

DISSERTATION

Charakterisierung von Lormetazepam versus Midazolam als Basissedativum in der
Erwachsenen-Intensivmedizin – eine retrospektive Kohortenstudie

Characterization of lormetazepam versus midazolam as baseline sedative in adult
intensive care medicine – a retrospective cohort study

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

David Hilfrich

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Björn Weiß

Datum der Promotion: 28.02.2025

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

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. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(18):4091. <https://doi.org/10.3390/jcm10184091>

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Vorwort | 1 |
| Inhaltsverzeichnis | 2 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| Tabellenverzeichnis | 5 |
| Abbildungsverzeichnis | 6 |
| Abstract | 7 |
| 1. Einleitung | 10 |
| 1.1 Bewusstsein und Sedierung in der Intensivmedizin | 10 |
| 1.2 Aktuelle Ansätze im Sedierungsmanagement | 11 |
| 1.3 Pharmakologie der Benzodiazepine | 15 |
| 1.3.1 Der GABA-A-Rezeptor | 15 |
| 1.3.2 Benzodiazepine | 16 |
| 1.4 Fragestellung | 20 |
| 2. Methodik | 22 |
| 2.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien | 22 |
| 2.2 Datenakquise | 23 |
| 2.3 Erhobene Endpunkte | 24 |
| 2.4 Auswertung der Daten | 27 |
| 3. Ergebnisse | 30 |
| 3.1 Kohortenselektion | 30 |
| 3.2 Basischarakteristika | 31 |
| 3.3 Endpunkte der Intensivtherapie | 32 |
| 3.3.1 Mortalität | 32 |
| 3.3.2 Dauer der invasiven Beatmung, Länge der Intensiv- und Krankenhausbehandlung ... | 36 |
| 3.4 Sedierungsprofile | 38 |

| | |
|--|----|
| 3.4.1 Applikationsform | 38 |
| 3.4.2 Analyse der Sedierungstiefe..... | 38 |
| 3.4.3 Sedierungsintensität nach Behandlungsjahr..... | 43 |
| 3.5 Delir..... | 44 |
| 3.6 Komplikationen während der Intensivtherapie | 46 |
| 3.7 Kontrollgruppe | 47 |
| 3.7.1 Basis-Charakteristika | 47 |
| 3.7.2 Endpunkte der Intensivtherapie..... | 48 |
| 3.7.3 Sedierungsintensität | 49 |
| 3.7.4 Delir..... | 50 |
| 4. Diskussion | 51 |
| 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse | 51 |
| 4.2 Andere Untersuchungen zum Einsatz von Benzodiazepinen in der Erwachsenen-Intensivmedizin | 52 |
| 4.3 Stärken und Limitationen der Arbeit..... | 54 |
| 4.4 Interpretation der Ergebnisse und Implikationen für die Zukunft..... | 56 |
| 4.5 Schlussfolgerung | 58 |
| Literaturverzeichnis..... | 59 |
| Eidesstattliche Versicherung | 75 |
| Anteilsklärung an erfolgten Publikationen..... | 76 |
| Lebenslauf | 77 |
| Publikationsliste | 78 |
| Danksagung | 79 |
| Bescheinigung über statistische Beratung..... | 80 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| APACHE II | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II |
| BPS | Behavioral Pain Scale |
| BPS-NI | Behavioral Pain Scale – Non-intubated |
| CAM-ICU | Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit |
| CI | Konfidenzintervall (Confidence interval) |
| CNI | Chronische Niereninsuffizienz |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| CPOT | Critical Care Pain Observation Tool |
| CYP | Cytochrom P |
| DSM IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure (Gamma-Aminobutyric Acid) |
| HR | Hazard Ratio |
| ICDSC | Intensive Care Delirium Screening Checklist |
| ICU | Intensive Care Unit |
| IQA | Interquartilabstand |
| ITS | Intensivstation |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| NRS | Numerische Rating Skala |
| OR | Odds Ratio |
| OSAS | Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom |
| RASS | Richmond Agitation-Sedation Scale |
| REM | Rapid Eye Movement |
| RSS | Ramsay Sedation Scale |
| SAS | Sedation-Agitation Scale |
| SD | Standardabweichung (Standard Deviation) |
| SI48 | Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung mit einer der untersuchten Substanzen |
| STAI | State-Trait Anxiety Inventory |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien | 23 |
| Tabelle 2: Einzelschritte des Algorithmus zur Kohortenselektion..... | 24 |
| Tabelle 3: Erhobene Endpunkte | 26 |
| Tabelle 4: Basischarakteristika..... | 31 |
| Tabelle 5: Mortalität..... | 32 |
| Tabelle 6: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier..... | 35 |
| Tabelle 7: Cox-Regressions-Modelle..... | 36 |
| Tabelle 8: Dauer der invasiven Beatmung, Intensiv- und Krankenhausbehandlung | 37 |
| Tabelle 9: Adjustierte Dauer der Beatmung, Intensiv- und Krankenhausbehandlung..... | 37 |
| Tabelle 10: Applikationsform nach Medikament..... | 38 |
| Tabelle 11: Tiefe der Sedierung | 39 |
| Tabelle 12: Prädiktoren des SI48 | 42 |
| Tabelle 13: Risikofaktoren für tiefe Sedierung | 43 |
| Tabelle 14: SI48 nach Medikament und Behandlungsjahr | 44 |
| Tabelle 15: Delir-Raten..... | 45 |
| Tabelle 16: Delir-Raten bei leicht sedierten Patient*innen..... | 45 |
| Tabelle 17: Anteil der Delir- und Koma-freien Patient*innen unter Sedierung mit einer der untersuchten Substanzen | 46 |
| Tabelle 18: Komplikationen während der Intensivtherapie | 46 |
| Tabelle 19: Eingesetzte Sedativa in der Kontrollgruppe..... | 47 |
| Tabelle 20: Basischarakteristika der Kontrollgruppe..... | 48 |
| Tabelle 21: Mortalität der Kontrollgruppe | 49 |
| Tabelle 22: Dauer von Beatmung, ITS- und Krankenhausaufenthalt der Kontrollgruppe | 49 |
| Tabelle 23: Sedierungstiefe der Kontrollgruppe | 50 |
| Tabelle 24: Delir-Raten in der Kontrollgruppe | 50 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Struktur des GABA-A-Rezeptors | 15 |
| Abbildung 2: Strukturformeln von Diazepam, Midazolam, Lormetazepam | 17 |
| Abbildung 3: Auswahl der Patient*innen | 30 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Medikament | 33 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve stratifiziert nach Sedierungstiefe | 34 |
| Abbildung 6: Boxplot des SI48 nach Medikament | 40 |
| Abbildung 7: Boxplot des SI48 nach Medikament und Applikationsform..... | 41 |

Abstract

Einleitung: Ist eine Sedierung im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung erforderlich, kommen häufig Benzodiazepine zum Einsatz. Midazolam, das in Europa hierfür am häufigsten eingesetzte Benzodiazepin, zeigt in Intensivpatient*innen aufgrund von langer Applikationsdauer, Arzneimittelinteraktionen, verändertem Metabolismus und Akkumulation aktiver Metabolite eine unvorhersehbare Wirkdauer. Lormetazepam bietet aufgrund seines pharmakologischen Profils auch bei Intensivpatient*innen einen stabilen Metabolismus. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob eine leichte Sedierung mit Lormetazepam möglicherweise besser zu erreichen ist als mit Midazolam.

Methodik: In dieser retrospektiven Kohortenanalyse erfolgte die Auswertung der Routinedaten aller Patient*innen, die in den Jahren 2006-2018 auf einer Intensivstation der Charité Berlin behandelt und mit Midazolam oder Lormetazepam sediert wurden, sowie einer Kontrollgruppe von 2.000 zufällig ausgewählten Patient*innen, die andere Sedativa erhielten. Erhoben wurden unter anderem Mortalität, Beatmungsdauer, Intensiv- und Krankenhausverweildauer, Applikationsform der untersuchten Medikamente und die Sedierungsintensität anhand der Richmond Agitation-Sedation Scale und des Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Sedierung. Neben deskriptiver Darstellung erfolgte eine Cox-Regression für die Mortalität, sowie logistische bzw. lineare Regressionen für die weiteren Endpunkte, um für mögliche Confounder zu adjustieren.

Ergebnisse: In der Studienkohorte wurden die Daten von 3.314 Patient*innen ausgewertet, hiervon erhielten 1.208 Lormetazepam und 2.106 Midazolam. Es zeigte sich eine gering höhere Erkrankungsschwere in der Midazolam-Gruppe (mittlerer APACHE II 23,6 [9,8 SD] vs. 19,8 [9,6 SD], $p < 0,001$). Die Midazolam-Gruppe zeigte eine höhere Sedierungsintensität innerhalb der ersten 48 Stunden der Sedierung als die Lormetazepam-Gruppe (medianer SI48 4,33 [3,91-4,80 IQA] vs. 1,0 [0,44-3,0 IQA], $p < 0,001$). Mit Midazolam behandelte Patient*innen hatten in der multivariablen Cox-Regression ein signifikant höheres Risiko zu versterben (HR 2,18 [1,76-2,70 95% KI], $p < 0,001$). Diese Differenz verschwand, wenn die Sedierungsintensität im Regressionsmodell berücksichtigt wurde. In der Kontrollgruppe wurden die Daten von 2.000 Patient*innen ausgewertet, die vorrangig mit Propofol und Clonidin behandelt wurden. Bei ähnlicher initialer Erkrankungsschwere zeigten sie einen kürzeren Intensivaufenthalt sowie eine geringere Mortalität im Vergleich zur Studienkohorte.

Diskussion: Lormetazepam ist im Vergleich zu Midazolam mit einer geringeren Sedierungstiefe und einer von der Sedierungsintensität abhängigen geringeren Mortalität während der Intensivtherapie assoziiert. Dies könnte durch seine pharmakologischen Eigenschaften bedingt sein. Limitationen dieser Arbeit sind ihr retrospektives Design, der lange Untersuchungszeitraum und fehlende Daten zum jeweiligen Sedierungsziel und zur Begleitmedikation.

English Abstract

Introduction: Benzodiazepines are frequently used for sedation of critically ill patients. Midazolam, the most commonly used benzodiazepine in Europe for sedation, shows an unpredictable duration of action in ICU patients due to prolonged administration, drug interactions, altered metabolism, and accumulation of active metabolites. Lormetazepam displays a stable metabolism in ICU patients due to its pharmacologic profile. This work explores if sedation using lormetazepam may be more suitable to reach light sedation compared to midazolam.

Methods: In this retrospective cohort study we analyzed the routine data of all patients who were treated in an ICU of Charité Berlin between 2006 and 2018 and were sedated using midazolam or lormetazepam. Additionally, a control group of 2,000 randomly selected patients, who received other sedatives, were analyzed. Among others, we assessed mortality, duration of mechanical ventilation, ICU- and hospital length of stay, mode of application of the studied substances, and sedation intensity using the Richmond Agitation-Sedation Scale and the sedation index during the first 48 hours after beginning of sedation. Apart from descriptive statistics, we conducted a Cox regression for analysis of mortality, as well as logistic and linear regression for other outcomes, to adjust for possible confounders.

Results: In the study cohort, we analyzed data of 3,314 patients, of which 1,208 received lormetazepam and 2,106 received midazolam. We found a slightly higher severity of illness in the midazolam group (mean APACHE II 23.6 [9.8 SD] vs. 19.8 [9.6 SD], $p < 0.001$). Patients in the midazolam group had a higher sedation intensity than those in the lormetazepam group (median SI₄₈ 4.33 [3.91-4.80 IQR] vs. 1.0 [0.44-3.0 IQR], $p < 0.001$). In the multivariable Cox regression, patients treated with midazolam had a significantly higher risk of dying (HR 2.18 [1.76-2.70 95% CI], $p < 0.001$). This difference was no longer observable after adding sedation intensity to the regression model. In the control group, data of 2,000 patients was analyzed. These patients mostly received propofol and clonidine. With a similar severity of illness at the start of intensive care therapy, they showed a shorter duration of stay in the ICU and a lower mortality compared to the study cohort.

Discussion: In this retrospective study, use of lormetazepam was associated with a lighter sedation depth and a sedation intensity-dependent reduced ICU mortality compared to midazolam. This may be explained by its distinct pharmacologic features. Limitations of this study include its retrospective design, long study period, and missing data on sedation targets and concurrent medication.

1. Einleitung

1.1 Bewusstsein und Sedierung in der Intensivmedizin

Die adäquate Therapie von Schmerzen, Angst, Delir und Agitation ist grundlegender Bestandteil jeder intensivmedizinischen Behandlung (1–3). Das Verständnis jedoch, welche Therapie als adäquat angesehen wird, hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten grundlegend gewandelt (4). Noch in den neunziger Jahren ging man davon aus, dass eine intensivmedizinische Behandlung, insbesondere wenn sie mit einer invasiven Beatmung einhergeht, nur in tiefer Narkose oder Sedierung zu ertragen sei. Eine tiefe Sedierung mit kontinuierlicher Applikation von Opioiden und Benzodiazepinen war dementsprechend üblich (5). Kurz vor der Jahrtausendwende wurden erste Studien veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen tiefer Sedierung und einer längeren Dauer der maschinellen Beatmung, längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalten und dem Auftreten von Pneumonien während der Behandlung nahelegten (6,7). Es folgten Interventionsstudien zur Reduktion der Sedierung, entweder mittels täglicher Aufwachversuche (8,9) oder mittels protokollbasierter, bedarfsadaptierter Sedierung (10,11). Reduktionen der Sedierungsintensität verbesserten wichtige Behandlungsergebnisse einer intensivmedizinischen Therapie, wie die Dauer der invasiven Beatmung oder die Länge der Intensiv- und Krankenhausbehandlung (8–11). Girard und Kolleg*innen fanden in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 2008 zudem eine reduzierte Ein-Jahres-Mortalität in Zusammenhang mit täglichen kombinierten Aufwach- und Spontanatemversuchen (9). In Beobachtungsstudien konnte wiederholt ein Zusammenhang zwischen tieferer Sedierung und Mortalität gezeigt werden (12–15). Bedenken, dass eine leichtere Sedierung mit einer erhöhten Rate an Komplikationen wie Selbst-Extubationen, Re-Intubationen oder akzidentellen Katheterentfernungen, sowie psychologischen Langzeitfolgen wie Depression oder posttraumatischer Belastungsstörung assoziiert sein könnte (16), konnten weitgehend entkräftet werden. So kam es durch die reduzierte Sedierung zwar teilweise zu mehr akzidentellen Extubationen, dies hatte jedoch keine erhöhte Rate an Re-Intubationen zur Folge (8,9,11). Psychologische Langzeitfolgen wurden in verschiedenen Follow-Up-Untersuchungen evaluiert. Auch hier zeigte sich kein erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit einer leichteren Sedierung (17–19).

Auf Grundlage dieser Ergebnisse sind mittlerweile internationale, evidenzbasierte Leitlinien zum Sedierungsmanagement entstanden. In den USA erschien die erste Version einer Leitlinie bereits 1995 (20), eine deutsche Version folgte 2005 (21). Durch die ständig zunehmende Evidenzlage wurden diese Leitlinien regelmäßig überarbeitet. Mittlerweile ist in Deutschland eine S3-Leitlinie zur Sedierung, Analgesie und Delirmanagement in der Intensivmedizin verfügbar, die im Jahr

2015 publiziert wurde (2,3). Empfohlen wird die Vermeidung einer Sedierung in intensivpflichtigen Patient*innen soweit möglich, und, sollte eine Sedierung notwendig sein, eine möglichst flache Sedierung anzustreben (1,2). In der Präambel der deutschen Leitlinie wird es wie folgt zusammengefasst: „Der intensivmedizinisch behandelte Patient soll wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an seiner Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können.“ (2). Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die aktuelle Herangehensweise im Sedierungsmanagement gegeben werden.

1.2 Aktuelle Ansätze im Sedierungsmanagement

Sowohl die amerikanische als auch die deutsche Leitlinie empfehlen, bei intensivmedizinisch behandelten Patient*innen eine flache Sedierung anzustreben (1,2). Eine tiefe Sedierung ist nur in medizinischen Ausnahmefällen, wie beispielsweise bei erhöhtem intrakraniellen Druck mit drohender Einklemmung oder einem anhaltendem Status epilepticus, indiziert (1,2). Die grundlegende Herangehensweise bezüglich des Einsatzes von Sedativa besteht darin, diese nur zu verabreichen, wenn alle anderweitig behandelbaren Ursachen für eine Agitation beseitigt oder ausgeschlossen wurden. Dies beinhaltet insbesondere das konsequente Screening hinsichtlich des Vorhandenseins von Schmerzen, eines Delirs, Angst oder Schlafstörungen. (1,2). Zur Erfassung von Schmerzen, Angst und Delir stehen standardisierte, validierte Scores zur Verfügung, die im Rahmen der Routineversorgung von intensivmedizinisch behandelten Patient*innen mehrfach täglich erhoben werden sollten.

Goldstandard bei der Erfassung von Schmerzen ist die direkte Auskunft der Patient*innen. Etabliert hat sich hier insbesondere die „Numerische Rating Skala“ (NRS), entweder als rein orale Skala (NRS-O) oder unterstützt durch eine visuelle Darstellung (NRS-V) (22). Diese Methode der Schmerzerfassung ist jedoch nur bei wachen und nicht deliranten Patient*innen möglich. Für sedierte oder delirante Patient*innen kommen die „Behavioral Pain Scale“ (BPS) bzw. die „Behavioral Pain Scale – Non-intubated“ (BPS-NI) oder das „Critical Care Pain Observation Tool“ (CPOT) zum Einsatz (23–26). Dabei werden die Schmerzen durch das medizinische Personal anhand verschiedener Parameter wie dem Gesichtsausdruck, Bewegungen und der Toleranz der Beatmung beurteilt. Das systematische Erfassen und Behandeln von Schmerzen kann das Auftreten von akuten Agitationen reduzieren und ist mit besseren Behandlungsergebnissen wie einer kürzeren Dauer der invasiven Beatmung assoziiert (27,28). Trotzdem erleben bereits in Ruhe über die Hälfte der intensivmedizinisch behandelten Patient*innen Schmerzen (29), hinzu kommen Schmerzen durch Interventionen und Prozeduren wie endotracheales Absaugen,

Lagerung oder Verbandswechsel (30). In Befragungen von Patient*innen nach einer intensivmedizinischen Behandlung geben diese Schmerzen häufig als eine der belastendsten Erinnerungen an die Intensivtherapie an (31,32). Zentraler Aspekt der Schmerztherapie auf der Intensivstation ist die adäquate Behandlung mit Opioiden. Sie sollte jedoch stets multimodal ergänzt werden durch die Gabe von Nicht-Opioid-Analgetika sowie den Einsatz nicht-pharmakologischer Maßnahmen wie Entspannungstechniken, Massagen oder Musiktherapie (1,2).

Bei einem Delir handelt es sich um ein Syndrom, das durch eine akute und fluktuierende Störung des Bewusstseins und der Kognition als Ausdruck einer akuten Dysfunktion des Gehirns auf dem Boden unterschiedlicher Krankheitsbilder gekennzeichnet ist (33). Ein Delir bedeutet Stress für Patient*innen und ist mit schlechteren kurz- und langfristigen Behandlungsergebnissen, wie einem längeren Krankenhausaufenthalt, höheren Kosten, einer langfristig eingeschränkten kognitiven Funktion sowie einer erhöhten Mortalität sechs Monate nach der Therapie assoziiert (34–37). Für die Erfassung eines möglichen Delirs haben sich insbesondere die „Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“ (CAM-ICU) und die „Intensive Care Delirium Screening Checklist“ (ICDSC) etabliert (1,2). Der CAM-ICU wurde von Wesley Ely und Sharon Inouye auf Grundlage der „Confusion Assessment Method“ (CAM), eines Delir-Screening-Tools für Nicht-Neurologen, entwickelt (38). Orientiert an den Diagnosekriterien des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV“ (DSM IV) (39) werden der Verlauf des neurologischen Status der Patient*innen, die Aufmerksamkeit, das organisierte Denken und der Bewusstseinszustand beurteilt. Bei der ICDSC handelt es sich um eine Checkliste, bei der durch Beobachtung der Patient*innen die Diagnosekriterien des DSM IV überprüft werden (40). Sie zeigen eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität und wurden für den Einsatz im deutschsprachigen Raum übersetzt und validiert (41–43).

Im Mittelpunkt der Prävention und Therapie des Delirs stehen verschiedenen nicht-pharmakologische Interventionen, die, insbesondere wenn sie in Form eines mehrere Komponenten umfassenden Behandlungspakets („Bundle“) eingesetzt werden, die Behandlungsergebnisse von intensivpflichtigen Patient*innen verbessern können (1,2). Sie bestehen in der Regel aus verschiedenen Maßnahmen zur Re-Orientierung (z.B. durch Uhren oder Kalender), kognitiver Stimulation und dem konsequenten Einsatz von Sehhilfen oder Hörgeräten, Verbesserung der Schlafqualität durch Minimierung von Licht und Lärm sowie früher Mobilisation und Physiotherapie (44–46). Eine medikamentöse Therapie des Delirs sollte nur erfolgen, wenn die Patient*innen durch Symptome ihres Delirs wie Agitation, Angst oder Halluzinationen stark gestresst sind oder sich durch starke Unruhe selbst gefährden (1,2). Dabei

kommen häufig Haloperidol oder atypische Antipsychotika wie Quetiapin zum Einsatz. Die Behandlung mit diesen Substanzen ist jedoch stets nur symptomatisch. Abgesehen von einer kleinen Untersuchung an 36 Patient*innen aus dem Jahr 2010, bei der es mit Quetiapin verglichen mit Placebo zu einer schnelleren Auflösung des Delirs sowie mehr Delir-freien Tagen kam, konnte für keine der Substanzen eine Verkürzung der Dauer des Delirs gezeigt werden (47–49). Alternativ zu Antipsychotika kann in weniger akuten Situationen Dexmedetomidin zur Sedierung von Patient*innen im hyperaktiven Delir eingesetzt werden (1). Für diese Substanz konnte in einer Untersuchung aus dem Jahr 2016 für Patient*innen, die aufgrund einer starken Agitation nicht extubiert werden konnten, eine kürzere Zeit bis zur Extubation sowie eine kürzere Zeit bis zum Ende des Delirs gezeigt werden (50).

