jenny M, Kruppa J, Balzer F. Effects of pain, sedation and delirium monitoring on clinical and economic outcome: A retrospective study. *PLoS ONE*. 2. September 2020;15(9):e0234801.
10. Turunen H, Jakob SM, Ruokonen E, Kaukonen KM, Sarapohja T, Apajasalo M, Takala J. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. *Crit Care Lond Engl*. 19. Februar 2015;19(1):67.
11. Nassar AP, Zampieri FG, Ranzani OT, Park M. Protocolized sedation effect on post-ICU posttraumatic stress disorder prevalence: A systematic review and network meta-analysis. *J Crit Care*. 1. Dezember 2015;30(6):1278–82.
12. Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic Stress Disorder in Critical Illness Survivors: A Metaanalysis*. *Crit Care Med*. Mai 2015;43(5):1121–9.
13. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, Kress JP, Davidson JE, Spencer FA. Benzodiazepine Versus Nonbenzodiazepine-Based Sedation for Mechanically Ventilated, Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med*. September 2013;41(9):S30.
14. Singh A, Brenna CTA, Broad J, Kaustov L, Choi S. The Effects of Dexmedetomidine on Perioperative Neurocognitive Outcomes After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. Mai 2022;275(5):864.
15. Kopanczyk R, Lester J, Long MT, Kossbiel BJ, Hess AS, Rozycki A, Nunley DR, Habib A, Taylor A, Awad H, Bhatt AM. The Future of Cardiothoracic Surgical Critical Care Medicine as a Medical Science: A Call to Action. *Medicina (Mex)*. 27. Dezember 2022;59(1):47.

16. Oliver WC, Nuttall GA, Murari T, Bauer LK, Johnsrud KH, Hall Long KJ, Orszulak TA, Schaff HV, Hanson AC, Schroeder DR, Ereth MH, Abel MD. A prospective, randomized, double-blind trial of 3 regimens for sedation and analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Februar 2011;25(1):110–9.
17. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020) [Internet]. [Letzter Zugriff am 23. Juni 2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf
18. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, Perrault LP, Reddy VS, Arora RC, Roselli EE, Khojenezhad A, Gerdisch M, Levy JH, Lobdell K, Fletcher N, Kirsch M, Nelson G, Engelman RM, Gregory AJ, Boyle EM. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg*. 1. August 2019;154(8):755–66.
19. Hachenberg T, Pfeiffer B. Folge 15: Beatmung, Tracheotomie und prolongierte Intubation. In: Lawin P, Opderbecke HW, Schuster HP, Herausgeber. *Die Intensivmedizin in Deutschland: Geschichte und Entwicklung* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002 [Letzter Zugriff am 25. April 2023]. S. 144–55. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-59393-2_16
20. Stollings JL, Balas MC, Chanques G. Evolution of sedation management in the intensive care unit (ICU). *Intensive Care Med*. 2022;48(11):1625–8.
21. Shehabi Y, Bellomo R, Mehta S, Riker R, Takala J. Intensive care sedation: the past, present and the future. *Crit Care Lond Engl*. 13. Juni 2013;17(3):322.
22. Schaffrath E, Kuhlen R, Tonner PH. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. *Anaesthesist*. 1. November 2004;53(11):1111–32.
23. Pearson SD, Patel BK. Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. Februar 2020;26(1):47–52.

24. Schiemann A, Spies C. Analgesie, Sedierung und Delir in der Intensivmedizin. *Intensivmed Notfallmedizin*. 1. März 2011;48(2):135–58.
25. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. *Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med*. September 1995;23(9):1596–600.
26. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. August 1998;114(2):541–8.
27. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 18. Mai 2000;342(20):1471–7.
28. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 12. Januar 2008;371(9607):126–34.
29. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 6. Februar 2010;375(9713):475–80.
30. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L, Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Oktober 2012;186(8):724–31.
31. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Murray L, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L, Sedation Practice in Intensive Care Evaluation

- Study Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study*. *Crit Care Med.* August 2013;41(8):1983–91.
32. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, Krannich A, Kastrup M. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care.* 2015;19(1):197.
 33. Stephens RJ, Evans EM, Pajor MJ, Pappal RD, Egan HM, Wei M, Hayes H, Morris JA, Becker N, Roberts BW, Kollef MH, Mohr NM, Fuller BM. A dual-center cohort study on the association between early deep sedation and clinical outcomes in mechanically ventilated patients during the COVID-19 pandemic: The COVID-SED study. *Crit Care.* 15. Juni 2022;26(1):179.
 34. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 11. Juni 2003;289(22):2983–91.
 35. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JWW, Pun BT, Canonico AE, Light RW, Pandharipande P, Laskowitz DT. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med.* Januar 2007;35(1):112–7.
 36. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* Januar 2006;104(1):21–6.
 37. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 12. Dezember 2007;298(22):2644–53.

38. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KLB, Inouye SK. Characteristics Associated With Delirium in Older Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Arch Intern Med.* 13. August 2007;167(15):1629–34.
39. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin.* Oktober 2008;24(4):657–722, vii.
40. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KLB, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med.* Januar 2009;37(1):177–83.
41. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, Deem SA, Goldberg J, Hudson L, Heidegger CP, Weiss NS. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med.* September 2009;37(9):2527–34.
42. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium. *N Engl J Med.* 5. Juli 2012;367(1):30–9.
43. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* Februar 2012;40(2):502–9.
44. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet Lond Engl.* 8. März 2014;383(9920):911–22.
45. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 22. Juni 1974;2(5920):656–9.
46. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* Juli 1999;27(7):1325–9.
47. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M, Horst HM, Zarowitz BJ. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for

- use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* Juli 1999;27(7):1271–5.
48. de Lemos J, Tweeddale M, Chittock D. Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients. the Vancouver Interaction and Calmness Scale. Sedation Focus Group. *J Clin Epidemiol.* September 2000;53(9):908–19.
 49. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. November 2002;166(10):1338–44.
 50. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BRH, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med.* Januar 2013;41(1):263–306.
 51. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Anesthesiol Clin.* Dezember 2011;29(4):567–85.
 52. Roekaerts PM, Huygen FJ, de Lange S. Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* April 1993;7(2):142–7.
 53. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sánchez-Izquierdo JA, Jareño A, Moreno JA, Gonzalez E, Barrios M, Carpintero JL, Martín-Santos F, Otero B, Ginestal R. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* Juni 1996;24(6):932–9.
 54. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med.* Dezember 1997;23(12):1258–63.

55. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, Chanques G, Jaber S. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med.* Juni 2011;37(6):933–41.
56. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, Mishra A, Sharma S, Kumar R. Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. *J Clin Diagn Res JCDR.* September 2014;8(9):GC04-07.
57. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, Jackson JC, Hoskins AS, Pun BT, Orun OM, Raman R, Stollings JL, Kiehl AL, Duprey MS, Bui LN, O'Neal HR, Snyder A, Gropper MA, Guntupalli KK, Stashenko GJ, Patel MB, Brummel NE, Girard TD, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW, Pandharipande PP, MENDS2 Study Investigators. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. *N Engl J Med.* 15. April 2021;384(15):1424–36.
58. Karaman Y, Abud B, Tekgul ZT, Cakmak M, Yildiz M, Gonullu M. Effects of dexmedetomidine and propofol on sedation in patients after coronary artery bypass graft surgery in a fast-track recovery room setting. *J Anesth.* August 2015;29(4):522–8.
59. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Oktober 2003;17(5):576–84.
60. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Bin Kadiman S, McArthur CJ, Murray L, Reade MC, Seppelt IM, Takala J, Wise MP, Webb SA. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 27. Juni 2019;380(26):2506–17.
61. Zhou Y, Jin X, Kang Y, Liang G, Liu T, Deng N. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. *Crit Care Lond Engl.* 16. Juni 2014;18(3):R122.

62. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R, Byttebier G, Van Aken H. The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med.* 1990;16(5):312–6.
63. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology.* November 2009;111(5):1075–84.
64. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, Khoo TM, Alias A, Wong YL, Mukhopadhyay A, McArthur C, Seppelt I, Webb SA, Green M, Bailey MJ. Sedation Intensity in the First 48 Hours of Mechanical Ventilation and 180-Day Mortality: A Multinational Prospective Longitudinal Cohort Study*. *Crit Care Med.* Juni 2018;46(6):850–9.
65. Devlin JW, Pandharipande PP. Light Sedation Is the Goal: Making the Evidence Heavier*. *Crit Care Med.* Juni 2018;46(6):1003.
66. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16(Suppl 1):11S-16S.
67. Patel SB, Kress JP. Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. März 2012;185(5):486–97.
68. Weiss B, Hilfrich D, Vorderwülbecke G, Heinrich M, Grunow JJ, Paul N, Kruppa J, Neuner B, Drexler B, Balzer F, Spies CD. Outcomes in Critically Ill Patients Sedated with Intravenous Lormetazepam or Midazolam: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 10. September 2021;10(18):4091.
69. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis: 2014. 22. Auflage. Köln: Thomas Karow; 2013. 1292 S.
70. Tonner PH, Hein L, Herausgeber. Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. 439 S.

71. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 3., überarbeitete Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2020. 1043 S.
72. Böhm R, Culman J, Gohlke P, Luippold GR, Wätzig V. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Herdegen T, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020. 736 S.
73. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for Critically Ill or Injured Adults in the Intensive Care Unit. *Drugs*. 1. Oktober 2012;72(14):1881–916.
74. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C. Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(6):R124.
75. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*. Juni 1987;42(6):619–26.
76. Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy*. 1985;5(3):138–55.
77. Imming C. Midazolam, RD-13-02228 (2006). In: Böckler F, Dill B, Eisenbrand G, Faupel F, Fugmann B, Gamse T, Matissek R, Pohnert G, Rühling A, Schmidt S, Sprenger G, Herausgeber. RÖMPP [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2023 [Letzter Zugriff am 2. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-13-02228>
78. Dundee JW, Collier PS, Carlisle RJ, Harper KW. Prolonged midazolam elimination half-life. *Br J Clin Pharmacol*. April 1986;21(4):425–9.
79. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Gajula S, Seneviratne P, Munro JA, Fiducia D. Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery. *Br J Anaesth*. Januar 2001;86(1):68–76.
80. Skrobik Y, Leger C, Cossette M, Michaud V, Turgeon J. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2

genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med.* April 2013;41(4):999–1008.

81. Balk M, Hentschke H, Rudolph U, Antkowiak B, Drexler B. Differential depression of neuronal network activity by midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in cultured neocortical slices. *Sci Rep.* 14. Juni 2017;7:3503.
82. Kirwan CJ, MacPhee I a. M, Lee T, Holt DW, Philips BJ. Acute kidney injury reduces the hepatic metabolism of midazolam in critically ill patients. *Intensive Care Med.* Januar 2012;38(1):76–84.
83. Wandel C, Böcker R, Böhrer H, Browne A, Rügheimer E, Martin E. Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *Br J Anaesth.* November 1994;73(5):658–61.
84. Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med.* August 1992;20(8):1123–6.
85. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet Lond Engl.* 15. Juli 1995;346(8968):145–7.
86. Wagner BK, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* Dezember 1997;33(6):426–53.
87. Horowski R. Dependence liability of lorazepam: are all benzodiazepines equal? The case of the new i.v. lorazepam for anesthetic procedures. *J Neural Transm.* 2020;127(8):1107–15.
88. Kurowski M, Ott H, Herrmann WM. Relationship between EEG dynamics and pharmacokinetics of the benzodiazepine lorazepam. *Pharmacopsychiatria.* Mai 1982;15(3):77–83.
89. Hümpel M, Nieuweboer B, Milius W, Hanke H, Wendt H. Kinetics and biotransformation of lorazepam. II. Radioimmunologic determinations in plasma

and urine of young and elderly subjects: first-pass effect. *Clin Pharmacol Ther.* November 1980;28(5):673–9.