Eine weitere wichtige Ursache für Stress während einer Intensivtherapie ist Angst. Knapp 60% aller Intensivpatient*innen berichteten von Angst während ihrer Behandlung auf der Intensivstation (51). In einer Befragung drei Monate nach Abschluss der intensivmedizinischen Behandlung berichteten noch 35% der Patient*innen von Angst als eine der belastendsten Erinnerungen an ihre Therapie (52). Klassisches Instrument zur Erhebung von Angst ist das „State-Trait Anxiety Inventory“ (STAI) (53). Zudem stehen verschiedene verkürzte Fragebögen zur Verfügung, die die Erhebung in Intensivpatient*innen vereinfachen sollen (54). Da auch die vereinfachten Fragebögen in Intensivpatient*innen oft schwer zu erheben sind, wurden einfachere Methoden zur Erfassung in Form von Ein-Komponenten-Skalen wie beispielsweise visuelle Analog-Skalen oder die „Faces Anxiety Scale“ entwickelt (55,56). Zur Reduktion von Angst konnte für die Musiktherapie ein positiver Effekt belegt werden (57,58), aber auch andere nicht-pharmakologische Maßnahmen, die primär zur Prophylaxe und Therapie des Delirs eingesetzt werden, wie die Einbindung von Angehörigen, frühe Mobilisation und Re-Orientierungsmaßnahmen, können helfen, Angstzustände zu verringern (44–46). Eine pharmakologische Therapie sollte restriktiv und streng bedarfsadaptiert erfolgen. Aufgrund ihrer guten anxiolytischen Wirkung ist hier die vorsichtige Titration von Benzodiazepinen möglich (2).

Ein gestörter Schlaf wird von Patient*innen ebenfalls als ein häufiges und sehr belastendes Symptom während einer intensivmedizinischen Behandlung geschildert (31). Dabei scheint die tägliche Gesamt-Schlafzeit nur wenig reduziert zu sein, es kommt jedoch zu einer deutlich gestörten zirkadianen Rhythmik und einer Fragmentierung des Schlafs (59,60). Die Patient*innen zeigen mehr leichte Schlafphasen als gewöhnlich und dementsprechend weniger Tief- und REM-Schlafphasen (59,60). Gestörter Schlaf wurde mit einer höheren Rate an Delir, einem höheren Risiko für die Notwendigkeit einer Intubation in Patient*innen mit respiratorischer Insuffizienz

sowie einer inadäquaten Immunantwort in Verbindung gebracht (61–63). Ein Monitoring des Schlafs von Intensivpatient*innen ist schwierig. Eine subjektive Auskunft der Patient*innen ist oft nicht möglich, und Einschätzungen des Pflegepersonals überschätzen oft die Schlafdauer und -qualität (64). Im Vordergrund steht daher die routinemäßige Schlafförderung durch nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Ohrstöpsel, Schlafbrillen und allgemeine Licht- und Lärmreduktion auf der Station (1,2). Melatonin und Dexmedetomidin können versuchsweise unterstützend eingesetzt werden, andere Sedativa sollten vermieden werden (1).

Sedativa sollten nur dann eingesetzt werden, wenn trotz der beschriebenen Maßnahmen und insbesondere nach Optimierung der Schmerz- und Delir-Therapie eine Agitation auftritt. Außer in Ausnahmesituationen, wie beispielsweise ein erhöhter Hirndruck oder ein Status epilepticus, sollte eine möglichst flache Sedierung angestrebt werden (1,2). Das gewünschte Sedierungsniveau sollte dabei anhand einer validierten klinischen Skala festgelegt und die aktuelle Sedierungstiefe engmaschig überwacht werden. Hier hat sich insbesondere die „Richmond Agitation-Sedation Scale“ (RASS) etabliert (65). Sie ist gut untersucht und für den Einsatz im intensivmedizinischen Setting validiert, zeigt eine hohe inter-rater-Reliabilität sowie eine gute Diskriminierung zwischen verschiedenen Sedierungstiefen (66). Auch eine validierte deutsche Übersetzung ist verfügbar (67). Es existieren zahlreiche alternative Scoringsysteme, wie beispielsweise die „Sedation-Agitation Scale“ (SAS) oder die „Ramsay Sedation Scale“ (RSS). Eine Untersuchung von zehn unterschiedlichen Scores für die 2013 erschienene Version der amerikanischen Leitlinie sprach dem RASS und der SAS die besten psychometrischen Eigenschaften zu (66).

Die Auswahl des richtigen Sedativums ist schwierig. Bei Intensivpatient*innen ist die Pharmakokinetik und -dynamik der Substanzen aufgrund von Medikamenteninteraktionen, Organdysfunktionen oder veränderter Proteinbindung oft unvorhersehbar verändert (68). In der aktuellen internationalen Leitlinie wird anstelle von Benzodiazepinen der Einsatz von Propofol oder Dexmedetomidin empfohlen, da es mit diesen Substanzen zu einer etwas schnelleren Extubation sowie etwas seltener zu einem Delir kommt (1). Der Anteil an Benzodiazepinen zur Sedierung auf der Intensivstation ist in den letzten Jahren entsprechend zurückgegangen, insbesondere zur Langzeitsedierung werden sie jedoch weiterhin häufig eingesetzt (69).

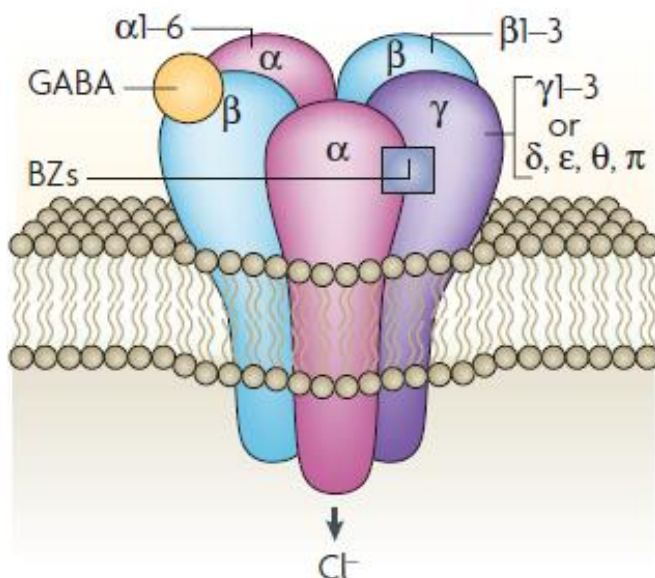
Eine detaillierte Diskussion der derzeit eingesetzten Sedativa würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen. Daher soll lediglich ein Überblick über die Pharmakologie der am GABA-A-Rezeptor wirkenden Benzodiazepine, mit Fokus auf Midazolam und Lormetazepam, gegeben werden.

1.3 Pharmakologie der Benzodiazepine

1.3.1 Der GABA-A-Rezeptor

Beim GABA-A-Rezeptor handelt es sich um einen Liganden-gesteuerten Ionen-Kanal. Wichtigster endogener Ligand ist die γ -Aminobuttersäure (GABA) (70). Bei Binden des Liganden kommt es durch eine Konformationsänderung des Kanals zu einem Einstrom von Chlorid-Ionen in die Zelle, was zu einer leichten Hyperpolarisation oder Stabilisierung des Ruhemembranpotenzials des Neurons führt (70). Aufgebaut sind natürlich vorkommende GABA-A-Rezeptoren üblicherweise als Pentamer, bestehen dementsprechend aus fünf Untereinheiten (71). Es wurden bereits mehrere Dutzend verschiedener GABA-A-Rezeptoren beschrieben, aufgebaut aus 19 unterschiedlichen Untereinheiten, die aufgrund von Strukturverwandtschaften in acht Familien eingeteilt werden (α 1–6, β 1–3, γ 1–3, δ , ϵ , θ , π , ρ 1–3) (72). Am häufigsten ist eine Kombination aus zwei α -Untereinheiten, zwei β -Untereinheiten und einer γ -Untereinheit (vergleiche Abbildung 1). GABA bindet an der Grenze der Untereinheiten α und β seines Rezeptors (72). Verschiedene andere Substanzen binden als allosterische Modulatoren am GABA-A-Rezeptor und können so die Öffnungswahrscheinlichkeit des Ionenkanals verändern, darunter Benzodiazepine, Nicht-Benzodiazepine („Z-Substanzen“), Barbiturate, Propofol oder Alkohol (73,74).

Abbildung 1: Struktur des GABA-A-Rezeptors



Schematische Darstellung der Struktur des GABA-A-Rezeptors mit möglichen Konfigurationen der Subtypen der Untereinheiten. BZs: Bindungsstelle der Benzodiazepine. Quelle: Abbildung 1b, Jacob et al, 2008 (75). Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

Aufgrund seines ubiquitären Vorkommens im zentralen Nervensystem (ZNS) vermittelt der GABA-A-Rezeptor zahlreiche Effekte. Seine Aktivierung hat anxiolytische, sedierend-hypnotische, amnestische, antikonvulsive und zentral-muskelrelaxierende Wirkungen (73). Es konnten jedoch unterschiedliche regionale Verteilungen der Rezeptor-Subtypen gezeigt werden (76). Insbesondere die Verteilung der Subtypen der α -Untereinheit scheint in Bezug auf die Wirkung einer Rezeptor-Aktivierung relevant zu sein. GABA-A-Rezeptoren, die die $\alpha 1$ -Untereinheit enthalten, finden sich im gesamten ZNS. Sie scheinen insbesondere die sedierenden, amnestischen und antikonvulsiven Effekte von Benzodiazepinen zu vermitteln (77). Die anxiolytischen Effekte hingegen werden vor allem durch GABA-A-Rezeptoren mit einer $\alpha 2$ -Untereinheit vermittelt, die sich verstärkt im limbischen System, im Kortex und im Striatum finden (76). In einer Untersuchung aus dem Jahr 2000 konnten Löw und Kolleg*innen zeigen, dass in Mäusen, deren $\alpha 2$ -Untereinheit Benzodiazepin-resistent gemacht wurde, die anxiolytische Wirkung von Diazepam nahezu vollständig verschwindet (78). Auch für andere α -Untereinheiten, wie beispielsweise $\alpha 3$ oder $\alpha 5$, konnten spezifische Verteilungsmuster gezeigt werden, jedoch ist die klinische oder pharmakologische Relevanz dieser Muster noch unklar (76). Auf Grundlage dieser Beobachtungen scheint es möglich zu sein, in der Zukunft Substanzen zu entwickeln, die ohne sedierende, amnestische oder muskelrelaxierende Eigenschaften gezielt anxiolytisch wirken (78).

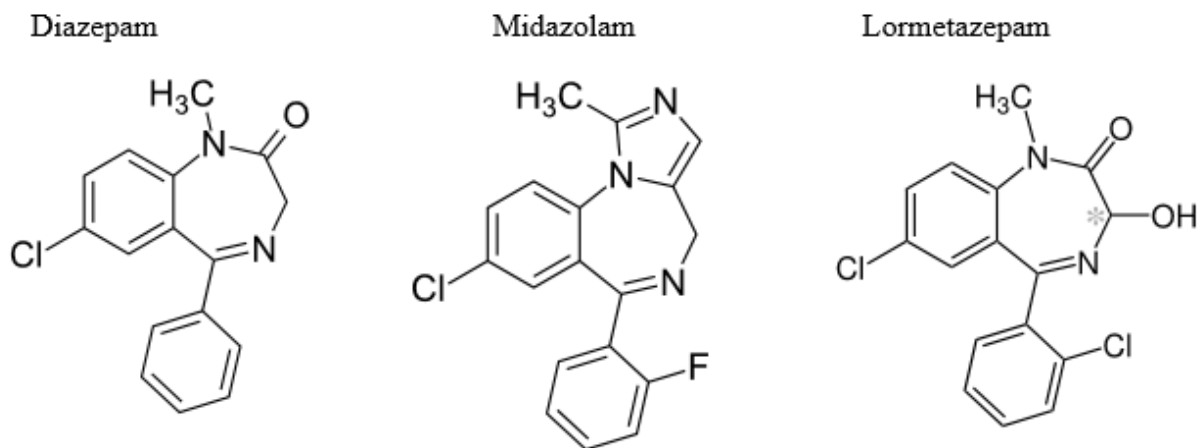
1.3.2 Benzodiazepine

Insbesondere zur Langzeit-Sedierung (>72 Stunden) sind Benzodiazepine sehr häufig eingesetzte Substanzen. In einer Umfrage aus dem Jahr 2006 gaben über 90% der befragten Mitarbeiter*innen verschiedener Intensivstationen an, Midazolam für diese Indikation einzusetzen (69). Die am häufigsten zur Sedierung eingesetzten Benzodiazepine sind Midazolam und Lorazepam, wobei in Europa in der Regel Midazolam eingesetzt wird, während in den USA eher Lorazepam bevorzugt wird (79,80).

Benzodiazepine wirken anxiolytisch, zentral-muskelrelaxierend, antikonvulsiv und in höheren Dosen sedierend-hypnotisch (72). Sie binden an der Grenze der α - und γ -Untereinheit des GABA-A-Rezeptors und erhöhen durch allosterische Modulation die Sensibilität des Rezeptors für GABA (72). Im Gegensatz zu Propofol kommt es nicht zu einer direkten Aktivierung des Ionenkanals (72).

Aktuell verfügbare Benzodiazepine werden nach ihrer Eliminationshalbwertszeit eingeteilt in langwirksame Benzodiazepine ($t_{1/2} > 24\text{h}$) wie beispielsweise Diazepam, mittelang wirkende Benzodiazepine ($t_{1/2}$ 5-24h) wie zum Beispiel Lormetazepam, oder kurzwirksame Benzodiazepine ($t_{1/2} < 5\text{h}$), zu welchen Midazolam zählt (81). Seit dem Jahr 2020 ist in Japan und den USA zusätzlich Remimazolam verfügbar, ein neues, ultrakurzwirksames Benzodiazepin mit einer Eliminationshalbwertszeit von 30-60 Minuten (82). Diese Einteilung nach Eliminationshalbwertszeit ist jedoch vor allem theoretisch-pharmakologischer Natur, es besteht keine enge Korrelation zwischen klinischer Wirkdauer und Eliminationshalbwertszeit (81). Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die beiden in dieser Arbeit berücksichtigten Benzodiazepine, Midazolam und Lormetazepam, gegeben werden.

Abbildung 2: Strukturformeln von Diazepam, Midazolam, Lormetazepam



Strukturformeln von Diazepam, Midazolam und Lormetazepam im Vergleich. Quelle: Wikipedia (83–85)

1.3.2.1 Midazolam

Midazolam ist zugelassen für die Sedierung während operativer oder diagnostischer Eingriffe, zur Prämedikation vor operativen Eingriffen, zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie sowie zur Sedierung auf der Intensivstation (86). Es ist ein Derivat von Imidazobenzodiazepin, besitzt also im Gegensatz zu anderen gebräuchlichen Benzodiazepinen einen geschlossenen Imidazol-Ring (vergleiche Abbildung 2) (87). Bei saurem pH-Wert sind Midazolam-Salze stabil und gut wasserlöslich. So lassen sich gut verträgliche, wässrige Injektionslösungen herstellen, in der Regel wird hierfür Midazolamhydrochlorid verwendet

(86,87). Bei physiologischem pH dissoziieren Midazolam-Salze rasch, das verbleibende Midazolam ist dann stark lipophil (87). Durch die so mögliche rasche Passage der Blut-Hirn-Schranke erklärt sich der schnelle Wirkeintritt von etwa 2-3 Minuten nach intravenöser Applikation (88). Auch nach intramuskulärer oder gastrointestinaler Applikation wird Midazolam gut resorbiert, das Wirkmaximum wird hier nach 30 Minuten beziehungsweise einer Stunde erreicht. Die Effekte von Midazolam entsprechen weitgehend dem klassischen Wirkprofil von Benzodiazepinen: es wirkt sedierend, anxiolytisch, antikonvulsiv und zentral-muskelrelaxierend (87,88). In Untersuchungen an Nagetieren scheinen jedoch die anxiolytischen Effekte von Midazolam schwächer als die von Diazepam, während die sedierend-hypnotische Komponente stärker ausgeprägt zu sein scheint (89).

Bei Bolusgaben von Midazolam ist die Beendigung der Wirkung vor allem bedingt durch eine Umverteilung aus dem zentralen Kompartiment (88). Nach intravenöser Injektion lassen sich nach einer Stunde nur noch ca. 10% des ursprünglichen Plasmaspiegels nachweisen. Bei der Elimination von Midazolam kommt es zunächst zu einer Hydroxylierung der Methylgruppe an Position 1 des Imidazolrings, wodurch 1-Hydroxymidazolam oder α -Hydroxymidazolam entsteht (87). Dies erfolgt durch die Zytochrom P450-abhängige Oxidase in der Leber, vor allem durch die Isoenzyme CYP3A4 und CYP3A5. In geringerem Ausmaß kann es auch zu einer Hydroxylierung an Position 4 zu 4-Hydroxymidazolam oder 1,4-Dihydroxymidazolam kommen. Sowohl 1- als auch 4-Hydroxymidazolam sind pharmakologisch aktiv (90). Sie werden rasch glucuronidiert und anschließend über den Urin ausgeschieden (88).

Bei der klinischen Anwendung von Midazolam, insbesondere zur Sedierung von intensivmedizinisch behandelten Patient*innen, ergeben sich jedoch einige Schwierigkeiten. Durch die Hydroxylierung durch Cytochrom P450-abhängige Oxidasen kommt es zu zahlreichen Interaktionen mit anderen, in der Intensivmedizin häufig eingesetzten Medikamenten, wie beispielsweise Antibiotika, Virostatika, Antimykotika und Antiarrhythmika, die die Wirkdauer von Midazolam unvorhersehbar verändern können (91,92). Doch auch ohne Medikamenteninteraktionen kann es zu starken interindividuellen Schwankungen der Wirkdauer von Midazolam kommen. So fand sich bei einer Untersuchung an über 200 gesunden Proband*innen bei ca. 6% eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit (93). Bei intensivpflichtigen Patient*innen wird der Metabolismus noch uneinheitlicher. Zum einen erhalten diese Patient*innen häufig eine kontinuierliche Infusion von Midazolam. Durch das erhöhte Verteilungsvolumen in kritisch kranken Patient*innen kommt es so zu einer um das zwei- bis dreifach verlängerten Eliminationshalbwertszeit (94). Zum anderen leiden diese Patient*innen

häufig an Nieren- oder Leberinsuffizienzen, wodurch es über eine Akkumulation aktiver Metabolite zu einer deutlich verlängerten Sedierungsdauer durch Midazolam kommen kann (90,95). In Patient*innen mit kombiniertem Leber- und Nierenversagen wurden Aufwachzeiten von über fünf Tagen nach Ende der Midazolam-Infusion beschrieben (96).

1.3.2.2 Lormetazepam

Lormetazepam gehört zur Gruppe der mittellang wirkenden Benzodiazepine (97). Es ist strukturell eng mit dem besser bekannten Benzodiazepin Lorazepam verwandt, besitzt jedoch im Gegensatz zu diesem am Stickstoff-Atom an Position 1 eine Methyl-Gruppe (siehe Abbildung 2) (97). Wie Midazolam ist auch Lormetazepam stark lipophil und kann so die Blut-Hirn-Schranke rasch passieren. Im Gegensatz zu ersterem lassen sich jedoch nicht so einfach wasserlösliche Salze zur intravenösen Injektion herstellen. In seiner ursprünglichen Formulierung, zugelassen im Jahr 1980, enthielt eine 10ml-Ampulle Lormetazepam 5ml des Lösungsmittels Propylenglykol und war damit hyperosmolar (98). Dies führte zum einen zu einer ausgeprägt schmerzhaften Venenreizung und häufig zu Thrombosen und Thrombophlebitiden, zum anderen, insbesondere nach der Applikation größerer Mengen, zu einer systemischen Hämolyse (99,100). Aus diesen Gründen wurde diese Formulierung nicht weiter zur Verfügung gestellt. Im Jahr 2011 wurde jedoch eine neue intravenöse Formulierung auf den Markt gebracht, bei der Macrogol als Lösungsmittel verwendet wird und die oben genannten Nebenwirkungen somit nicht mehr auftreten (101). In dieser Form ist Lormetazepam zugelassen für die symptomatische Behandlung akuter Erregungs-, Spannungs- und Angstzustände, entweder im Rahmen von operativen oder diagnostischen Eingriffen oder in der Intensivmedizin (102).