90. Hildebrand M, Hellstern A, Hümpel M, Hellenbrecht D, Saller R. Plasma levels and urinary excretion of lorazepam in patients with liver cirrhosis and in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1990;15(1):19–26.
91. Doenicke A, Dorow R, Täuber U. [The pharmacokinetics of lorazepam following cimetidine]. *Anaesthesist.* Dezember 1991;40(12):675–9.
92. Imming C. Lorazepam, RD-12-01580 (2005). In: Böckler F, Dill B, Eisenbrand G, Faupel F, Fugmann B, Gamse T, Matissek R, Pohnert G, Rühling A, Schmidt S, Sprenger G, Herausgeber. RÖMPP [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005 [Letzter Zugriff am 2. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-12-01580>
93. Lorazepam versus Midazolam als Basissedativum für intensivpflichtige Patienten. Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, prospektive, doppelblinde, zweiarmige klinische Prüfung nach dem AMG, Phase IV mit Rekalkulation der Fallzahl. 2018.
94. Moher D, Schulz KF, Altman DG, — Für die CONSORT Gruppe. Das CONSORT Statement. *Schmerz.* 1. April 2005;19(2):156–62.
95. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
96. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med.* Juli 1996;22(7):707–10.
97. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study.

Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. November 1998;26(11):1793–800.

98. Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendonça A, Passariello M, Riccioni L, Osborn J. Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. Intensive Care Med. April 1999;25(4):389–94.
99. Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KC, Lepper W, vom Dahl J, Hanrath P. Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential Organ Failure Assessment. Intensive Care Med. August 2000;26(8):1037–45.
100. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA. 10. Oktober 2001;286(14):1754.
101. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. J Crit Care. März 2010;25(1):144–51.
102. Radtke F, Franck M, Oppermann S, Lütz A, Seeling M, Heymann A, Kleinwächter R, Kork F, Skrobik Y, Spies C. Die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) – Richtlinienkonforme Übersetzung und Validierung einer intensivmedizinischen Delirium–Checkliste. AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther. Februar 2009;44(02):80–6.
103. Lütz A, Radtke F, Franck M, Seeling M, Gaudreau JD, Kleinwächter R, Kork F, Zieb A, Heymann A, Spies C. Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) - Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum. AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther. Februar 2008;43(2):98–102.
104. Franck L, Tourtier JP, Libert N, Grasser L, Auroy Y. How did you sleep in the ICU? Crit Care. 2011;15(2):408.

105. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal Sleep/Wake Cycles and the Effect of Environmental Noise on Sleep Disruption in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. Februar 2001;163(2):451–7.
106. Lewis K, Alshamsi F, Carayannopoulos KL, Granholm A, Piticarau J, Al Duhailib Z, Chaudhuri D, Spatafora L, Yuan Y, Centofanti J, Spence J, Rochweg B, Perri D, Needham DM, Holbrook A, Devlin JW, Nishida O, Honarmand K, Ergan B, Khorochkov E, Pandharipande P, Alshahrani M, Karachi T, Soth M, Shehabi Y, Møller MH, Alhazzani W, GUIDE group. Dexmedetomidine vs other sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. Juli 2022;48(7):811–40.
107. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG, SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 4. Februar 2009;301(5):489–99.
108. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, Kimball EJ, Ludwig K, Zhou X, Sauer BC, Nechodom K, Teng C, Barton RG. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Juni 2014;189(11):1383–94.
109. Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, Fraser C, Campbell M, Blackwood B, Gordon A, Brazzelli M. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl*. März 2016;20(25):v–xx, 1–117.
110. Stephens RJ, Dettmer MR, Roberts BW, Ablordeppey E, Fowler SA, Kollef MH, Fuller BM. Practice Patterns and Outcomes Associated With Early Sedation Depth in Mechanically Ventilated Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. März 2018;46(3):471–9.
111. The Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators, Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MATI, Khoo

- TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* Mai 2013;39(5):910–8.
112. Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, Kassebaum N, Shintani A, Guy J, Ely EW, Pandharipande P. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* 2010;31(5):706–15.
113. Walder B, Tramèr MR. Analgesia and sedation in critically ill patients. *Swiss Med Wkly.* 12. Juni 2004;134(23–24):333–46.
114. Jakob SM. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 21. März 2012;307(11):1151.
115. Shehabi Y, Serpa Neto A, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Kadiman SB, McArthur CJ, Reade MC, Seppelt IM, Takala J, Wise MP, Webb SA. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2021;47(4):455–66.
116. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Propofolinfusionssyndrom – Empfehlungen für eine erhöhte Sicherheit. *Dtsch Ärztebl.* 19. Mai 2017;114(20):A-1018-1019.
117. Willich SN. Randomisierte kontrollierte Studien: Pragmatische Ansätze erforderlich. *Dtsch Arztebl Int.* 29. September 2006;103(39):A-2524.
118. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* April 2011;64(4):401–6.
119. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the Gold Standard — Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med.* 2. Juni 2016;374(22):2175–81.

120. Braun C, Schmucker C, Nothacker M, Nitschke K, Schaefer C, Bollig C, Muche-Borowski C, Kopp IB, Meerpohl J. Manual Bewertung des Biasrisikos in Interventionsstudien. 2021 [Letzter Zugriff am 20. Januar 2023]; Verfügbar unter: <https://freidok.uni-freiburg.de/data/194900>
121. Lange S, Sauerland S, Lauterberg J, Windeler J. The Range and Scientific Value of Randomized Trials. *Dtsch Arztebl Int.* 22. September 2017;114(38):635–40.
122. Janatzek S, Arndt C, Windeler J. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen [Internet]. [Letzter Zugriff am 17. Februar 2023]. Verfügbar unter: https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf
123. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh TS. The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review. *Crit Care.* 2009;13(6):R204.
124. Huey-Ling L, Chun-Che S, Jen-Jen T, Shau-Ting L, Hsing-I C. Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol vs. midazolam by nurses in intensive care: efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. *J Clin Nurs.* Juni 2008;17(11):1510–7.
125. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapiedra-Santiago JA, Alted-Lopez E. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg.* Juni 1998;86(6):1219–24.
126. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, Sa Borges M, Peinado Rodriguez J, Alted Lopez E. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med.* November 2000;28(11):3612–9.
127. McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, Lyons SM, Elliott P. Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia.* April 1990;45(4):322–6.

128. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J Clin Res Ed.* 14. Februar 1987;294(6569):397–400.
129. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, Anis AH, Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. *Chest.* April 2001;119(4):1151–9.
130. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, Sarapohja T, Bratty JR, Takala J, „Dexmedetomidine for Continuous Sedation“ Investigators. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* Februar 2009;35(2):282–90.
131. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW, MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):R38.
132. Searle NR, Côté S, Taillefer J, Carrier M, Gagnon L, Roy M, Lussier D. Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery. *Can J Anaesth J Can Anesth.* Juni 1997;44(6):629–35.
133. Wong WT, Lai VK, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 12. September 2016;9(9):CD003587.
134. Jerath A, Beattie SW, Chandy T, Karski J, Djaiani G, Rao V, Yau T, Wasowicz M, Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Volatile-based short-term sedation in cardiac surgical patients: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care Med.* Mai 2015;43(5):1062–9.
135. Shehabi Y, Serpa Neto A, Bellomo R, Howe BD, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Bin Kadiman S, McArthur CJ, Reade MC, Seppelt IM, Takala J, Wise MP, Webb SA, SPICE III study investigators. Dexmedetomidine and Propofol Sedation in Critically Ill Patients and Dose Associated 90-day Mortality: A Secondary Cohort Analysis of a Randomized Controlled Trial (SPICE-III). *Am J Respir Crit Care Med.* 10. Oktober 2022;

136. Constantin JM, Godet T, James A, Monsel A. A small step for sedation that may become a giant leap for critical care medicine. *Anaesth Crit Care Pain Med*. Oktober 2019;38(5):425–7.
137. Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Curr Opin Anesthesiol*. April 2014;27(2):117.
138. Majewski P, Zegan-Barańska M, Karolak I, Kaim K, Żukowski M, Kotfis K. Current Evidence Regarding Biomarkers Used to Aid Postoperative Delirium Diagnosis in the Field of Cardiac Surgery-Review. *Med Kaunas Lith*. 24. September 2020;56(10):493.
139. Patel M, Onwochei DN, Desai N. Influence of perioperative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*. Juli 2022;129(1):67–83.
140. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR, Burns KM, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Pandharipande PP. Delirium in the Cardiovascular ICU: Exploring Modifiable Risk Factors*. *Crit Care Med*. Februar 2013;41(2):405–13.
141. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol*. April 2011;77(4):448–56.
142. Seymour CW, Pandharipande PP, Koestner T, Hudson LD, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Girard TD. Diurnal sedative changes during intensive care: impact on liberation from mechanical ventilation and delirium. *Crit Care Med*. Oktober 2012;40(10):2788–96.
143. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. Juli 2008;65(1):34–41.
144. Hsieh SJ, Soto GJ, Hope AA, Ponea A, Gong MN. The association between acute respiratory distress syndrome, delirium, and in-hospital mortality in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Januar 2015;191(1):71–8.

145. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PMC, van der Kooi AW, Ong DSY, Cremer OL, Groenwold RH, Slooter AJC. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* Dezember 2015;41(12):2130–7.
146. Stollings JL, Thompson JL, Ferrell BA, Scheinin M, Wilkinson GR, Hughes CG, Shintani AK, Ely EW, Girard TD, Pandharipande PP, Patel MB. Sedative Plasma Concentrations and Delirium Risk in Critical Illness. *Ann Pharmacother.* Juni 2018;52(6):513–21.
147. Pisani MA, Devlin JW, Skrobik Y. Pain and Delirium in Critical Illness: An Exploration of Key 2018 SCCM PADIS Guideline Evidence Gaps. *Semin Respir Crit Care Med.* Oktober 2019;40(5):604–13.
148. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, Tura B, de Castro JEC, Villarinho LC, da Gloria Santos M, Bozza FA, Rocco JR. Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Ann Intensive Care.* 31. Dezember 2012;2(1):51.
149. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, Herridge M, Steinberg M, Granton J, Ferguson N, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Mallick R, Reynolds S, Keenan S, Burry L, SLEAP Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med.* März 2015;43(3):557–66.
150. Svenningsen H, Egerod I, Videbech P, Christensen D, Frydenberg M, Tønnesen EK. Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* März 2013;57(3):288–93.
151. Schreiber MP, Colantuoni E, Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Chen KF, Shanholtz C, Mendez-Tellez PA, Needham DM. Corticosteroids and transition to delirium in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* Juni 2014;42(6):1480–6.
152. Pandharipande PP, Morandi A, Adams JR, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med.* November 2009;35(11):1886–92.

153. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, Sacca JJ, Mosenthal AC. Delirium prevention program in the surgical intensive care unit improved the outcomes of older adults. *J Surg Res.* Juli 2014;190(1):280–8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antje Kirchstein, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Die Benzodiazepine Midazolam und Lormetazepam zur postoperativen Sedierung nach herzchirurgischer Operation - Sekundäranalyse einer randomisiert-kontrollierten Studie“ („The benzodiazepines Midazolam and Lormetazepam for postoperative sedation after cardiac surgery - secondary analysis of a randomized controlled trial“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, Frau Professor Dr. med. C. Spies angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

_____ Datum

_____ Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Stockmann M, Kirchstein A, Malinowski M, Jara M, Seehofer D, Schmidt S, Neuhaus P. Die entscheidende funktionelle Restkapazität (FRLF) kann vor einer Leberteilresektion zuverlässig geplant werden. Z Für Gastroenterol. 11. August 2014;52(08):s-0034-1386326.
2. Kirchstein A, Stockmann M, Malinowski M, Jara M, Seehofer D, Schmidt S, Pratschke J. Volumen-Funktionsplanung in der Leberchirurgie: Was kann man von der Kombination aus 3D- CT- Volumetrie mit dem LiMAX-Test erwarten? Z Für Gastroenterol. 16. Januar 2015;53(01):s-0034-1397204.
3. Stockmann M, Bednarsch J, Kirchstein A, Malinowski M, Gebhardt S, Schmidt S, Pratschke J. Die präoperative Volumen-Funktionsplanung ermöglicht die Vorhersage der postoperativ zu erwartenden Leberfunktion. Z Für Gastroenterol. 18. August 2015;53(08):s-0035-1559470.
4. Stockmann M, Malinowski M, Jara M, Bednarsch J, Kirchstein A, Schmidt SC, Pratschke J. Accurate calculation of future remnant liver function by volume/function analysis before liver resection. HPB. April 2016;18:e13.
5. Stockmann M, Bednarsch J, Kirchstein A, Malinowski M, Gebhardt S, Schmidt S, Pratschke J. Volume/function analysis allows accurate calculation of future remnant liver function prior to hepatectomy. HPB. April 2016;18:e831.