Nach intravenöser Applikation liegt der Wirkeintritt von Lormetazepam bei etwa 2 Minuten. Nach oraler Applikation wird die Substanz gut und rasch resorbiert, die orale Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 80%, der Wirkeintritt bei 30-60 Minuten, maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 5-6 Stunden erreicht (97). Die initiale Beendigung der Wirkung erfolgt auch bei Lormetazepam durch Umverteilung aus dem zentralen Kompartiment mit einer Halbwertszeit nach Bolusapplikation von ca. 2,5 Stunden. Die endgültige Inaktivierung erfolgt Cytochrom P450-unabhängig durch Glucuronidierung an der Hydroxyl-Gruppe am Ringatom 3 in der Leber (97,103). Die entstehenden Konjugate sind pharmakologisch inaktiv, gut wasserlöslich und werden renal ausgeschieden. Nur ein kleiner, klinisch unbedeutender Anteil von Lormetazepam wird zu Lorazepam demethyliert (97,103). Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Applikation liegt bei 12,5 +/- 1,9 Stunden (97). Die Glucuronidierung ist praktisch nicht sättigbar, sodass es

bei kontinuierlicher oder wiederholter Applikation zu keiner relevanten Akkumulation von Lormetazepam kommt (104). Auch durch ein höheres Lebensalter oder Leberfunktionsstörungen bis hin zur Zirrhose scheint die Wirkdauer von Lormetazepam nicht beeinflusst zu werden (105,106). Bei terminaler Niereninsuffizienz kommt es zwar zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten Lormetazepam-3-hydroxy-glucuronid, eine Verlängerung der Wirkdauer wurde hierdurch jedoch nicht beobachtet (107). Auch Überhang- oder „Hangover“-Effekte am Morgen nach der Einnahme von Lormetazepam sind selten (108).

Wie alle Benzodiazepine wirkt Lormetazepam über die Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA-A-Rezeptor (103). Es gibt vereinzelte Hinweise darauf, dass bei Lormetazepam die hypnotisch-sedierende Komponente der Benzodiazepin-Wirkung schwächer ausgeprägt ist, während die anxiolytische Komponente etwas mehr hervortritt. So berichteten in Untersuchungen zur Prämedikation vor operativen Eingriffen Anästhesisten von einer weniger deutlichen Sedierung durch Lormetazepam als beispielsweise durch Lorazepam (109,110). In einer Untersuchung zur subjektiven Wahrnehmung der Patient*innen zeigte sich eine stärkere anxiolytische Wirkung von Lormetazepam verglichen mit Diazepam (111). Aufgrund seines Wirkprofils und Metabolismus erscheint Lormetazepam als gut geeignetes Sedativum für Patient*innen auf der Intensivstation und wurde zu diesem Zweck auch bereits erfolgreich eingesetzt (112,113).

1.4 Fragestellung

Auf Grundlage von Beobachtungen, dass eine Sedierung mit anderen Substanzen wie Propofol oder Alpha-2-Agonisten in Intensivpatient*innen besser steuerbar sein könnte, werden Benzodiazepine nicht mehr als First-Line-Sedativa für intensivpflichtige Patient*innen empfohlen. Anhand experimenteller Daten gibt es jedoch Hinweise, dass sich die Charakteristika von Lormetazepam und Midazolam unterscheiden und unerwünschte Wirkungen unter Lormetazepam weniger ausgeprägt sind. Allerdings gibt es zu diesem Thema bislang kaum Evidenz. In der vorliegenden Arbeit sollen daher die klinischen Charakteristika und Behandlungsergebnisse von Patient*innen, die mit Midazolam oder Lormetazepam behandelt wurden, herausgearbeitet werden. Hierzu sollen zunächst die allgemeinen Endpunkte der Intensivtherapie, wie die Mortalität, die Dauer der invasiven Beatmung sowie die Länge des Intensiv- und des Krankenhausaufenthalts, verglichen werden. Anschließend sollen Unterschiede hinsichtlich der Sedierungsprofile der beiden Medikamente untersucht werden. Des Weiteren soll das Auftreten verschiedener Komplikationen während der Intensivtherapie, inklusive eines möglichen Delirs, betrachtet werden. Zuletzt soll zur besseren Einordbarkeit der Ergebnisse ein

Vergleich mit einer Kontrollgruppe erfolgen, die im selben Zeitraum auf denselben Intensivstationen behandelt wurde, jedoch andere Sedativa als Lormetazepam oder Midazolam erhielt.

2. Methodik

2.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse. Als Datengrundlage dienten die während der intensivmedizinischen Behandlung erhobenen Routedaten. Berücksichtigt wurden alle erwachsenen, invasiv-beatmeten Patient*innen, die auf einer Intensivstation der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum oder Campus Charité Mitte, behandelt wurden und entweder Midazolam oder Lormetazepam zur Sedierung erhielten. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, die auf der interdisziplinären Neuro-Intensivstation behandelt wurden. Es wurden nur Patient*innen berücksichtigt, die im Jahr 2006 und später behandelt wurden, da im Jahr 2005 die erste deutsche Leitlinie zum Sedierungsmanagement auf der Intensivstation erschien und in der Folge eine zunehmende Standardisierung der Sedierungspraktiken zu erwarten war (21). Insgesamt wurden die Daten von zehn Intensiveinheiten einbezogen. Ausgeschlossen wurden alle Patient*innen, die für weniger als 48 Stunden auf der Intensivstation versorgt wurden, sowie alle Patient*innen, die entweder nur einen einzigen Bolus eines der beiden Medikamente oder beide Medikamente erhielten.

Um strukturelle Besonderheiten der oben genannten Kohorte an Patient*innen, die ein Benzodiazepin zur Sedierung erhielten, herausarbeiten zu können, wurde zusätzlich eine Kontrollgruppe von 2.000 Patient*innen erhoben. Diese Patient*innen wurden als einfache Zufallsstichprobe aus allen Patient*innen selektiert, die im selben Zeitraum auf einer der berücksichtigten Intensivstationen behandelt wurden, ebenfalls eine invasive Beatmung benötigten, jedoch mit anderen Substanzen als Lormetazepam oder Midazolam sediert wurden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studienkohorte und der Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es erfolgte eine Registrierung beim Studienregister ClinicalTrials.gov (NCT04408911).

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

| Studiengruppe | |
|-----------------------|--|
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung auf einer nicht-neurochirurgischen Intensivstation in den Jahren 2006-2018 • Alter \geq 18 Jahre • Invasive Beatmung • Behandlung mit Midazolam oder Lormetazepam |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Intensivtherapie < 48 Stunden • Behandlung mit beiden Medikamenten während des Intensivaufenthalts • Behandlung mit einer einzelnen Bolusgabe |
| Kontrollgruppe | |
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung auf einer nicht-neurochirurgischen Intensivstation in den Jahren 2006-2018 • Alter \geq 18 Jahre • Invasive Beatmung • Behandlung mit einem Sedativum außer Midazolam oder Lormetazepam |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Intensivtherapie < 48 Stunden |

2.2 Datenakquise

Die Routinedaten während der Behandlung wurden mit Hilfe der Anwendungen SAP CSP IS-H (SAP SE, Walldorf, Deutschland) und COPRA 5 (COPRA System GmbH, Sasbachwalden, Deutschland) erhoben. Die Datenbankabfrage erfolgte mittels eines Algorithmus in der Programmiersprache „R“ (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Die einzelnen Schritte des Algorithmus sind in Tabelle 2 dargestellt. Durchgeführt wurde die Datenbankabfrage im Januar 2019, sodass alle Patient*innen, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2018 behandelt worden waren, berücksichtigt wurden. Die so erhaltenen Daten wurden in Form einer Microsoft Excel-Tabelle gespeichert (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Tabelle 2: Einzelschritte des Algorithmus zur Kohortenselektion

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Identifikation aller Patient*innen, die auf einer nicht-neurochirurgischen Intensivstation behandelt wurden 2. Entfernung aller Patient*innen mit fehlerhafter Fallnummer 3. Berechnung der kumulativen Dauer des Intensivaufenthalts 4. Entfernung aller Fälle mit einem Aufnahmedatum vor dem 01.01.2006 5. Entfernung aller Fälle, deren kumulative Dauer des Intensivaufenthalts unter 48 Stunden lag 6. Berechnung der kumulativen Beatmungsdauer 7. Entfernung aller Fälle mit einer Beatmungsdauer = 0 8. Berechnung des Alters bei Aufnahme und Entfernung aller Fälle mit minderjährigen Patient*innen oder ohne Angabe des Geburtsdatums 9. Erhebung aller Gaben von Lormetazepam und Midazolam, sowie ob die Gabe kontinuierlich oder als Bolus erfolgte 10. Entfernung aller Fälle, in denen keines der beiden Medikamente gegeben wurde <ol style="list-style-type: none"> a. Einschluss von 2.000 zufällig ausgewählten Patient*innen in die Kontrollgruppe, die ein anderes Sedativum erhielten 11. Entfernung aller Fälle, in denen beide Medikamente gegeben wurden 12. Entfernung aller Fälle, in denen es nur zu einer einmaligen Bolusgabe kam |
|--|

2.3 Erhobene Endpunkte

Erhoben wurden zunächst demographische Daten, Angaben zu Vorerkrankungen, zur Schwere der aktuellen Erkrankung sowie zum Aufnahmegrund, um die grundlegenden Charakteristika der Kohorten zu beschreiben. Des Weiteren wurden Daten zu allgemeinen Endpunkten der Intensivtherapie erhoben, wie beispielsweise die Mortalität während des Intensivaufenthalts oder die Dauer des ITS- und Krankenhausaufenthalts. Zusätzlich wurden Informationen zur Applikationsform der Medikamente, zur Sedierungsintensität, sowie zum Auftreten eines Delirs oder anderer Komplikationen während der Intensivtherapie dokumentiert.

Die Sedierungsintensität wurde dabei zum einen mittels des medianen RASS-Werts während der Behandlung beschrieben, zum anderen mittels des Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Sedierung mit einer der beiden Substanzen (SI48). Der RASS ist ein

etablierter Score zur standardisierten Erhebung der Sedierungstiefe in intensivmedizinisch behandelten Patient*innen (65). Er wird routinemäßig vom Pflegepersonal mindestens einmal pro Schicht erhoben und dokumentiert. Der Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Sedierung mit einer der untersuchten Substanzen ist ein von Yahya Shehabi und Kolleg*innen ursprünglich für die ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation entwickelter Score, der sich aus den RASS-Werten errechnet (13). Hierzu werden die absoluten Werte aller negativen RASS-Werte während der ersten 48 Stunden nach Aufnahme addiert und anschließend durch die Anzahl der Messungen geteilt. Die Kolleg*innen konnten zeigen, dass dieser Sedierungsindex mit der 180-Tage Mortalität und dem Delir-Risiko korreliert. Zum Vergleich der beiden untersuchten Substanzen errechneten wir den Score jeweils ab Beginn der Gabe von Midazolam oder Lormetazepam. Ab einem SI48 von 1,5 oder höher gingen wir von einer tiefen Sedierung aus.

Die Dokumentation eines Delirs erfolgt auf den untersuchten Intensivstationen routinemäßig durch den CAM-ICU (38). Dieser Score wird wie der RASS mindestens einmal pro Schicht vom Pflegepersonal erhoben und dokumentiert. Wir entnahmen der Datenbankanalyse, ob für die jeweiligen Patient*innen während der Intensivtherapie mindestens ein positiver CAM-ICU dokumentiert wurde, sowie ob bereits vor Beginn der Gabe eines der beiden Sedativa ein Delir dokumentiert wurde und ob nach Beginn der Gabe ein neues Delir dokumentiert wurde.

Die vollständige Liste der erhobenen Endpunkte findet sich in Tabelle 3.

Da die Daten der Kontrollgruppe (Patient*innen, die mit anderen Sedativa als Midazolam oder Lormetazepam behandelt wurden) zur Verbesserung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studiengruppe erhoben wurden, wurden für sie nicht alle Endpunkte erfasst. Hier dokumentierten wir die demographischen Daten, die Schwere der aktuellen Erkrankung, den Aufnahmegrund, Mortalität während der intensivmedizinischen Behandlung, Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts, sowie Angaben zur Sedierungsintensität und Delirinzidenz.

Tabelle 3: Erhobene Endpunkte

| | |
|---|--|
| Demographische Daten | <ul style="list-style-type: none"> • Alter [Jahre] • Geschlecht [männlich/weiblich] |
| Schwere der Erkrankung | <ul style="list-style-type: none"> • APACHE II [Punkte] |
| Vorerkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Charlson's Komorbiditäts-Index [Punkte] • Vorbestehende KHK, Adipositas, CNI, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, zerebrovaskulärer Insuffizienz, Hypertonus, COPD, OSAS, Hyperlipoproteinämie, Demenz, Arrhythmien [jeweils ja/nein] |
| Aufnahmegrund | <ul style="list-style-type: none"> • elektiver Eingriff, Notfalleingriff, internistisch, keine Angabe |
| Allgemeine Endpunkte der Intensivtherapie | <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität während des ITS-Aufenthalts [ja/nein] • Dauer der invasiven Beatmung [Stunden] • Dauer der ITS-Behandlung [Stunden] • Dauer der Krankenhaus-Behandlung [Tage] |
| Applikationsform | <ul style="list-style-type: none"> • Gabe von Boli [ja/nein] • Gabe einer kontinuierlichen Infusion [ja/nein] |
| Sedierung | <ul style="list-style-type: none"> • Sedierungs-Index nach 48h [Punkte] • Tiefe Sedierung (Sedierungs-Index 48h \geq 1,5) [ja/nein] • medianer RASS [Punkte] |
| Komplikationen | <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten einer Komplikation [ja/nein] • Delir während des ITS-Aufenthalts [ja/nein] • Delir vor Beginn der Medikamentengabe [ja/nein] • Neues Delir während der Medikamentengabe [ja/nein] • Auftreten anderer Komplikationen: Akutes Nierenversagen, Herz-Rhythmus-Störungen, Harnwegsinfekt, Hypotension, Ileus, Lungenarterienembolie, Peritonitis, Pneumonie, Reanimation, respiratorische Insuffizienz, Sepsis [jeweils ja/nein] |

Übersicht über die erhobenen Endpunkte, in Kategorien gruppiert. In eckigen Klammern ist die Einheit des jeweiligen Endpunkts angegeben. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. KHK: Koronare Herzkrankheit. CNI: Chronische Niereninsuffizienz. COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. OSAS: Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom. ITS: Intensivstation.

2.4 Auswertung der Daten

Die Planung und Durchführung der Auswertung erfolgte gemeinsam mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. Jochen Kruppa und Dr. Sophie Piper). Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den Statistikpaketen SPSS Statistics 27 (IBM Corporation, Armonk, USA) und R (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Die Basischarakteristika wurden zunächst mittels deskriptiver Statistiken dargestellt, bestehend aus dem Mittelwert und Standardabweichung für hinreichend normalverteilte Variablen, Median und Grenzen des Interquartilbereichs für ordinal skalierte oder nicht-normalverteilte metrische Variablen, oder absoluter Anzahl und Anteil in Prozent für kategoriale Variablen. Vergleiche der Basischarakteristika zwischen den beiden Gruppen erfolgten mittels t-Tests für unabhängige Stichproben bei hinreichend normalverteilten metrischen Variablen oder als Chi²-Test nach Pearson bei kategorialen Variablen. Hier und bei allen weiteren statistischen Tests wurde das zweiseitige Signifikanzniveau auf 5% festgelegt, wobei sämtliche p-Werte nur explorativen Charakter haben und keine konfirmatorischen Verallgemeinerungen erlauben. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen.

Für die Mortalitätsanalysen während des Intensivaufenthalts wurden zunächst die absolute Anzahl der verstorbenen Patient*innen sowie die Anteile in Prozent dargestellt. Ein Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte mittels Chi²-Test.

Die weiteren Analysen der Mortalität erfolgten nur für Patient*innen mit einer Dauer des Intensivaufenthalts von maximal 30 Tagen, da wir bei sehr langen Intensivaufenthalten aus klinischer Sicht keinen Zusammenhang zwischen der kurzzeitigen Gabe eines Sedativums und der Mortalität erwarteten. Zudem vermuteten wir, dass bei Berücksichtigung dieser Patient*innen die Annahme der Proportional-Hazards der Cox-Regression verletzt werden würde.

Wir führten eine Survival-Analyse nach Kaplan-Meier mit Log-Rank-Test durch. Aufgrund des erwarteten starken Einflusses der Sedierungstiefe führten wir diese sowohl für das gesamte

Patientenkollektiv als auch stratifiziert für tief- bzw. leicht-sedierter Patient*innen durch. Wir gingen von einer tiefen Sedierung aus, wenn der SI48 der Patient*innen bei 1,5 oder höher lag. Nach Überprüfung der Annahme proportionaler Hazards führten wir als letzten Schritt der Analyse der Mortalität eine multivariable Cox-Regression durch. Hier adjustierten wir zunächst für den Einfluss von Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung, Aufnahmegrund und Kalenderjahr der Behandlung, und untersuchten anschließend den Effekt des SI48 und das Vorliegen einer tiefen Sedierung auf das Risiko zu versterben.

Die Dauer der invasiven Beatmung sowie die Dauer der Intensiv- und Krankenhausbehandlung wurden als Median und Interquartilabstand angegeben. Aufgrund einer Verzerrung der Daten durch während der Intensivtherapie verstorbene Patient*innen erfolgte die Angabe nur für nicht verstorbene Patient*innen. Vergleiche zwischen den beiden Gruppen erfolgten mittels Wilcoxon-Rangsummentest. Wir führten lineare Regressionen durch, um für den Einfluss von Alter, Geschlecht, Aufnahmegrund, Schwere der Erkrankung und Behandlungsjahr zu adjustieren.

Für die Analyse der Sedierungstiefe wurden der Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Sedierung mit einer der beiden untersuchten Substanzen (SI48) und der mediane RASS-Wert während der Behandlung mittels Median und entsprechenden Interquartilabstands, sowie der Anteil an tief-sedierten Patient*innen als absolute Anzahl und Anteil in Prozent angegeben. Wie zuvor gingen wir bei einem SI48 von 1,5 oder höher von einer tiefen Sedierung aus. Vergleiche zwischen den beiden Gruppen erfolgten für den SI48 und den medianen RASS mittels Wilcoxon-Rangsummentest. Der Vergleich der Anteile tief-sedierter Patient*innen zwischen beiden Gruppen erfolgte mittels Chi²-Test. Aufgrund eines erwarteten hohen Einflusses der Applikationsform erfolgte der Vergleich des SI48 zusätzlich getrennt für Patient*innen, die eine kontinuierliche Applikation der Sedativa erhalten hatten, und jene ohne kontinuierliche Gabe. Zur Quantifizierung des Einflusses einzelner Faktoren auf den SI48 führten wir eine lineare Regression durch. Als unabhängige Variablen wurden neben der Applikationsform das Alter, das Geschlecht, der APACHE II, der Aufnahmegrund, das Kalenderjahr der Behandlung und das verwendete Medikament berücksichtigt. Des Weiteren schätzten wir die Assoziation verschiedener Risikofaktoren für eine tiefe Sedierung mittels logistischer Regression. Hierbei wurde ebenfalls für die Applikationsform, das Alter, das Geschlecht, den APACHE II, den Aufnahmegrund und das Kalenderjahr der Behandlung als potenzielle Confounder adjustiert.

Zur Überprüfung, ob die Sedierungspraxis während des untersuchten Zeitraums von 2006 bis 2018, konstant blieb oder sich relevant veränderte, erfolgte zudem eine Darstellung des SI48 aufgeteilt nach dem Jahr der Behandlung und dem eingesetzten Medikament.

Das Auftreten von Komplikationen wurde als absolute Anzahl und Prozent angegeben. Vergleiche zwischen den Gruppen erfolgten mittels Chi²-Test. Für das Auftreten eines Delirs erfolgten zusätzlich Vergleiche für ein vorbestehendes Delir vor Beginn der Medikamentengabe sowie ein neues Delir während der Medikamentengabe. Zudem erfolgten Vergleiche der Delir-Raten für leicht sedierte Patient*innen unter Verwendung des Trennwerts von SI48 < 1,5. Bei der Erhebung der Delir- und Koma-freien Patient*innen gingen wir davon aus, dass die Patient*innen dann Delir- und Koma-frei waren, wenn ihr SI48 unter 3 lag und während der Medikamentengabe kein neues Delir dokumentiert wurde. Vergleiche zwischen den Gruppen erfolgten hier ebenfalls mittels Chi²-Test.

Für die Basischarakteristika, die Mortalität, Länge der invasiven Beatmung, Dauer von Intensiv- und Krankenhausaufenthalt, Sedierungsintensität und Delir-Raten erfolgten Vergleiche mit einer Kontrollgruppe von Patient*innen, die mit anderen Sedativa als Lormetazepam oder Midazolam behandelt wurden. Es wurden dieselben deskriptiven Statistiken wie für die Studiengruppe angegeben. Hier erfolgten keine statistischen Tests, Regressions- oder Survival-Analysen, da der Fokus lediglich auf der Darstellung der strukturellen Besonderheiten der Studienkohorte lag.

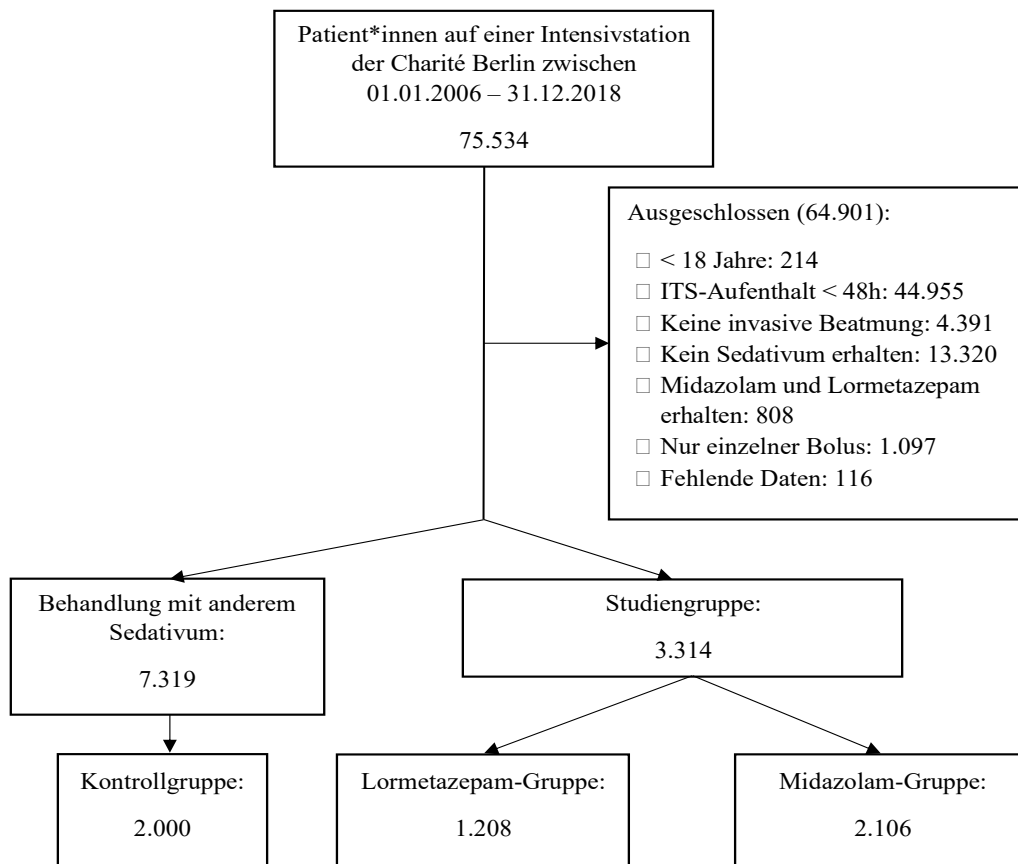
3. Ergebnisse

3.1 Kohortenselektion

Die Datenbanksuche identifizierte 75.534 Patient*innen, die in den Jahren 2006 bis 2018 auf einer nicht-neurochirurgischen Intensivstation behandelt wurden. Von diesen Patient*innen erfüllten 64.901 nicht alle in Tabelle 1 genannten Einschlusskriterien oder mindestens ein Ausschlusskriterium und wurden daher für die Datenanalyse nicht berücksichtigt. Weitere 116 Patient*innen mussten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden. Es verblieben 3.314 Patient*innen, die in einer der beiden Studiengruppen ausgewertet wurden. Davon wurden 1.208 Patient*innen mit Lormetazepam und 2.106 Patient*innen mit Midazolam behandelt.

Insgesamt 7.319 Patient*innen wurden mit Sedativa außer Lormetazepam oder Midazolam behandelt. Von diesen Patient*innen wurden 2.000 zufällig ausgewählt und als Kontrollgruppe ausgewertet. Der Prozess der Kohortenselektion ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

Abbildung 3: Auswahl der Patient*innen



3.2 Basischarakteristika

Die Basischarakteristika der untersuchten Patient*innen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und Charlson's Komorbiditäts-Index. Es bestand jedoch ein statistisch signifikant niedrigerer APACHE II-Score in der Lormetazepam-Gruppe (19,8 vs. 23,6, $p < 0,001$, t-Test). Auch einige Vorerkrankungen waren in der Lormetazepam-Gruppe seltener als in der Midazolam-Gruppe. So war für mit Lormetazepam behandelte Patient*innen signifikant seltener eine KHK, ein Diabetes mellitus, eine Hyperlipoproteinämie, Arrhythmien, eine Herzinsuffizienz oder eine chronische Niereninsuffizienz vorbeschrieben. Gleichzeitig litten mit Lormetazepam behandelte Patient*innen etwas häufiger an einem vorbestehenden arteriellen Hypertonus.

Beim Aufnahmegrund bestanden ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Lormetazepam-Gruppe wurde ein höherer Anteil der Patient*innen für einen elektiven Eingriff aufgenommen (28% vs. 17%), in der Midazolam-Gruppe hatten etwas mehr Patient*innen eine internistische Aufnahmediagnose (38% vs. 44%, $p < 0,001$, χ^2 -Test).

Tabelle 4: Basischarakteristika

| Charakteristikum | | Lormetazepam | Midazolam | p-Wert |
|--------------------------------|------------------------|--------------|-------------|---------------------|
| Anzahl | n (%) | 1.208 (37%) | 2.106 (64%) | |
| Alter | Mittelwert (SD) | 61 (16,1) | 61 (15,9) | 0,485 ¹ |
| Geschlecht n (%) | männlich | 802 (66%) | 1.406 (67%) | 0,828 ² |
| | weiblich | 406 (34%) | 700 (33%) | |
| APACHE II | Mittelwert (SD) | 19,8 (9,6) | 23,6 (9,8) | <0,001 ¹ |
| Charlson's Komorbiditäts-Index | Mittelwert (SD) | 5,6 (3,4) | 5,8 (3,1) | 0,296 ¹ |
| Vorerkrankungen: n (%) | | | | |
| | KHK | 376 (31%) | 864 (41%) | <0,001 ² |
| | Diabetes mellitus | 628 (52%) | 1.367 (65%) | <0,001 ² |
| | Adipositas | 130 (11%) | 263 (13%) | 0,139 ² |
| | Hyperlipoproteinämie | 628 (52%) | 1.367 (65%) | <0,001 ² |
| | Demenz | 29 (2%) | 31 (2%) | 0,054 ² |
| | Arterieller Hypertonus | 590 (49%) | 953 (45%) | 0,046 ² |

| | | | |
|-------------------------------|-----------|-------------|-----------------------------|
| Arrhythmie | 527 (44%) | 1.089 (52%) | < 0,001 ² |
| Herzinsuffizienz | 452 (37%) | 1.028 (49%) | < 0,001 ² |
| zerebrovaskuläre Insuffizienz | 4 (0,3%) | 4 (0,2%) | 0,425 ² |
| COPD | 266 (22%) | 444 (21%) | 0,527 ² |
| OSAS | 40 (3%) | 63 (3%) | 0,610 ² |
| chron. Niereninsuffizienz | 301 (25%) | 594 (28%) | 0,040 ² |
| Aufnahmegrund: n (%) | | | |
| elektiver Eingriff | 335 (28%) | 365 (17%) | < 0,001 ² |
| Notfalleingriff | 294 (24%) | 479 (23%) | |
| internistisch | 465 (38%) | 933 (44%) | |
| keine Angabe | 114 (9%) | 329 (16%) | |

Übersicht über die demographischen Daten der Studienkohorte, Schwere der aktuellen Erkrankung, bestehende Vorerkrankungen und Aufnahmegrund auf die Intensivstation. Gruppenvergleiche mittels folgender statistischer Tests: 1: t-Test für unabhängige Stichproben. 2: Chi²-Test. SD: Standardabweichung (Standard deviation). APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. KHK: Koronare Herzkrankheit. COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. OSAS: Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom.

3.3 Endpunkte der Intensivtherapie

3.3.1 Mortalität

Für vier Patient*innen (jeweils zwei Patient*innen aus der Midazolam- und der Lormetazepam-Gruppe) lagen unvollständige Daten zur Mortalität vor, diese wurden in der weiteren Analyse der Mortalität nicht berücksichtigt. Unter den verbleibenden 3.310 Patient*innen zeigte sich in der univariaten Analyse der Mortalität während des Intensivaufenthalts ein statistisch signifikant höherer Anteil an verstorbenen Patient*innen in der Midazolam-Gruppe (42% vs. 23%, OR 2,44 [2,08-2,86 95% KI], $p < 0,001$, Chi²-Test, siehe Tabelle 5).

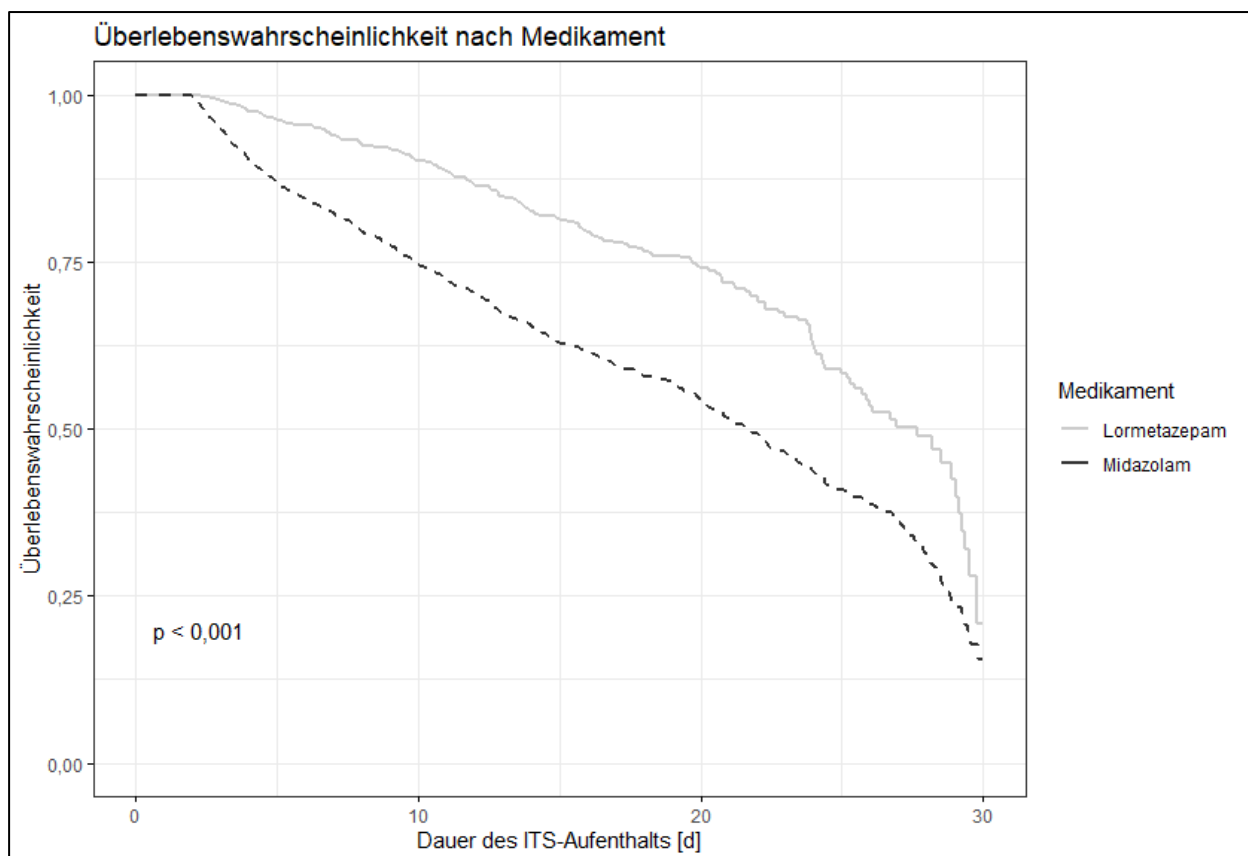
Tabelle 5: Mortalität

| | Lormetazepam | Midazolam | OR (95% KI) | p-Wert |
|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|----------------|
| Mortalität [n (%)] | 276/1.206 (23%) | 883/2.104 (42%) | 2,44 (2,08-2,86) | < 0,001 |

Vergleich der Mortalität während der intensivmedizinischen Behandlung zwischen den beiden Gruppen. Vergleiche mittels Chi²-Test. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall

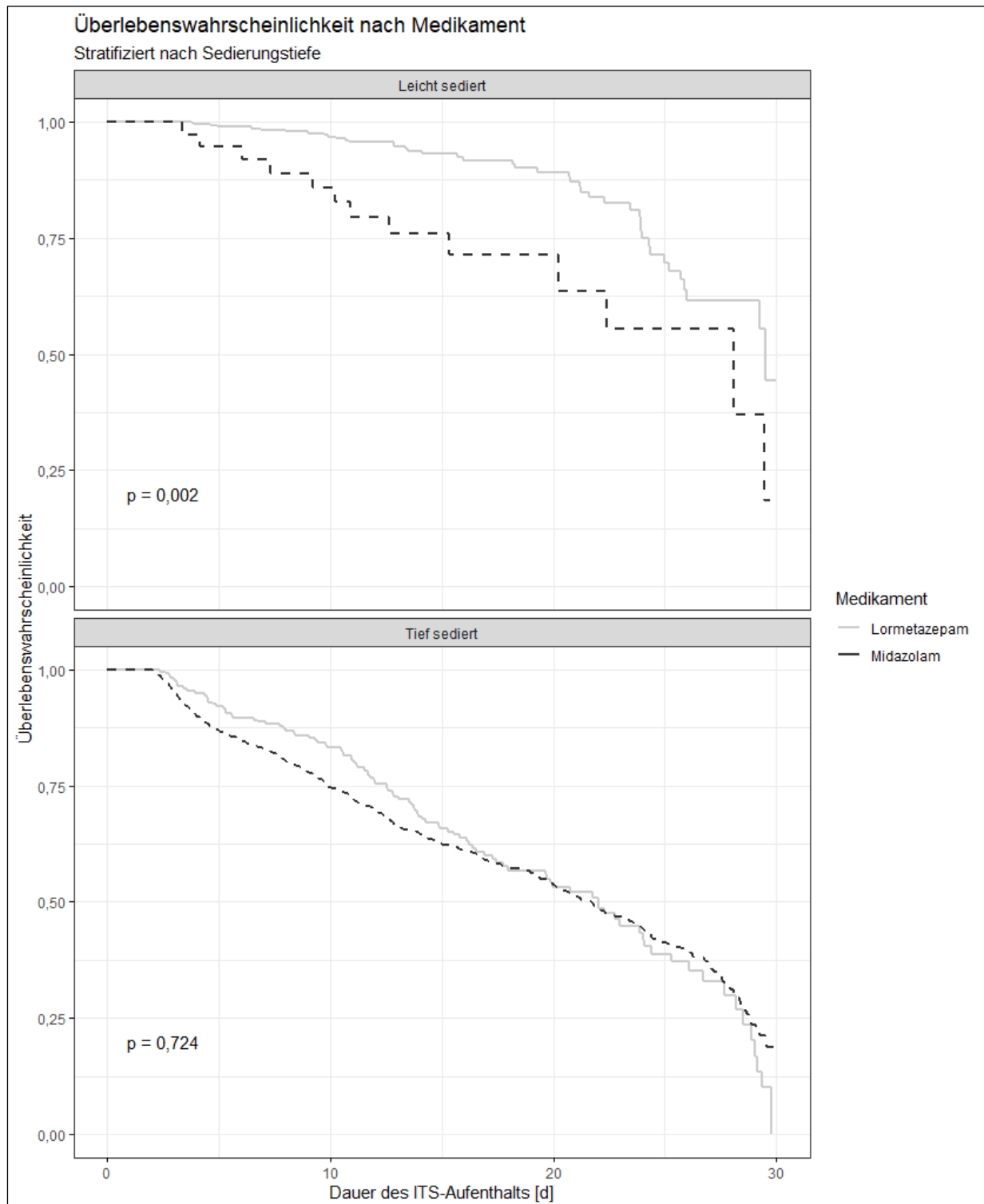
Es hatten 2.270 Patient*innen einen Intensivaufenthalt von weniger als 30 Tagen und wurden in den weiteren Survival-Analysen berücksichtigt, davon erhielten 869 Lormetazepam und 1.401 Midazolam. Im Gesamtvergleich war nach Kaplan-Meier die geschätzte mediane Überlebenszeit der Patient*innen, die mit Midazolam behandelt worden waren, signifikant kürzer als die der Patient*innen, die Lormetazepam erhalten hatten (21,7d vs. 27,7d, $p < 0,001$, Log-Rank-Test). Die entsprechenden Überlebenskurven sind in Abbildung 4 dargestellt. Nach Stratifizierung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für tief- bzw. leicht-sedierte Patient*innen mit dem zuvor verwendeten Trennwert von $SI48 \geq 1,5$ für tiefe Sedierung, zeigte sich bei leicht-sedierten Patient*innen weiterhin eine längere mediane Überlebenszeit bei mit Lormetazepam behandelten Patient*innen (28,1d vs. 29,5d, $p = 0,002$, Log-Rank-Test). Bei tief-sedierten Patient*innen zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Medikamentengruppen. Die stratifizierten Überlebenskurven finden sich in Abbildung 5. Die geschätzten medianen Überlebenszeiten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Abbildung 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Medikament



Kaplan-Meier-Kurven der Patient*innen, die Midazolam (schwarz-gestrichelt) oder Lormetazepam (grau) erhielten. Gruppenvergleich mittels Log-Rank-Test. ITS: Intensivstation. d: Tage.

Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve stratifiziert nach Sedierungstiefe



Kaplan-Meier-Kurven der Patient*innen, die Midazolam (schwarz-gestrichelt) oder Lormetazepam (grau) erhielten, aufgeteilt in leicht sedierte (Sedierungsindex $48h < 1,5$, oben) und tief sedierte Patient*innen (Sedierungsindex $48h \geq 1,5$, unten). Gruppenvergleiche mittels Log-Rank-Test. ITS: Intensivstation. d: Tage.

Tabelle 6: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

| | Mediane Überlebenszeit [d] (95% KI) | p-Wert |
|------------------------------|--|-------------------|
| Gesamtvergleich: | | |
| Midazolam | 21,7 (20,6 – 22,9) | < 0,001 |
| Lormetazepam | 27,7 (25,6 – 29,8) | |
| leicht sediert (SI48 < 1,5): | | |
| Midazolam | 28,1 (17,8 – 38,4) | 0,002 |
| Lormetazepam | 29,5 (28,9 – 30,1) | |
| tief sediert (SI48 ≥ 1,5): | | |
| Midazolam | 21,7 (20,1 – 23,3) | 0,724 |
| Lormetazepam | 22,0 (19,5 – 24,5) | |

Mediane Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier, oben als Gesamtvergleich zwischen den beiden Gruppen (vgl. Abbildung 4), darunter stratifiziert in leicht bzw. tief sedierte Patient*innen (vgl. Abbildung 5). Gruppenvergleiche mittels Log-Rank-Test d: Tage. KI: Konfidenzintervall. SI48: Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung mit einer der untersuchten Substanzen

Wie die Kaplan-Meier-Analyse erfolgte die Cox-Regression ebenfalls nur für Patient*innen mit einem Intensivaufenthalt von weniger als 30 Tagen. Hier zeigte sich nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung, Aufnahmegrund und Kalenderjahr der Behandlung eine höhere Hazard-Rate zu versterben für Patient*innen, die Midazolam erhalten hatten im Vergleich zu jenen, die Lormetazepam erhalten hatten (HR 2,18 [1,76-2,70 95% KI], $p < 0,001$). Unter Einbeziehung des stratifizierten Sedierungsindex in das Regressionsmodell zeigte sich weiterhin ein erhöhtes Risiko für die Midazolam-Gruppe (HR 1,43 [1,09-1,88 95% KI], $p = 0,009$). Zudem fand sich eine erhöhte Hazard-Rate für tief-sedierte Patient*innen im Vergleich zu leicht-sedierten Patient*innen (HR 3,12 [2,22-4,39 95% KI], $p < 0,001$). Bezogen wir statt des stratifizierten Sedierungsindex den stetigen Sedierungsindex 48h in das Modell mit ein, war kein Zusammenhang zwischen dem eingesetzten Medikament und dem Risiko zu versterben mehr nachweisbar. Es zeigte sich ein mit der Tiefe der Sedierung zunehmendes Risiko zu versterben (HR 1,57 [1,44-1,72 95% KI], $p < 0,001$). Die Ergebnisse der Cox-Regression sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Cox-Regressions-Modelle

| | Hazard Ratio (95% KI) | p-Wert |
|--|------------------------------|-------------------|
| Modell 1: Adjustiert für Alter, Geschlecht, APACHE II, Aufnahmegrund, Kalenderjahr | | |
| Verwendung von Midazolam | 2,18 (1,76-2,70) | < 0,001 |
| Modell 2: Kovariablen aus Modell 1, zusätzlich stratifizierter Sedierungsindex 48h | | |
| Verwendung von Midazolam | 1,43 (1,09-1,88) | 0,009 |
| Sedierungsindex 48h $\geq 1,5$ | 3,12 (2,22-4,39) | < 0,001 |
| Modell 3: Kovariablen aus Modell 1, zusätzlich numerischer Sedierungsindex 48h | | |
| Verwendung von Midazolam | 0,89 (0,67-1,20) | 0,449 |
| Sedierungsindex 48h | 1,57 (1,44-1,72) | < 0,001 |

Verschiedene Cox-Regressionsmodelle der Gefahr zu versterben. Angegeben ist die adjustierte Hazard Ratio für Patient*innen, die mit Midazolam behandelt wurden im Vergleich zu mit Lormetazepam behandelten Patient*innen, in den beiden letzteren Modellen zudem die Hazard-Ratio adjustiert für die Sedierungstiefe. KI: Konfidenzintervall. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

3.3.2 Dauer der invasiven Beatmung, Länge der Intensiv- und Krankenhausbehandlung

Insgesamt überlebten 2.151 Patient*innen die intensivmedizinischen Behandlung, darunter 1.221 in der Midazolam- und 930 in der Lormetazepam-Gruppe. Unter den überlebenden Patient*innen zeigte sich für jene, die mit Midazolam sediert wurden, sowohl eine längere Dauer der invasiven Beatmung als auch eine längere Intensiv- und Krankenhausbehandlung (siehe Tabelle 8). In der multivariablen linearen Regression zeigte sich für die Dauer der invasiven Beatmung und des Intensivaufenthalts nach Adjustierung für das Alter, Geschlecht, Aufnahmegrund, Schwere der Erkrankung und Kalenderjahr der Behandlung weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Für die Dauer des Krankenhausaufenthalts war in der linearen Regression keine Differenz zwischen den Gruppen mehr nachweisbar. Die Ergebnisse der Regression sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 8: Dauer der invasiven Beatmung, Intensiv- und Krankenhausbehandlung

| Endpunkt | Lormetazepam (n = 930) | Midazolam (n = 1.221) | p-Wert |
|---|-------------------------------|------------------------------|------------------|
| Dauer der invasiven Beatmung [h (IQA)] | 265 (76-679) | 437 (201-821) | <0,001 |
| Dauer des ITS-Aufenthalts [h (IQA)] | 391,6 (232,6-762,8) | 571,3 (316,6-973,4) | <0,001 |
| Dauer des Krankenhaus-Aufenthalts [d (IQA)] | 29,1 (16,9-51,2) | 37,0 (22,9-61,7) | <0,001 |