Danksagung

Wer Gelegenheit hatte an einer randomisiert, kontrollierten Studie nach dem Arzneimittelgesetz mitzuwirken, weiß wie anstrengend und nervenaufreibend, aber auch lehrreich und befriedigend diese Art wissenschaftlichen Arbeitens sein kann. Ich bin dankbar für all die Lektionen, sei es praktisch, fachlich, methodisch, aber auch menschlich, die diese Zeit als Studienärztin für mich bereithielt. Für diese großartige Chance möchte ich mich bei Frau Professor Dr. med. Claudia Spies und Herr PD Dr. med. Björn Weiß bedanken. Sie unterstützten mich stets in allen Belangen, inspirierten mich durch ihre fachliche Kompetenz und ihr analytisches Denken und motivierten mich nicht aufzugeben selbst in Phasen, in denen ich fast den Glauben an mich selbst verloren hätte. Ich bin mir dessen bewusst, dass darin keine Selbstverständlichkeit besteht. Die beiden halfen mir zudem zu verstehen, dass unsere Patient:innen nicht nur durch den Wissenszugewinn von klinischer Forschung profitieren, sondern dass eine Teilnahme an Forschungsprojekten wie diesem auf vielen Ebenen zur Verbesserung der Krankenversorgung beiträgt.

Den Menschen und ihren Angehörigen, die zur Studienteilnahme bereit waren und uns somit das Vertrauen schenkten, sie durch die Zeit prägender Lebensereignisse im Rahmen von kritischen Erkrankungen und großen Operationen begleiten zu dürfen, gebührt ebenfalls größter Dank. Mir hat die intensive Arbeit mit ihnen noch mehr vor Augen geführt, welche positiven Effekte der Faktor Mensch, die Adhärenz zu den Patient:innen und die Vernetzung der verschiedenen Fachdisziplinen bewirken können.

In unserem Studienteam waren zahlreiche großartige Menschen unablässig engagiert, um zum Gelingen dieses Projekts beizutragen. Unter ihnen gilt mein besonderer Dank Frau Dr. med. Wiltrud Abels und Herr Sebastian Fleischhauer, mit denen sich auch die arbeitsamsten Zeiten kaum wie Arbeit anfühlten.

Ich danke ebenfalls den Kolleg:innen des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die exzellente Zusammenarbeit sowohl während der Auswertung der Gesamtstudien Daten als auch der hier dargestellten Subgruppenanalyse.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden Dank sagen. Die vergangenen fünf Jahre stellten mich nicht nur als Wissenschaftlerin und Ärztin, sondern auch als Partnerin, Mutter, Tochter, Familienmitglied und Freundin vor besondere Herausforderungen. Ich bin unendlich dankbar dafür, dass du, Norman, mit Liebe und

Verständnis immer fest an meiner Seite standest und stehst, mir den Rücken freihieltst und den Mut hattest, mir meine Grenzen aufzuzeigen, wenn dies nötig war. Ich bin froh, dass du mich mit unseren Jungs, Ilya, Milan und Yuri auf diesem Weg begleitet hast und wir gemeinsam wachsen konnten. Außerdem möchte ich meinen Eltern danken, die mich auf so vielfältige Weise unterstützt und den Grundstein für die Freude am Forschen gelegt haben. Ich möchte diese Arbeit denjenigen widmen, die sich mit mir darüber freuen und denjenigen, mit denen ich mich gern darüber gefreut hätte, obgleich uns diese gemeinsame Zeit nicht gewährt blieb.

Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Kirchstein, Antje
Emailadresse: antje.kirchstein@charite.de
Person. Nr.: 137096
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Claudia Spies
Promotionsinstitution / Klinik: CC07 Klinik für
Anästhesiologie m.S. operative Intensivmedizin CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Frau Antje Kirchstein* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *Termin 1: 19.05.2023*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die gewählten statistischen Methoden, die Auswertung der Daten sowie die Präsentation der Ergebnisse sind adäquat für eine Dissertation.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 23.05.2023

Name des Beraters/ der Beraterin: Simrit Rattan

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
511; Reinhardtstr. 58

 Digital
unterscrieben