Mediane Dauer der invasiven Beatmung, der Intensiv- und Krankenhausbehandlung der nicht verstorbenen Patient*innen im Gruppenvergleich. Gruppenvergleiche mittels Wilcoxon-Rangsummentest. h: Stunden. d: Tage. IQA: Interquartilabstand

Tabelle 9: Adjustierte Dauer der Beatmung, Intensiv- und Krankenhausbehandlung

| Endpunkt | Mittlere Differenz Midazolam - Lormetazepam (95% KI) | p-Wert |
|---------------------------------------|---|---------------|
| Dauer der invasiven Beatmung [h] | 120,7 (37,0-204,4) | 0,005 |
| Dauer des ITS-Aufenthalts [h] | 86,4 (9,2-163,6) | 0,028 |
| Dauer des Krankenhaus-Aufenthalts [d] | 1,4 (-3,6-6,3) | 0,583 |

Unterschiede bezüglich der Dauer der invasiven Beatmung, des Intensiv- und des Krankenhausaufenthalts zwischen den beiden Gruppen, adjustiert für Alter, Geschlecht, Aufnahmegrund, APACHE II, Kalenderjahr der Behandlung mittels linearer Regression. Positive Werte geben eine längere Dauer in der Midazolam-Gruppe im Vergleich zur Lormetazepam-Gruppe an, negative Werte eine kürzere Dauer. KI: Konfidenzintervall. h: Stunden. d: Tage. ITS: Intensivstation

3.4 Sedierungsprofile

3.4.1 Applikationsform

Hinsichtlich der üblicherweise gewählten Applikationsform zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten. Lormetazepam wurde überwiegend in Form von Boli verabreicht, nur 36% der Patient*innen erhielten eine kontinuierliche Infusion. Bei Midazolam zeigte sich ein etwa umgekehrtes Verhältnis: 89% der Patient*innen erhielten eine kontinuierliche Infusion, Bolusgaben erfolgten nur bei 25% der Patient*innen. In beiden Gruppen erhielten viele Patient*innen sowohl Boli als auch eine kontinuierliche Infusion. Die Daten zu den Applikationsformen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Applikationsform nach Medikament

| | Lormetazepam (n = 1.208) | Midazolam (n = 2.106) | p-Wert |
|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Bolusgaben [n (%)] | 1.010 (84%) | 518 (25%) | <0,001 |
| Kontinuierliche Infusion [n (%)] | 433 (36%) | 1.873 (89%) | <0,001 |

Absolute Anzahl und Anteil in Prozent der Patient*innen, die mit Bolusgaben und/oder einer kontinuierlichen Infusion des jeweiligen Medikaments behandelt wurden. Viele Patient*innen erhielten Boli und eine kontinuierliche Infusion. Gruppenvergleiche mittels Chi²-Test.

3.4.2 Analyse der Sedierungstiefe

Bei 866 Patient*innen (330 aus der Lormetazepam- und 536 aus der Midazolam-Gruppe) lagen unvollständige Daten zur Sedierungsintensität vor, weshalb keine Auswertung der Sedierungstiefe möglich war.

Unter den verbleibenden 2.448 Patient*innen war der mediane Sedierungs-Index innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung mit einer der untersuchten Substanzen (SI48) bei Patient*innen, die Midazolam erhalten hatten, signifikant höher als bei Patient*innen, die Lormetazepam erhalten hatten (4,33 [3,91-4,8 IQA] vs. 1,00 [0,44-3,00 IQA], $p < 0,001$, Wilcoxon-Rangsummentest. Siehe Abbildung 6). Der Anteil an tief sedierten Patient*innen, definiert als ein Sedierungs-Index von 1,5 oder mehr, war in der Midazolam-Gruppe ebenfalls höher als in der Lormetazepam-Gruppe (81% vs. 19%, OR 34,67 [26,28-46,43 95% KI], $p < 0,001$, Chi²-Test). Der Median des individuellen medianen RASS-Werts während der Behandlung lag in

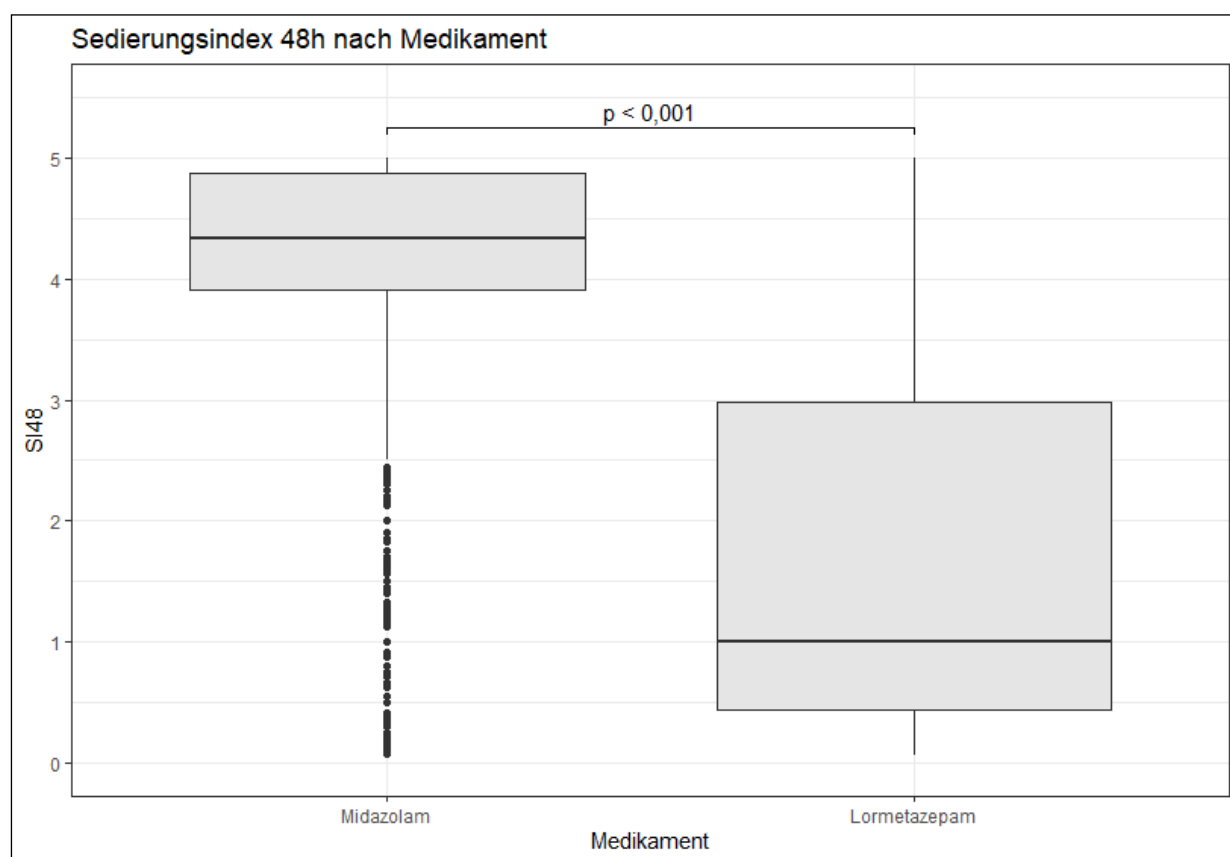
der Lormetazepam-Gruppe bei 0 (-1 – 0,5 IQA), in der Midazolam-Gruppe bei -4 (-5 – -3 IQA) ($p < 0,001$, Wilcoxon-Rangsummentest). Die erhobenen Parameter zur Sedierung sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Tiefe der Sedierung

| Parameter | Lormetazepam (n = 878) | Midazolam (n = 1.570) | OR (95% KI) | p-Wert |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Sedierungs-Index 48h [Median (IQA)] | 1,0 (0,44-3,0) | 4,33 (3,91-4,8) | | <0.001¹ |
| Sedierungs-Index 48h \geq 1,5 [n (%)] | 355 (19%) | 1.506 (81%) | 34,7 (26,3-46,4) | <0.001² |
| Medianer RASS [Median (IQA)] | 0 (-1 – 0,5) | -4 (-5 – -3) | | <0,001¹ |

Vergleich verschiedener Parameter der Sedierungstiefe zwischen den beiden Gruppen. Angegeben ist zudem die Odds Ratio für eine tiefe Sedierung für mit Midazolam behandelte Patient*innen. Gruppenvergleiche mittels folgender statistischer Tests: 1: Wilcoxon-Rangsummentest, 2: Chi²-Test. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. IQA: Interquartilabstand

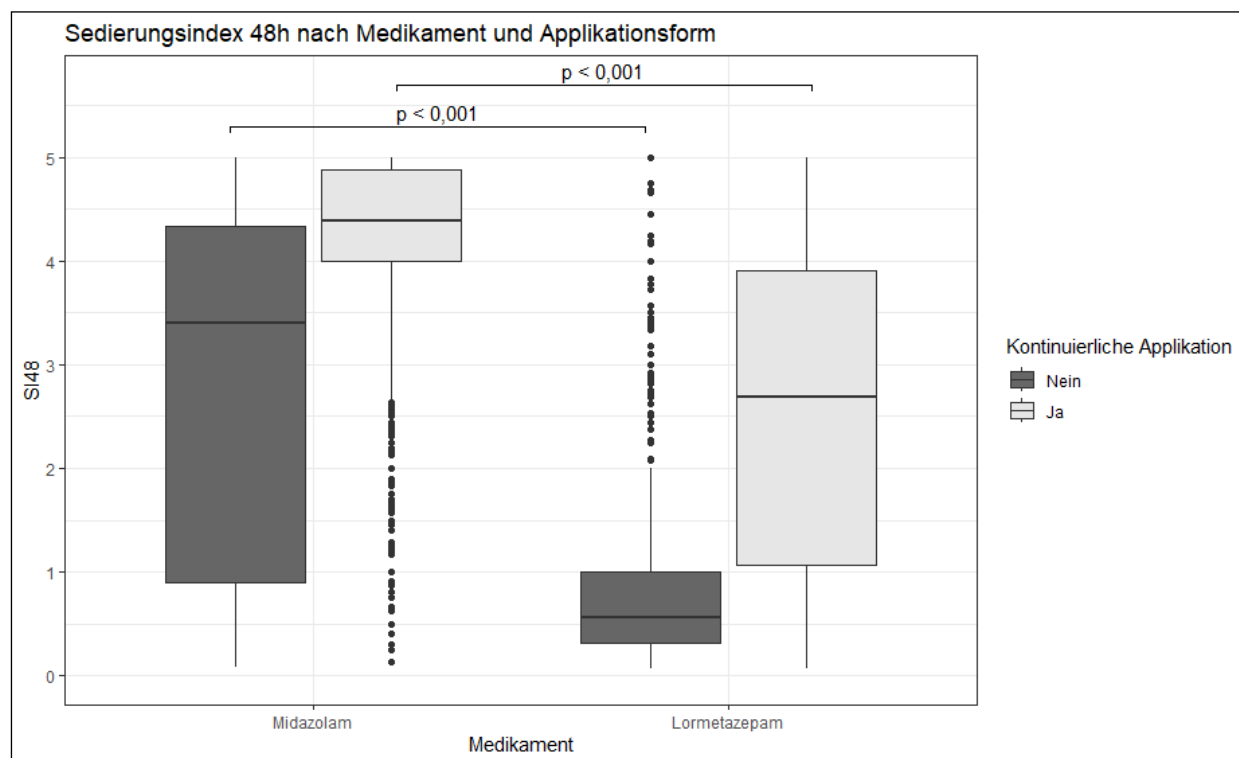
Abbildung 6: Boxplot des SI48 nach Medikament



Boxplots des Sedierungsindex 48h, links für die Midazolam-, rechts für die Lormetazepam-Gruppe. Gruppenvergleich mittels Wilcoxon-Rangsummentest. SI48: Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung mit einer der untersuchten Substanzen

Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Sedierungsintensität je nach Applikationsform. Patient*innen, die eine kontinuierliche Applikation der Sedativa erhalten hatten, waren tiefer sediert als jene, bei denen die Gabe intermittierend erfolgte (medianer SI48: 4,2 [3,47-4,79 IQA] vs. 0,67 [0,33-1,82 IQA], $p < 0,001$, Wilcoxon-Rangsummentest). Unabhängig von der gewählten Applikationsform blieb jedoch eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden untersuchten Medikamenten bestehen. Patient*innen, die Midazolam erhielten, waren sowohl bei intermittierender als auch bei kontinuierlicher Applikation tiefer sediert als die entsprechenden Patient*innen, die Lormetazepam erhalten hatten (medianer SI48 bei intermittierender Gabe: 3,4 [0,9-4,33 IQA] vs. 0,56 [0,31-1,0 IQA]; medianer SI48 bei kontinuierlicher Gabe: 4,39 [4,0-4,89 IQA] vs. 2,69 [1,07-3,91 IQA]). Die Ergebnisse der Auswertung aufgeteilt nach Applikationsform sind in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7: Boxplot des SI48 nach Medikament und Applikationsform



Boxplots des Sedierungsindex 48h, aufgeteilt in Patient*innen, die eine kontinuierliche Infusion erhielten und jene, bei denen dies nicht der Fall war. Links die Midazolam-Gruppe, in dunkelgrau die Patient*innen, die keine kontinuierliche Infusion erhielten, in hellgrau jene, bei denen eine kontinuierliche Gabe erfolgte. Rechts analog die Lormetazepam-Gruppe. Gruppenvergleiche mittels Wilcoxon-Rangsummentest. SI48: Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung mit einer der untersuchten Substanzen

In der linearen Regression unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Aufnahmegrund, Schwere der Erkrankung und Kalenderjahr der Behandlung blieben diese Zusammenhänge bestehen. Die Gabe von Midazolam zeigte sich als der stärkste Prädiktor für einen höheren SI48 (Standardisierter Regressionskoeffizient $\beta = 0,537$), gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe des Sedativums (Standardisierter Regressionskoeffizient $\beta = 0,376$). Patient*innen, die Midazolam erhielten, hatten im Schnitt einen 1,9-fach höheren Sedierungsindex 48h als jene, die Lormetazepam erhielten. Patient*innen, bei denen das Sedativum kontinuierlich verabreicht wurde, hatten im Schnitt einen 1,5-fach höheren SI48 als die Patient*innen, die das Sedativum intermittierend erhielten. Auch die Schwere der Erkrankung sowie das Kalenderjahr der Behandlung zeigten einen kleinen, aber statistisch signifikanten Einfluss auf die Sedierungsintensität, mit einer durchschnittlichen Zunahme des SI48 um 0,013 pro Punkt im

APACHE II bzw. um 0,04 pro Jahr. Die Ergebnisse der linearen Regression sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Prädiktoren des SI48

| Prädiktor | Regressionskoeffizient (95% KI) | Standardisierter Regressionskoeffizient | p-Wert |
|--------------------------------|--|--|------------------|
| Midazolam-Gabe | 1,88 (1,74-2,03) | 0,537 | <0,001 |
| Kontinuierliche Applikation | 1,49 (1,36-1,62) | 0,376 | <0,001 |
| APACHE II | 0,014 (0,009-0,019) | 0,083 | <0,001 |
| Behandlungsjahr | 0,04 (0,02-0,06) | 0,074 | <0,001 |
| Aufnahmegrund: Not-OP | 0,012 (-0,045-0,069) | 0,006 | 0,678 |
| Weibliches Geschlecht | 0,008 (-0,093-0,019) | 0,002 | 0,878 |
| Alter | <0,001 (-0,003-0,003) | <0,001 | 1,000 |

Einflussfaktoren auf den Sedierungsindex 48h. Modellgüte (R^2) = 0,609. SI48: Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung mit einer der untersuchten Substanzen. KI: Konfidenzintervall. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Die logistische Regression zur Identifikation von Risikofaktoren für eine tiefe Sedierung ergab ähnliche Ergebnisse. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Aufnahmegrund, Erkrankungsschwere, Kalenderjahr der Behandlung und Applikationsform war die Gabe von Midazolam mit knapp 14-fach höheren Odds für eine tiefe Sedierung assoziiert, verglichen mit Patient*innen, die mit Lormetazepam behandelt wurden (OR 13,59 [8,43-21,93 95% KI], $p < 0,001$). Die kontinuierliche Gabe des Sedativums war mit 12-fach höheren Odds für eine tiefe Sedierung assoziiert als eine intermittierende Gabe (OR 11,86 [8,54-16,47 95% KI], $p < 0,001$). Zusätzlich waren ein höherer APACHE II sowie eine Notfall-Operation als Aufnahmegrund mit erhöhten Odds für eine tiefe Sedierung assoziiert (OR 1,03 [1,02-1,05 95% KI], $p < 0,001$ bzw. OR 1,47 [1,01-2,15 95% KI], $p = 0,047$, entsprechend). Die Ergebnisse der logistischen Regression sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Risikofaktoren für tiefe Sedierung

| Risikofaktor | Odds Ratio (95% KI) | p-Wert |
|-----------------------------|---------------------|--------|
| Midazolam-Gabe | 13,59 (8,43-21,93) | <0,001 |
| Kontinuierliche Applikation | 11,86 (8,54-16,47) | <0,001 |
| APACHE II | 1,03 (1,02-1,05) | <0,001 |
| Aufnahmegrund: Not-OP | 1,47 (1,01-2,15) | 0,047 |
| Behandlungsjahr | 0,521 (0,129-2,107) | 0,360 |
| Weibliches Geschlecht | 1,077 (0,775-1,497) | 0,659 |
| Alter | 0,999 (0,989-1,008) | 0,783 |

Logistische Regression zur Evaluation von Risikofaktoren für eine tiefe Sedierung. Modellgüte (Pseudo-R²) = 0,640. KI: Konfidenzintervall. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

3.4.3 Sedierungsintensität nach Behandlungsjahr

Da Lormetazepam erst 2009 wieder in intravenöser Formulierung in Deutschland zugelassen wurde, wurden 2006 und 2007 keine Patient*innen mit dieser Substanz sediert und in den Jahren 2008-2010 nur sehr wenige. Anschließend nahm der Einsatz von Lormetazepam deutlich zu und überstieg den Einsatz von Midazolam seit 2015 um mehr als das Doppelte. Die Anzahl der Patient*innen, die Midazolam erhielten, erreichte 2010 seinen Höhepunkt und nahm seitdem deutlich ab. Der mittlere SI48 der Patient*innen, die Midazolam erhielten, blieb dabei über die Jahre in etwa konstant bei Werten um 4. Der mittlere SI48 der Patient*innen, die mit Lormetazepam sediert wurden, lag von 2008-2012 bei Werten um 0,5-0,8 und pendelte sich seither bei Werten zwischen 1,45-1,9 ein. Die Daten zur Sedierungsintensität nach Behandlungsjahr sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: SI48 nach Medikament und Behandlungsjahr

| | SI48 nach Medikament | | | |
|-------------|-----------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | Midazolam | | Lormetazepam | |
| Jahr | n | Mittelwert | n | Mittelwert |
| 2006 | 114 | 3,412 | 0 | - |
| 2007 | 119 | 3,654 | 0 | - |
| 2008 | 173 | 3,799 | 3 | 0,889 |
| 2009 | 227 | 4,027 | 10 | 0,542 |
| 2010 | 290 | 4,221 | 6 | 0,125 |
| 2011 | 285 | 4,190 | 19 | 0,591 |
| 2012 | 265 | 4,279 | 44 | 0,668 |
| 2013 | 158 | 4,292 | 60 | 1,458 |
| 2014 | 145 | 4,077 | 103 | 1,878 |
| 2015 | 92 | 3,884 | 190 | 1,624 |
| 2016 | 66 | 4,374 | 278 | 1,491 |
| 2017 | 61 | 4,443 | 264 | 1,863 |
| 2018 | 111 | 4,067 | 231 | 1,848 |

Anzahl der Patient*innen, die im jeweiligen Jahr mit Midazolam oder Lormetazepam behandelt wurden, und der entsprechende mittlere Sedierungsindex 48h. SI48: Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung mit einer der untersuchten Substanzen

3.5 Delir

In der Lormetazepam-Gruppe wurde bei einem deutlich größeren Anteil der Patient*innen während der Intensivbehandlung ein Delir dokumentiert (69% vs. 32%, $p < 0,001$, Chi²-Test). Sowohl der Anteil der Patient*innen, für die bereits vor Beginn der Sedierung ein Delir dokumentiert war, als auch der Anteil, für die während der Medikamentengabe ein neues Delir dokumentiert wurde, war in der Lormetazepam-Gruppe signifikant höher als in der Midazolam-Gruppe (75% vs. 36%, bzw. 10% vs. 2%, jeweils $p < 0,001$, Chi²-Test).

Betrachtete man nur leicht-sedierter Patient*innen mit einem SI48 von 1,5 oder niedriger zeigte sich weiterhin eine höhere Delir-Inzidenz in der Lormetazepam-Gruppe (79% vs. 50%, $p < 0,001$, Chi²-Test). Diese Differenz erklärte sich jedoch vollständig durch den deutlich höheren Anteil an

Patient*innen, für die bereits vor Beginn der Medikamentengabe ein Delir dokumentiert wurde (88% vs. 53%). Der Anteil der Patient*innen, die während der Medikamentengabe ein neues Delir entwickelten, war in beiden Gruppen unter den leicht-sedierten Patient*innen identisch (jeweils 14%, $p = 0,952$, Chi²-Test). Der Anteil an Patient*innen, die weder komatös waren (d.h. ein SI48 < 3) noch während der Medikamentengabe ein Delir entwickelten, lag in der Lormetazepam-Gruppe deutlich über der Midazolam-Gruppe (49% vs. 9%, $p < 0,001$, Chi²-Test. siehe Tabelle 17). Die Delir-Raten im Gesamtkollektiv sind in Tabelle 15 zusammengefasst, die Delir-Raten bei leicht-sedierten Patient*innen in Tabelle 16.

Tabelle 15: Delir-Raten

| | Lormetazepam (n = 1.208) | Midazolam (n = 2.106) | p-Wert |
|---|-------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Delir gesamt | 837 (69%) | 677 (32%) | <0,001 |
| Delir vor Beginn der Medikamentengabe | 903 (75%) | 765 (36%) | <0,001 |
| Auftreten eines Delirs unter Medikamentengabe | 126 (10%) | 49 (2%) | <0,001 |

Absolute Anzahl und Prozentteil der Patient*innen mit einem Delir in im Gruppenvergleich. Vergleiche mittels Chi²-Test.

Tabelle 16: Delir-Raten bei leicht sedierten Patient*innen

| | Lormetazepam (n = 523) | Midazolam (n = 64) | p-Wert |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Delir gesamt | 412 (79%) | 32 (50%) | <0,001 |
| Delir vor Beginn der Medikamentengabe | 460 (88%) | 34 (53%) | <0,001 |
| Auftreten eines Delirs unter Medikamentengabe | 75 (14%) | 9 (14%) | 0,952 |

Absolute Anzahl und Prozentteil der Patient*innen mit einem Delir unter den leicht sedierten Patient*innen, d.h. mit einem Sedierungsindex 48h < 1,5 im Gruppenvergleich. Vergleiche mittels Chi²-Test.

Tabelle 17: Anteil der Delir- und Koma-freien Patient*innen unter Sedierung mit einer der untersuchten Substanzen

| | Lormetazepam (n = 1.208) | Midazolam (n = 2.106) | p-Wert |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Delir- und Koma-frei | 596 (49%) | 180 (9%) | <0,001 |

Absolute Anzahl und Prozentteil der Delir- und Koma-freien Patient*innen in der Gesamtkohorte im Gruppenvergleich. Vergleiche mittels Chi²-Test.

3.6 Komplikationen während der Intensivtherapie

Bei nahezu allen Patient*innen kam es während der Intensivtherapie zu mindestens einer Komplikation. Der Anteil lag in der Lormetazepam-Gruppe bei 99%, in der Midazolam-Gruppe bei 100%. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war damit zwar gering, jedoch statistisch signifikant (p = 0,001, Chi²-Test).

Bei verschiedenen Komplikationen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. So kam es bei Patient*innen, die mit Midazolam behandelt wurden, häufiger zu kardiopulmonalen Reanimationen, respiratorischer Insuffizienz, Pneumonien, Sepsis, akutem Nierenversagen oder Harnwegsinfektionen. Unter Therapie mit Lormetazepam kam es hingegen häufiger zu einer Hypotension. Die genauen Häufigkeiten der verschiedenen Komplikationen sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18: Komplikationen während der Intensivtherapie

| Komplikation | Lormetazepam (n = 1.208) | Midazolam (n = 2.106) | p-Wert |
|------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Gesamt | 1.193 (99%) | 2.101 (100%) | 0,001 |
| Kardiopulmonale Reanimation | 198 (16%) | 622 (30%) | <0,001 |
| Respiratorische Insuffizienz | 921 (76%) | 1.715 (81%) | <0,001 |
| Pneumonie | 610 (50%) | 1.215 (58%) | <0,001 |
| Lungenarterienembolie | 90 (7%) | 128 (6%) | 0,126 |
| Herz-Rhythmus-Störungen | 288 (24%) | 563 (27%) | 0,067 |
| Akutes Koronarsyndrom | 155 (13%) | 473 (22%) | <0,001 |

| | | | |
|-----------------------|-----------|-------------|----------------|
| Hypotension | 88 (7%) | 59 (3%) | < 0,001 |
| Sepsis | 624 (52%) | 1.221 (58%) | < 0,001 |
| Akutes Nierenversagen | 549 (45%) | 1.063 (50%) | 0,005 |
| Harnwegsinfektion | 185 (15%) | 437 (21%) | < 0,001 |
| Ileus | 67 (6%) | 96 (5%) | 0,206 |
| Peritonitis | 152 (13%) | 252 (12%) | 0,601 |

Absolute Anzahl, Prozentteil und Odds Ratio für mit Midazolam behandelte Patient*innen des Auftretens verschiedener Komplikationen während der intensivmedizinischen Behandlung. Vergleiche mittels Chi²-Test.

3.7 Kontrollgruppe

3.7.1 Basis-Charakteristika

Bei der Kontrollgruppe handelt es sich um 2.000 zufällig ausgewählte Patient*innen, die im selben Zeitraum und auf denselben Intensivstationen wie die beiden Studiengruppen behandelt wurden, jedoch andere Sedativa erhielten. Am häufigsten erhielten diese Patient*innen Propofol (76%), gefolgt von Clonidin (64%) und Lorazepam (33%), wobei viele Patient*innen mit mehr als einem Sedativum behandelt wurden (im Median 2 unterschiedliche Sedativa [IQR 1-2]). Die Häufigkeiten aller eingesetzten Sedativa sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Eingesetzte Sedativa in der Kontrollgruppe

| Sedativum | Anzahl (%) |
|-------------------|-------------------|
| Propofol | 1.528 (76%) |
| Clonidin | 1.285 (64%) |
| Lorazepam | 662 (33%) |
| Dexmedetomidin | 101 (5%) |
| Diazepam | 84 (4%) |
| Ketamin/Esketamin | 25 (1%) |

Anzahl und Prozentteil der Patient*innen der Kontrollgruppe (n = 2.000), die ein bestimmtes Sedativum erhielten. Häufig wurde mehr als ein Sedativum verwendet.

Die Kontrollgruppe zeigte eine ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung wie die Studiengruppen sowie eine vergleichbare Erkrankungsschwere bei Aufnahme auf die Intensivstation (siehe Tabelle 20). Hinsichtlich des Aufnahmegrunds auf die Intensivstation zeigten sich in der Kontrollgruppe mehr elektive Eingriffe (62%) und weniger Notfalleingriffe oder internistische Gründe (15% bzw. 14%) als in den beiden Studiengruppen.

Tabelle 20: Basischarakteristika der Kontrollgruppe

| Charakteristikum | | Kontrollgruppe | Lormetazepam | Midazolam |
|----------------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|
| Anzahl | n | 2.000 | 1.208 | 2.106 |
| Alter | Mittelwert (SD) | 66 (14,2) | 61 (16,1) | 61 (15,9) |
| Geschlecht n (%) | männlich | 1.243 (62%) | 802 (66%) | 1.406 (67%) |
| | weiblich | 757 (38%) | 406 (34%) | 700 (33%) |
| APACHE II | Mittelwert (SD) | 20,4 (7,9) | 19,8 (9,6) | 23,6 (9,8) |
| Aufnahmegrund: n (%) | | | | |
| elektiver Eingriff | | 1.246 (62%) | 335 (28%) | 365 (17%) |
| Notfalleingriff | | 291 (15%) | 294 (24%) | 479 (23%) |
| internistisch | | 274 (14%) | 465 (38%) | 933 (44%) |
| keine Angabe | | 189 (9%) | 114 (9%) | 329 (16%) |

Übersicht über die demographischen Daten, Schwere der aktuellen Erkrankung und Aufnahmegrund auf die Intensivstation der Kontrollgruppe im Vergleich mit den beiden Studiengruppen. SD: Standardabweichung (Standard deviation). APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

3.7.2 Endpunkte der Intensivtherapie

Die Patient*innen der Kontrollgruppe zeigten eine geringere Mortalität während der intensivmedizinischen Behandlung als die beiden Studiengruppen (13% Kontrollgruppe vs. 23% Lormetazepam-Gruppe und 42% Midazolam-Gruppe, vergleiche Tabelle 21). Des Weiteren fand sich unter den überlebenden Patient*innen in der Kontrollgruppe (n = 1.738) eine kürzere Dauer der invasiven Beatmung, sowie eine kürzere Dauer des ITS- und Krankenhausaufenthalts (siehe Tabelle 22)

Tabelle 21: Mortalität der Kontrollgruppe

| | Kontrollgruppe | Lormetazepam | Midazolam |
|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------|
| Mortalität [n (%)] | 262/2.000 (13%) | 276/1.206 (23%) | 883/2.104 (42%) |

Mortalität während der intensivmedizinischen Behandlung in Anzahl und Prozentteil der Kontrollgruppe im Vergleich mit den beiden Studiengruppen

Tabelle 22: Dauer von Beatmung, ITS- und Krankenhausaufenthalt der Kontrollgruppe

| Endpunkt | Kontrollgruppe (n = 1.738) | Lormetazepam (n = 930) | Midazolam (n = 1.221) |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Dauer der invasiven Beatmung [h (IQA)] | 19 (7-56) | 265 (76-679) | 437 (201-821) |
| Dauer des ITS-Aufenthalts [h (IQA)] | 111 (71,3-180,5) | 391,6 (232,6-762,8) | 571,3 (316,6-973,4) |
| Dauer des Krankenhausaufenthalts [d (IQA)] | 19,9 (12,1-32,4) | 29,1 (16,9-51,2) | 37,0 (22,9-61,7) |

Mediane Dauer der invasiven Beatmung, der Intensiv- und Krankenhausbehandlung der nicht verstorbenen Patient*innen der Kontrollgruppe im Vergleich mit den beiden Studiengruppen. h: Stunden. d: Tage. IQA: Interquartilabstand

3.7.3 Sedierungsintensität

Für 188 Patient*innen der Kontrollgruppe lagen unvollständige Daten zur Sedierungstiefe vor, weshalb sie in den folgenden Auswertungen nicht berücksichtigt werden konnten. Der Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der sedierenden Therapie sowie der mediane RASS-Wert während der Intensivbehandlung waren in der Kontrollgruppe vergleichbar mit der Lormetazepam-Gruppe (Medianer SI48 1,2 [0,4-2,7 IQR] vs. 1,0 [0,44-3,0] bzw. medianer RASS -1 [-3 – 0 IQR] vs. 0 [-1 – 0,5]). Der Anteil der tief sedierten Patient*innen lag mit 44% zwischen der Lormetazepam- und der Midazolam-Gruppe (19% bzw. 81%). Die Daten zur Sedierungsintensität im Gruppenvergleich sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Sedierungstiefe der Kontrollgruppe

| Parameter | Kontrollgruppe (n = 1.812) | Lormetazepam (n = 878) | Midazolam (n = 1.570) |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Sedierungs-Index 48h [Median (IQA)] | 1,2 (0,4-2,7) | 1,0 (0,44-3,0) | 4,33 (3,91-4,8) |
| Sedierungs-Index 48h \geq 1,5 [n (%)] | 796 (44%) | 355 (19%) | 1.506 (81%) |
| Medianer RASS [Median (IQA)] | -1 (-3 – 0) | 0 (-1 – 0,5) | -4 (-5 – -3) |

Parameter der Sedierungstiefe der Kontrollgruppe im Vergleich mit den beiden Studiengruppen.

IQA: Interquartilabstand

3.7.4 Delir

Die Delir-Rate lag mit 38% in der Kontrollgruppe zwischen der Lormetazepam- und der Midazolam-Gruppe (69% bzw. 32%). Dabei war für die Patient*innen der Kontrollgruppe seltener ein vorbestehendes Delir dokumentiert (8% vs. 75% bzw. 36%), sie entwickelten jedoch häufiger ein neues Delir nach Beginn der Medikamentengabe (12% vs. 10% bzw. 2%). Die Delir-Raten im Gruppenvergleich sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Delir-Raten in der Kontrollgruppe

| | Kontrollgruppe (n = 2.000) | Lormetazepam (n = 1.208) | Midazolam (n = 2.106) |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Delir gesamt | 758 (38%) | 837 (69%) | 677 (32%) |
| Delir vor Beginn der Medikamentengabe | 150 (8%) | 903 (75%) | 765 (36%) |
| Auftreten eines Delirs unter Medikamentengabe | 243 (12%) | 126 (10%) | 49 (2%) |

Absolute Anzahl und Prozentteil der Patient*innen mit einem Delir in der Kontrollgruppe im Vergleich mit den beiden Studiengruppen

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Sedierung mit Lormetazepam war in dieser retrospektiven Analyse der Routinedaten von 3.314 invasiv-beatmeten Patient*innen mit einem geringeren Risiko zu versterben assoziiert als eine Sedierung mit Midazolam.

Die mit Midazolam sedierten Patient*innen waren dabei in unserer Untersuchung deutlich tiefer sediert als Patient*innen, die mit Lormetazepam behandelt wurden. Der Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Sedierung mit einer der beiden Substanzen lag in der Lormetazepam-Gruppe bei 1,0, in der Midazolam-Gruppe bei 4,33. Der dosisabhängige Zusammenhang zwischen einer tieferen Sedierung und einem erhöhten Risiko zu versterben ist hinreichend bekannt und wurde in der Einleitung dargelegt. Diese Assoziation fand sich auch in der vorliegenden Untersuchung wieder. Zeigte sich in der Cox-Regression unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Erkrankungsschwere, Aufnahmegrund und Kalenderjahr der Behandlung noch eine Hazard-Rate zu versterben von 2,18 (1,76-2,70 95% KI) für mit Midazolam sedierte Patient*innen, so fand sich nach Hinzunahme der Sedierungstiefe in das Regressionsmodell kein erhöhtes Risiko mehr. Gleichzeitig fand sich ein mit der Intensität der Sedierung zunehmendes Risiko zu versterben, unabhängig vom eingesetzten Sedativum.

Bezüglich einiger sekundärer Endpunkte zeigten sich zum Teil deutliche Unterschiede zwischen Patient*innen, die Midazolam oder Lormetazepam erhielten. So hatten mit Midazolam behandelte Patient*innen einen im Median etwa 180 Stunden längeren Intensivaufenthalt sowie einen knapp 8 Tage längeren Krankenhausaufenthalt.

Für 69% aller mit Lormetazepam behandelten Patient*innen war mindestens einmal während der Intensivbehandlung ein Delir dokumentiert, dabei jedoch nur für 32% aller mit Midazolam behandelten Patienten. Betrachtete man nur leicht sedierte Patient*innen, zeigte sich zunächst weiterhin eine erhöhte Delir-Rate unter Lormetazepam. Dies war jedoch durch eine deutlich höhere Rate an vorbestehendem Delir vor Beginn der Sedierung mit einer der untersuchten Substanzen zu erklären. Der Anteil der leicht-sedierten Patient*innen, die nach Beginn der Behandlung ein Delir entwickelten, war mit jeweils 14% unter Midazolam und Lormetazepam gleich hoch. Gleichzeitig war der Anteil der Delir- und Koma-freien Patient*innen nach Beginn der Behandlung unter Lormetazepam mit 49% deutlich höher als unter Midazolam, wo der Anteil nur 9% betrug.

Im Vergleich zu einer zufälligen Stichprobe von 2.000 Patient*innen, die ein anderes Sedativum erhielten, zeigten sich einige strukturelle Besonderheiten der Studienkohorte. Die Patient*innen der Kontrollgruppe wurden vorrangig mit Propofol und mit α 2-Adrenorezeptor-Agonisten behandelt, nur etwa ein Drittel erhielt ein Benzodiazepin. Mit über 60% bot die Kontrollgruppe einen deutlich höheren Anteil an Patient*innen, die aufgrund eines elektiven Eingriffs auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Entsprechend zeigten sie eine geringere Mortalität und kürzere Intensiv- und Krankenhausaufenthalte. Die durchschnittliche Sedierungsintensität war dabei mit der Sedierungsintensität unter Lormetazepam vergleichbar.

4.2 Andere Untersuchungen zum Einsatz von Benzodiazepinen in der Erwachsenen-Intensivmedizin

Im Vergleich mit anderen Studien zur Sedierungstiefe zeigte unser Patientenkollektiv eine ähnliche Verteilung bezüglich Alter und Erkrankungsschwere (12–14). Der Anteil tief-sedierter Patient*innen schwankt, vermutlich aufgrund uneinheitlicher Definitionen einer „tiefen“ Sedierung, in vergleichbaren Untersuchungen zwischen 20% und 80% (114). Der Anteil tief-sedierter Patient*innen lag damit in der Lormetazepam-Gruppe mit 19% im unteren Bereich dieser Spanne, während der Anteil in der Midazolam-Gruppe mit 81% am oberen Ende lag. Auffällig ist zudem die hohe Mortalität in unserem Kollektiv. Während die gepoolte Krankenhaus-Mortalität in einer Meta-Analyse von Stephens und Kolleg*innen bei 9,2% für leicht-sedierte und 27,6% für tief-sedierte Patient*innen schwankte, lag die Mortalität während der Intensivtherapie in unserer Untersuchung zwischen 23% und 42% (114). Bei ähnlicher Altersverteilung und Erkrankungsschwere ist dies vermutlich durch die langen Intensivaufenthalte mit prolongierter invasiver Beatmung unserer Patient*innen zu erklären. Während die mediane Beatmungsdauer in anderen Untersuchungen bei 1-5 Tagen lag, betrug sie in unserem Kollektiv 21-25 Tage. Entsprechend betrug die ITS-Verweildauer in dieser Untersuchung im Schnitt 25-32 Tage, während sie in anderen Untersuchungen 10-21 Tage betrug (12,14). Dies spiegelt sich auch in den Behandlungsergebnissen der Kontrollgruppe wider, die mit einer Mortalität von 13% und einer medianen Beatmungsdauer von etwa einem Tag ähnliche Werte zeigte wie andere Untersuchungen.

Es ist somit anzunehmen, dass die von uns untersuchten Patient*innen zwar initial nicht schwerer krank oder älter als in anderen Studien waren, jedoch eher schwere Verläufe im Rahmen der Intensivtherapie erlitten. Dies findet sich auch in der hohen Rate an Komplikationen von annähernd 100% wieder. Eine Gesamt-Rate an Komplikationen wird in anderen Untersuchungen

selten angegeben. Eine skandinavische Untersuchung aus dem Jahr 2006 zu infektiologischen Komplikationen berichtete eine Ventilator-assoziierte Pneumonie in 34% der Patient*innen und Harnwegsinfektionen in 1,3% der Patient*innen (115), in unserer Arbeit trat dies bei 50-58% bzw. 15-21% der Patient*innen auf.

Bei den Patient*innen der Studiengruppen handelt es sich um ein stark selektiertes Patientenkollektiv einer universitären Einrichtung. Dies spiegelt sich insbesondere in der langen ITS- und Krankenhausverweildauer wider. Zudem wurden gemäß Leitlinien-Empfehlung die meisten Patient*innen zunächst mit einem Nicht-Benzodiazepin sediert. Nur Patient*innen mit komplexen Verläufen benötigten im Rahmen der weiteren Behandlung eine Sedierung mit einem Benzodiazepin und wurden entsprechend in einer der beiden Studiengruppen berücksichtigt.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, empfiehlt die aktuelle internationale Leitlinie, bevorzugt Propofol oder Dexmedetomidin zur Sedierung intensivpflichtiger Patient*innen einzusetzen (1). Diese Empfehlung beruht auf mehreren randomisiert-kontrollierten Studien, die die Behandlungsergebnisse unter Sedierung mit Midazolam oder Lorazepam mit jenen unter Propofol oder Dexmedetomidin verglichen (1).

Insbesondere bei langen, komplexen intensivmedizinischen Verläufen und bei Patient*innen mit einer Alkoholkrankheit haben Benzodiazepine weiterhin einen hohen Stellenwert in der Intensivmedizin (3). Welche Substanz dabei die besten Eigenschaften zeigt, ist nicht abschließend geklärt. Randomisiert-kontrollierte Studien zum Vergleich von Benzodiazepinen untereinander liegen bislang nur für Lorazepam und Midazolam vor (116–120). Sie lieferten inkonsistente Ergebnisse. So zeigte sich in zwei Untersuchungen ein schnelleres Erwachen beziehungsweise weniger unerwünschte Übersedierung unter Midazolam (118,120), in zwei weiteren Untersuchungen fand sich hingegen ein schnelleres Erwachen und eine bessere Steuerbarkeit der Sedierung mit Lorazepam (116,119). Eine andere Studie fand wiederum keine Unterschiede hinsichtlich der Steuerbarkeit der Sedierung zwischen den beiden Medikamenten (117).

Erste Untersuchungen zum Vergleich von Propofol mit Midazolam erschienen bereits in den späten 80er und frühen 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts und zeigten eine verkürzte Aufwachzeit und eine kürzere Zeit bis zur Extubation bei kardiochirurgischen Patient*innen unter Propofol (121,122). Es folgten mehrere Studien in gemischten ITS-Populationen (123–132). Hier zeigte sich ebenfalls wiederholt eine kürzere Zeit bis zum Erwachen oder bis zum Erreichen einer flachen Sedierung (123–125,127,128,130,131) sowie eine kürzere Zeit bis zu Extubation unter Propofol (123,126,129–132). Laut einer gepoolten Analyse für die internationale Leitlinie wurde unter Propofol-Sedierung im Schnitt 7,2 Stunden schneller eine flache Sedierung erreicht und 11,6

Stunden früher extubiert (1). In keiner dieser Untersuchungen wurde dabei der Einfluss der Substanzen auf das Auftreten eines Delirs untersucht. Mesnil und Kolleg*innen berichteten lediglich die Häufigkeit des Auftretens von Halluzinationen, diese war vergleichbar zwischen Propofol und Midazolam (130). In mehreren Beobachtungsstudien wurden Benzodiazepine als Risikofaktoren für ein Delir identifiziert (133,134). Für Propofol ist ebenfalls vereinzelt ein Zusammenhang beschrieben worden, jedoch weniger eindeutig als für Benzodiazepine (133,134). In den letzten Jahren wurden auch verschiedene Untersuchungen zum Vergleich von Midazolam oder Lorazepam mit Dexmedetomidin durchgeführt (132,135–138). Hier zeigte sich teilweise eine bessere Steuerbarkeit der Sedierung unter Dexmedetomidin (135) sowie wiederholt eine kürzere Beatmungsdauer (132,136,137). Auch der Anteil an Delir-freien beziehungsweise Delir- und Koma-freien Patient*innen war in mehreren Untersuchungen unter Dexmedetomidin höher als unter Midazolam oder Lorazepam (135,136,138). Wie für Propofol erfolgte auch für Dexmedetomidin eine gepoolte Analyse im Rahmen der internationalen Leitlinie, es zeigte sich hier für alle drei erwähnten Endpunkte keine statistisch signifikante Differenz (1).

Zu Lormetazepam als Sedativum für intensivpflichtige Patienten liegen bislang keinerlei Untersuchungen vor, weder im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen noch zu anderen Sedativa. Eine randomisiert-kontrollierte Studie, die die Steuerbarkeit der Sedierung unter Lormetazepam mit Midazolam vergleicht, ist bereits abgeschlossen und wird derzeit ausgewertet (ClinicalTrials.gov: NCT02022592).

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine geringere Sedierungsintensität und ein höherer Anteil an leicht sedierten Patienten unter Lormetazepam. Es darf somit bezweifelt werden, ob die für Midazolam und Lorazepam beschriebene schlechtere Steuerbarkeit der Sedierung im Vergleich zu Dexmedetomidin oder Propofol auch mit Lormetazepam besteht.

4.3 Stärken und Limitationen der Arbeit

Mit dieser Untersuchung liefern wir die ersten Daten zum Einsatz von Lormetazepam als Basissedativum in der Erwachsenenintensivmedizin. Mit 3.314 Patient*innen handelt es sich um eine große Beobachtungsstudie. Es gibt jedoch einige Limitationen der Arbeit.

Es handelt sich hier um eine retrospektive und explorative Analyse. Eine solche Untersuchung kann ihrer Natur nach keine Kausalität nachweisen, sondern nur Assoziationen aufzeigen (139). Zu viele, zum Teil unbekannte Faktoren beeinflussen die Behandlungsergebnisse, sodass mit einer Beobachtungsstudie nur sehr bedingt Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang zu

schließen sind. Untersuchungen dieser Art dienen daher vor allem der Hypothesen-Generierung, welche dann in randomisiert-kontrollierten Studien überprüft werden können.

Darüber hinaus bestehen einige inhaltliche Einschränkungen. Der Unterschied hinsichtlich der Sedierungstiefe zwischen den beiden Substanzen in unserer Untersuchung ist so ausgeprägt, dass sich die Frage stellt, ob er ausschließlich auf die Steuerbarkeit der Sedierung zurückzuführen ist. Internationale Leitlinien empfehlen, bei intensivmedizinisch behandelten Patient*innen eine möglichst leichte Sedierung anzustreben. Unter Lormetazepam scheint dieses Ziel mit einem medianen RASS von 0 erreicht worden zu sein, während es unter Midazolam mit einem medianen RASS von -4 weit verfehlt wurde. Aufgrund des retrospektiven Designs unserer Untersuchung ist unklar, welche Sedierungstiefe im Einzelfall von den behandelnden Ärzt*innen angestrebt wurde. So ist es beispielsweise möglich, dass Patient*innen, bei denen eine tiefere Sedierung erwünscht war, vermehrt mit Midazolam sediert wurden, zum Beispiel aufgrund eines erhöhten intrakraniellen Drucks, einer therapeutischen Bauchlagerung oder einer erheblichen hämodynamischen Instabilität. Aufgrund der Schwere der Erkrankung dieser Patientengruppen wäre so auch der Unterschied hinsichtlich der Mortalität erklärt. Wir versuchten diesem Bias insoweit entgegenzuwirken, dass wir Patient*innen, die auf einer interdisziplinär-neurologischen Intensivstation behandelt wurden, ausschlossen. Es erfolgte jedoch keine weitere Selektion oder Matching nach Diagnosegruppen oder ähnlichem. Tatsächlich zeigte sich in der Midazolam-Gruppe eine etwas höhere Erkrankungsschwere. Es ist jedoch fraglich, ob die beobachtete Differenz von im Mittel 3,8 Punkten eine klinische Relevanz hat. Zudem war in der multivariablen Analyse eine Behandlung mit Midazolam unabhängig von der Erkrankungsschwere mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine tiefere Sedierung assoziiert.

Zudem ist es möglich, dass sich innerhalb des Untersuchungszeitraums die Sedierungspraktiken hin zu einer insgesamt geringeren Sedierungstiefe entwickelt haben. Da seit 2015 deutlich mehr Lormetazepam als Midazolam eingesetzt wurde (siehe Tabelle 14), könnte es nur so scheinen, als ob die niedrigere Sedierungsintensität mit der Substanz zusammenhängt. Tatsächlich könnte die niedrigere Sedierungsintensität unter Lormetazepam durch eine insgesamt geringere Sedierungsintensität in den Jahren 2015-2018 erklärt werden. Um diesen Effekt zu berücksichtigen erfolgte eine Adjustierung für das Kalenderjahr der Behandlung in den multivariablen Regressionen. Zudem spricht die Tatsache, dass sich die durchschnittliche Sedierungsintensität unter Midazolam seit 2006 nicht relevant verändert hat, gegen diesen Einwand. Der durchschnittliche Sedierungsindex innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Midazolam lag jedes Jahr bei Werten um 4.

Es ist denkbar, dass der lange Untersuchungszeitraum von 12 Jahren einen Einfluss auf die beobachteten Zusammenhänge hatte. Wir wählten das Jahr 2006 als Beginn unserer Untersuchung, da 2005 die erste deutsche Leitlinie zum Sedierungsmanagement auf der Intensivstation erschien und wir ab diesem Zeitpunkt eine gewisse Homogenität in der Sedierungspraxis erwarteten (21). Lormetazepam kam jedoch erst 2009 in einer intravenösen Formulierung erneut auf den Arzneimittelmarkt. In den folgenden Jahren gewann es zunehmend an Popularität und wurde seit 2015 häufiger eingesetzt als Midazolam. Es ist daher denkbar, dass die geringere Mortalität bei Patient*innen, die Lormetazepam erhielten, durch eine Verbesserung der intensivmedizinischen Therapie im Allgemeinen erklärbar ist. Bei einem so ausgeprägten Unterschied hinsichtlich der Mortalität ist es jedoch unwahrscheinlich, dass die allgemeinen Verbesserungen der Behandlung für die gesamte Differenz verantwortlich sind. Aktuelle Untersuchungen zur Entwicklung der Mortalität über die vergangenen Jahre zeigen zwar eine statistisch signifikante, insgesamt aber sehr geringe Reduktion der Mortalität von Jahr zu Jahr (140,141).

Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit ist die Tatsache, dass keinerlei Informationen zum Zeitpunkt der Behandlung mit den beiden untersuchten Substanzen und den eingesetzten Begleitmedikationen vorliegen.

Die Studienkohorte dieser Arbeit ist ein selektioniertes Kollektiv an Patient*innen, die während der Intensivbehandlung eine Sedierung mit Lormetazepam oder Midazolam benötigten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der die Patient*innen vorrangig mit Propofol und $\alpha 2$ -Adrenorezeptor-Agonisten behandelt wurden, war ein deutlich größerer Anteil aufgrund eines Notfall-Eingriffs oder einer internistischen Diagnose auf die Intensivstation aufgenommen worden. Da die Kontrollgruppe vor allem zur Darstellung der strukturellen Besonderheiten des Studienkollektivs erhoben wurde, erfolgte kein Matching oder multivariable Analysen der Kontrollgruppe. Rückschlüsse auf die Überlegenheit einer Sedierung mit Benzodiazepinen oder Nicht-Benzodiazepinen sind somit auf Grundlage dieser Arbeit nicht möglich. Es lässt sich bislang nicht mit Bestimmtheit sagen, welche Patient*innen von welchem Sedierungsregime profitieren. Sedierungspraktiken, die für eine Gruppe Patient*innen sinnvoll sind, können für eine andere Subgruppe möglicherweise schädlich sein (142). Hier sind weitere Analysen erforderlich.

4.4 Interpretation der Ergebnisse und Implikationen für die Zukunft

Eine bessere Steuerbarkeit der Sedierung mit Lormetazepam im Vergleich mit Midazolam stellt eine mögliche Erklärung für unsere Beobachtungen dar. Wie in der Einleitung erläutert, scheint

Lormetazepam ein vermehrt anxiolytisches und weniger sedierend-hypnotisches Wirkprofil zu haben.

Da Lormetazepam Cytochrom-P450-unabhängig verstoffwechselt wird und keine aktiven Metabolite entstehen, kommt es zudem auch bei längerer Applikation im Gegensatz zu Midazolam nicht zu einer relevanten Verlängerung der Wirkdauer. Aus demselben Grund kommt es auch zu deutlich weniger Medikamenteninteraktionen durch Enzym-Inhibition oder -Induktion. Auch bei Leber- oder Niereninsuffizienz kommt es zu keiner relevanten Wirkverlängerung von Lormetazepam. Während für Midazolam in einigen Fällen Aufwachzeiten von bis zu 5 Tagen nach Ende der Infusion beschrieben wurden, scheint die Elimination von Lormetazepam nicht verlängert zu sein. In Zusammenschau dieser Ergebnisse erscheint es daher plausibel, dass mit Lormetazepam eine flachere Sedierung besser umsetzbar sein könnte als mit Midazolam, und sich der Unterschied hinsichtlich der Sedierungstiefe und damit auch der Mortalität hierdurch erklären ließe.

Die Intensität der Sedierung könnte für die Behandlungsergebnisse entscheidender sein als die Wahl des Sedativums. Insbesondere bei prolongierter kontinuierlicher Infusion von Midazolam kommt es zu einer relevanten Akkumulation von Metaboliten. Umso überraschender ist die Beobachtung, dass vor allem Midazolam in unserem Kollektiv vorrangig als kontinuierliche Infusion verabreicht wurde. Während fast 90% der Patient*innen, die mit Midazolam behandelt wurden, eine kontinuierliche Infusion erhielten, war dies unter Lormetazepam in nur 36% der Patienten der Fall. Bereits in den 1990er-Jahren konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche Applikation eines Sedativums mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Komplikationen, wie beispielsweise einer Pneumonie, vergesellschaftet ist (6,7). In unserer Untersuchung zeigte sich unabhängig vom verabreichten Medikament eine tiefere Sedierung für Patient*innen, die eine kontinuierliche Infusion erhielten. Es sollte in jedem Fall kritisch hinterfragt werden, ob eine kontinuierliche Applikation eines Sedativums notwendig ist. Weshalb fast 90% der Patient*innen unter Midazolam eine kontinuierliche Applikation erhielten, lässt sich auf Grundlage unserer Daten nicht beantworten. Eine streng bedarfsadaptierte, bolusweise Applikation könnte helfen, auch mit Midazolam eine leichtere Sedierung zu erreichen. Es ist jedoch anzumerken, dass sich in der vorliegenden Untersuchung auch unabhängig von der Applikationsform eine tiefere Sedierung unter Midazolam als unter Lormetazepam zeigte. Sowohl bei intermittierender Gabe als auch bei kontinuierlicher Infusion fand sich eine tiefere Sedierung für Patient*innen, die Midazolam erhielten. In der multivariablen Analyse hatten mit Midazolam sedierte Patient*innen nach

Adjustierung für Alter, Geschlecht, Erkrankungsschwere, Aufnahmegrund, Applikationsform und Behandlungsjahr weiterhin ein mehr als 13-fach höheres Risiko, tief-sediert zu sein.

Auch in Fallberichten wurde Lormetazepam bereits erfolgreich zur Sedierung komplex erkrankter Patient*innen eingesetzt, bei denen mit anderen Substanzen keine adäquate Sedierung möglich war. So berichten Luetz und Kolleg*innen in einem Fallbericht aus dem Jahr 2014 von einer Patientin, die unter Sedierung mit unterschiedlichen Substanzen (Propofol, Midazolam, Isofluran) zwischen tiefer Sedierung und schwerer Agitation schwankte und so die Entwöhnung von der Beatmung behindert wurde (112). Erst unter einem Sedierungsregime mit Lormetazepam, Dexmedetomidin und Haloperidol war das Erreichen des Sedierungsziels einer ruhigen und wachen Patientin möglich, und die Entwöhnung von der Beatmung konnte begonnen werden.

Die Zusammenschau dieser Berichte mit den präklinischen Daten und den nun vorliegenden ersten klinischen Beobachtungen rechtfertigen weitere Untersuchungen zum Einsatz von Lormetazepam als Sedativum in der Intensivmedizin, sowohl im Vergleich mit anderen Benzodiazepinen als auch mit Nicht-Benzodiazepinen wie Propofol oder Dexmedetomidin. So kann Lormetazepam eventuell eine sinnvolle Ergänzung zu bereits verfügbaren Sedativa darstellen.

4.5 Schlussfolgerung

In dieser retrospektiven, explorativen Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil für Patient*innen, die mit Lormetazepam sediert wurden, verglichen mit Patient*innen, die mit Midazolam sediert wurden. Wurde die Sedierungstiefe im Modell berücksichtigt, so verschwand der Mortalitätsunterschied. Möglicherweise ist eine geringere Sedierungsintensität mit Lormetazepam aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften leichter zu erreichen.

Literaturverzeichnis

1. 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 J-F, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelmann 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.
2. 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 2015). August 2015;
3. 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). März 2021;
4. Shehabi Y, Bellomo R, Mehta S, Riker R, Takala J. Intensive care sedation: the past, present and the future. *Crit Care.* 12. Juni 2013;17(3):322.
5. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of Sedating Drugs and Neuromuscular Blocking Agents in Patients Requiring Mechanical Ventilation for Respiratory Failure: A National Survey. *JAMA.* 27. November 1991;266(20):2870–5.
6. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The Use of Continuous IV Sedation Is Associated With Prolongation of Mechanical Ventilation. *Chest.* 1. August 1998;114(2):541–8.
7. Rello J, Diaz E, Roque M, Vallés J. Risk Factors for Developing Pneumonia within 48 Hours of Intubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Juni 1999;159(6):1742–6.
8. 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.
9. 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*. 12. Januar 2008;371(9607):126–34.

10. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. Dezember 1999;27(12):2609–15.

11. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 6. Februar 2010;375(9713):475–80.

12. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L. 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.

13. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, Khoo TM, Alias A, Wong Y-L, Mukhopadhyay A, McArthur C, Seppelt I, Webb SA, Green M, Bailey MJ, for the Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators, and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. 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.

14. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke K-D, Krannich A, Kastrup M. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 28. April 2015;19(1):197.

15. Tanaka LMS, Azevedo LCP, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, Tannous L, de Souza-Dantas VC, Torelly A, Lisboa T, Piras C, Carvalho FB, de Oliveira Maia M, Giannini FP, Machado FR, Dal-Pizzol F, de Carvalho AGR, dos Santos RB, Tierno PFGMM, Soares M, Salluh JIF, for the ERICC study investigators. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care*. 21. Juli 2014;18(4):R156.

16. Heffner JE. A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 18. Mai 2000;342(20):1520–2.

17. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The Long-term Psychological Effects of Daily Sedative Interruption on Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Dezember 2003;168(12):1457–61.

18. Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, Thompson JL, Shintani AK, Thomason JWW, Pun BT, Canonico AE, Dunn JG, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Long-term Cognitive and Psychological Outcomes in the Awakening and Breathing Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Juli 2010;182(2):183–91.
19. Strøm T, Stylsvig M, Toft P. Long-term psychological effects of a no-sedation protocol in critically ill patients. *Crit Care.* 13. Dezember 2011;15(6):R293.
20. 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. *Crit Care Med.* September 1995;23(9):1596–600.
21. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz F, Putensen C, Quintel M, Tonner P, Tryba M, Scholz J, Schüttler J, Wappler F, Spies C. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin – Kurzversion - S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed.* 2005;46(Suppl. 1):1–20.
22. Chanques G, Viel E, Constantin J-M, Jung B, Lattre S de, Carr J, Cissé M, Lefrant J-Y, Jaber S. The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *PAIN®.* 1. Dezember 2010;151(3):711–21.
23. Payen J-F, Bru O, Bosson J-L, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* Dezember 2001;29(12):2258–63.
24. Martin J, Spies C. Kapitel 14 - Analgosedierung des Intensivpatienten. In: Kuhlen R, Rossaint R, Herausgeber. *Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und Intensivmedizin.* 2. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S. 203–14.
25. Chanques G, Payen J-F, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, Cissé M, Lefrant J-Y, Jaber S. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med.* 21. August 2009;35(12):2060.
26. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in Adult Patients. *Am J Crit Care.* 1. Juli 2006;15(4):420–7.
27. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, Mann C, Lefrant J-Y, Eledjam J-J. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* Juni 2006;34(6):1691–9.

28. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J, for the DOLOREA Investigators. Pain Assessment Is Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit. A Post Hoc Analysis of the DOLOREA Study. *Anesthesiology*. 1. Dezember 2009;111(6):1308–16.
29. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam J-J, Jaber S. A Prospective Study of Pain at Rest: Incidence and Characteristics of an Unrecognized Symptom in Surgical and Trauma versus Medical Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*. 1. November 2007;107(5):858–60.
30. Puntillo KA, Max A, Timsit J-F, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, Roche-Campo F, Mancebo J, Divatia JV, Soares M, Ionescu DC, Grintescu IM, Vasiliu IL, Maggiore SM, Rusinova K, Owczuk R, Egerod I, Papathanassoglou EDE, Kyranou M, Joynt GM, Burghi G, Freebairn RC, Ho KM, Kaarlola A, Gerritsen RT, Kesecioglu J, Sulaj MMS, Norrenberg M, Benoit DD, Seha MSG, Hennein A, Periera FJ, Benbenishty JS, Abroug F, Aquilina A, Monte JRC, An Y, Azoulay E. Determinants of Procedural Pain Intensity in the Intensive Care Unit. The Europain® Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 21. November 2013;189(1):39–47.
31. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, Im K, Donahoe M, Pinsky MR. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. April 2002;30(4):746–52.
32. Granja C, Lopes A, Moreira S, Dias C, Costa-Pereira A, Carneiro A. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care*. 31. Januar 2005;9(2):R96.
33. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*. 14. Mai 2008;12(3):S3.
34. Ely E, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard G, Inouye S. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. Dezember 2001;27(12):1892–900.
35. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, Veldhuijzen DS, Slooter AJ. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18(3):R125.
36. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Wesley Ely E. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness: *Crit Care Med*. Juli 2010;38(7):1513–20.

37. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell J Frank E, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*. 14. April 2004;291(14):1753–62.
38. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*. 5. Dezember 2001;286(21):2703.
39. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.; 1994. 620 S.
40. Bergeron N, Dubois M-J, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. Mai 2001;27(5):859–64.
41. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhub R, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16(4):R115.
42. 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.
43. Radtke FM, Franck M, Oppermann S, Lütz A, Seeling M, Heymann A, Kleinwächter R, Kork F, Skrobik Y, Spies CD. [The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. Februar 2009;44(2):80–6.
44. Colombo R, Corona A, Praga F, Minari C, Giannotti C, Castelli A, Raimondi F. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anesthesiol*. September 2012;78(9):1026–33.
45. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, Campbell S, Smithburger PL. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care*. Februar 2016;31(1):206–11.
46. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, Byrum D, Carson SS, Devlin JW, Engel HJ, Esbrook CL, Hargett KD, Harmon L, Hielsberg C, Jackson JC, Kelly

TL, Kumar V, Millner L, Morse A, Perme CS, Posa PJ, Puntillo KA, Schweickert WD, Stollings JL, Tan A, McGowan LD, Ely EW. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med.* Januar 2019;47(1):3–14.

47. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med.* Februar 2010;38(2):419–27.

48. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, Douglas IS, Malhotra A, Owens RL, Feinstein DJ, Khan B, Pisani MA, Hyzy RC, Schmidt GA, Schweickert WD, Hite RD, Bowton DL, Masica AL, Thompson JL, Chandrasekhar R, Pun BT, Strength C, Boehm LM, Jackson JC, Pandharipande PP, Brummel NE, Hughes CG, Patel MB, Stollings JL, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW, MIND-USA Investigators. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med.* 27. Dezember 2018;379(26):2506–16.

49. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, Jackson J, Perkins GD, McAuley DF. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* September 2013;1(7):515–23.

50. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, van Haren F, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P, DahLIA Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 12. April 2016;315(14):1460–8.

51. 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.

52. Chahraoui K, Laurent A, Bioy A, Quenot J-P. 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.

53. Kendall PC, Finch Jr. AJ, Auerbach SM, Hooke JF, Mikulka PJ. The State-Trait Anxiety Inventory: A systematic evaluation. *J Consult Clin Psychol.* 1976;44(3):406–12.

54. Perpiñá-Galvañ J, Richart-Martínez M. Scales for Evaluating Self-Perceived Anxiety Levels in Patients Admitted to Intensive Care Units: A Review. *Am J Crit Care*. 1. November 2009;18(6):571–80.
55. Chlan LL. Relationship between two anxiety instruments in patients receiving mechanical ventilatory support. *J Adv Nurs*. 2004;48(5):493–9.
56. McKinley S, Stein-Parbury J, Chehelabi A, Lovas J. Assessment of Anxiety in Intensive Care Patients By Using the Faces Anxiety Scale. *Am J Crit Care*. 1. März 2004;13(2):146–52.
57. Wong HL, Lopez-Nahas V, Molassiotis A. Effects of music therapy on anxiety in ventilator-dependent patients. *Heart Lung*. Oktober 2001;30(5):376–87.
58. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, Savik K. Effects of Patient-Directed Music Intervention on Anxiety and Sedative Exposure in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilatory Support: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12. Juni 2013;309(22):2335–44.
59. Boesen HC, Andersen JH, Bendtsen AO, Jennum PJ. Sleep and delirium in unsedated patients in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(1):59–68.
60. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: anobservational study. *Crit Care*. 18. März 2013;17(2):R46.
61. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, Braghiroli A, Mascia L, Bosma K, Ranieri VM. Sleep disturbances in the critically ill patients: Role of delirium and sedative agents. *Minerva Anesthesiol*. Juni 2011;77(6):604–12.
62. Campo FR, Drouot X, Thille AW, Galia F, Cabello B, d'Ortho M-P, Brochard L. Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med*. Februar 2010;38(2):477–85.
63. Bryant PA, Trinder J, Curtis N. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol*. Juni 2004;4(6):457–67.
64. Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crombach S, Smith O, Hanly PJ. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med*. 1. November 2008;34(11):2076–83.

65. 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.
66. 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.
67. Barandun Schäfer U, Massarotto P, Lehmann A, Wehrmüller C, Spirig R, Marsch S. Übersetzungsverfahren eines klinischen Assessmentinstrumentes am Beispiel der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Pflege*. 1. Februar 2009;22(1):7–17.
68. 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.
69. 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*. 6. Dezember 2007;11(6):R124.
70. Olsen RW, DeLorey TM. GABA Receptor Physiology and Pharmacology. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects* [Internet]. 6. Aufl. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven; 1999 [zitiert 16. März 2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28090/>
71. Olsen RW. Chapter Seven - Allosteric Ligands and Their Binding Sites Define γ -Aminobutyric Acid (GABA) Type A Receptor Subtypes. In: Rudolph U, Herausgeber. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2015 [zitiert 22. Juni 2020]. S. 167–202. (Diversity and Functions of GABA Receptors: A Tribute to Hanns Möhler, Part B; Bd. 73). Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358914000490>
72. Mehta AK, Ticku MK. An update on GABAA receptors. *Brain Res Rev*. 1. April 1999;29(2):196–217.
73. Johnston GAR. GABAA receptor pharmacology. *Pharmacol Ther*. 1. Januar 1996;69(3):173–98.
74. Santhakumar V, Wallner M, Otis TS. Ethanol acts directly on extrasynaptic subtypes of GABAA receptors to increase tonic inhibition. *Alcohol*. Mai 2007;41(3):211–21.

75. Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABAA receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*. Mai 2008;9(5):331–43.
76. Fritschy J-M, Mohler H. GABAA-receptor heterogeneity in the adult rat brain: Differential regional and cellular distribution of seven major subunits. *J Comp Neurol*. 1995;359(1):154–94.
77. Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy J-M, Martin JR, Bluethmann H, Möhler H. Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acid A receptor subtypes. *Nature*. Oktober 1999;401(6755):796–800.
78. Löw K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy J-M, Rüllicke T, Bluethmann H, Möhler H, Rudolph U. Molecular and Neuronal Substrate for the Selective Attenuation of Anxiety. *Science*. 6. Oktober 2000;290(5489):131–4.
79. Soliman HM, Mélot C, Vincent J-L. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth*. 1. August 2001;87(2):186–92.
80. Rhoney DH, Murry KR. National Survey of the Use of Sedating Drugs, Neuromuscular Blocking Agents, and Reversal Agents in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 1. Mai 2003;18(3):139–45.
81. Oelschläger H. Pharmakokinetik alter und neuer Benzodiazepine. In: Hippus H, Engel RR, Laakmann G, Herausgeber. *Benzodiazepine: Rückblick und Ausblick*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1986.
82. Keam SJ. Remimazolam: First Approval. *Drugs*. April 2020;80(6):625–33.
83. Wikipedia-Autoren. Diazepam. In: *Wikipedia - Die freie Enzyklopädie* [Internet]. 2022 [zitiert 1. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Diazepam>
84. Wikipedia-Autoren. Midazolam. In: *Wikipedia - Die freie Enzyklopädie* [Internet]. 2022 [zitiert 1. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Midazolam>
85. Wikipedia-Autoren. Lormetazepam. In: *Wikipedia - Die freie Enzyklopädie* [Internet]. 2021 [zitiert 1. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Lormetazepam>
86. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation: Dormicum Injektionslösung. 2019.
87. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. März 1985;62(3):310–24.
88. Kanto JH. Midazolam: The First Water-soluble Benzodiazepine; Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy in Insomnia and Anesthesia. *Pharmacotherapy*. 1985;5(3):138–55.

89. Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, Polc P, Sepinwall J, Davidson A, Möhler H, Cumin R, Da Prada M, Burkard WP, Keller HH, Müller RK, Gerold M, Pieri M, Cook L, Haefely W. Pharmacology of midazolam. *Arzneimittelforschung*. 1981;31(12a):2180–201.
90. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*. 1987;42(6):619–26.
91. Kato M, Shitara Y, Sato H, Yoshisue K, Hirano M, Ikeda T, Sugiyama Y. The Quantitative Prediction of CYP-mediated Drug Interaction by Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Pharm Res*. 1. August 2008;25(8):1891–901.
92. Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Consequences of Metabolism-Based Drug Interactions with Alprazolam, Midazolam, and Triazolam. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(11):1109–25.
93. Dundee JW, Collier PS, Carlisle RJ, Harper KW. Prolonged midazolam elimination half-life. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21(4):425–9.
94. 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.
95. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Haefeli WE, Scollo-Lavizzari G, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*. 15. Juli 1995;346(8968):145–7.
96. Shelly M, Sultan M, Bodenham A, Park G. Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol*. 1. Januar 1991;8(1):21–7.
97. Hümpel M, Illi V, Milius W, Wendt H, Kurowski M. The pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine lormetazepam in humans. I. Absorption, distribution, elimination and metabolism of lormetazepam-5-14C. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1979;4(4):237–43.
98. Horowski R. Dependence liability of lormetazepam: are all benzodiazepines equal? The case of the new i.v. lormetazepam for anesthetic procedures. *J Neural Transm*. 1. August 2020;127(8):1107–15.
99. Doenicke A, Nebauer AE, Hoernecke R, Mayer M, Roizen MF. Osmolalities of propylene glycol-containing drug formulations for parenteral use. Should propylene glycol be used as a solvent. *Anesth Analg*. 1. September 1992;75(3):431–5.

100. Demey HE, Daelemans RA, Verpooten GA, De Broe ME, Van Campenhout ChM, Lakiere FV, Schepens PJ, Bossaert LL. Propylene glycol-induced side effects during intravenous nitroglycerin therapy. *Intensive Care Med.* 1. Mai 1988;14(3):221–6.
101. Fa. Dr. F. Köhler Chemie. Sedierung in Akutsituationen – Lormetazepam i. v. – eine altbewährte Substanz in neuer Form. *Der Klinikarzt.* Dezember 2011;40(12):592–592.
102. Dr. F. Köhler Chemie GmbH. Fachinformation: SEDALAM® 2 mg/10 ml Injektionslösung. 2011.
103. Hippus H, Engel RR, Laakmann G, Herausgeber. *Benzodiazepine: Rückblick und Ausblick* [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1986 [zitiert 5. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.springer.com/de/book/9783540156345>
104. Hümpel M, Stoppelli I, Milia S, Rainer E. Pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine, lormetazepam, in man. III. Repeated administration and transfer to neonates via breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;21(5):421–5.
105. Hümpel M, Nieuweboer B, Milius W, Hanke H, Wendt H. Kinetics and biotransformation of lormetazepam. II. Radioimmunologic determinations in plasma and urine of young and elderly subjects: first-pass effect. *Clin Pharmacol Ther.* November 1980;28(5):673–9.
106. Hildebrand M, Hellstern A, Hümpel M, Hellenbrecht D, Saller R. Plasma levels and urinary excretion of lormetazepam in patients with liver cirrhosis and in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1. Januar 1990;15(1):19–26.
107. Kampf D, Huempel M, Lerche U, Kessel M. Effects of uremia and hemodialysis on lormetazepam disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(1):77–85.
108. Heidrich H, Ott H, Beach R. Lormetazepam - a benzodiazepine derivative without hangover effect? A double-blind study with chronic insomniacs in a general practice setting. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1. Januar 1981;19(1):11–7.
109. Sanders LD, Yeomans WA, Rees J, Rosen M, Robinson JO. A double-blind comparison between nitrazepam, lorazepam, lormetazepam and placebo as preoperative night sedatives. *Eur J Anaesthesiol.* November 1988;5(6):377–83.
110. Claeys MA, Camu F. Efficacy of lorazepam and lormetazepam as intravenous premedicants for anesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1986;37(2):113–20.

111. Jakobsen C-J, Jensen J-J, Hansen W, Grabe N. Oral lorazepam in premedication. A comparison with diazepam. *Anaesthesia*. 1986;41(8):870–3.
112. Luetz A, Weiss B, Spies CD. Intravenous Lorazepam during Sedation Weaning in a 26-Year-Old Critically Ill Woman. *Case Rep Crit Care*. 2014;2014:e372740.
113. Barth E, Zujalovic B, Georgieff M, Bracht H. Sedalam® (Lorazepam) - ein potenter und gut steuerbarer Kombinationspartner zur Analgosedierung auf ICU. *Anästh Intensivmed*. 2014;55:270.
114. 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.
115. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjälä H. Epidemiology of intensive care unit (ICU)-acquired infections in a 14-month prospective cohort study in a single mixed Scandinavian university hospital ICU. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(10):1192–7.
116. Pohlman A, Simpson K, Haal J. Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1. August 1994;22(8):1241–7.
117. Cernaianu AC, DelRossi AJ, Flum DR, Vassilidze TV, Ross SE, Cilley J, Grosso MA, Boysen PG. Lorazepam and midazolam in the intensive care unit: A randomized, prospective, multicenter study of hemodynamics, oxygen transport, efficacy, and cost. *Crit Care Med*. Februar 1996;24(2):222–8.
118. McCollam JS, O’Neil MG, Norcross ED, Byrne TK, Reeves ST. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: A prospective, randomized comparison. *Crit Care Med*. November 1999;27(11):2454–8.
119. Swart EL, van Schijndel RJMS, van Loenen AC, Thijs LG. Continuous infusion of lorazepam versus midazolam in patients in the intensive care unit: Sedation with lorazepam is easier to manage and is more cost-effective. *Crit Care Med*. August 1999;27(8):1461–5.
120. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A Double-blind, Randomized Comparison of IV Lorazepam versus Midazolam for Sedation of ICU Patients via a Pharmacologic Model. *Anesthesiology*. 1. August 2001;95(2):286–98.

121. 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.
122. Snellen F, Lauwers P, Derneyere R, Byttebier G, Van Aken H. The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med*. 1. Mai 1990;16(5):312–6.
123. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler J-M, Cabré L. Propofol vs Midazolam in Short-, Medium-, and Long-term Sedation of Critically Ill Patients: A Cost-Benefit Analysis. *Chest*. 1. Februar 1993;103(2):557–64.
124. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sanchez-Izquierdo JA, Jareno A, Moreno JA, Gonzalez E, Barrios M, Carpintero JL, Martin-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.
125. Weinbroum AA, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E, Halpern P. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med*. 1. Dezember 1997;23(12):1258–63.
126. Barrientos-Vega R, Sanchez-Soria MM, Morales-Garcia C, Robas-Gomez 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.
127. 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. *Anesthesia & Analgesia*. Juni 1998;86(6):1219–24.
128. Camps AS, Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Vazquez DT, Borges MS, Rodriguez JP, Lopez EA. 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.
129. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, Anis AH. Propofol vs Midazolam for ICU Sedation: A Canadian Multicenter Randomized Trial. *Chest*. 1. April 2001;119(4):1151–9.
130. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, Roustan J-P, 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.* 1. Juni 2011;37(6):933–41.

131. 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.* 16. Juni 2014;18(3):R122.

132. 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.* September 2014;8(9):GC04–7.

133. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJC. A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU. *Crit Care Med.* Januar 2015;43(1):40–7.

134. Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology.* Dezember 2016;125(6):1229–41.

135. 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.

136. 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.

137. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J, Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators for the. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 21. März 2012;307(11):1151–60.

138. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, Malkoski SP. A Randomized, Double-Blind Pilot Study of Dexmedetomidine Versus Midazolam for Intensive Care Unit Sedation: Patient Recall of Their Experiences and Short-Term Psychological Outcomes. *J Intensive Care Med.* 1. März 2015;30(3):167–75.

139. Schumacher M, Schulgen/Kristiansen G. Kontrollierte klinische Studien - eine Einführung. In: Schumacher M, Schulgen/Kristiansen G, Herausgeber. *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002 [zitiert 10. Mai 2022]. S. 1–19. (Statistik und ihre Anwendungen). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-540-85136-3_1
140. Lilly CM, Swami S, Liu X, Riker RR, Badawi O. Five-Year Trends of Critical Care Practice and Outcomes. *Chest*. 1. Oktober 2017;152(4):723–35.
141. Fuchs L, Novack V, McLennan S, Celi LA, Baumfeld Y, Park S, Howell MD, Talmor DS. Trends in Severity of Illness on ICU Admission and Mortality among the Elderly. *PLOS ONE*. 3. April 2014;9(4):e93234.
142. 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, Mashonganyika C, McKee H, Tonks A, Donnelly A, Hemmings N, O’Kane S, Blakemore A, Butler M, Cowdrey K, Dalton J, Gilder E, Long S, McCarthy L, McGuinness S, Parke R, Chen Y, McArthur C, McConnochie R, Newby L, Bellomo R, Eastwood G, Peck L, Young H, Boschert C, Edington J, Fletcher J, Smith J, Nand K, Raza A, Sara T, Bennett-Britton J, Bewley J, Bodenham V, Cole L, Driver K, Grimmer L, Howie L, Searles C, Sweet K, Webster D, van Berkel A, Connor H, Dennett J, van Der Graaff M, Henderson S, Mehrrens J, Miller K, Minto E, Morris A, Noble S, Parker K, Bulfin L, Hart N, Shepherd K, Vij S, Dickson S, Elloway E, Ferguson C, Jackson R, MacNaughton P, Marner M, Squire R, Waddy S, Wafer P, Welbourne J, Ashcroft P, Chambler D, Dukes S, Harris A, Horton S, Sharpe S, Williams P, Williams S, Bailey M, Blazquez E, France D, Hutchison R, O’Connor A, Comadira G, Gough M, Tallott M, Bastick M, Cameron R, Donovan S, Ellis K, Gaur A, Gregory R, Naumoff J, Turner E, White M, Au KFJ, Fratzia J, Treloar S, Lim CH, Maseeda Y, Tan AP, Tang CL, Yong CY, Akaltan M, Berger S, Blaser D, Fazlija L, Jong ML, Lensch M, Ludwig R, Merz T, Nettelbeck K, Roth M, Schafer M, Takala J, Wehr A, Zacharias D, Amran R, Ashraf HN, Azmi N, Basri N, Burhanuddin H, Hadinata Y, Hamdan A, Kadiman S, Rashid AIYM, Sabran IN, Sulaiman S, Zabidi IN, Al-Dawood A, Aljuaid M, Al Anizi H, Al Saeedi A, Arabi Y, Dbsawy M, Deeb A, Hegazy M, Magdi I, Clarey E, Corcoran E, Finney C, Harris C, Hopkins P, Noble H, Smith J, Thompson L, Williams T, Dumlao LA, Bassam R, Hassan MA, Naseem N, Al-Kurdi MH, Al-Harthy AM, Bernard S, Sebafuldi L, Serban C, Lim SK, Mazidah N, Saidin N, Sjamsuddin N, Tan ITA, Zabidi N, Brain M, Mineall S, Kanhere M, Soar N, Kadir NA, Abdullah NH, Awang R, Emperan Z, Husin NS, Ismail NI, Ismail SZ, Khadzali FNAM, Norddin MF, Aguila J, Bold C, Clatworthy B, Dias A, Hogan C, Kazemi A, Lai V, Song R, Williams A, Bhatia D,

Bulfin L, Elliot S, Galt P, Lavrans K, Ritchie P, Wang A, Gresham R, Lowrey J, Masters K, Palejs P, Seppelt I, Symonds F, Weisbrodt L, Whitehead C, Babio-Galan M, Calder V, Clement I, Harrison A, McCullagh I, Scott C, Thompson L, Bevan R, Caniba S, Hacking D, Maher L, Azzolini ML, Beccaria P, Colombo S, Landoni G, Leggieri C, Luca C, Mamo D, Moizo E, Monti G, Mucci M, Zangrillo A, Albania M, Arora S, Shi Y, Abudayah A, Almekhlafi G, Al Amodi E, Al Samarrai S, Badawi M, Caba RC, Elffaki O, Mandourah Y, Valerio J, Joyce C, Meyer J, Saylor E, Venkatesh B, Venz E, Walsham J, Wetzig K, Clarey E, Harris C, Hopkins P, Noble H, Thompson L, Williams T, Khoo TM, Liew JES, Sakthi AN, Zulkurnain A, Bamford A, Bergin C, Carrera R, Cooper L, Despy L, Ellis K, Harkett S, Mee L, Reeves E, Snelson C, Spruce E, Cooper G, Hodgson R, Pearson D, Rosbergen M, Ali MN, Bahar NI, Ismail A, Ismail WNW, Samat NM, Piah NSM, Rahman RA, Duroux M, Ratcliffe M, Warhurst T, Buehner U, Williams E, Jacques N, Keating L, Macgill S, Tamang KL, Tolan N, Walden A, Bower R, Cranshaw J, Molloy K, Pitts S, Butler J, Dunlop R, Fourie C, The SPICE III Study Investigators. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 1. April 2021;47(4):455–66.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, David Hilfrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakterisierung von Lormetazepam versus Midazolam als Basissedativum in der Erwachsenen-Intensivmedizin – eine retrospektive Kohortenstudie“ („Characterization of lormetazepam versus midazolam as baseline sedative in adult intensive care medicine – a retrospective cohort study“) 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 dem/der Erstbetreuer*in, 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

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

David Hilfrich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: 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. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(18):4091

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Konzeption der Fragestellung, Analyse und Interpretation der Daten, Anfertigung und Überarbeitung des Manuskripts, Erstellen der Tabellen 1-6 und der Abbildung 2

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

2021:

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. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(18):4091

2020:

Weiss B, Grunow JJ, Rosenthal M, **Hilfrich D**, Mörgeli R, Neuner B, Borchers F, Kraft A, Krampe H, Denke C, Spies CD. Guideline-conform translation and cultural adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III into German. *Ger Med Sci*. 2020; 18:Doc04

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Unterstützung und Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst danke ich meiner ehemaligen Erstbetreuerin und Doktormutter, Frau Prof. Dr. Claudia Spies, für Ihre langjährige Betreuung und Unterstützung, sowohl während meines Studiums als auch als Assistenzarzt in Ihrer Abteilung.

Anschließend möchte ich meinem aktuellen Erst- und ehemaligen Zweitbetreuer, Herrn Prof. Dr. Björn Weiß, für seine genauso langjährige Begleitung danken, nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit, sondern auch in vielen anderen Bereichen.

Zudem gilt mein Dank Herrn Dr. Nicolas Paul für die kurzfristige Übernahme der Zweitbetreuung. Er hat es in kurzer Zeit geschafft, diese Arbeit auf den letzten Metern deutlich zu bereichern.

Ich danke meiner Frau, Ariane, die geschlechtsübergreifend erste Doktorin der Familie Hilfrich, für ihre geduldige und gleichzeitig antreibende Unterstützung. Zuletzt danke ich noch meinen Eltern, Gisela Simon und Andreas Hilfrich, für ihren moralischen und grammatikalischen Beistand.

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBIKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

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



Name, Vorname: Hilfrich, David

Emailadresse: David.Hilfrich@charite.de

Mitarbeiternummer: 150086

PromotionsbetreuerIn: Prof. Claudia Spies

Promotionsinstitution / Klinik: CC07 Klinik für Anästhesiologie
m.S. operative Intensivmedizin CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *David Hilfrich* 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: 3.11.2022
- Termin 2: 1.12.2022

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

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der Gruppen je nach Art und Verteilung der Variablen
- Verwendung von Kaplan-Meier Kurven mit log rank Test und multivariabler Coxregression adjustiert für potentielle Confounder für die Analyse der Mortalität
- Verwendung multivariabler Regressionsanalysen adjustiert für potentielle Confounder zur Exploration der Gruppenunterschiede bei Beatmungsdauer, Krankenhaus- sowie ICU-Verweildauer unter Beachtung der Verteilung der Verweildauern.
- Bitte explizit in den Methoden schreiben, dass alle Auswertungen rein explorativ sind und die p-Werte entsprechend keinen konfirmatorischen Charakter haben. Interpretation der Ergebnisse entsprechend vorsichtig, bezogen auf das jeweils verwendete Patientenkollektiv.

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: 24.10.2023

Name des Beraters\ der Beraterin: Dr. rer.nat. Sophie K. Piper



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel