

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Professor Dr. med. K.-W. Jauch)

**Akut- und Langzeitprognose des chirurgischen Intensivpatienten –
Veränderungen über mehr als eine Dekade**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Hilde Wolf
aus
Landstuhl
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W.H. Hartl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K.G. Kunze
Priv. Doz. Dr. T. Mussack
Prof. Dr. H. Hertlein

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 19.04.2007

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Fragestellung	6
3.	Patientengut und Methodik	7
3.1	Patientengut	7
3.2	Therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum (1993-2005)	8
3.3	Datenerhebung	10
3.4	Definition der ausgewerteten Variablen	11
3.4.1	Aufnahmemodus	11
3.4.2	Chirurgische Fachrichtung	11
3.4.3	Erkrankungsschweregrad	12
3.4.4	Tumorerkrankung	14
3.4.5	Pneumonie, Peritonitis, schwere Sepsis	15
3.4.6	Therapeutische Variablen	16
3.4.7	Multiorganversagen	16
3.5	Statistische Verfahren	18
3.5.1	Statistische Verfahren zur Analyse des Gesamtpatienten- kollektivs	18
3.5.2	Statistische Verfahren zur Analyse des Patientenkollektivs mit mehr als 4 Tagen Intensivaufenthalt	18
3.5.3	Statistische Verfahren zur Analyse des Patientenkollektivs mit mehr als 28 Tagen Intensivaufenthalt	20
4.	Ergebnisse	24
4.1	Gesamtpatientenkollektiv	24
4.1.1	Kennzahlen des Gesamtkollektivs	24
4.1.2	Relevante Veränderungen im Beobachtungszeitraum	25
4.2	Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt	30
4.2.1	Kennzahlen der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensiv- aufenthalt	30
4.2.2	Relevante Veränderungen im Beobachtungszeitraum	31
4.2.3	Einfluss der Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation	35

4.3	Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt	47
4.3.1	Kennzahlen der Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensiv- aufenthalt	47
4.3.2	Relevante Veränderungen im Beobachtungszeitraum	48
4.3.3	Einfluss der Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation	51
4.3.4	Einfluss der Variablen auf das Langzeitüberleben	61
4.3.4.1	Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse	61
4.3.4.2	COX-Regressions Überlebenszeitanalyse	81
5.	Diskussion	85
5.1	Demographische und klinische Parameter im Gesamtkollektiv: Veränderungen während des Beobachtungszeitraums	85
5.2	Voraussetzungen für multivariate Analysen zur Prognose- beurteilung von Intensivpatienten	87
5.3	Neue therapeutische Maßnahmen in der Intensivmedizin und deren Auswirkung auf die Akutletalität	89
5.4	Akut- und Langzeitprognose bei chronisch kranken, chirurgischen Intensivpatienten	94
6.	Zusammenfassung	101
7.	Anhang	104
7.1	Tabellenverzeichnis	104
7.2	Abbildungsverzeichnis	107
8.	Literaturverzeichnis	111
9.	Danksagung	119
10.	Lebenslauf	120

1. Einleitung

Aufgabe der speziellen chirurgischen Intensivmedizin ist sowohl die Intensivüberwachung wie auch die Intensivbehandlung von chirurgischen Patienten. Im letzteren Fall sind Organfunktionen in lebensbedrohlicher Weise gestört und müssen durch intensive therapeutische Verfahren aufrechterhalten werden. Patienten einer chirurgischen Intensivstation stellen somit ein inhomogenes Kollektiv dar. So werden sowohl relativ "gesunde" Patienten nur für einige Stunden postoperativ überwacht, während gleichzeitig aber auch schwer kranke Patienten zum Teil über Wochen und Monate intensivmedizinisch behandelt werden. Chirurgische Intensivpatienten unterscheiden sich dabei nicht nur hinsichtlich ihrer Prognose, sondern auch in der Länge des Aufenthalts und in der Wahrscheinlichkeit eines Nutzens, den sie aus dem Intensivaufenthalt ziehen. Technologische und therapeutische Entwicklungen der Intensivmedizin in den letzten Jahren haben zusammen mit einer zunehmenden Lebenserwartung zu einer steigenden Nachfrage nach intensivmedizinischer Behandlung geführt.

Verschiedene ältere Kohortenstudien kommen zu dem Ergebnis, dass sich die Prognose von Intensivpatienten insgesamt bereits zwischen 1990 und 2000 relevant verbessert hat. Während dieser Dekade hat die Akutletalität der Intensivpatienten mit schwerer Sepsis (1-3), ARDS (4,5), Tumorerkrankung (6-8) oder exazerbierter COPD (9) abgenommen. In jüngster Zeit (seit 1999) konnten darüber hinaus zahlreiche kontrollierte Studien zeigen, dass eine Vielzahl neuer therapeutischer Maßnahmen Morbidität und Letalität in ausgewählten Kollektiven von Intensivpatienten weiter reduzieren kann. Solche Maßnahmen umfassen eine frühe zielgerichtete Therapie zur Behandlung des akuten Kreislaufversagens, den Steroid-Ersatz beim septischen Schock, die Beatmung mit niedrigem Atemzugvolumen bei akutem Lungenversagen, die tägliche Unterbrechung einer kontinuierlichen Sedierung, die konsequente Einstellung des Blutzuckers auf Werte im Normbereich, nicht-invasive Beatmungsformen, die Transfusion von leukozytenreduzierten Blutkonserven sowie die Anwendung von nicht-nephrotoxischen Antimykotika (10-17).

Unklar ist jedoch bisher, ob die Umsetzung der Ergebnisse dieser kontrollierten Studien in die routinemäßige Behandlung tatsächlich Morbidität und Überlebensraten

auch bei unselektionierten Intensivpatienten verbessern kann.

Es ist bekannt, dass Aussagen kontrollierter Studien aus unterschiedlichen Gründen nicht ohne Einschränkung auf die klinische Praxis übertragen werden können. Kontrollierte Studien können in einem atypischen Umfeld an einem atypischen Patientenkollektiv durchgeführt worden sein, was zur Folge hat, dass die gefundenen Ergebnisse nicht unbedingt Allgemeingültigkeit haben. Selbst wenn die untersuchten Maßnahmen eine signifikante Verbesserung für das untersuchte Patientenkollektiv belegen, bleibt es in der Realität oft der Einschätzung und Erfahrung der Behandelnden überlassen, ob und für wen diese Maßnahmen tatsächlich einen Vorteil bringen und ob sie angewandt werden (18). So überrascht es nicht, dass eine kürzlich veröffentlichte prospektive Kohorten-Studie bei mehr als 1300 Polytrauma-Patienten bis zum Jahr 2004 keine Verbesserung der Prognose zeigen konnte (19). Ein Grund für dieses Ergebnis könnte dabei gewesen sein, dass die Letalität in dieser Studie zu niedrig war (8%), um einen relevanten Effekt auf die Überlebensrate aufzudecken zu können.

Ein Ziel unserer Studie war es, den Einfluss neuer therapeutischer Maßnahmen auf die Akutletalität bei Intensivpatienten mit höheren Letalitätsraten (mehr als 30%) zu bestimmen. Dies sollte durch den Vergleich verschiedener Behandlungszeiträume (vor und nach Implementierung neuer therapeutischer Strategien) erfolgen.

Ebenfalls unklar ist bis heute, inwieweit diese neuen therapeutischen Verfahren auch die Langzeitprognose des Intensivpatienten beeinflussen. Um den Erfolg gerade einer langen Intensivtherapie zu bewerten, muss nicht nur das Überleben auf der Intensivstation, sondern auch das Langzeitüberleben im Anschluss an den Intensivaufenthalt berücksichtigt werden.

Obwohl heute möglicherweise mehr Patienten die Intensivstation lebend verlassen, erreichen auch mehr Patienten einen chronischen Status ihrer Intensivpflichtigkeit, der sie für lange Zeit von einer Intensivtherapie abhängig macht. Gerade Patienten mit einem derart prolongierten Intensivaufenthalt zeigen im Allgemeinen eine schlechte Prognose, obwohl sie enorme Ressourcen verbrauchen (20,21). Trotz dieser unbefriedigenden Situation ist im Moment nicht klar, welche Variablen das

Überleben dieser chronisch kranken Intensivpatienten auf lange Sicht bestimmen, und ob die oben erwähnten Fortschritte in der Intensivmedizin auch das Langzeitüberleben dieser speziellen Patientengruppe verbessert haben. Im Gegensatz zu unserem Wissen über den Langzeitverlauf von Patienten mit speziellen Erkrankungen wie Herz- oder Tumorleiden, ist über die Prognose von Intensivpatienten auf Grund spärlicher Langzeituntersuchungen nur wenig bekannt (22-26).

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Veränderungen der Langzeitletalität bei chronisch kranken Intensivpatienten (prolongierter Intensivaufenthalt >28 Tage) zwischen 1993 und 2005 zu analysieren und die Prognosefaktoren zu identifizieren, die während des Intensivaufenthalts oder bereits bei Aufnahme eine Aussage bezüglich des Langzeitüberlebens erlauben und somit möglicherweise eine Grundlage für zukünftige Therapien und Management bilden können.

Studienbeginn war im Jahr 1993, als eine Datenbank in der chirurgischen Intensivstation zur stationären Qualitätskontrolle eingeführt wurde. Neue Behandlungsmethoden wurden seit 1999 nach und nach eingeführt. Organisation und Leitung der Intensivstation blieben während der Studienzeit identisch, so dass störende Einflüsse durch Änderungen bei Abläufen auf der Intensivstation, bei der Aufnahme- und Entlassungspolitik oder bei der Entscheidung über Therapieabbruch bzw. Therapieweiterführung weitgehend vermieden werden konnten (27).

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie haben sich demographische und klinische Parameter bei chirurgischen Intensivpatienten im Zeitraum von 1993 - 2005 verändert?
2. Hat die Einführung neuer therapeutischer Maßnahmen in der Intensivmedizin ab 1999 die Akutletalität im Beobachtungszeitraum verbessert?
3. Hat es im Untersuchungszeitraum relevante Veränderungen beim Langzeitüberleben von Patienten mit prolongierter Intensivpflichtigkeit gegeben, und welche Prognosefaktoren sind dabei von Bedeutung?

3. Patientengut und Methodik

3.1 Patientengut

Die vorliegende Untersuchung wurde auf der Chirurgischen Intensivstation des Klinikums der LMU München Campus Großhadern durchgeführt. Die unter Leitung der Chirurgie stehende Station umfasst 12 Planbetten, die zum größten Teil mit postoperativen Patienten der Klinik belegt werden. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 1.3.1993 bis 28.2.2005. Studienbeginn war 1993, als zur stationären Qualitätskontrolle eine auf dem Computerprogramm Microsoft ACCESS beruhende Datenbank auf Station etabliert wurde. In dieser Datenbank wurden prospektiv neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht oder Aufnahmezustand des Patienten täglich eine große Anzahl physiologischer Parameter und durchgeführter Therapien während des gesamten Aufenthalts eines Patienten auf der Intensivstation dokumentiert.

Das Gesamtkollektiv im Untersuchungszeitraum umfasste insgesamt 5495 behandelte Fälle bei 5079 Patienten. Die Differenz erklärt sich dadurch, dass 416 Patienten mehrfach behandelt wurden. Bei unterschiedlicher Aufnahmediagnose wurden dabei mehrere Aufenthalte des gleichen Patienten als getrennte Fälle in die Analyse mit eingeschlossen, wobei der zweite Aufenthalt als Wiederaufnahme gekennzeichnet wurde. Zwei Untergruppen, die sich in der Länge ihres Aufenthalts auf der Intensivstation unterschieden, wurden zusätzlich getrennt vom Gesamtkollektiv analysiert, nämlich 1802 Fälle (1609 Patienten) mit einer Liegedauer von >4 Tagen (33% aller Fälle) und 390 Fälle mit einer Liegedauer von >28 Tagen (7% aller Fälle). In der zweiten Untergruppe entspricht die Fallzahl der Patientenzahl, da bei mehreren Aufenthalten von mehr als 28 Tagen nur der erste gewertet wurde. In die beiden Untergruppen wurden nur diejenigen Fälle aufgenommen, die unmittelbar oder mit Verzögerung nach einem chirurgischen Eingriff auf die Intensivstation aufgenommen worden waren. Fälle, bei denen die Aufnahme wegen internistischer Erkrankungen erfolgt war, wurden aus der Untergruppenanalyse ausgeschlossen. Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Untergruppenanalyse waren a priori festgelegt worden. Gegen die retrospektive Analyse der Datenbank bestanden keine Einwände von Seiten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU.

3.2 Therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum (1993 bis 2005)

Eine Vielzahl neuer therapeutischer Strategien, die in kontrollierten Studien zu einer Verbesserung von Morbidität und Mortalität bei Intensivpatienten geführt haben, wurden von 1999 an nach und nach in die intensivmedizinische Standardversorgung aufgenommen (28). Im Einzelnen handelte es sich dabei um folgende Modifikationen:

- a) Eine restriktivere Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten: Transfusionen wurden erst bei Hämoglobinwerten von weniger als 7g/dl verabreicht. Dieses Konzept vermag die Krankenhausletalität und die Rate sowohl der kardialen Komplikationen als auch der versagenden Organen bei Intensivpatienten signifikant zu senken wie Herbert et al. in ihrer Studie zeigen konnten (29).
- b) Modifizierte Sedierungsschemata: Kress et al. fanden heraus, dass die tägliche Unterbrechung einer kontinuierlichen Sedierung bei beatmeten Patienten die Beatmungsdauer und die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne diese Unterbrechungen signifikant verkürzen kann (13).
- c) Verwendung von leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten: diese Modifikation wurde in Bayern im Oktober 2000 eingeführt und verringert die Letalität und die Zahl an Fieberschüben bzw. die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie nach Erythrozytentransfusionen signifikant, wie im Rahmen einer Studie an 15.000 kanadischen Intensivpatienten gezeigt werden konnte (16).
- d) Aggressive Schocktherapie: Rivers et al. fanden heraus, dass eine möglichst frühzeitige, zielgerichtete Schocktherapie (u.U. bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation) bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder im septischen Schock die Akutletalität deutlich reduzieren kann (10).
- e) Einstellung des Blutzuckers auf Werte im Normbereich: in einer belgischen Studie konnte durch die konsequente Einstellung des Blutzuckers auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dl die Letalität bei chirurgischen, beatmeten

Intensivpatienten mit einem mehr als 5-tägigen Intensivaufenthalt signifikant von 20,2% auf 10,6% gesenkt werden (14).

- f) Modifizierte Beatmungsschemata: neue Beatmungsmethoden wie die nicht-invasive Beatmung mit kontinuierlichem positivem Beatmungsdruck zur Therapie des postoperativen Lungenversagens (15) und die invasive Beatmung mit niedrigeren Atemzugvolumina bei der Therapie des akuten Lungenversagens (12) reduzierten in kontrollierten Studien Morbidität und Letalität relevant.
- g) Kortison-Substitutionstherapie: bei Patienten im septischen Schock und mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz reduzierte eine 7-tägige Therapie mit niedrigen Dosen an Hydrokortison und Fludrokortison in einer französischen Studie die 28-Tage-Letalität signifikant von 63% auf 53% (11).
- h) Neue Antimykotika: bei der Therapie einer Candida-Infektion wurden neue Antimykotika eingeführt, die die Häufigkeit von Nebenwirkungen (insbesondere im Hinblick auf die Niere) deutlich verringerten (17).

Aktiviertes Protein C wurde für die Routine-Therapie von septischen chirurgischen Patienten nicht eingesetzt. Grund dafür war, dass die PROWESS-Studie bei chirurgischen Patienten mit Sepsis (insbesondere bei intraabdominalem Infektionsherd) keine Verbesserung der Prognose zeigen konnte (30,31), und dass speziell bei postoperativen Patienten verstärkt Blutungskomplikationen durch die Behandlung mit aktiviertem Protein C zu berücksichtigen sind (32).

Therapeutische Prinzipien bezüglich der chirurgischen und antibiotischen Therapie von chirurgischen Komplikationen und Infektionen blieben während des Untersuchungszeitraums gleich. Auch bei Organisation und Management auf der Intensivstation gab es während des Studienzeitraums keine Änderungen. So konnten verzerrende Einflüsse durch Veränderungen der Abläufe auf der Intensivstation oder der Aufnahme- bzw. Entlassungskriterien ausgeschlossen werden.

3.3 Datenerhebung

Aus der Datenbank und den Krankenunterlagen wurden folgende Informationen für jeden Patienten gewonnen: Alter, Geschlecht, Art der Aufnahme (Notaufnahme, Aufnahme aus dem OP, Wiederaufnahme), chirurgische Fachrichtung, Vorliegen von Pneumonie, Peritonitis oder schwerer Sepsis, Apache-II-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme und schlechtesten Apache-II-Score des Gesamtaufenthalts, Anzahl der versagenden Organe, therapeutische Maßnahmen (Notwendigkeit und Dauer einer künstlichen Beatmung, Notwendigkeit und Dauer einer Katecholamintherapie, Notwendigkeit und Dauer einer Nierenersatztherapie, Notwendigkeit von Bluttransfusionen und Anzahl transfundierter Blutkonserven), Dauer des Intensivaufenthalts und Status bei Entlassung.

In der Gruppe der Langzeitintensivpatienten mit einem Intensivaufenthalt von mehr als 28 Tagen wurden zusätzlich die Variablen Tumorerkrankung (operative kurative oder palliative Therapie) und Anzahl operativer Revisionen mitaufgenommen. In diesem Kollektiv wurde auch der Überlebensstatus ab dem 28. Tag des Intensivaufenthalts durch telefonische bzw. schriftliche Nachfrage bei den weiterbehandelnden Kliniken, Hausärzten, Angehörigen oder Einwohnermeldeämtern ermittelt.

Der Stichtag für die Erhebung des Überlebensstatus war der 21.04.2005. Von den 393 Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 28 Tagen konnte bei 390 (99,2%) herausgefunden werden, ob und - wenn ja - wann sie bis zum Stichtag verstorben waren oder ob sie noch am Leben waren. Drei Patienten waren ins Ausland verzogen und konnten nicht nachverfolgt werden.

Bei Patienten, die mehrfach länger als 28 Tage intensivpflichtig waren, wurde der erste Aufenthalt ausgewertet.

3.4 Definition der ausgewerteten Variablen

3.4.1 Aufnahmemodus

Die Aufnahme auf die Intensivstation konnte als Notaufnahme, als Wiederaufnahme und als Aufnahme unmittelbar aus dem OP erfolgen.

Eine Notaufnahme lag dann vor, wenn sich die Intensivpflichtigkeit erst im Laufe eines operativen Eingriffs entwickelte, der Patient also nicht von vorneherein für die Intensivstation angemeldet war oder wenn ein chirurgischer Patient als Notfall von Normalstation oder von außerhalb zuverlegt wurde.

Ein Patient wurde als wiederaufgenommen bezeichnet, wenn er im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes nach der Verlegung von der Intensivstation auf Normalstation wieder auf die Intensivstation aufgenommen werden musste. Wie lange der Zeitraum zwischen den jeweiligen Intensivaufenthalten war, spielte dabei keine Rolle. Lag zwischen zwei Aufenthalten auf der Intensivstation eine Entlassung nach Hause oder in eine andere Klinik, wurde der zweite Intensivaufenthalt nicht als Wiederaufnahme gewertet. In einem solchen Fall wurde nur der erste Aufenthalt ausgewertet.

Eine Aufnahme aus dem OP lag vor, wenn ein Patient direkt vom OP auf die Intensivstation übernommen wurde, unabhängig davon, ob dies bereits präoperativ geplant war oder ob sich die Intensivpflichtigkeit erst im Rahmen einer Operation entwickelt hatte.

Die Aufnahme auf die Intensivstation als Notaufnahme, als Wiederaufnahme und die Aufnahme aus dem OP wurden in einem binären System (ja=1, nein=0) codiert.

3.4.2 Chirurgische Fachrichtung

Entsprechend ihrer Herkunft aus den verschiedenen chirurgischen Fachrichtungen wurden die Patienten in allgemeinchirurgisch, thoraxchirurgisch, gefäßchirurgisch

und unfallchirurgisch eingeteilt. Auch eine Kombination aus mehreren chirurgischen Fachrichtungen war möglich.

3.4.3 Erkrankungsschweregrad

Die Schwere der Erkrankung wurde durch den Apache-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) als Maß für die Homöostasestörung eines Patienten unabhängig von der Ätiologie seiner Erkrankung abgebildet. Dieser Score wurde erstmals 1985 von W.A. Knaus vorgestellt (33). Er wurde primär als Aufnahme-Score entwickelt, kann aber auch täglich bestimmt und so zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden.

Der Apache-II-Score setzt sich aus drei Bestandteilen zusammen:

1. Erfassung von 12 klinischen Parametern. Eingang in die Berechnung findet der in einem Zeitraum von 24 Stunden am weitesten von der Norm abweichende Messwert. Die einzelnen Werte werden mit 0-4 Punkten gewichtet (Acute Physiology Score, APS (Tab. 1))
2. Erfassung des Alters (Tab. 2)
3. Erfassung chronischer Vorerkrankungen. Berücksichtigt werden schwere Organerkrankungen von Herz, Lunge, Niere, Leber und Immunsystem. Bei schwerer Organdysfunktion oder Immuninsuffizienz (Definition Tab. 3), die bereits vor Krankenhausaufnahme vorliegen müssen, werden zusätzlich täglich vergeben:
2 Punkte bei einem elektiven chirurgischen Eingriff
5 Punkte bei notfallchirurgischen Eingriffen oder bei nicht operierten Patienten (Chronic Health Evaluation, CHE (Tab. 3))

Tabelle 1:
Acute Physiology Score (APS)

Physiologische Parameter	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatur (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
mittl. art. Blutdruck (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
AapO2 (mmHg) wenn FIO2≥0,5	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO2 (mmHg) wenn FIO2<0,5					<70	61-70		55-60	<55
arterieller pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serumbikarbonat* (mval/l)	≥52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Serumnatrium (mval/l)	≥180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	≤110
Serumkalium (mval/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumkreatinin (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000/μl)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
15 minus Glasgow- Coma-Score									

* falls keine arterielle Blutgasanalyse verfügbar ist

Tabelle 2:
Bewertung des Patientenalters für den Apache-II-Score

Alter (Jahre)	Punkte
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Tabelle 3:

Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion

Leber	biopsiegesicherte Leberzirrhose und portale Hypertension, vorausgegangenes Leberversagen/-koma/-enzephalopathie
Herz	Herzinsuffizienz NYHA IV
Lunge	COPD, chronische Hypoxie, Hyperkapnie oder pulmonale Hypertension
Niere	chronische Dialysepflichtigkeit
Immunsystem	Immunsuppression durch Erkrankung oder Therapie

Die Summe aus APS, CHE und den Punkten für das Alter ergibt den Apache-II-Score. Die maximal erreichbare Punktezahl beträgt 71.

Der Apache-II-Score war Grundlage von zwei Variablen, zum einen als der Wert, der in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme bestimmt wurde und zum anderen als der schlechteste Wert während des stationären Aufenthaltes.

3.4.4 Tumorerkrankung

Bei den Langzeitintensivpatienten wurde anhand der Krankenunterlagen und mit Hilfe des Tumorregisters München festgestellt, ob eine maligne Erkrankungen bzw. deren Therapie zur Aufnahme geführt hatten. War dies der Fall, wurde zwischen kurativer und palliativer chirurgischer Therapie des Tumors differenziert. Die Differenzierung erfolgte aufgrund des Op-Berichtes bzw. der entgeltigen histopathologischen Begutachtung. Eine überstandene Tumorerkrankung in der Vorgeschichte wurde nicht berücksichtigt.

3.4.5 Pneumonie, Peritonitis, schwere Sepsis

Die Diagnose Pneumonie wurde bei einem radiologisch nachgewiesenen, neu aufgetretenen oder zunehmenden Infiltrat in der Lunge plus mindestens zwei der folgenden Kriterien gestellt (34) :

- purulentes Trachealsekret
- Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$
- Leukozyten $>12.000/\text{mm}^3$ oder $<4.000/\text{mm}^3$

Als Kriterien für das Vorliegen einer Peritonitis, die meist nicht primär, sondern als Komplikation eines intraabdominalen Eingriffs auftrat, galt entweder makroskopisch Eiter oder Stuhl im Bauchraum oder ein abdominaler Keimnachweis, hervorgerufen durch eine Verbindung zwischen einem Hohlorgan und der Bauchhöhle. Die Entzündung konnte dabei lokal oder diffus gewesen sein (35).

Für die Diagnose einer schweren Sepsis mussten folgende Kriterien erfüllt sein (36): Neu aufgetretenes Versagen mindestens eines Organsystems (bzgl. der Definition Organversagen vgl. 3.4.7), sowie ein vermuteter oder nachgewiesener entzündlicher Fokus und die Erfüllung von mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $>90/\text{min}$
- Atemfrequenz $>20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$
- Leukozyten $>12.000/\text{mm}^3$ oder $<4.000/\text{mm}^3$ oder $>10\%$ Stabkernige

Eine Pneumonie, Peritonitis oder schwere Sepsis konnten bereits bei Aufnahme bestehen oder im Behandlungsverlauf hinzutreten.

3.4.6 Therapeutische Variablen

Folgende Therapien, die während des Intensivaufenthalts durchgeführt und dokumentiert worden waren, wurden in die Studie mit aufgenommen:

- a) Die Notwendigkeit und die Dauer einer künstlichen invasiven Beatmung bei Lungenversagen wurden bestimmt. Die Beatmungsdauer wurde dabei in Tagen angegeben.
- b) Zur Beurteilung des Ausmaßes eines Herz-Kreislaufversagens wurden Notwendigkeit und Dauer der Katecholaminpflichtigkeit eines Patienten in Tagen bestimmt. Art und Dosierung der verabreichten Katecholamine wurden nicht berücksichtigt.
- c) Unter dem Überbegriff Nierenersatztherapie wurden die drei extrakorporalen Blutreinigungsverfahren Hämofiltration, Hämodiafiltration und Hämodialyse zur Therapie des akuten oder chronischen Nierenversagens zusammengefasst. Auch hier wurden wieder sowohl Notwendigkeit als auch Anzahl der Tage, an denen eines dieser drei Verfahren angewandt wurde, berechnet.
- d) Die Transfusionspflichtigkeit und die Anzahl der während des Aufenthalts auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) wurden als weitere Variablen zur Beschreibung therapeutischer Maßnahmen in die Untersuchung mitaufgenommen.
- e) In der Gruppe der Langzeitintensivpatienten wurde zudem die Anzahl operativer Revisionen während des Intensivaufenthaltes anhand der OP-Protokolle bestimmt. Dabei wurden Tracheotomien, Anlage von Thoraxdrainagen, Probeexzisionen u.ä. nicht gewertet.

3.4.7 Multiorganversagen

Beim Multiorganversagen wurde die maximale Anzahl der im Verlauf des Aufenthalts versagenden Organsysteme Lunge, Niere, Leber, Kreislauf, ZNS und Gerinnung gewertet. Die Organsysteme konnten dabei nacheinander oder zugleich betroffen sein. Ein Multiorganversagen wurde erst ab dem zweiten Aufenthaltstag

berücksichtigt, um akute postoperative physiologische Reaktionen, wie z.B. Ateminsuffizienz wegen Narkoseüberhang, auszuschließen.

Die Kriterien für das Versagen der jeweiligen Organe gehen aus Tabelle 4 hervor (Definition nach einem modifizierten Goris-Score (37)):

Tabelle 4:
Kriterien für das Organversagen

Lunge	Maschinelle Beatmung ab dem 2. Aufenthaltstag
Niere	Akuter Anstieg des Kreatinin >2,0mg/dl
Leber	Bilirubin >2,0mg/dl und (Quick <60% oder Cholinesterase <1500mU/ml oder Glutamatdehydrogenase >7mU/ml oder Transaminasen >4mU/ml)
Kreislauf	Katecholaminpflichtigkeit trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution
ZNS	Akute und schwere psychische Veränderungen oder Koma
Gerinnung	Quick <60% oder PTT >45sec oder Thrombozyten <100.000/mm ³

3.5 Statistische Verfahren

3.5.1 Statistische Verfahren zur Analyse des Gesamtpatientenkollektivs

Zur Darstellung der Veränderungen im Untersuchungszeitraum wurden vier Dreijahresabschnitte getrennt betrachtet. In diesen Abschnitten sind binäre und kategoriale Variablen in Prozentanteilen und kontinuierliche Variablen in Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) dargestellt. Die Analyse der Veränderungen im zeitlichen Verlauf (Trendanalyse) wurde bei den binären Variablen mit einer logistischen, bei den kategorialen mit einer nominalen und bei den kontinuierlichen Variablen mit einer linearen Regressionsanalyse durchgeführt (38). Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Alle statistischen Berechnungen (auch für die Untergruppen, s.u.) wurden mit den Computer-Programmen SAS (Version 9.1.3, 2002-2003 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und SPSS (Version 13.0.1, 2003 by SPSS Inc.) durchgeführt.

3.5.2 Statistische Verfahren zur Analyse des Patientenkollektivs mit mehr als 4 Tagen Intensivaufenthalt

In diesem Patientenkollektiv sollte untersucht werden, inwieweit sich die Einführung neuer therapeutischer Modalitäten in die Routinetherapie auf die Akutletalität auswirkte. Eine Abschätzung der Stichprobengröße ergab, dass etwa 1800 Patienten notwendig waren, um eine 20%ige relative Verringerung der Letalität bei einer angenommenen Letalitätsrate von 30%, mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Aussagekraft von 80% erkennen zu können. Diese Fallzahlgrößen bzw. Letalitätsraten wurden in der Kohorte von Intensivpatienten mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als vier Tagen erfüllt.

Darstellung der Variablen und Trendanalyse dieser Untergruppe im zeitlichen Verlauf erfolgte im gleichen Verfahren wie unter 3.5.1 für das Gesamtkollektiv angegeben.

Der Einfluss der Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation wurde mit logistischen Regressionsanalysen untersucht. Dieses Verfahren kommt dann zum Einsatz, wenn der Einfluss auf eine binäre Zielvariable untersucht werden soll (in diesem Fall die Letalität, die nur die Werte 1 und 0 für "verstorben / nicht verstorben auf der Intensivstation" annehmen kann).

Zunächst wurde mit einer einfachen logistischen Regression der Einfluss jeder einzelnen Variablen auf die Letalität geprüft. Variablen, die in dieser Analyse mit der Letalität auf der Intensivstation assoziiert waren ($p < 0,2$), wurden in ein multiples logistisches Regressionsmodell einbezogen, in dem dann berechnet wurde, welche der Variablen einen unabhängigen Einfluss auf die Letalität hatten. Um eine Verzerrung bei der Effektschätzung zu minimieren, wird der Effekt einer Einflussgröße mit der multiplen logistischen Regression unter Berücksichtigung des Einflusses der anderen Variablen bestimmt.

Aus dem Regressionskoeffizienten einer logistischen Regression kann direkt das Odds Ratio als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnet werden. Bei stetigen Variablen bezieht sich der Wert des Odds Ratio (OR) auf die Erhöhung der Variablen um jeweils eine Einheit bzw. auf den Anstieg einer vorher definierten Differenz (z.B. 1 Score-Punkt, 1 Lebensjahr). Bei dichotomen Variablen bezieht sich der Wert des OR auf das Verhältnis von Vorhandensein zu Nichtvorhandensein eines Merkmals.

Die Modellgüte der logistischen Regression wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Anpassungstest überprüft. Ein p-Wert von $> 0,05$ bedeutet dabei ein positives Testergebnis und damit ein gültiges Modell (39).

Durch die Betrachtung unterschiedlicher Behandlungszeiträume wurde der Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Letalität ab 1999 (vor bzw. nach Implementierung dieser Therapieverfahren) untersucht. Die Suche nach der optimalen Trennung der Behandlungszeiträume (optimaler Wendepunkt für den Effekt des Aufnahmedatums) erfolgte mit Hilfe des maximalen χ^2 der generalisierten log-rank Statistik. Ein Wendepunkt für die Letalitätsveränderung konnte damit etwa für Februar/März 2002

ermittelt werden. Deshalb wurde auch der Aufnahmezeitpunkt in der univariaten Analyse getestet (vor 1.3.2002 vs. nach 1.3.2002) und in das Modell aufgenommen.

Für die graphische Darstellung der Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von den einzelnen Variablen wurden die kontinuierlichen Variablen mit Ausnahme von Alter (Einteilung wie für den Apache-II-Score (s. Tab.2)), Apache-II-Score (Einteilung in 5-Punkte Schritten, wie ursprünglich von Knaus angegeben (33)) und Dauer der Nierenersatztherapie (Einteilung in drei Gruppen), durch die 25. Perzentile, den Median und die 75. Perzentile in vier Gruppen eingeteilt.

3.5.3 Statistische Verfahren zur Analyse des Patientenkollektivs mit mehr als 28 Tagen Intensivaufenthalt

In diesem Patientenkollektiv sollte primär der Unterschied in der Langzeitprognose chronischer Intensivpatienten zwischen zwei aufeinanderfolgenden 6-Jahres Perioden untersucht werden. Eine Fallzahlabeschätzung für die Stichprobengröße ergab in dieser Gruppe, dass ungefähr 400 Patienten notwendig sind, um einen 12,5%igen absoluten Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate mit einer vorhergesagten 5-Jahres-Überlebensrate von 20%, mit einem Signifikanzniveau von 5% und mit einer Aussagekraft von 80% zu erkennen. Eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 12,5% wurde deshalb gewählt, um unsere Ergebnisse mit der Prognoseverbesserung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren vergleichen zu können. Für diese Art von Malignomen wurde in Deutschland während der letzten 15 Jahre eine entsprechende Verlängerung des Langzeitüberlebens beobachtet (40). Eine mutmaßliche 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 20% konnte aus einer Beobachtungsstudie von Gracey et al. extrapoliert werden, bei der 1992 das Langzeitüberleben von Intensivpatienten, die länger als 29 Tage beatmet worden waren, untersucht wurde (41).

Die Darstellung der Variablen und Trendanalyse dieser Untergruppe im zeitlichen Verlauf erfolgte im selben Verfahren wie unter 3.5.1 für das Gesamtkollektiv angegeben. Die zusätzlich durchgeführte Analyse der Variablen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Akutletalität erfolgte wie unter 3.5.2 beschrieben.

Für die graphische Darstellung der Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von den einzelnen Variablen wurden die stetigen Variablen gleichermaßen wie bei der Gruppe der Patienten mit mehr als 4 Tagen Aufenthalt eingeteilt (s. Kap. 3.5.2). Zusätzlich wurde die Anzahl chirurgischer Revisionen entsprechend dem maximalen Chi^2 der log-rank Statistik in zwei Gruppen eingeteilt.

Um den Einfluss der unterschiedlichen Variablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem 28. Tag der Intensivtherapie zu bestimmen, wurde zunächst eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier durchgeführt. Mit ihrer Hilfe lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der ein Ereignis (in diesem Fall der Tod eines Patienten) bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dies ist auch dann möglich, wenn nicht für alle Patienten identische Beobachtungszeiträume gelten.

Bei dieser Methode definieren die Ereignisse die Beobachtungsintervalle, die Beobachtungsintervalle sind nicht fest vorgegeben. Ein neues Zeitintervall wird dadurch definiert, dass ein Patient verstirbt. Für jedes Zeitintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der ein Patient, der bis zum Beginn dieses Intervalls überlebt hat, auch das nächste Zeitintervall überlebt. Die Gesamtwahrscheinlichkeit des Überlebens bis zu einem bestimmten Zeitpunkt, lässt sich dann als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten berechnen. Diese berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten können in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und aus ihr dann die Überlebensraten (z.B. 1-Jahresüberlebensrate) abgelesen werden (42).

Verschiedene stetige Variablen enthielten Ausreißer, die einen nicht-linearen Effekt auf das Langzeitüberleben suggerierten. Diese Variablen wurden entweder dichotomisiert (Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme, Anzahl transfundierter EK, Anzahl chirurgischer Revisionen) oder in verschiedene Kategorien mit einem linearen Effekt auf das Langzeitüberleben eingeteilt (Dauer der Nierenersatztherapie, Dauer der Beatmung). Die Festlegung der Grenzen für den Effekt dichotomisierter oder kategorisierter stetiger Variablen auf das Langzeitüberleben erfolgte wieder mittels maximalem Chi^2 der log-rank Statistik. Der schlechteste Apache-II-Wert wurde in 5-Punkte Schritte und die maximale Anzahl versagender Organe in drei Untergruppen eingeteilt (s. Kap. 3.5.2). Alle anderen

kontinuierlichen Variablen wurden durch die 25. Perzentile, den Median und die 75. Perzentile in vier gleichgroße Gruppen eingeteilt. Außerdem wurde das Langzeitüberleben getrennt für die beiden Aufnahmeintervalle 1993 bis 1999 und 1999 bis 2005 untersucht, um den Einfluss neuer Therapieverfahren (Einführung ab 1999) untersuchen zu können.

Mit dem log-rank-Test wurde überprüft, ob die beobachteten Unterschiede zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer Variablen in den Überlebenszeitkurven statistisch signifikant waren. Mit diesem Test, der als Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche gilt, lässt sich überprüfen, ob sich das Letalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen unterscheidet. Für die gleichzeitige Untersuchung mehrerer Einflussvariablen werden multifaktorielle Methoden wie die COX-Regression benötigt.

Das COX-Regressions-Modell, auch als proportionales Hazard Modell bezeichnet, ist eine Regressionsmethode zur Analyse von Überlebensdaten. Analog zu anderen Regressionsverfahren, wie der multiplen logistischen Regression wird das COX-Modell eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable, in diesem Fall die zensierten Überlebensdaten, untersucht werden soll. Aus den Regressionskoeffizienten lassen sich adjustierte Hazard Ratios als Maß für die Stärke eines unabhängigen Zusammenhangs berechnen.

Mit der Hazard-Funktion wird die Wahrscheinlichkeit dargestellt, mit der eine Person innerhalb eines Zeitintervalls das Zielereignis erfährt, wenn dieses bis zum Beginn dieses Zeitintervalls noch nicht eingetreten ist. Aus ihr kann somit das Risiko pro Zeiteinheit für das Sterben zu einem bestimmten Zeitpunkt abgeleitet werden (s.a. Kaplan-Meier-Überlebensanalyse) (43).

Vergleichbar mit dem Vorgehen bei der multiplen logistischen Regression (Analyse des Variableneinflusses auf die Akutletalität), wurde zur Abschätzung des Variableneinflusses auf das Langzeitüberleben zunächst jede Variable einzeln in einem COX-Modell überprüft. Kontinuierliche Variablen mit einem nicht-linearen Effekt auf die Überlebenszeit wurden entsprechend der Einteilungen für die Kaplan-Meier Überlebensanalyse dichotomisiert oder kategorisiert. Variablen, die in der

univariaten Analyse mit dem Langzeitüberleben assoziiert waren ($p < 0,2$), wurden in ein multiples COX-Modell mit schrittweisem, rückwärtsgerichteten Ausschluss der Variablen aufgenommen. In diesem Modell wurde dann berechnet, welche der Variablen einen unabhängigen Einfluss auf das Langzeitüberleben ausübten (44).

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

4.1.1 Kennzahlen des Gesamtkollektivs

Im Untersuchungszeitraum vom 1.3.1993 - 28.2.2005 wurden auf der chirurgischen Intensivstation insgesamt 5495 Fälle behandelt. Das durchschnittliche Alter betrug $63,4 \pm 15,6$ Jahre, die Geschlechterverteilung männlich zu weiblich 65,0% zu 35,0%. Notfallmäßig wurden 43,8% der Fälle aufgenommen, direkt aus dem OP 82,2% und der Anteil der Wiederaufnahmen lag bei 7,6%.

Den größten Anteil am Gesamtkollektiv stellten die Fälle aus der Allgemeinchirurgie mit 50,3%, gefolgt von 21,7% aus der Gefäßchirurgie, 13% aus der Thoraxchirurgie und 9,3% aus der Unfallchirurgie. Der Anteil an Fällen mit einer Kombinationen aus mehreren Fachrichtungen betrug 1,1%, der aus anderen Fachrichtungen (z.B. Urologie, Gynäkologie, HNO) 4,6%.

Der Mittelwert des Apache-II-Scores in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme lag bei $12,4 \pm 7,0$ Punkten, 12% aller Fälle hatten bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf eine Pneumonie, 6% eine Peritonitis und 11,7% eine schwere Sepsis.

Bei den therapeutischen Maßnahmen war die künstliche Beatmung mit 56,4% die am häufigsten angewandte Therapie. Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug dabei $8,0 \pm 17,0$ Tage. 42,3% aller Fälle entwickelten im Verlauf ihres Aufenthalts ein katecholaminpflichtiges Kreislaufversagen und wurden im Mittel $7,8 \pm 15,5$ Tage therapiert. Mit 41,5% erhielt ein ähnlich hoher Anteil der Fälle Erythrozytenkonzentrate (EK). Die Anzahl der transfundierten EK bei Transfusionspflichtigkeit lag bei $7,0 \pm 17,0$.

Nur bei 6,5% der Fälle war eine Nierenersatztherapie notwendig, wobei die durchschnittliche Behandlungsdauer bei $14,5 \pm 23,8$ Tagen lag.

Der schlechteste Apache-II-Score des gesamten Aufenthalts als eine der Verlaufsvariablen betrug $16,4 \pm 9,5$ Punkte, beim Multiorganversagen waren von den sechs Organsystemen maximal $1,6 \pm 1,9$ Organe betroffen.

Die intensivmedizinische Behandlung erstreckte sich im Durchschnitt über $8,7 \pm 20,1$ Tage und die Letalität auf der Intensivstation betrug 14,7% für das Gesamtkollektiv.

4.1.2. Relevante Veränderungen im Beobachtungszeitraum

Bei einer Vielzahl von Variablen beobachteten wir im Laufe des Untersuchungszeitraums statistisch signifikante Veränderungen. So stieg das Durchschnittsalter kontinuierlich an, es zeigte sich eine deutliche Abnahme bei der Anzahl der Notaufnahmen und Wiederaufnahmen, sowie ein Anstieg der direkten Aufnahme aus dem OP.

Bei der Zusammensetzung des Kollektivs aus den verschiedenen chirurgischen Fachrichtungen konnte über die Jahre eine Zunahme der Fälle aus der Allgemein- und der Thoraxchirurgie und ein Rückgang der Fälle aus der Gefäßchirurgie beobachtet werden.

Es wurde seltener beatmet und auch Nierenersatzverfahren sowie Transfusionen waren seltener notwendig bzw. wurde eine strengere Indikation hierfür gestellt. Dagegen erhöhte sich der Anteil katecholaminpflichtiger Fälle. Bei der Therapiedauer zeigte sich bei keiner der dokumentierten Therapieformen im Verlauf eine relevante Veränderung.

Der schlechteste Apache-II-Score während des Gesamtaufenthalts sank, die maximale Anzahl versagender Organe stieg leicht an. Die Letalität auf der Intensivstation verringerte sich deutlich von 18,2% in den ersten drei Jahren auf 10,0% in den letzten drei Jahren des Beobachtungszeitraums (Abb.1 u. 2).

In den Tabellen 5 bis 7 werden die Variablen – unterteilt in demographische und Aufnahmevariablen, therapeutische Variablen und Verlaufsvariablen - im zeitlichen Verlauf dargestellt. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde der Untersuchungszeitraum dabei in vier mal drei Jahre unterteilt.

Die angegebenen p-Werte geben die Wahrscheinlichkeit dafür an, mit der die beobachteten Veränderungen nicht zufallsbedingt sind. Bei binären Variablen wurde hierzu eine logistische Regression, bei stetigen eine lineare Regression und bei kategorialen Variablen eine multinominale Regression durchgeführt.

Tabelle 5:

Demographische Variablen und Status bei Aufnahme des Gesamtkollektivs im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993- 28.2.1996	1.3.1996- 28.2.1999	1.3.1999- 28.2.2002	1.3.2002- 28.2.2005	p-Wert
Fallzahl	1230	1463	1198	1604	
Alter	61,7±17,3	62,8±15,9	63±15,1	65,7±13,9	<0,001
Geschlecht m/w (%)	65,8/34,2	64,7/35,3	69,0/31,0	62,3/37,7	0,104
Notaufnahme (%)	69,3	56,5	37,8	17,1	<0,001
Wiederaufnahme (%)	9,4	8,4	5,4	7,0	<0,001
Aufnahme aus dem OP (%)	74,5	80,5	85,6	87,1	<0,001
Chirurgische Fachrichtung					
- allgemeinchirurgisch (%)	47,6	50,6	48,7	53,4	0,014
- thoraxchirurgisch (%)	10,6	13,9	13,4	13,7	0,041
- gefäßchirurgisch (%)	22,8	23,5	24,6	16,9	<0,001
- unfallchirurgisch (%)	10,4	8,1	7,5	11,0	0,269
- Kombination (%)	3,2	0,8	0,9	0,1	<0,001
- andere (%)	5,5	3,2	4,8	4,9	0,789
Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme	12,9±7,8	12,0±7,4	12,9±7,2	12,2±5,9	0,461
Pneumonie (%)	13,4	10,7	11,5	12,5	0,396
Peritonitis (%)	5,9	7,5	5,9	5,0	0,368
Schwere Sepsis (%)	11,2	11,2	13,8	11,2	0,241

Tabelle 6:

Therapievariablen des Gesamtkollektivs im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993- 28.2.1996	1.3.1996- 28.2.1999	1.3.1999- 28.2.2002	1.3.2002- 28.2.2005	p-Wert
Dauer der Beatmung (alle Fälle) in Tagen	6,2±18,3	5,3±16,6	6,0±17,4	4,1±14,2	<0,001
Künstliche Beatmung (%)	76,7	51,8	55,1	46,1	0,025
Dauer der Beatmung (nur beatmete Fälle) in Tagen	8,0±20,6	10,3±21,9	10,8±22,3	9,0±19,9	0,097
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (alle Fälle) in Tagen	2,8±9,7	2,9±10,0	4,5±13,5	3,2±9,9	0,019
Katecholaminpflichtigkeit (%)	37,8	33,4	47,2	50,6	<0,001
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (nur therapierte Fälle) in Tagen	7,5±14,7	8,5±15,9	9,5±18,4	6,3±13,2	0,216
Dauer der Nierenersatztherapie (alle Fälle) in Tagen	1,3±8,5	1,2±8,1	1,2±7,5	0,2±2,9	<0,001
Nierenersatztherapie (%)	8,1	7,7	8,0	2,8	<0,001
Dauer der Nierenersatztherapie (nur therapierte Fälle) in Tagen	16,4±25,5	15,7±25,2	14,4±22,6	7,2±15,7	0,095
Anzahl transfundierter EK (alle Fälle)	4,1±11,3	4,2±11,3	3,7±10,1	1,6±13,1	<0,001
Transfusionspflichtigkeit (%)	50,2	49,3	43,6	26,3	<0,001
Anzahl transfundierter EK (nur transfusionspflichtige Fälle)	8,2±14,8	8,6±14,9	8,4±14,0	6,0±25	0,157

Die Dauer der Therapieformen Beatmung, Katecholamintherapie, Nierenersatztherapie und die Anzahl transfundierter EK wurde einmal auf das Gesamtkollektiv bezogen, also einschließlich der Fälle, bei denen die jeweilige Therapie nicht durchgeführt wurde, und einmal nur auf die Fälle, bei denen die Therapie angewandt wurde. Außerdem wurde der prozentuale Anteil der Fälle am Gesamtkollektiv bestimmt, bei dem eine der Therapien, unabhängig von ihrer Dauer, durchgeführt wurde.

Tabelle 7:

Verlaufsvariablen des Gesamtkollektivs im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993-28.2.1996	1.3.1996-28.2.1999	1.3.1999-28.2.2002	1.3.2002-28.2.2005	p-Wert
Schlechtester Apache-II-Score des gesamten Aufenthalts	17,9±10,8	16,0±9,8	17,2±9,8	15,5±8,0	<0,001
Maximale Anzahl versagender Organe (0-6)	1,5±2,0	1,4±2,1	1,7±1,9	1,6±1,7	0,039
Länge des Intensivaufenthaltes (Tage)	9,0±22,9	9,0±20,4	9,6±21,4	7,4±16,0	0,176
ICU-Letalität (%)	18,2	16,3	15,4	10,0	<0,001

Die Abbildungen 1 und 2 stellen die Veränderungen der Letalität auf der Intensivstation im Beobachtungszeitraum graphisch dar. Dabei wurden die 12 Jahre einmal in vier 3-Jahresabschnitte und einmal in zwei 6-Jahresabschnitte unterteilt.

Abbildung 1:

Letalität auf der Intensivstation im Gesamtkollektiv von 1993 bis 2005 in vier Zeitabschnitten (p=0,000)

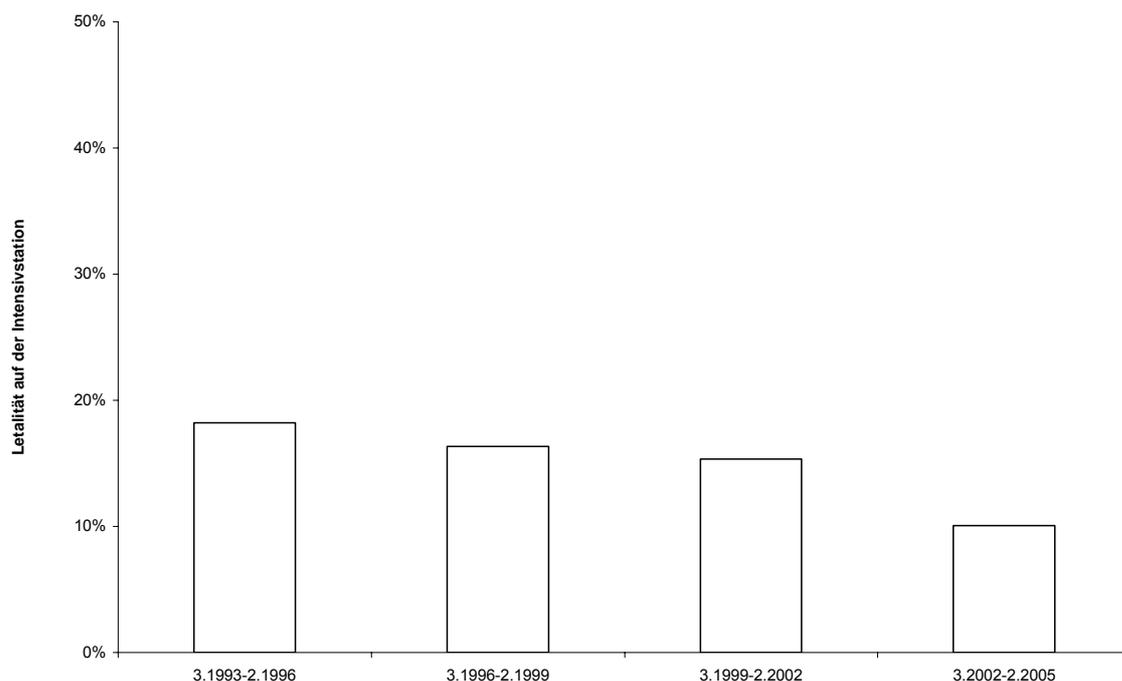
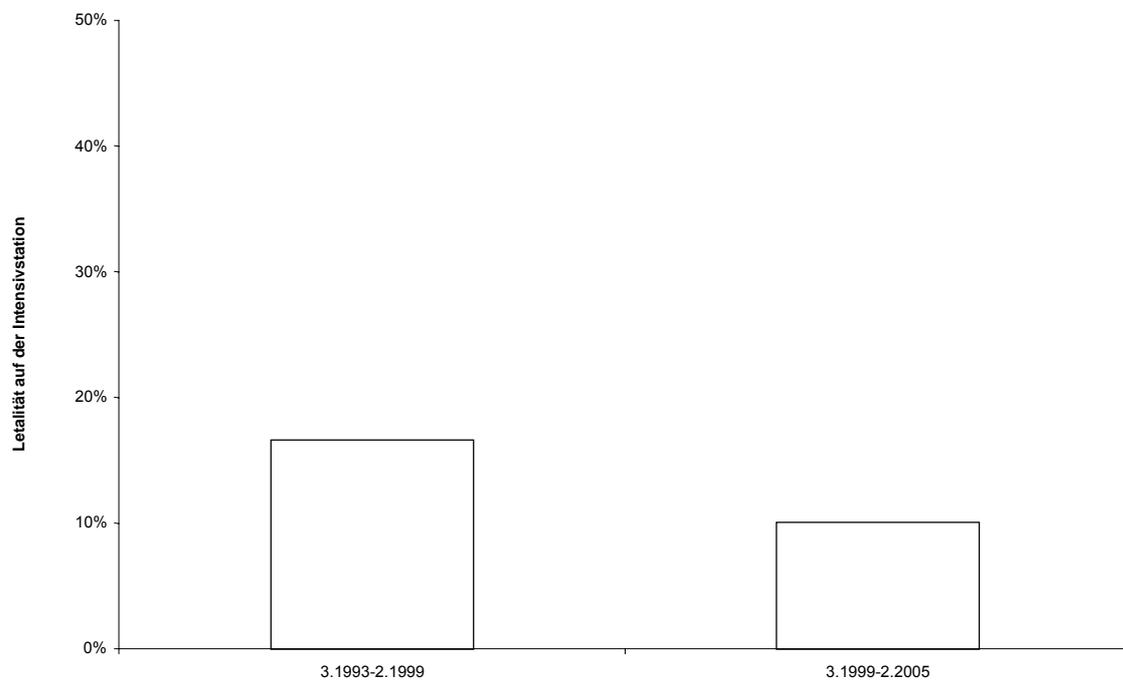


Abbildung 2:

Letalität auf der Intensivstation im Gesamtkollektiv von 1993 bis 2005 in zwei Zeitabschnitten ($p=0,000$)



4.2 Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt

4.2.1 Kennzahlen der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt

Im Beobachtungszeitraum verbrachten 1802 Fälle (33% aller Fälle) mehr als 4 Tage auf der Intensivstation. Ihr durchschnittliches Alter lag bei $63,9 \pm 15,5$ Jahren. Zwei Drittel der Fälle waren Männer und ein Drittel Frauen. Als Notfall wurden 53,7% der Fälle aufgenommen, unmittelbar aus dem OP kamen 74,4% und 10,7% der Fälle wurden nach Verlegung auf Normalstation erneut auf die Intensivstation aufgenommen.

Aus der Allgemeinchirurgie kamen 52,9% der Fälle, aus der Gefäßchirurgie 21,1%, aus der Thoraxchirurgie 14,3%, aus der Unfallchirurgie 10,0% und in 1,7% der Fälle lag eine Kombination aus mindestens zwei Fachrichtungen vor.

Der Mittelwert des Apache-II-Scores in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme betrug $14,4 \pm 6,7$ Punkte, eine Pneumonie bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf hatten 32,3% aller Fälle, eine Peritonitis 15,8% und eine schwere Sepsis 30,5%.

Bei 85,1% aller Fälle war eine künstliche Beatmung notwendig. Die durchschnittliche Beatmungsdauer der beatmeten Fälle lag bei $16,5 \pm 27,8$ Tagen. Ein katecholaminpflichtiges Kreislaufversagen bestand bei 71,8% der Fälle, die durchschnittliche Therapiedauer betrug dabei $12,1 \pm 18,9$ Tage. 72,7% der Fälle waren transfusionspflichtig, sie erhielten im Mittel $11,1 \pm 21,5$ Erythrozytenkonzentrate. Eine Nierenersatztherapie war mit 15,5% die am wenigsten häufig durchgeführte Therapie. War dieses Verfahren notwendig, lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bei $16,9 \pm 25,6$ Tagen.

Der schlechteste Apache-II-Score des gesamten Aufenthalts betrug in diesem Kollektiv $23,3 \pm 8,8$ Punkte, die maximale Anzahl der versagenden Organe lag bei $3,1 \pm 1,9$ und die mittlere Aufenthaltsdauer bei $22,2 \pm 30,3$ Tagen.

Die Letalität auf der Intensivstation war mit 28,6% fast doppelt so hoch wie im Gesamtkollektiv.

4.2.2 Relevante Veränderungen im Beobachtungszeitraum

Veränderungen im Laufe des Untersuchungszeitraums, die ein statistisch signifikantes Niveau ($p < 0,05$) erreichten, zeigten sich bei einer Reihe von Variablen: so wurden die Patienten im Verlauf bei Aufnahme älter, es gab weniger Not- und Wiederaufnahmen, dafür mehr direkte Aufnahmen aus dem OP. Bei der Zusammensetzung des Kollektivs hinsichtlich der verschiedenen chirurgischen Fachrichtungen gab es nur bei der kleinen Gruppe derer, die von mehreren Fachrichtungen versorgt wurden, einen Trend nach unten.

Der Anteil beatmeter Fälle und der von Fällen mit Nierenersatztherapie nahm ab, während der Anteil katecholaminpflichtiger Fälle anstieg. Dabei gab es bei der Dauer des jeweiligen Therapieverfahrens keine signifikante Veränderung. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv, sank nicht nur der Anteil der Fälle, die EK erhalten haben, sondern auch die Anzahl der transfundierten EK.

Der schlechteste Wert des Apache-II-Scores des Gesamtaufenthalts sank im Beobachtungszeitraum, die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzte sich.

Entsprechend den Ergebnissen der Untersuchungen am Gesamtkollektiv, nahm auch in der Untergruppe der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt die Letalität auf der Intensivstation deutlich von 34,2% auf 19,0% ab.

Die Tabellen 8 bis 10 zeigen die Variablen - unterteilt in demographische und Aufnahmevariablen, Therapievariablen und Verlaufsvariablen - im zeitlichen Verlauf, sowie den p-Wert für die Wahrscheinlichkeit einer nicht zufallsbedingten Änderung als Ergebnis logistischer, linearer und multinominaler Regressionsanalysen.

Tabelle 8:

Demographische Variablen und Status bei Aufnahme der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993- 28.2.1996	1.3.1996- 28.2.1999	1.3.1999- 28.2.2002	1.3.2002- 28.2.2005	p-Wert
Fallzahl	389	491	405	517	
Alter	62,4±17,4	63,7±15,4	63,1±15,5	66,1±13,0	<0,001
Geschlecht m/w (%)	67,9/32,1	64,6/35,4	68,1/31,9	66,1/33,9	0,973
Notaufnahme (%)	78,4	72,3	47,4	22,4	<0,001
Wiederaufnahme (%)	14,4	11,6	7,7	9,5	0,004
Aufnahme aus dem OP (%)	62,5	68,6	81,2	83,6	<0,001
Chirurgische Fachrichtung					
- allgemeinchirurgisch (%)	51,4	55,0	50,1	54,4	0,895
- thoraxchirurgisch (%)	11,3	15,3	13,3	16,2	0,068
- gefäßchirurgisch (%)	21,1	21,0	25,7	17,6	0,516
- unfallchirurgisch (%)	11,6	7,9	9,1	11,6	0,673
- Kombination (%)	4,6	0,8	1,7	0,2	<0,001
Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme	14,3± 6,9	14,0± 7,1	14,9± 7,1	14,4± 5,9	0,459
Pneumonie (%)	39,5	29,7	28,9	32,0	0,328
Peritonitis (%)	15,2	19,4	15,6	12,8	0,362
Schwere Sepsis (%)	30,5	29,0	33,8	29,3	0,563

Tabelle 9:

Therapievariablen der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993- 28.2.1996	1.3.1996- 28.2.1999	1.3.1999- 28.2.2002	1.3.2002- 28.2.2005	p-Wert
Dauer der Beatmung (alle Fälle) in Tagen	16,7±29,9	14,3±26,0	15,0±26,7	11,1±22,7	0,015
Künstliche Beatmung (%)	93,6	84,1	84,4	80,2	0,001
Dauer der Beatmung (nur beatmete Fälle) in Tagen	17,9±30,6	17,1±27,5	17,8±28,2	13,8±24,6	0,157
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (alle Fälle) in Tagen	7,9±15,9	7,8±15,9	11,4±20,5	8,1±15,1	0,144
Katecholaminpflichtigkeit (%)	65,2	61,5	74,7	84,5	<0,001
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (nur therapierte Fälle) in Tagen	12,1±18,4	12,6±18,7	15,3±22,5	9,6±16,0	0,205
Dauer der Nierenersatztherapie (alle Fälle) in Tagen	4,0±14,7	3,3±13,3	3,0±12,4	0,5±5,0	<0,001
Nierenersatztherapie (%)	21,1	18,1	18,6	6,2	<0,001
Dauer der Nierenersatztherapie (nur therapierte Fälle) in Tagen	18,9±27,3	18,5±26,5	16,3±24,8	8,7±18,1	0,109
Anzahl transfundierter EK (alle Fälle)	10,5±18,1	10,3±17,2	8,6±15,4	3,8±22,8	<0,001
Transfusionspflichtigkeit (%)	84,1	84,5	75,2	50,9	<0,001
Anzahl transfundierter EK (nur transfusionspflichtige Fälle)	12,5±19,1	12,1±18,1	11,4±16,9	7,6±31,5	0,023

Tabelle 10:

Verlaufsvariablen der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993- 28.2.1996	1.3.1996- 28.2.1999	1.3.1999- 28.2.2002	1.3.2002- 28.2.2005	p-Wert
Schlechtester Apache-II-Score des gesamten Aufenthalts	25,7±9,1	23,0±9,1	24,2±9,2	21,8±7,3	<0,001
Maximale Anzahl versagender Organe (0-6)	3,3±2,0	3,0±2,2	3,2±1,9	3,0±1,6	0,205
Länge des Intensivaufenthaltes (Tage)	24,4±36,0	23,3±30,3	23,3±31,0	18,5±23,8	0,015
ICU-Letalität (%)	34,2	31,4	31,9	19,0	<0,001

Die Abbildungen 3 und 4 stellen die Veränderungen der Letalität auf der Intensivstation im Beobachtungszeitraum graphisch dar. Die 12 Jahre wurden einmal in sechs 2-Jahresabschnitte unterteilt und einmal wurde der Zeitraum vor dem 1.3.2002 dem Zeitraum nach dem 1.3.2002 gegenübergestellt (Einteilung entsprechend dem maximalen Chi^2 der log-rank Statistik).

Abbildung 3:

Letalität auf der Intensivstation im Kollektiv mit mehr als 4-tägigem Aufenthalt von 1993 bis 2005 in sechs Zeitabschnitten ($p=0,000$)

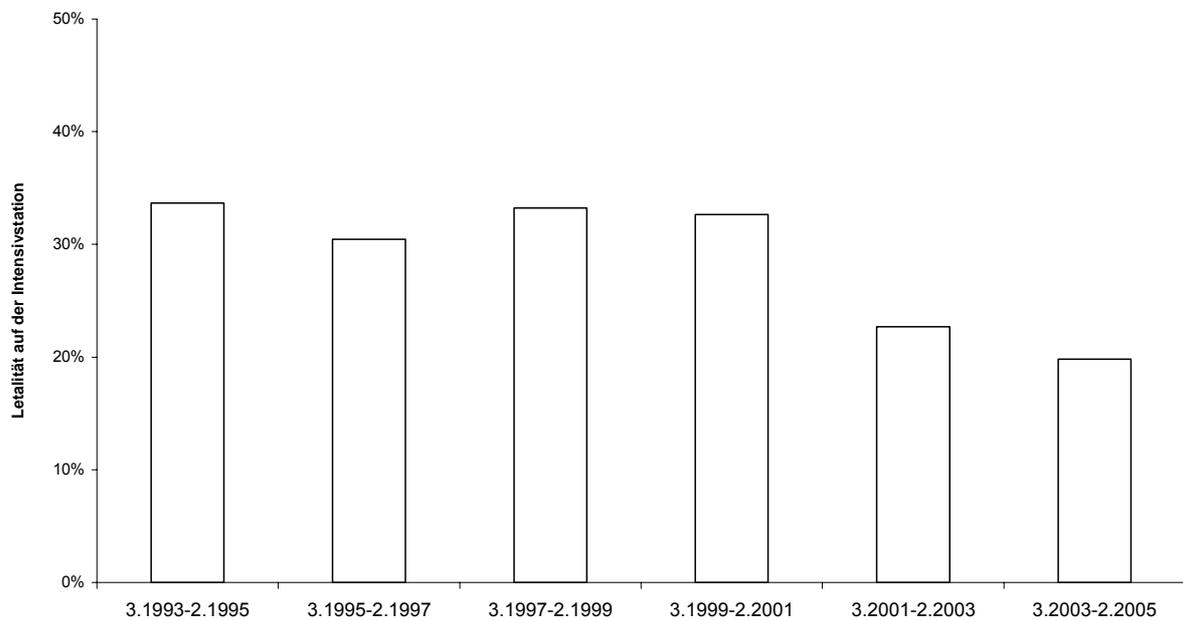
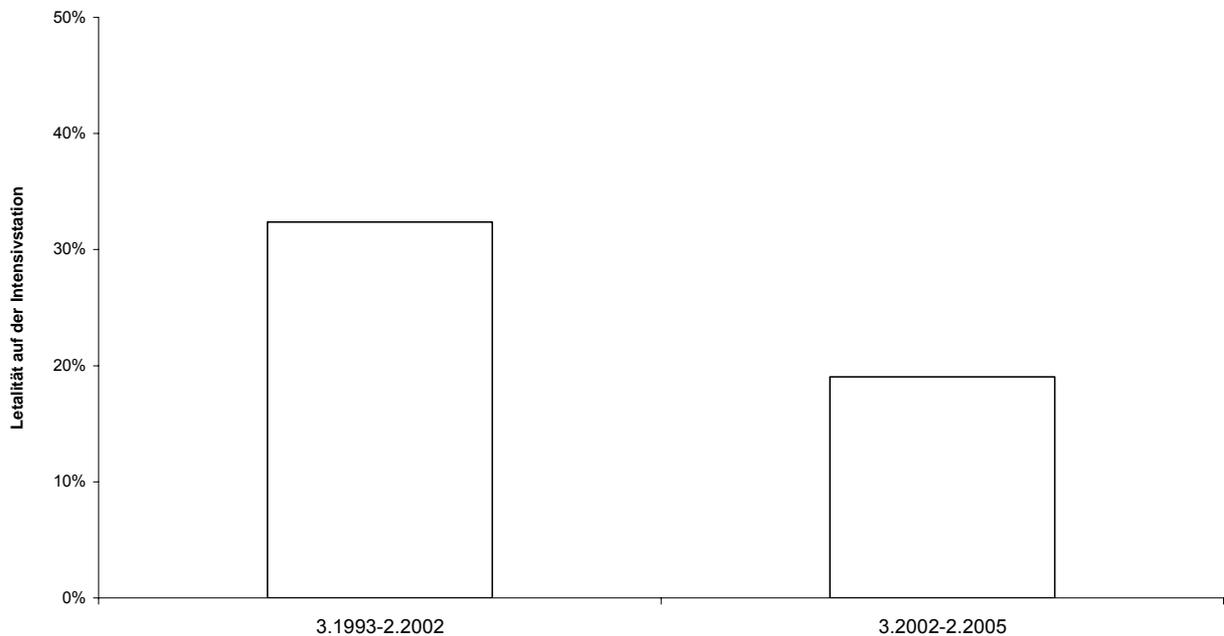


Abbildung 4

Letalität auf der Intensivstation im Kollektiv mit mehr als 4-tägigem Aufenthalt von 1993 bis 2005 in zwei Zeitabschnitten ($p=0,000$)



4.2.3 Einfluss der Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation

Um den Einfluss der Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Versterbens auf der Intensivstation zu bestimmen, wurde für jede Variable mittels logistischer Regressionsanalyse das Odds ratio als Maß für die Stärke eines Zusammenhangs und der p-Wert zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für diesen Zusammenhang bestimmt (Tab. 11-13).

In der univariaten Analyse zeigte sich - mit Ausnahme des Geschlechts und der chirurgischen Fachrichtungen Thoraxchirurgie, Gefäßchirurgie und der Kombination aus mehreren Fachrichtungen - bei allen Variablen ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Letalität auf der Intensivstation ($p<0,05$).

Tabelle 11:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der demographischen und Aufnahmevariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >4 Tage

Variable	OR	95% K.I.	p-Wert
Alter (pro Jahr)	1,031	1,023-1,039	<0,0001
Geschlecht männl. vs. weibl.	1,008	0,811-1,252	0,9454
Notaufnahme	2,054	1,660-2,541	<0,0001
Wiederaufnahme	1,529	1,119-2,090	0,0077
Aufnahme aus OP	0,630	0,502-0,789	<0,0001
Chirurgische Fachrichtung			
allgemeinchirurgisch	1,319	1,073-1,621	0,0086
thoraxchirurgisch	1,083	0,811-1,445	0,5901
gefäßchirurgisch	0,839	0,649-1,084	0,1793
unfallchirurgisch	0,571	0,389-0,838	0,0042
Kombination	0,758	0,323-1,778	0,5245
Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme (pro Punkt)	1,272	1,239-1,306	<0,0001
Pneumonie	3,823	3,079-4,745	<0,0001
Peritonitis	6,169	4,705-8,088	<0,0001
Schwere Sepsis	9,527	7,540-12,038	<0,0001
Aufnahmezeitpunkt (pro Tag späterer Aufnahme)	0,9997	0,9996-0,9998	<0,0001
Aufnahmezeitpunkt (nach 1.3.2002 vs. vor 1.3.2002)	0,491	0,383-0,630	<0,0001

Tabelle 12:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der Therapievariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >4 Tage

Variable	OR	95% K.I.	p-Wert
Dauer der Beatmung (pro Tag)	1,035	1,029-1,042	<0,0001
Notwendigkeit der künstlichen Beatmung	15,965	7,837-32,523	<0,0001
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (pro Tag)	1,103	1,089-1,118	<0,0001
Katecholaminpflichtigkeit	12,240	8,002-18,722	<0,0001
Dauer der Nierenersatztherapie (pro Tag)	1,062	1,044-1,079	<0,0001
Notwendigkeit der Nierenersatztherapie	8,033	6,064-10,640	<0,0001
Anzahl transfundierter EK (pro EK)	1,064	1,052-1,075	<0,0001
Transfusionspflichtigkeit	3,973	2,953-5,345	<0,0001

Tabelle 13:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der Verlaufsvariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >4 Tage

Variable	OR	95% K.I.	p-Wert
Schlechtester Apache-II-Score (pro Punkt)	1,352	1,312-1,394	<0,0001
Maximale Anzahl versagender Organe (pro Organ)	3,165	2,845-3,520	<0,0001
Länge des Intensivaufenthalts (pro Tag)	1,017	1,013-1,021	<0,0001

In den Abbildungen 5 bis 20 ist die Letalität auf der Intensivstation der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt in Abhängigkeit von den Variablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Effekt zeigten, graphisch dargestellt.

Abbildung 5:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Alter (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

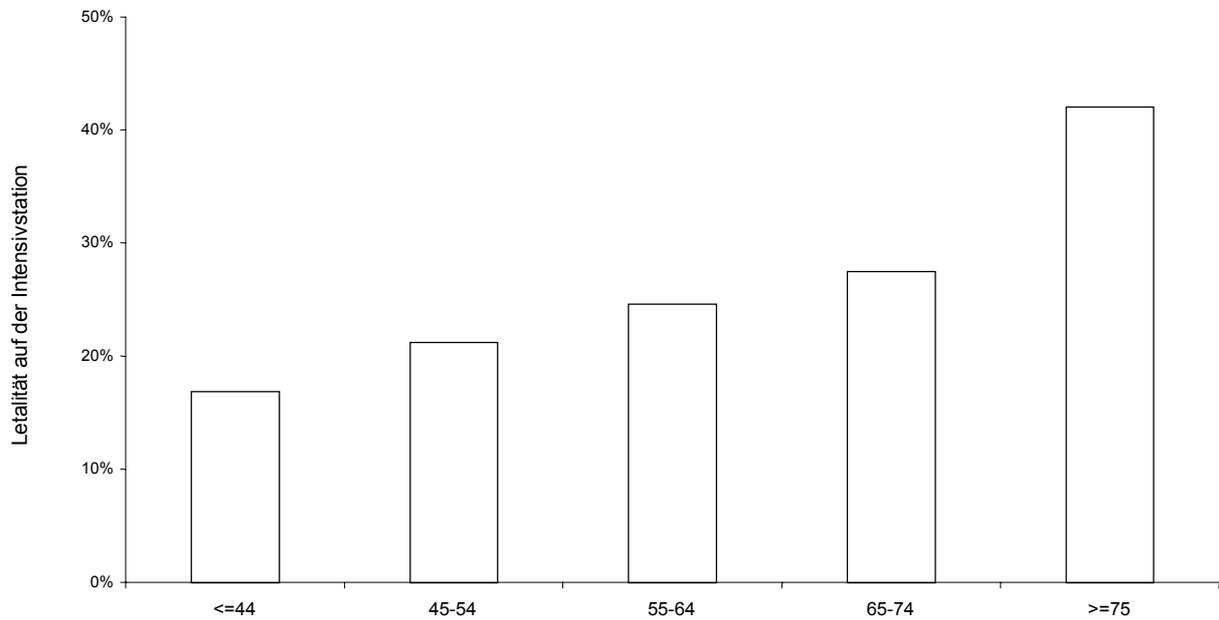


Abbildung 6:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Aufnahme als Notfall (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

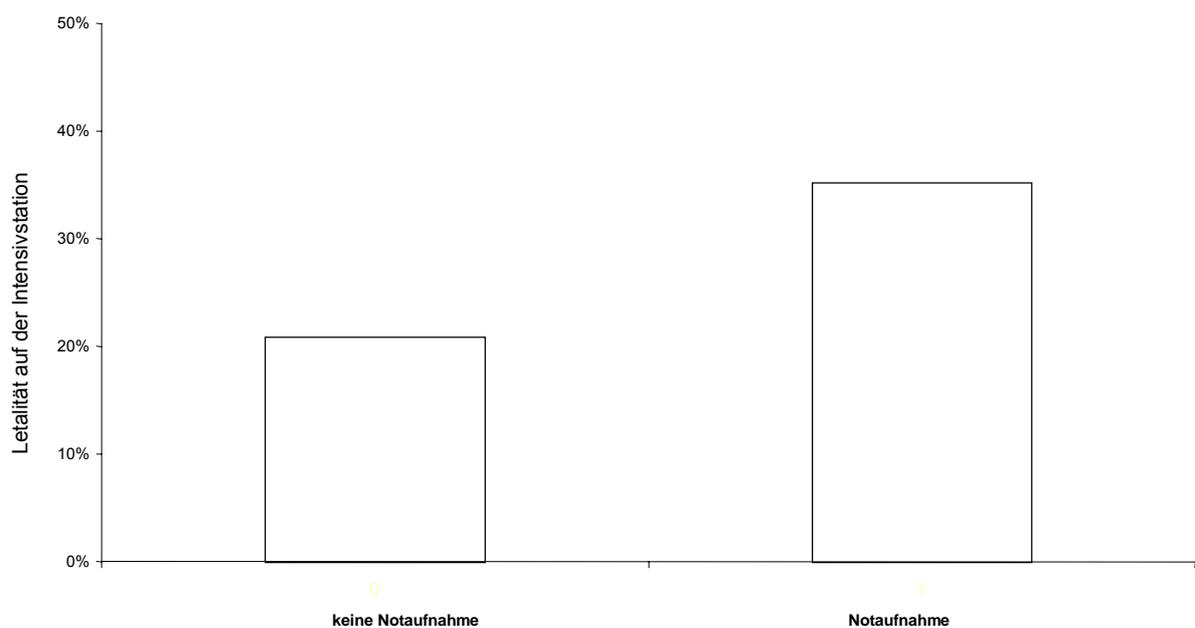


Abbildung 7:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von einer Wiederaufnahme (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p=0,0077$

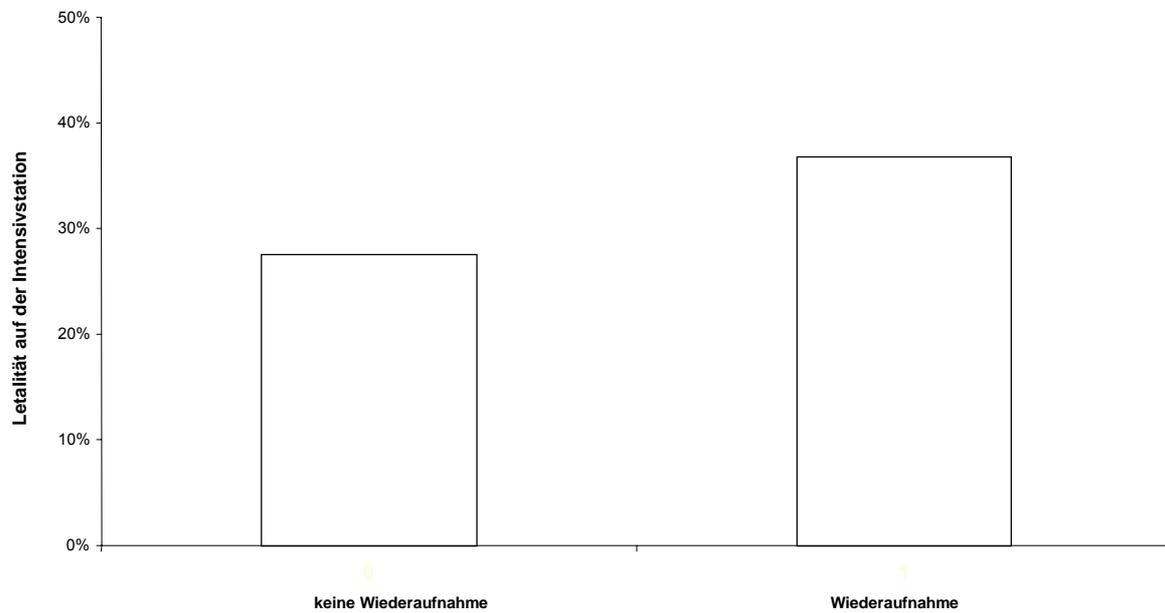


Abbildung 8:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der direkten Aufnahme aus dem OP (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p<0,0001$

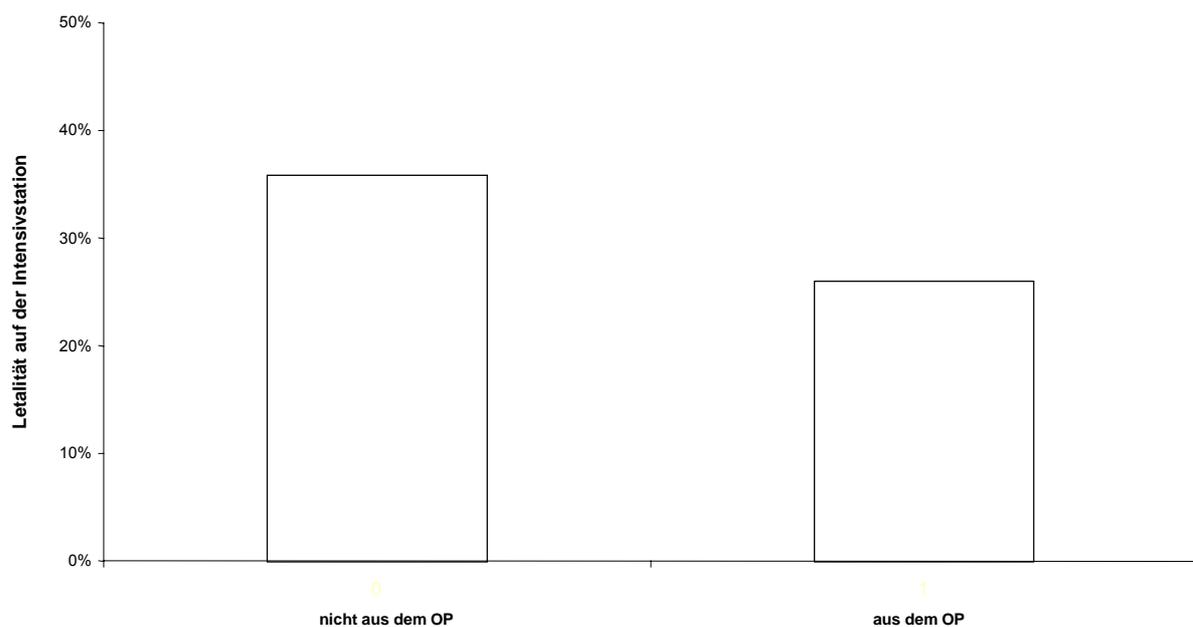


Abbildung 9:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der chirurgischen Fachrichtung (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0086$ für allgemeinchirurgisch vs. übrige, $p < 0,0042$ für unfallchirurgisch vs. übrige

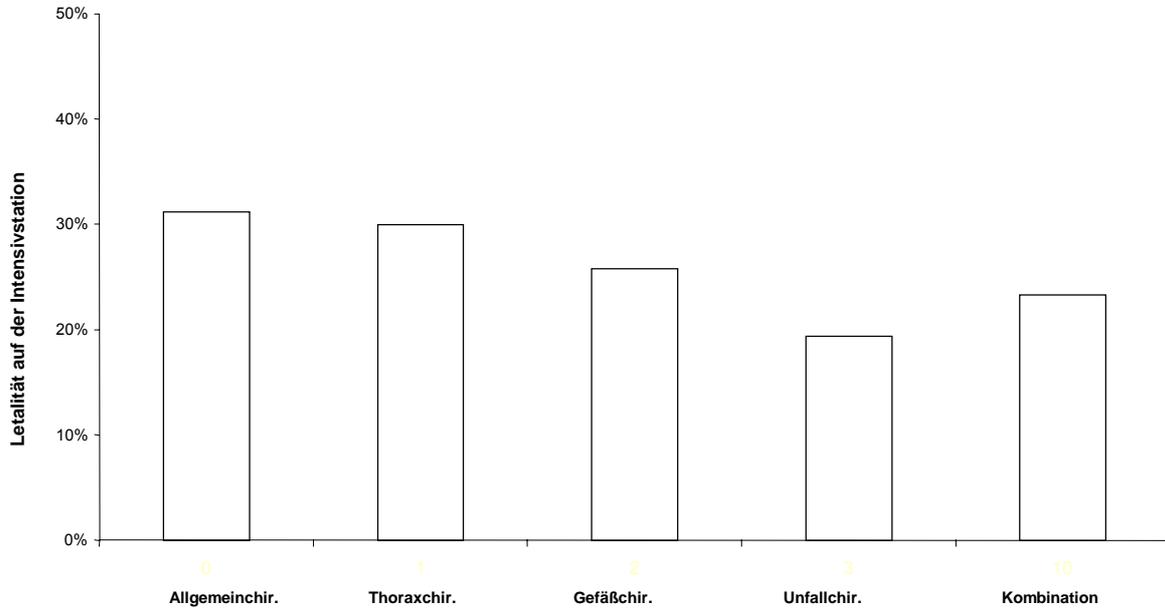


Abbildung 10:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Apache-II-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

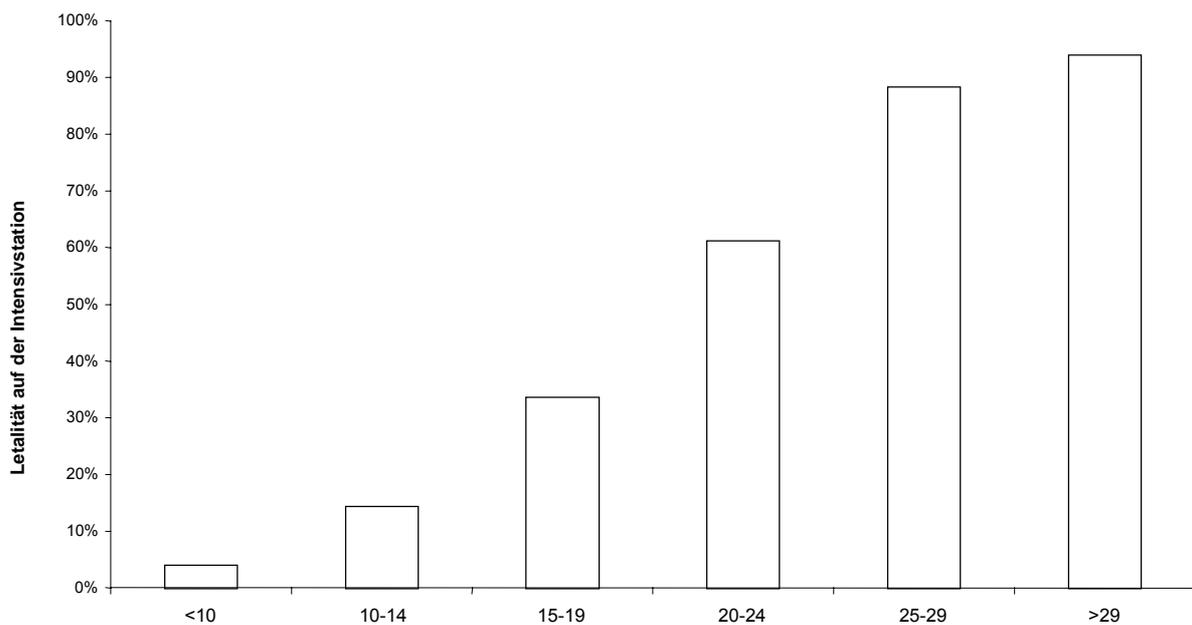


Abbildung 11:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Pneumonie (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

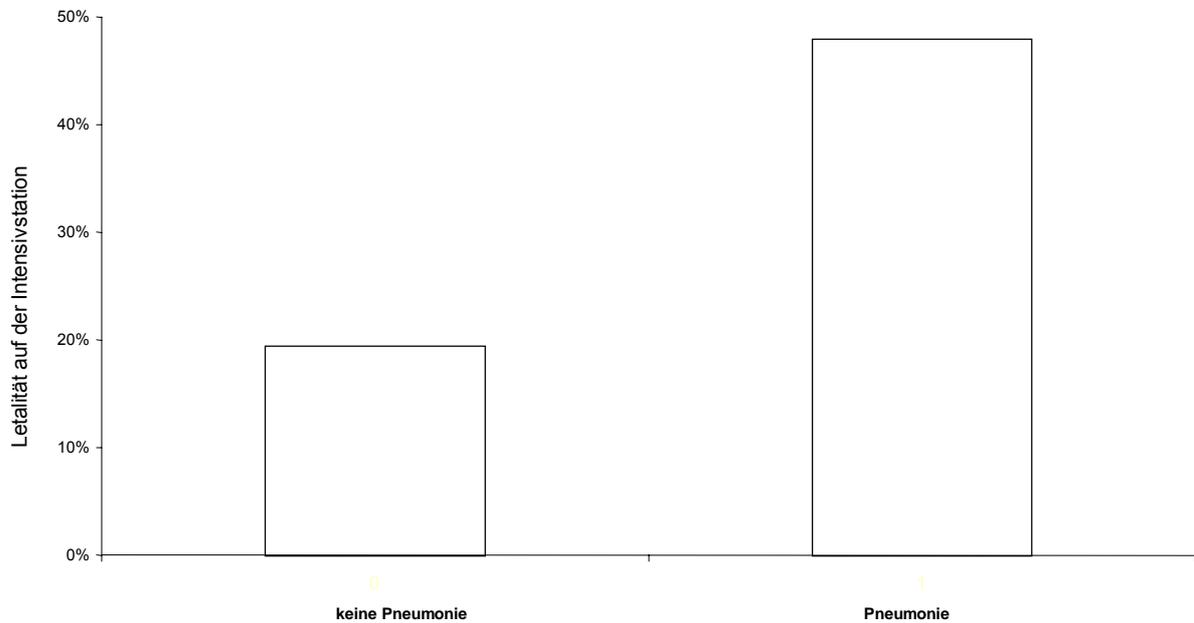


Abbildung 12:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Peritonitis (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

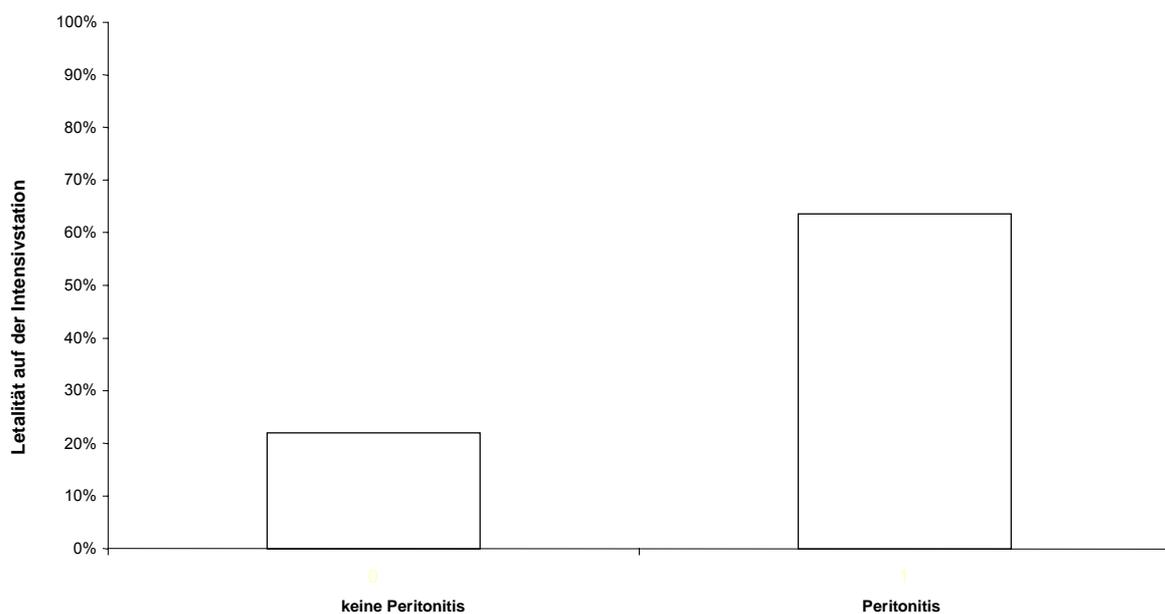


Abbildung 13:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer schweren Sepsis (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

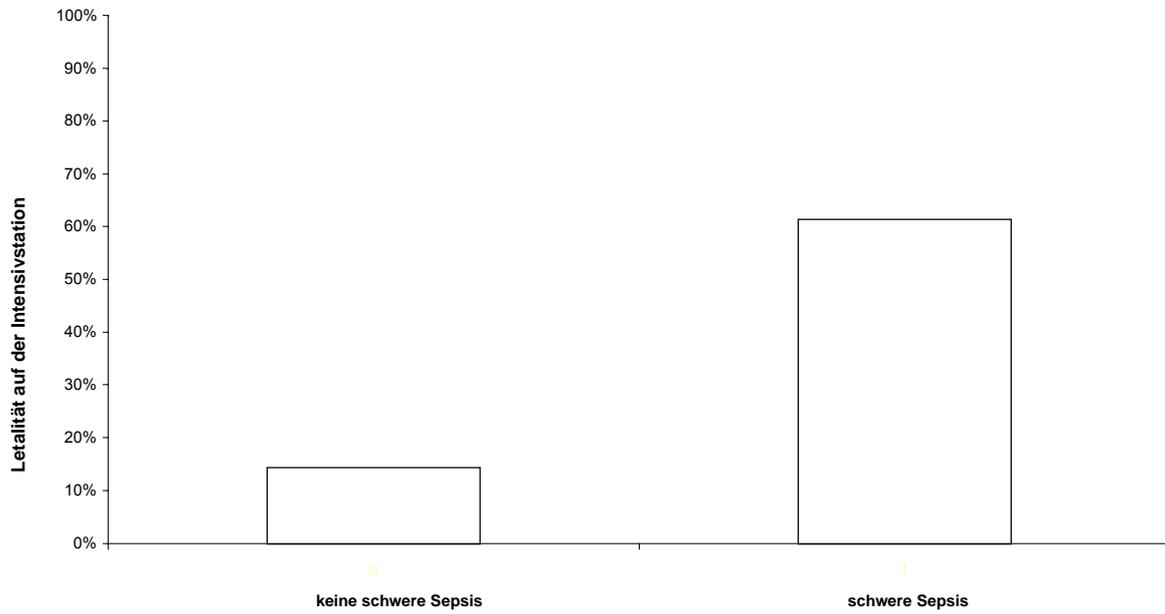


Abbildung 14:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

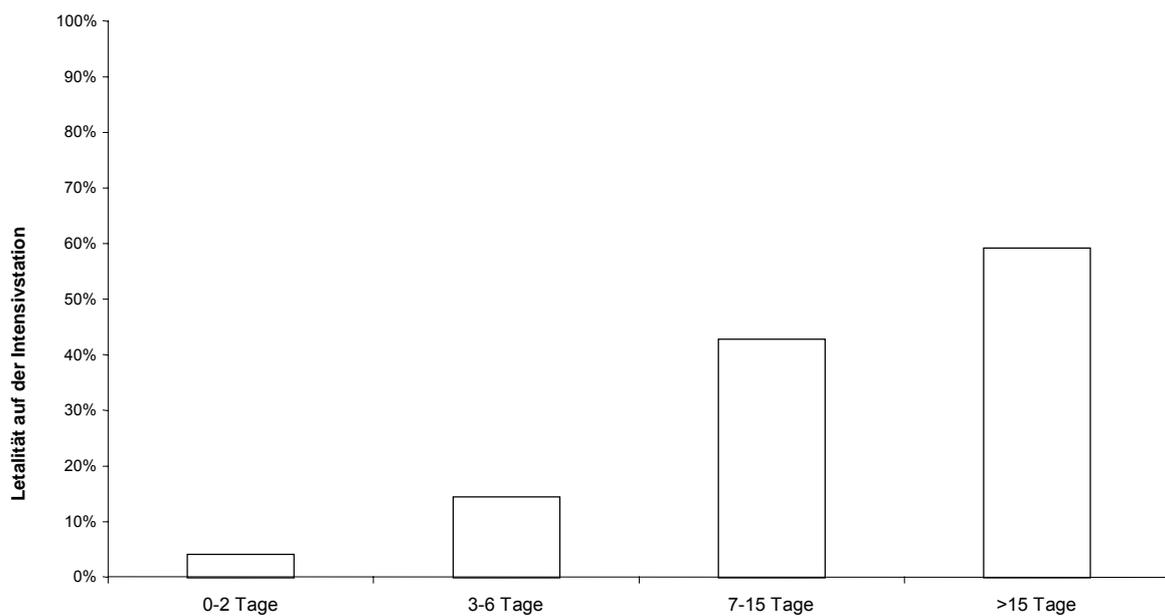


Abbildung 15:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

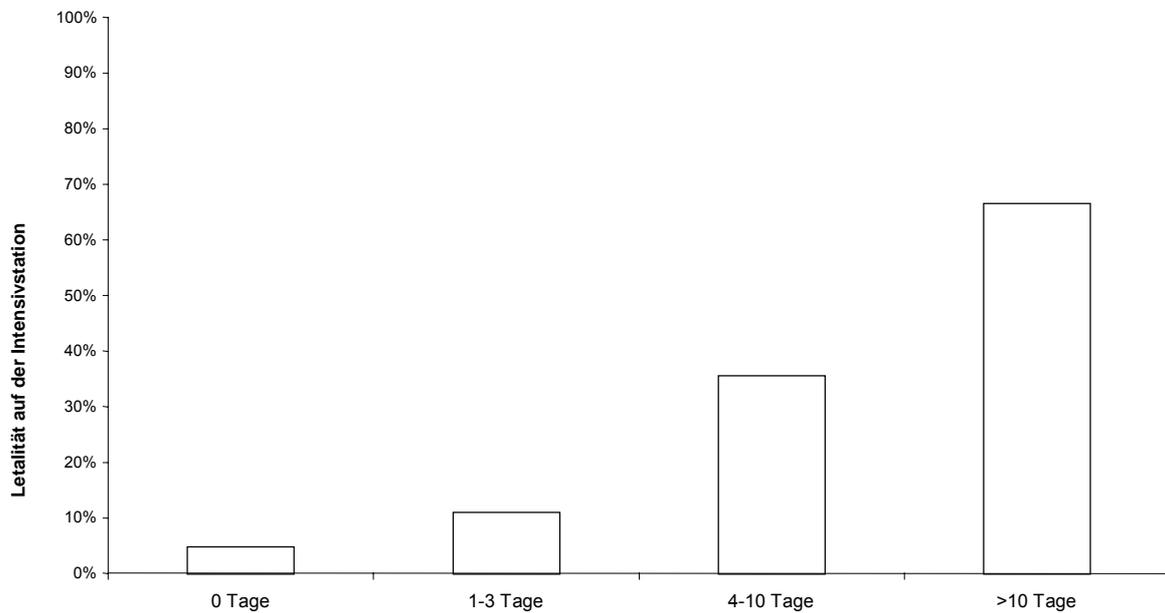


Abbildung 16:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer der Nierenersatztherapie (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

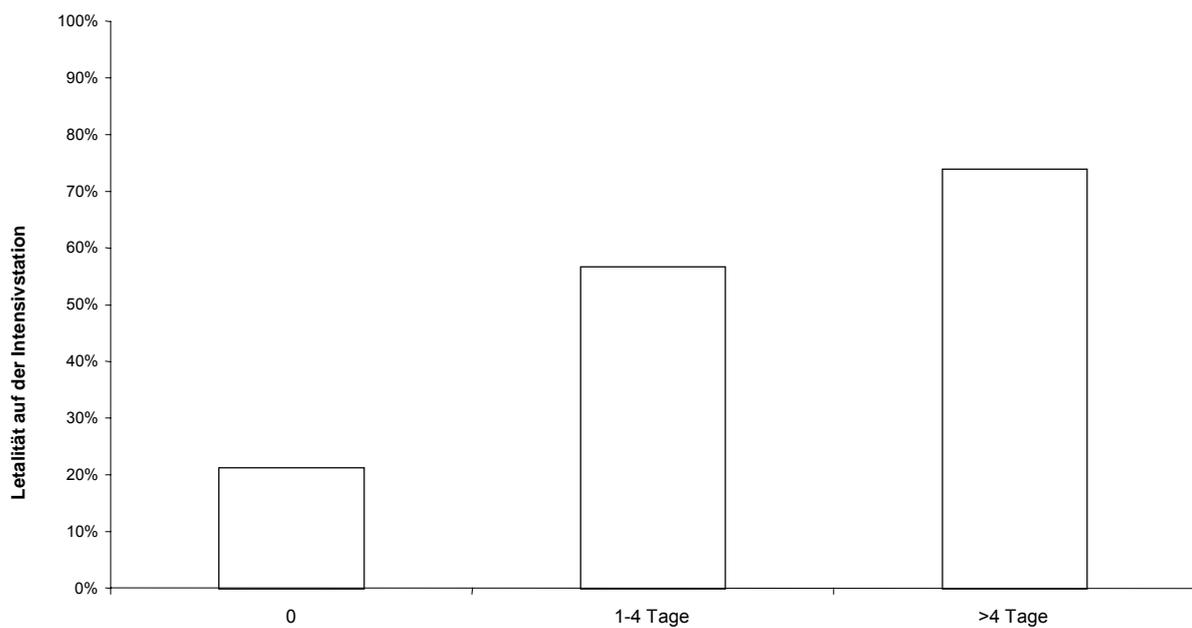


Abbildung 17:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl der transfundierten EK (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

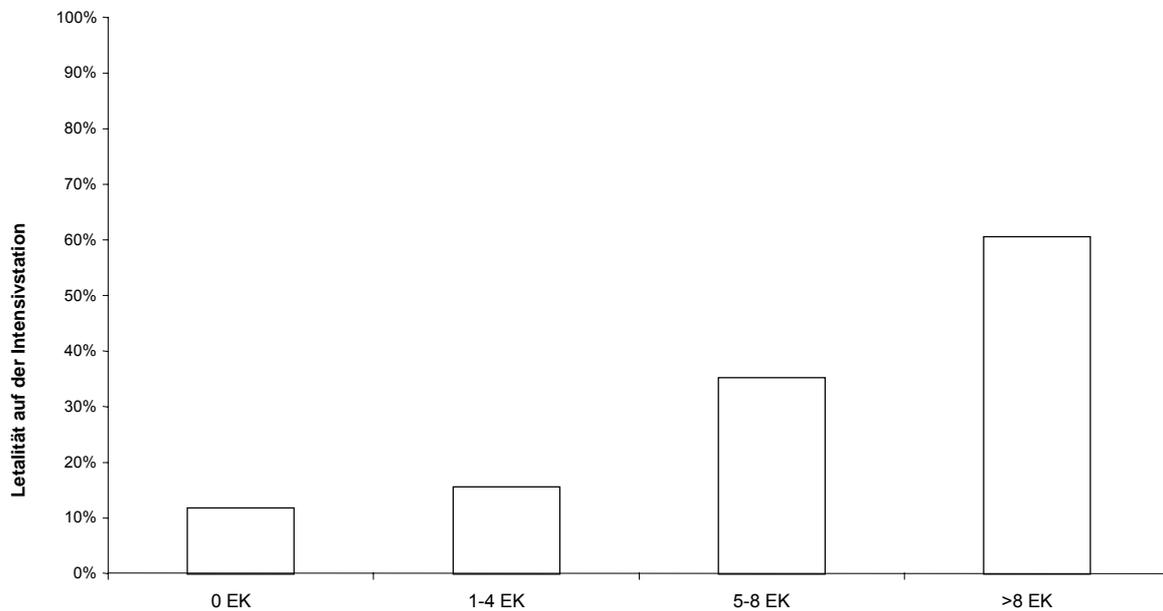


Abbildung 18:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom schlechtesten Apache-II-Score während des Aufenthalts (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

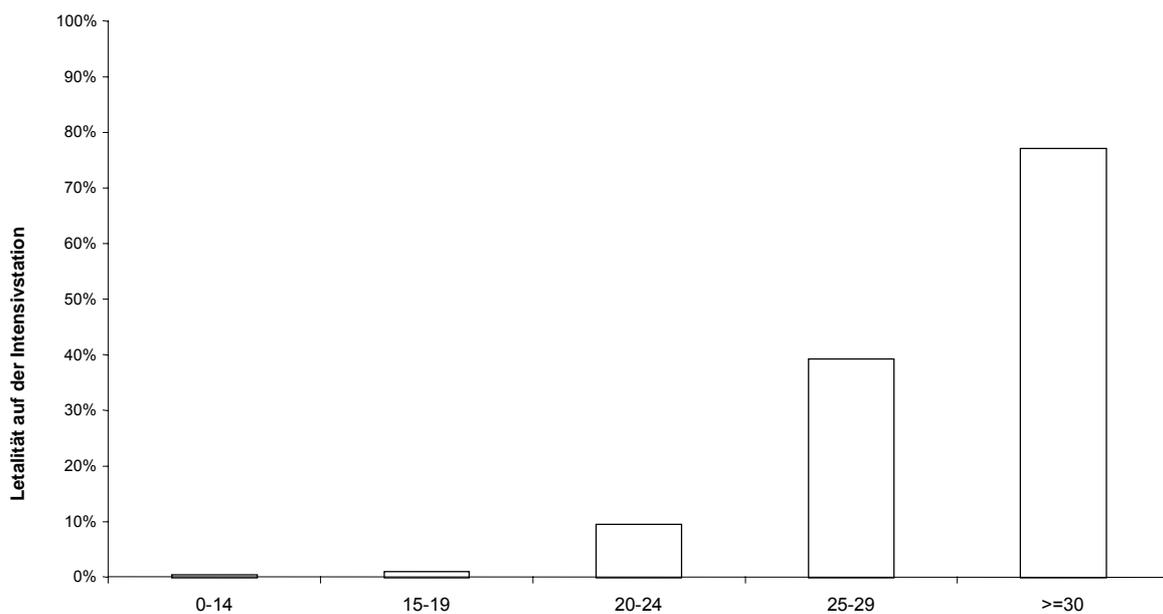


Abbildung 19:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl versagender Organe (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$

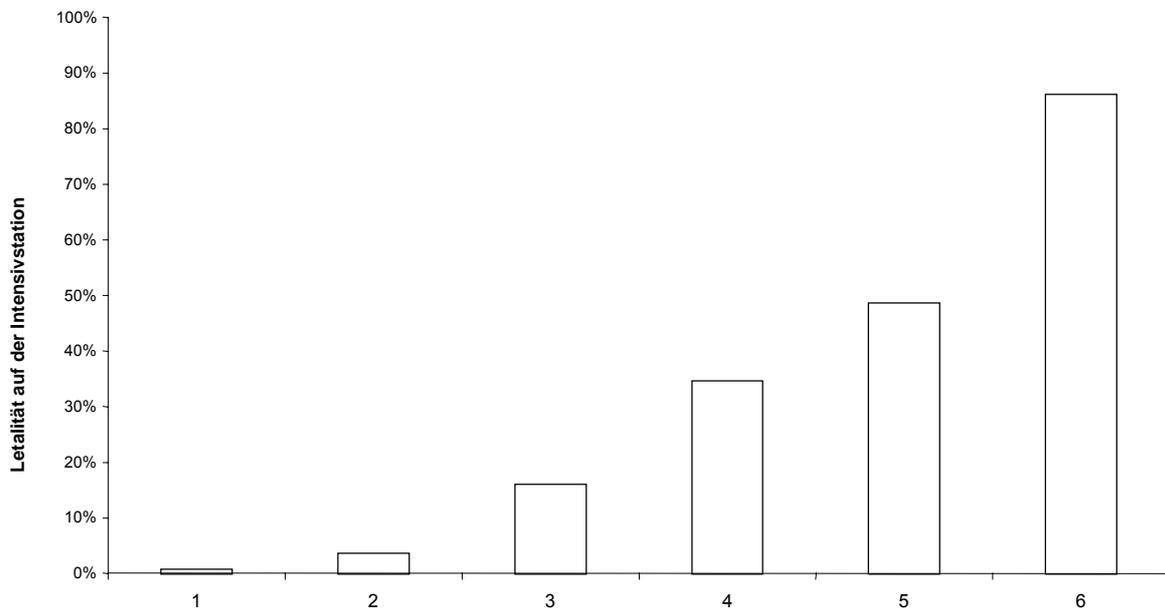
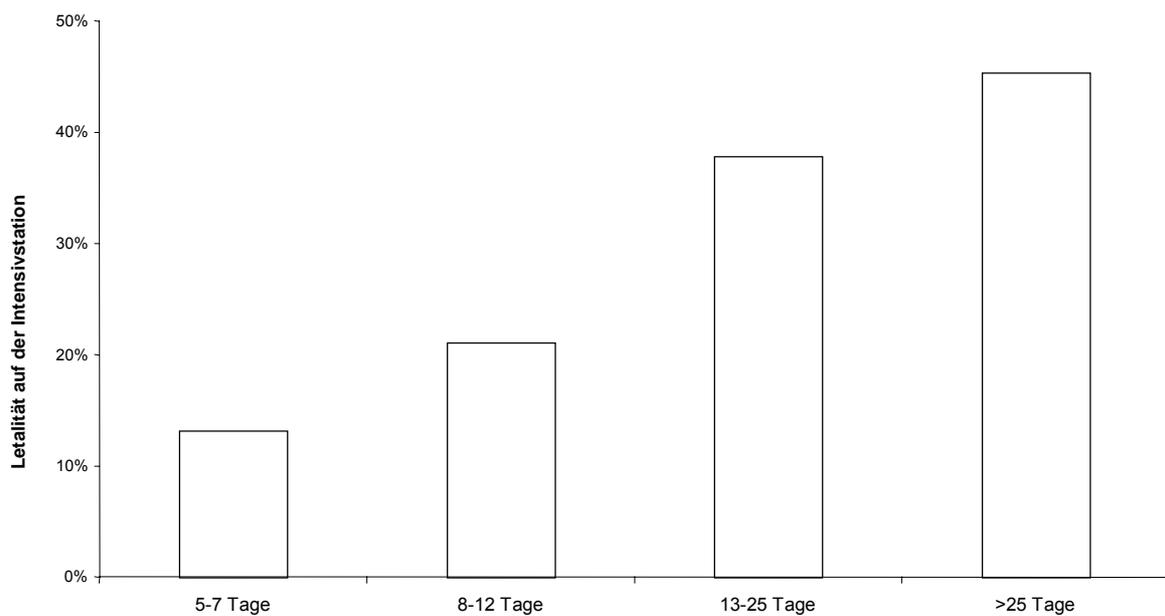


Abbildung 20:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer des Aufenthalts (Intensivaufenthalt >4 Tage), $p < 0,0001$



Für die Kovariaten-adjustierte Analyse wurden alle Variablen, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von $p < 0,2$ erreicht hatten, in ein multiples logistisches Regressionsmodell aufgenommen.

Die Güte des Regressionsmodells wurde mit dem Hosmer-Lemeshow Anpassungstest überprüft. Das Testergebnis von $p=0,6031$ zeigt, dass das gewählte Modell passend war.

Ein unabhängiger Einfluss auf die Letalität auf der Intensivstation konnte in diesem Modell für die Variablen Alter, Aufnahme aus dem OP, Apache-II-Score am Aufnahmetag und schlechtesten Apache-II-Score während des Aufenthalts, Peritonitis, maximales Organversagen, Katecholaminpflichtigkeit und Aufnahmezeitpunkt (vor/nach 1.3.2002) gezeigt werden (Tab. 14).

Tabelle 14:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des unabhängigen Einflusses einer Variable auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >4 Tage, multiple logistische Regression

Variable	OR	95% K.I.	p-Wert
Alter (pro Lebensjahr)	1,030	1,015-1,045	0,0001
Aufnahme aus OP	0,615	0,398-0,951	0,0289
Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme (pro Punkt)	1,155	1,113-1,198	$<0,0001$
Schlechtester Apache-II-Score (pro Punkt)	1,187	1,145-1,231	$<0,0001$
Peritonitis	3,277	2,046-5,246	$<0,0001$
Maximale Anzahl versagender Organe (pro Organ)	1,918	1,635-2,250	$<0,0001$
Katecholaminpflichtigkeit	2,122	1,029-4,377	0,0416
Aufnahmezeitpunkt (nach 1.3.2002 vs. vor 1.3.2002)	0,518	0,337-0,796	0,0027

4.3 Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt

4.3.1 Kennzahlen der Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt

390 Patienten (7% aller Patienten) waren Langzeitintensivpatienten mit einem mehr als 28-tägigem Aufenthalt auf der Intensivstation. Das durchschnittliche Alter betrug $65,3 \pm 13,5$ Jahre, die Geschlechterverteilung männlich zu weiblich war 71,5% zu 28,5%. Als Notfall wurden 60,4% der Patienten aufgenommen, direkt aus dem OP 66,2% und der Anteil der Wiederaufnahmen lag bei 12,3%.

Den größten Anteil am Gesamtkollektiv stellten auch hier die Patienten aus der Allgemeinchirurgie mit 48,8%, gefolgt mit 20,8% aus der Gefäßchirurgie, 17,7% aus der Thoraxchirurgie und 9,8% aus der Unfallchirurgie. Kombinationsdiagnosen aus mehreren Fachrichtungen machten 1,5% aus.

Der Mittelwert des Apache-II-Scores in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme betrug $18,4 \pm 6,9$, eine Pneumonie bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf wurde bei 68,1% aller Patienten, eine Peritonitis bei 30,8% und eine schwere Sepsis bei 61,1% aller Patienten diagnostiziert. Bei 21,9% der Patienten war ein Tumorleiden kurativ und bei 11,8% palliativ chirurgisch therapiert worden, bei 66,3% der Patienten lag dem Aufenthalt kein Tumorleiden zu Grunde.

Unter den therapeutischen Maßnahmen war die künstliche Beatmung auch in diesem Kollektiv die häufigste Therapie, sie war bei nahezu allen Patienten (99,0%) notwendig. Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug hier $44,8 \pm 44,7$ Tage. 92,3% der Patienten entwickelten ein katecholaminpflichtiges Kreislaufversagen mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von $28,3 \pm 30,4$ Tagen. Ebenso waren mit 97,2% fast alle Patienten transfusionspflichtig, dabei wurden im Mittel $21,8 \pm 26,0$ Blutkonserven transfundiert. Eine Nierenersatztherapie wurde bei 35,1% der Patienten durchgeführt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug hier $28,1 \pm 33,4$ Tage. Die Anzahl der operativen Revisionen, die in diesem Patientenkollektiv als weitere Variable mit aufgenommen wurde, lag im Mittel bei $2,1 \pm 3,0$ pro Patient.

Der schlechteste Apache-II-Score des gesamten Aufenthalts betrug $29,4 \pm 6,9$ Punkte und beim Multiorganversagen waren im Mittel $4,4 \pm 1,4$ Organe betroffen. Der Mittelwert der Liegedauer betrug $62,8 \pm 46,4$ Tage und die Letalität auf der Intensivstation 46,4%. Sie war damit in diesem Kollektiv fast doppelt so hoch wie in der Gruppe der Patienten mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt bzw. 3,7 mal so hoch wie im Gesamtpatientenkollektiv.

4.3.2 Relevante Veränderungen im Beobachtungszeitraum

Veränderungen im Untersuchungszeitraum, die ein statistisch signifikantes Niveau erreichten, betrafen in dieser Patientengruppe mehrere Variablen: so sank der Anteil der Patienten, die als Notfälle aufgenommen wurden, deutlich. Es wurden mehr thoraxchirurgische Patienten aufgenommen, der Apache-II-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme und der Anteil der Patienten mit einer Pneumonie waren rückläufig, der Anteil der Patienten, die an einer schweren Sepsis erkrankt waren, stieg jedoch. Es wurden mehr Patienten mit Tumorerkrankungen aufgenommen, wobei dieser Trend alleine durch eine Zunahme von palliativ und nicht von kurativ behandelten Tumorpatienten bedingt war.

Unter den Therapievariablen erhöhte sich die Katecholaminpflichtigkeit, Nierenersatztherapien mussten dagegen seltener durchgeführt werden. Die Anzahl der transfundierten EK sank im Untersuchungszeitraum deutlich.

Bei den VerlaufsvARIABLEN zeigte sich eine Abnahme der Anzahl versagender Organe und ein Rückgang der Liegedauer. Ein Rückgang bei der Letalität auf der Intensivstation war auch in diesem Patientenkollektiv zu beobachten, jedoch erreichte diese Veränderung im Gegensatz zum Gesamtpatientenkollektiv bzw. zu den Patienten, die mehr als vier Tage auf der Intensivstation verbrachten, kein signifikantes Niveau ($p=0,329$).

Die Tabellen 15 bis 17 zeigen die Variablen – unterteilt in demographische und Aufnahmevariablen, Therapievariablen und Verlaufsvariablen - im zeitlichen Verlauf mit dem entsprechenden p-Wert für die Wahrscheinlichkeit einer nicht zufallsbedingten Veränderung als Ergebnis von Regressionsanalysen.

Tabelle 15:

Demographische Variablen und Status bei Aufnahme der Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993- 28.2.1996	1.3.1996- 28.2.1999	1.3.1999- 28.2.2002	1.3.2002- 28.2.2005	p-Wert
Patientenanzahl	89	100	110	91	
Alter	65,7±14,5	63,7±13,4	64,9±14,1	67,4±11,2	0,403
Geschlecht m/w (%)	75,3/24,7	70,0/30,0	72,7/27,3	68,1/31,9	0,477
Notaufnahme (%)	79,8	80,0	50,5	31,9	<0,0001
Wiederaufnahme (%)	15,7	12,0	10,0	12,1	0,286
Aufnahme aus dem OP (%)	61,8	63,0	66,7	73,6	0,071
Chirurgische Fachrichtung					
- allgemeinchirurgisch (%)	44,9	50,0	49,5	50,5	0,6566
- thoraxchirurgisch (%)	11,2	20,0	18,0	20,9	0,0450
- gefäßchirurgisch (%)	24,7	22,0	20,2	16,5	0,1910
- unfallchirurgisch (%)	15,7	5,0	8,3	11,0	0,2588
- Kombination (%)	2,2	1,0	2,8	0,0	0,3296
Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme	19,6±7,0	18,2±6,7	19,5±7,2	16,3±6,3	0,014
Pneumonie (%)	78,7	72,0	60,6	62,6	0,012
Peritonitis (%)	28,1	35,0	24,8	36,3	0,715
Schwere Sepsis (%)	52,8	60,0	62,0	69,2	0,040
Maligne Grunderkrankung					
- kein Tumor (%)	75,0	63,0	69,1	58,2	0,0352
- kurativ therapierter Tumor (%)	22,7	21,0	21,8	22,0	0,8628
- palliativ therapierter Tumor (%)	2,3	16,0	9,1	19,8	0,0045

Tabelle 16:

Therapievariablen der Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993- 28.2.1996	1.3.1996- 28.2.1999	1.3.1999- 28.2.2002	1.3.2002- 28.2.2005	p-Wert
Dauer der Beatmung (alle Patienten) in Tagen	48,3±50,0	48,6±42,1	41,7±40,4	39,1±46	0,076
Künstliche Beatmung (%)	100	100	97,2	98,9	0,225
Dauer der Beatmung (nur beatmete Pat.) in Tagen	48,3±50,0	48,6±42,1	42,9±40,4	39,5±46,0	0,099
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (alle Patienten) in Tagen	21,7±28,0	23,6±28,5	31,2±32,3	27,0±30,5	0,078
Katecholaminpflichtigkeit(%)	86,5	89,0	94,5	98,9	0,0002
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (nur therapierte Pat.) in Tagen	25,1±28,6	26,5±28,9	33,0±32,3	27,3±30,5	0,422
Dauer der Nierenersatztherapie (alle Patienten) in Tagen	13,4±28,3	13,1±27,8	9,8±22,4	2,9±11,7	0,002
Nierenersatztherapie (%)	43,8	35,4	41,3	18,7	0,004
Dauer der Nierenersatztherapie (nur therapierte Pat.) in Tagen	30,6±36,0	36,9±36,2	23,7±29,7	15,6±23,1	0,080
Anzahl transfundierter EK (alle Patienten)	28,0±29,7	27,3±29,5	20,9±24,1	8,3±9,9	<0,0001
Transfusionspflichtigkeit (%)	98,9	99,0	95,4	95,6	0,069
Anzahl transfundierter EK (nur transfusionspflichtige Pat.)	28,3±29,8	27,6±29,6	21,9±24,2	8,7±9,9	<0,0001
Anzahl operativer Revisionen	2,1±2,6	1,8±2,3	2,2±4,1	2,5±2,7	0,107

Tabelle 17:

Verlaufsvariablen der Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum

Beobachtungszeitraum	1.3.1993-28.2.1996	1.3.1996-28.2.1999	1.3.1999-28.2.2002	1.3.2002-28.2.2005	p-Wert
Schlechtester Apache-II-Score des gesamten Aufenthalts	30,7±6,8	29,0±6,0	29,8±6,9	27,9±5,7	0,116
Maximale Anzahl versagender Organe (0-6)	4,5±1,4	4,6±1,5	4,6±1,3	4,0±1,4	0,028
Länge des Intensivaufenthaltes (Tage)	68,2±55,7	68,1±42,7	60,1±42,3	54,7±43,3	0,011
ICU-Letalität (%)	48,3	47,0	51,8	37,4	0,329

4.3.3 Einfluss der Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation

Um den Einfluss der Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Versterbens auf der Intensivstation zu bestimmen, wurde auch in diesem Patientenkollektiv mit Hilfe von logistischen Regressions-Analysen das Odds ratio als Maß für die Stärke eines Zusammenhangs und der p-Wert zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für diesen Zusammenhang bestimmt (Tab. 18-20).

Im Einzelnen konnte für die Eingangsvariablen Alter, Notaufnahme, Fachrichtung Unfallchirurgie, Apache-II-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme, Pneumonie, Peritonitis und schwere Sepsis, für alle Therapievariablen außer der Transfusionspflichtigkeit sowie für alle Verlaufsvariablen (schlechtester Apache-II-Score, Organversagen und Dauer des Intensivaufenthalts) ein signifikanter Einfluss auf die Letalität auf der Intensivstation in der univariaten Analyse gezeigt werden.

Tabelle 18:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der demographischen Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >28 Tage

Variable	OR	95% K.I.	p-Wert
Alter (pro Lebensjahr)	1,030	1,014-1,047	0,0003
Geschlecht männl. vs. weibl.	0,839	0,540-1,303	0,4332
Notaufnahme	1,591	1,054-2,402	0,0272
Wiederaufnahme	1,570	1,138-2,166	0,1467
Aufnahme aus OP	0,750	0,600-0,937	0,1806
Chirurgische Fachrichtung			
- allgemeinchirurgisch	1,314	1,064-1,623	0,1803
- thoraxchirurgisch	1,526	1,157-2,012	0,1133
- gefäßchirurgisch	0,797	0,486-1,307	0,3691
- unfallchirurgisch	0,378	0,178-0,802	0,0112
- Kombination	0,573	0,104-3,164	0,5227
Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme (pro Punkt)	1,033	1,003-1,065	0,0331
Pneumonie	1,595	1,033-2,463	0,0350
Peritonitis	3,155	2,010-4,950	<0,0001
Sepsis	2,878	1,873-4,423	<0,0001
Maligne Grunderkrankung			
- Tumor vs. kein Tumor	1,129	0,740-1,723	0,5735
- palliativ vs. übrige	1,177	0,636-2,179	0,6035
Aufnahmezeitpunkt (vor 3.1999 vs. nach 3.1999)	1,099	0,738-1,637	0,643

Tabelle 19:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der Therapievariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >28 Tage

Variable	OR	95% K.I.	p-Wert
Dauer der Beatmung (pro Tag)	1,015	1,008-1,021	<0,0001
Notwendigkeit der künstlichen Beatmung	*	*	*
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (pro Tag)	1,048	1,034-1,061	<0,0001
Katecholaminpflichtigkeit	3,804	1,519-9,529	0,0043
Dauer der Nierenersatztherapie (pro Tag)	1,024	1,011-1,037	0,0002
Notwendigkeit der Nierenersatztherapie	3,640	2,343-5,654	<0,0001
Anzahl transfundierter EK (pro EK)	1,039	1,025-1,053	<0,0001
Transfusionspflichtigkeit	2,381	1,171-4,842	0,2051
Anzahl operativer Revisionen (pro Revision)	1,131	1,045-1,224	0,0023

* Wert nicht verwertbar, da Anteil der Beatmeten fast 100%

Tabelle 20:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der Verlaufsvariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >28 Tage

Variable	OR	95% K.I.	p-Wert
Schlechtester Apache-II-Score (pro Punkt)	1,276	1,208-1,348	<0,0001
Maximale Anzahl versagender Organe (pro Organ)	2,434	1,997-2,968	<0,0001
Länge des Intensivaufenthalts (pro Tag)	1,006	1,001-1,011	0,0109

In den Abbildungen 21 bis 34 ist der Zusammenhang zwischen der Letalität auf der Intensivstation und den einzelnen Variablen, die sich bei der univariaten Analyse als signifikant herausstellten, graphisch dargestellt.

Abbildung 21:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Alter (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p=0,0003$

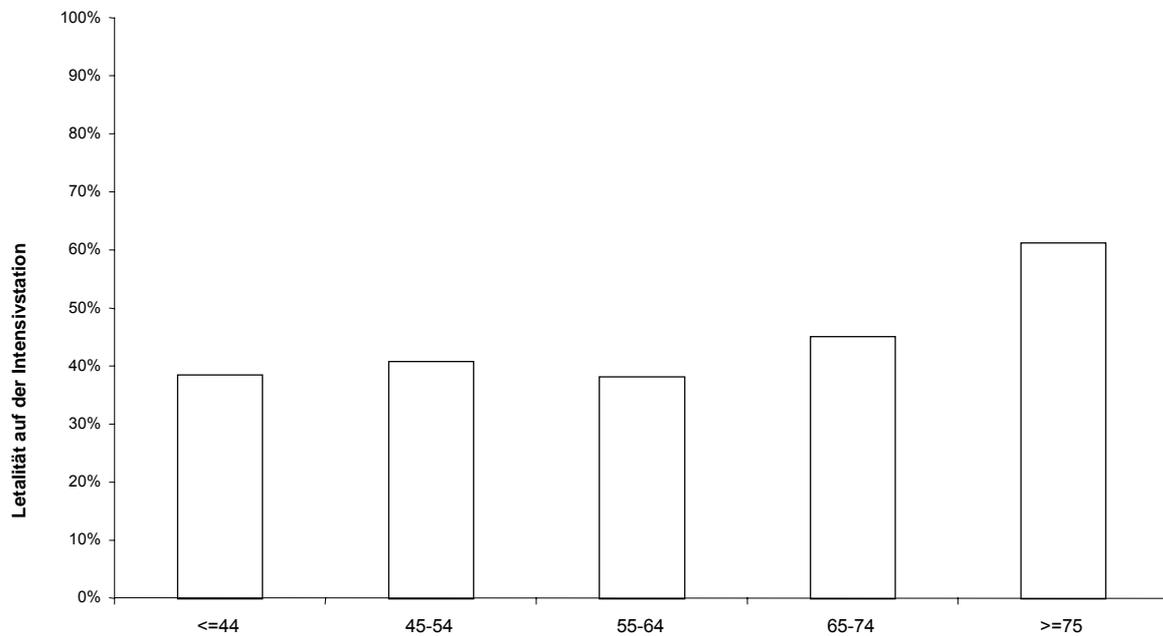


Abbildung 22:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Aufnahme als Notfall (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p=0,0272$

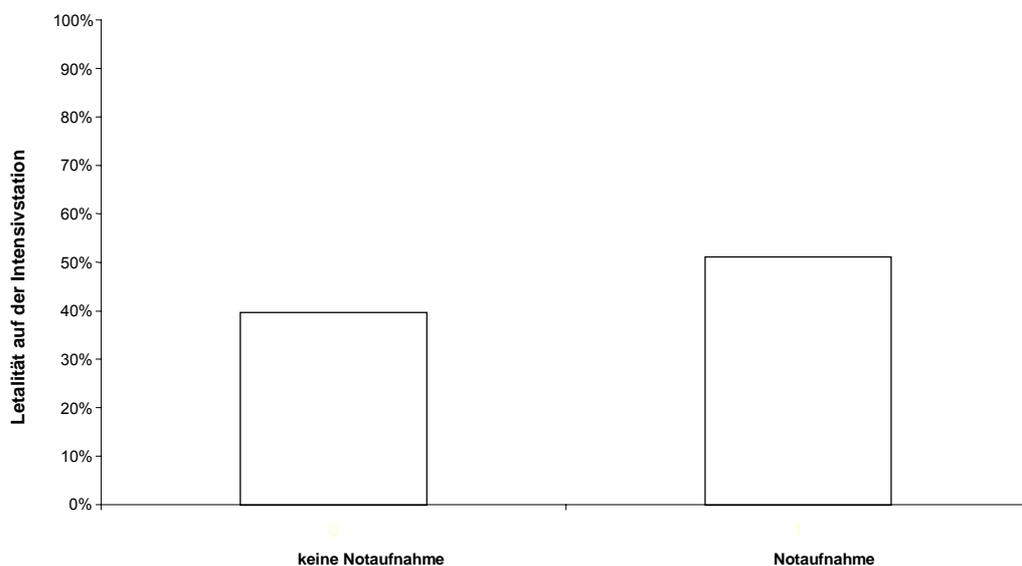


Abbildung 23:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Apache-II-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0331$

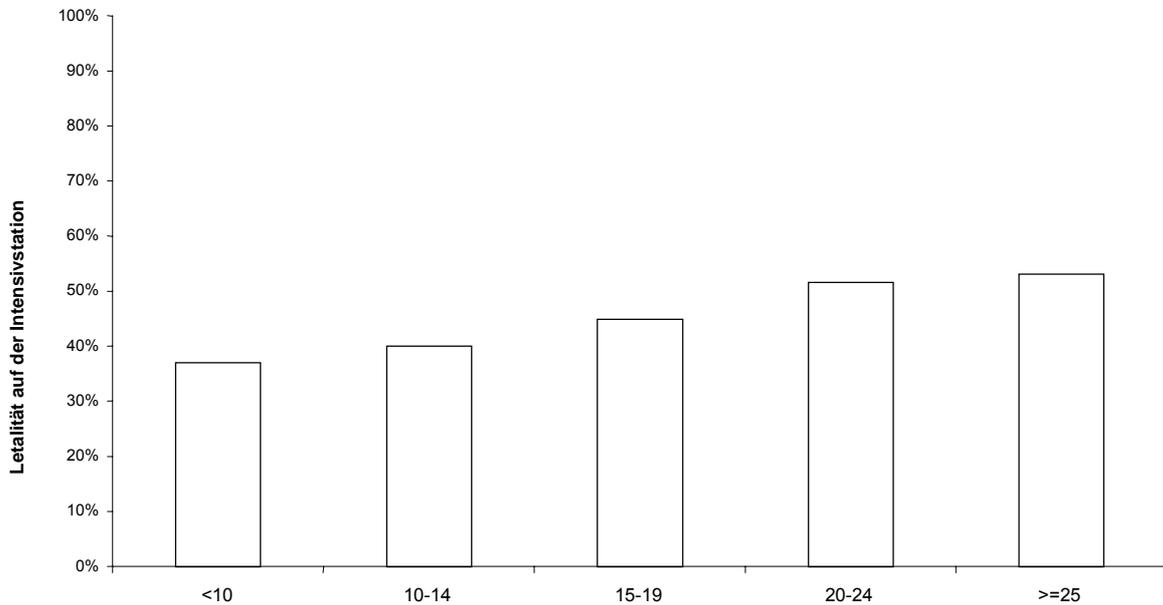


Abbildung 24:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Pneumonie (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0350$

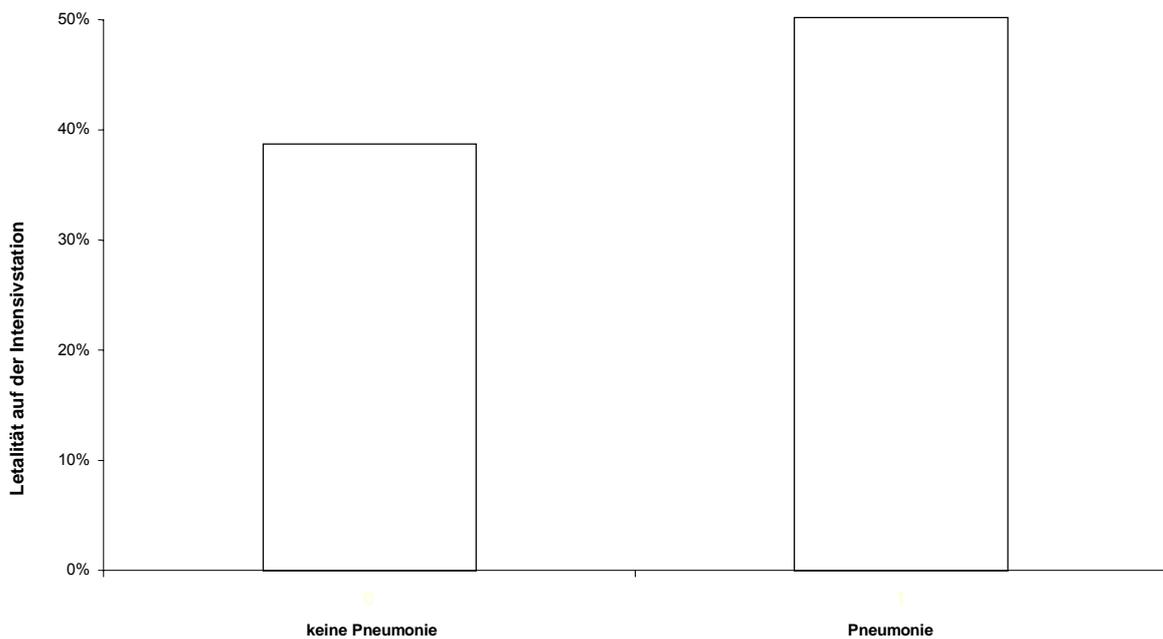


Abbildung 25:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Peritonitis (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0001$

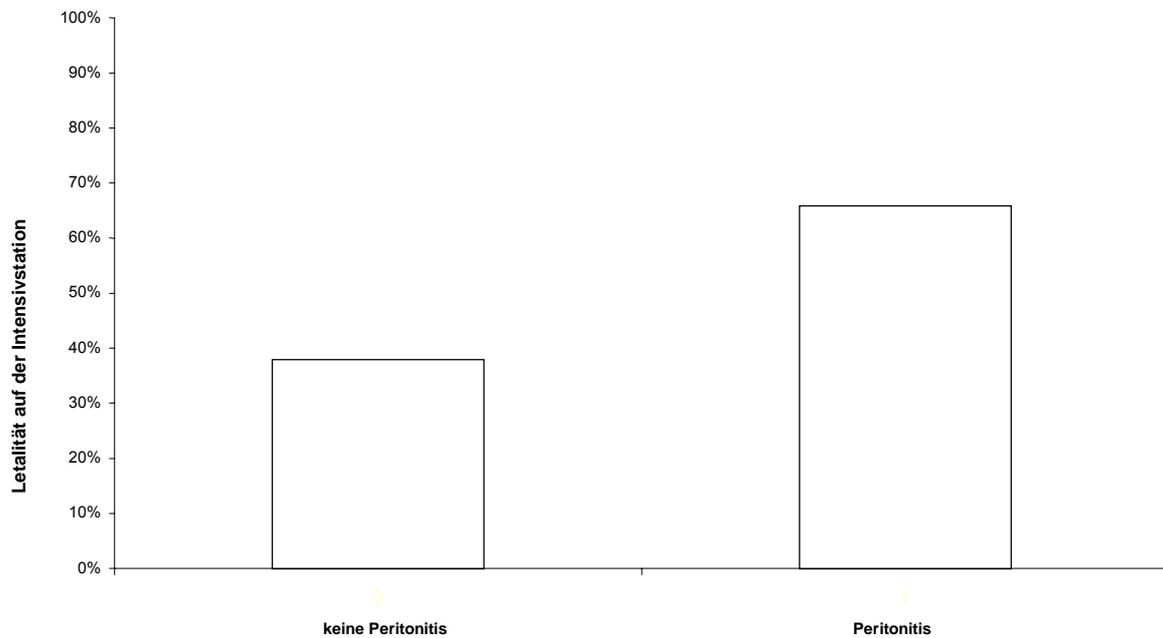


Abbildung 26:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer schweren Sepsis (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0001$

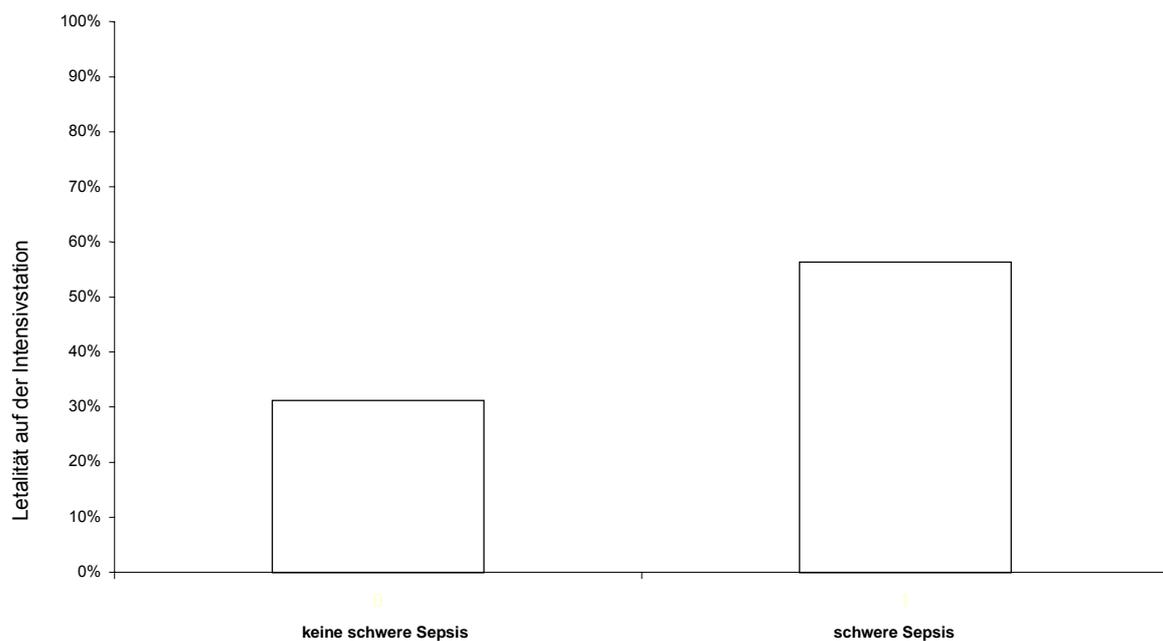


Abbildung 27:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0001$

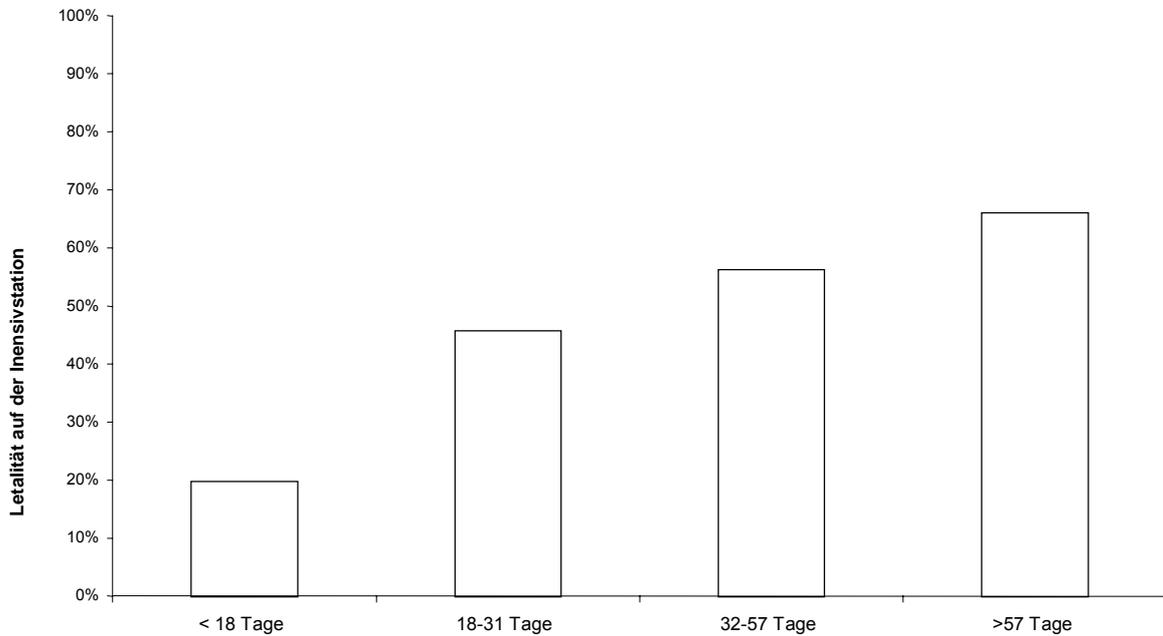


Abbildung 28:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0001$

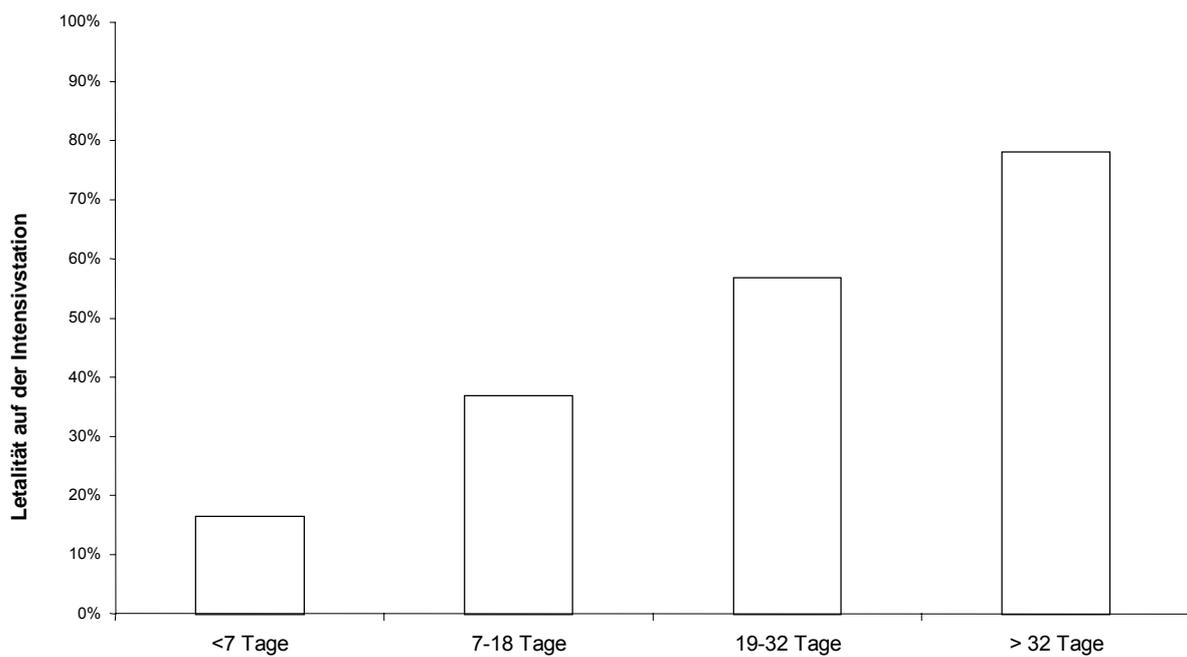


Abbildung 29:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer einer Nierenersatztherapie (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0001$

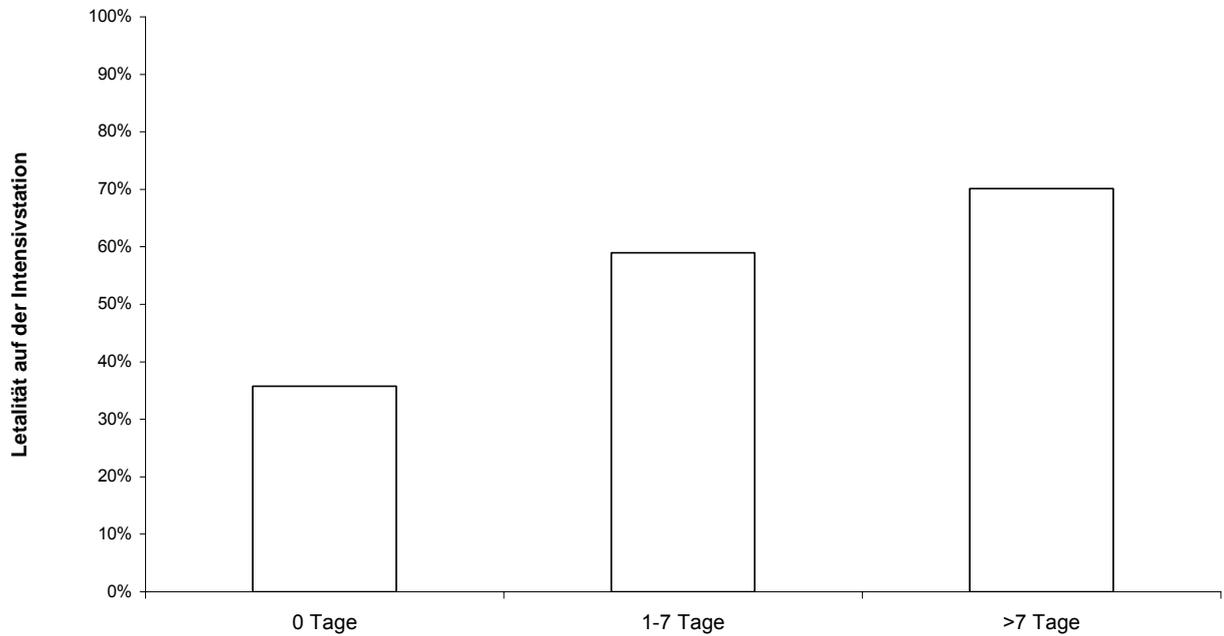


Abbildung 30:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl transfundierter EK (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0001$

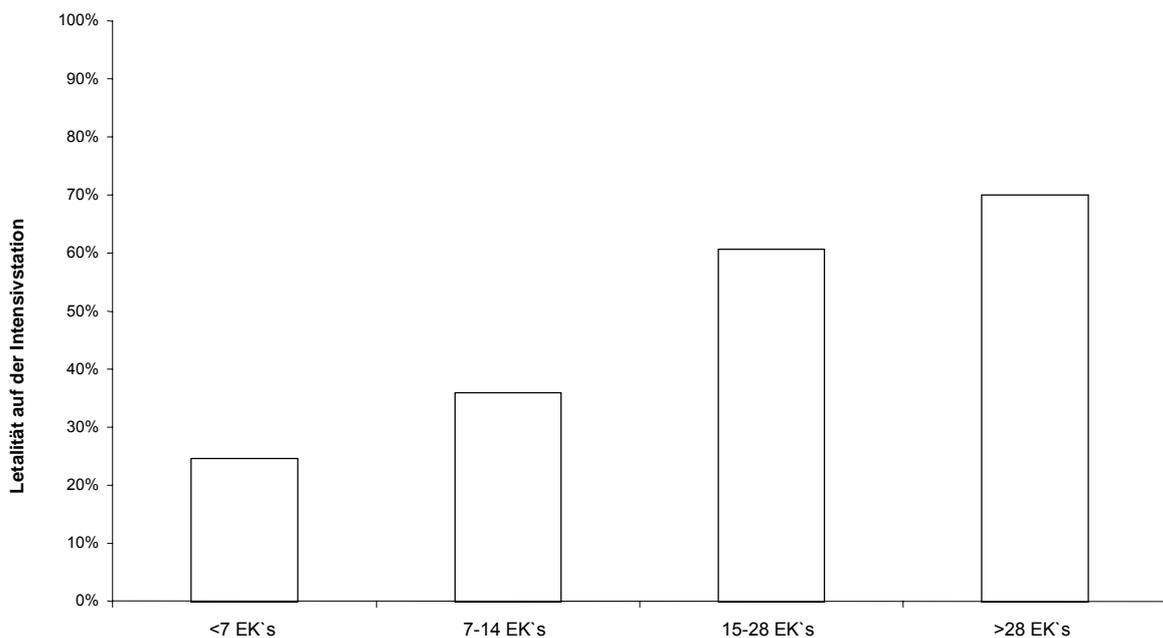


Abbildung 31:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl operativer Revisionen (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p=0,0023$

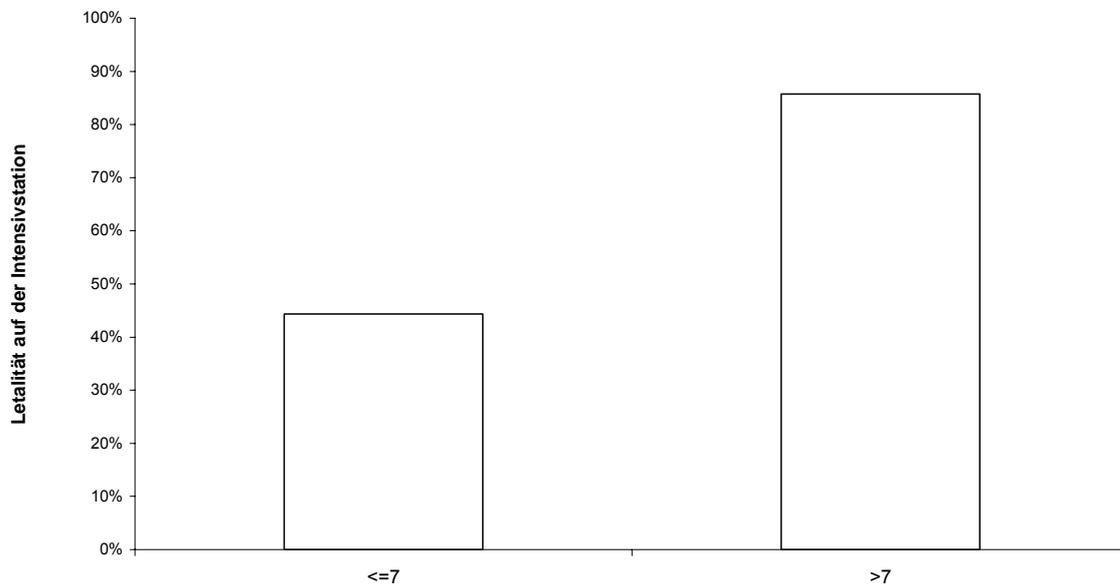


Abbildung 32:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom schlechtesten Apache-II-Score während des Aufenthalts (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p<0,0001$

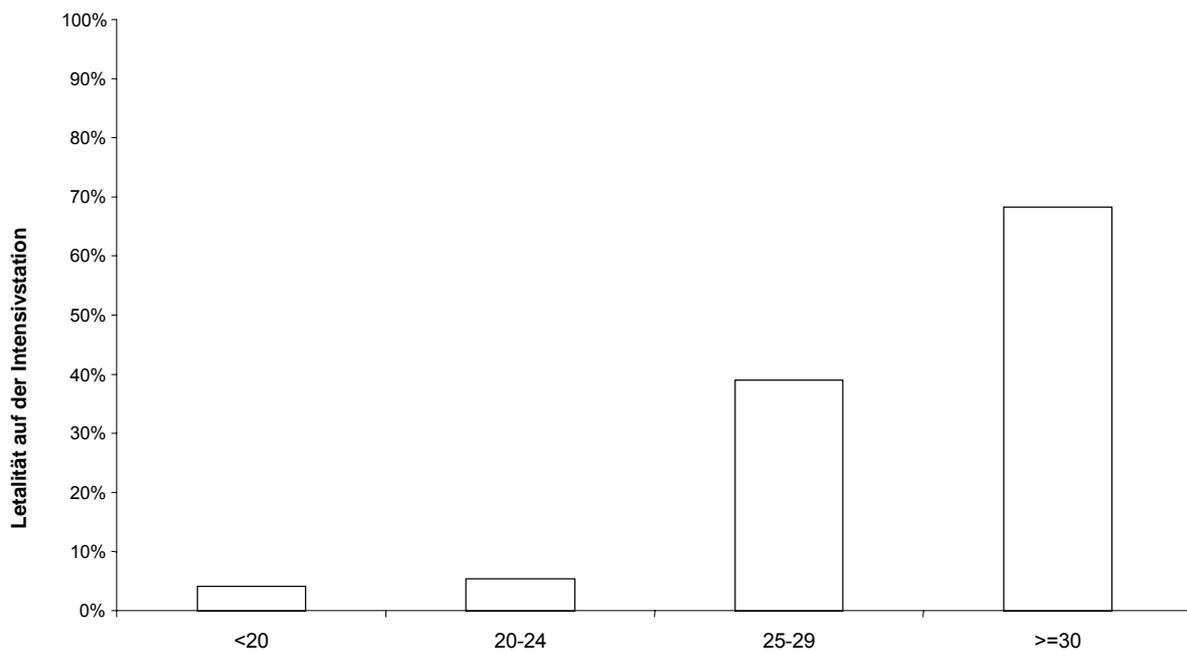


Abbildung 33:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl versagender Organe (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p < 0,0001$

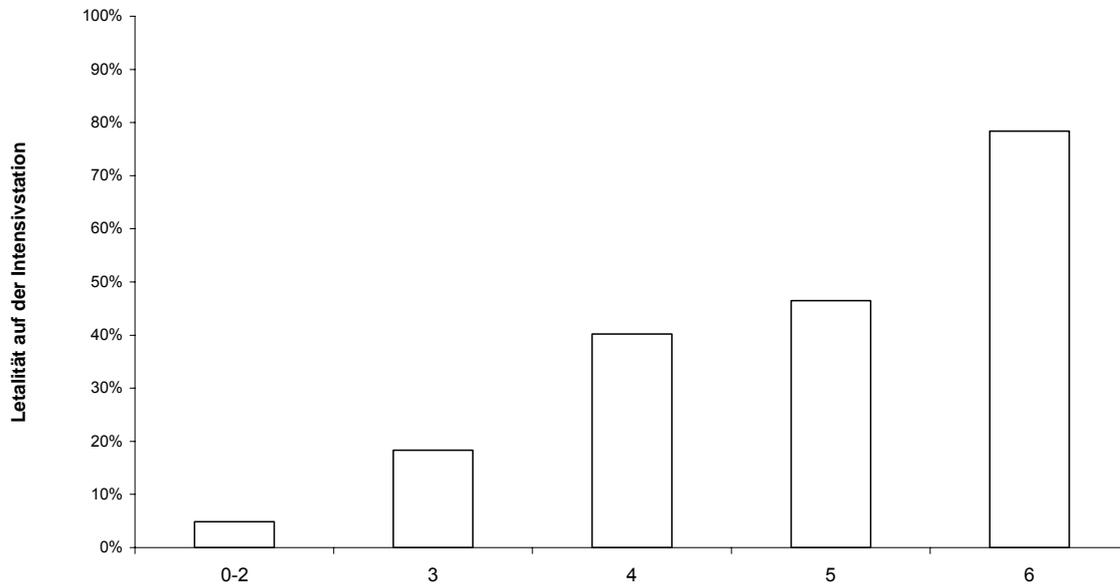
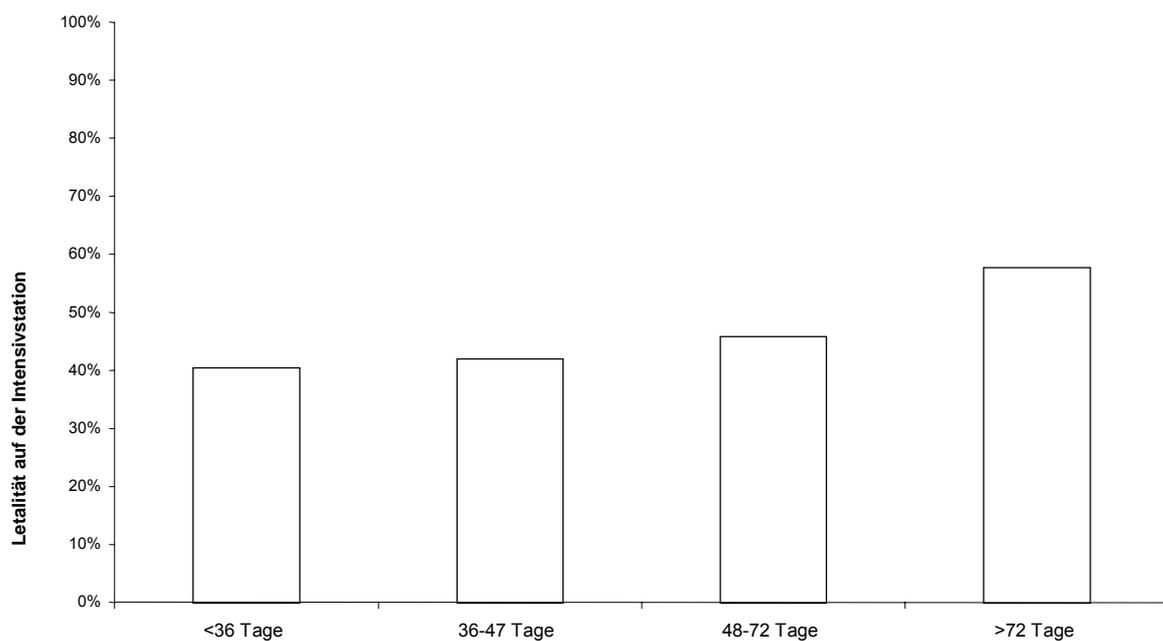


Abbildung 34:

Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer des Aufenthalts (Intensivaufenthalt >28 Tage), $p = 0,0109$



Für die Kovariaten-adjustierte Analyse wurden wieder alle Variablen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert $<0,2$ hatten, in ein multiples logistisches Regression-Modell aufgenommen. Der Hosmer-Lemeshow Anpassungstest erbrachte mit einem Wert von $p=0,3626$ ein positives Ergebnis für die Güte des Regressionsmodells.

Ein unabhängiger Einfluss auf die Letalität auf der Intensivstation konnte in der Patientengruppe mit einem mehr als 28-tägigen Aufenthalt für die fünf Variablen thoraxchirurgischer Eingriff, Peritonitis, Dauer der Katecholaminpflichtigkeit, schlechtesten Apache-II-Score des Gesamtaufenthalts und maximales Organversagen nachgewiesen werden (Tab.21).

Tabelle 21:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des unabhängigen Einflusses der Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >28 Tage, multiple logistische Regression

Variable	OR	95% K.I.	p-Wert
Thoraxchirurgischer Eingriff	3,071	1,347-7,005	0,0076
Peritonitis	5,839	2,854-11,948	$<0,0001$
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (pro Tag)	1,021	1,007-1,035	0,0033
Schlechtesten Apache-II-Score (pro Punkt)	1,233	1,153-1,317	$<0,0001$
Maximale Anzahl versagender Organe (pro Organ)	1,592	1,215-2,087	0,0007

4.3.4 Einfluss der Variablen auf das Langzeitüberleben

4.3.4.1 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse

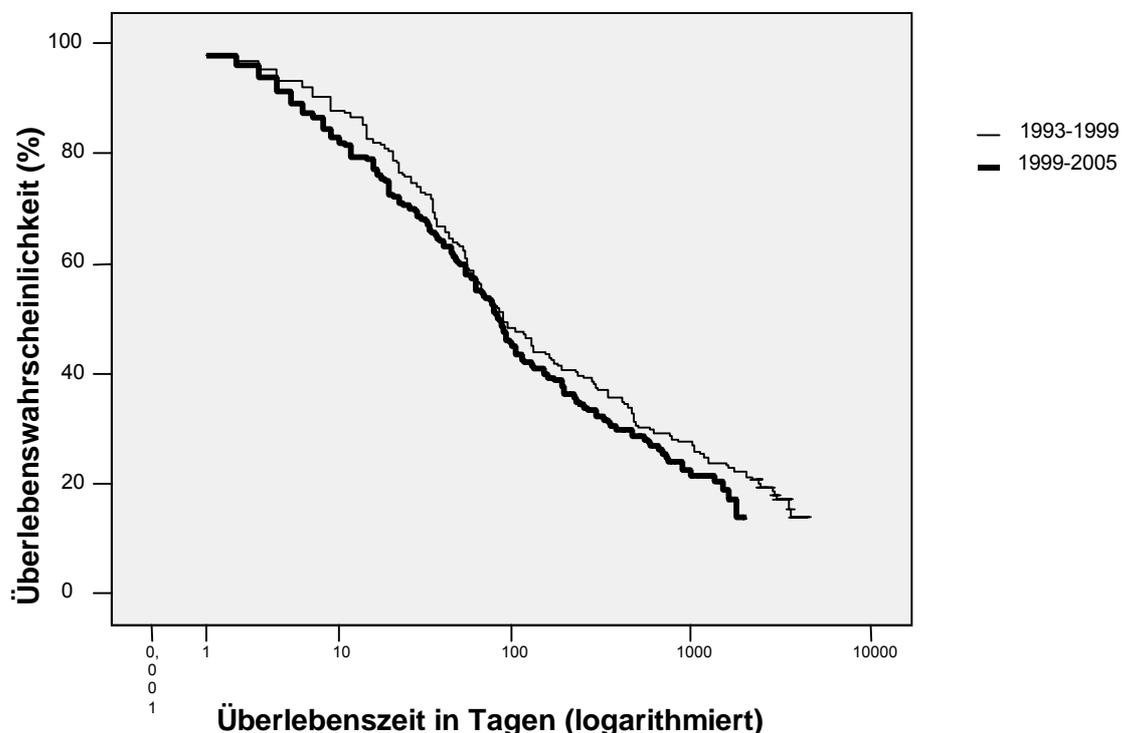
Mit Hilfe der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse wurde die Wahrscheinlichkeit für das Langzeitüberleben in Abhängigkeit von den einzelnen Variablen berechnet und graphisch dargestellt. Daraus wurden dann die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten

bestimmt. Mit dem log-rank-Test wurde überprüft, ob die beobachteten Unterschiede zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer Variablen in den Überlebenszeitkurven statistisch signifikant waren.

Als zentrales Ergebnis zeigte sich, dass das Langzeitüberleben nach 28-tägiger Intensivtherapie - im Gegensatz zur Akutletalität nach mindestens viertägiger Intensivtherapie - im Laufe des Beobachtungszeitraums (1993-1999 vs. 1999-2005) unverändert geblieben war (Abb. 35).

Abbildung 35:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit (logarithmische Darstellung) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Intensivaufenthalts, $p=0,233$



Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten betragen 33,0%, 23,9% und 19,8% und sind in den Tabellen 22 bis 24 in Abhängigkeit von den einzelnen Variablen aufgeführt.

Tabelle 22:

1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von den demographischen Variablen und dem Status bei Aufnahme, Signifikanzniveau p für die Wahrscheinlichkeit eines Unterschieds zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer Variablen

Variable		1-Jahres- überlebens- -rate (%)	3-Jahres- überlebens- -rate (%)	5-Jahres- überlebens- -rate (%)	p-Wert
Alter	<59 Jahre	50,4	37,9	32,8	0,000
	59-67 Jahre	41,6	28,6	22,6	
	68-75 Jahre	23,5	17,1	13,5	
	>75 Jahre	15,1	10,0	8,0	
Geschlecht	w	27,0	20,9	18,2	0,274
	m	35,3	25,1	20,6	
Notaufnahme	ja	33,0	24,5	20,1	0,891
	nein	33,1	22,8	19,0	
Wiederaufnahme	ja	16,7	10,4	8,3	0,006
	nein	35,3	25,8	21,4	
Aufnahme aus OP	ja	34,2	25,7	22,0	0,189
	nein	31,1	20,8	15,9	
Chirurgische Fachrichtung	allgemeinchirurgisch	30,6	21,6	18,6	0,001
	thoraxchirurgisch	19,7	10,8	6,0	
	gefäßchirurgisch	37,9	27,2	20,9	
	unfallchirurgisch	57,7	48,5	41,3	
Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme	≤ 22	36,0	25,9	21,1	0,009
	> 22	23,9	18,1	15,7	
Pneumonie	ja	29,6	21,6	16,5	0,125
	nein	40,4	29,0	27,4	
Peritonitis	ja	21,7	17,4	13,6	0,000
	nein	38,1	26,9	22,8	
Sepsis	ja	27,9	20,4	17,5	0,011
	nein	40,7	29,0	23,9	
Tumorerkrankung	kein Tumor	35,6	27,4	23,3	0,000
	kurativ therapierter Tumor	37,2	25,9	19,3	
	palliativ therapierter Tumor	9,7	0,0	0,0	
Aufnahmezeitpunkt	vor 1.3.1999	35,4	25,9	22,2	0,233
	nach 1.3.1999	30,5	21,6	13,7	

Tabelle 23:

1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von den Therapievariablen, Signifikanzniveau p für die Wahrscheinlichkeit eines Unterschieds zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer Variablen

Variable		1-Jahres- überlebens- rate (%)	3-Jahres- überlebens- rate (%)	5-Jahres- überlebens- rate (%)	p-Wert
Dauer der Beatmung	< 18 Tage	45,3	31,0	27,8	0,001
	18-31 Tage	40,3	33,1	23,1	
	> 31 Tage	22,6	15,8	13,9	
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit	< 7 Tage	50,2	32,8	29,3	0,000
	7-18 Tage	41,4	32,3	24,5	
	19-32 Tage	28,1	24,1	20,2	
	> 32 Tage	11,8	7,5	5,2	
Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	ja	24,0	20,0	16,1	0,014
	nein	37,7	26,1	22,0	
Dauer der Nierenersatztherapie	< 6 Tage	37,0	25,9	21,6	0,014
	7-38 Tage	23,9	20,9	17,4	
	> 38 Tage	15,6	12,5	9,4	
Anzahl transfundierter EK	≤ 36 EK	36,3	26,4	21,8	0,015
	> 36 EK	13,6	10,2	8,5	
Anzahl operativer Revisionen	≤ 7 Rev.	34,6	25,1	20,8	0,005
	> 7 Rev.	4,8	0,0	0,0	

Für die Variablen Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung, Notwendigkeit einer Katecholamintherapie und Transfusionspflichtigkeit wurden keine Überlebensraten berechnet, da der Anteil der Patienten mit der jeweiligen Therapie bei annähernd 100% lag.

Tabelle 24:

1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von den Verlaufsvariablen, Signifikanzniveau p für die Wahrscheinlichkeit eines Unterschieds zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer Variablen

Variable		1-Jahres- überlebens- -rate (%)	3-Jahres- überlebens- -rate (%)	5-Jahres- überlebens- -rate (%)	p-Wert
Schlechtester Apache-II-Score des Aufenthalts	< 20 Pkte	66,0	45,9	38,3	0,000
	20-24 Pkte	56,5	39,7	34,2	
	25-29 Pkte	40,2	30,9	24,1	
	≥ 30 Pkte	17,4	12,3	10,7	
Maximale Anzahl versagender Organe	1-2 Organe	51,4	29,8	27,1	0,000
	3-4 Organe	43,1	31,3	25,8	
	5-6 Organe	21,7	17,2	13,6	

In den Abbildungen 36 bis 49 sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven für diejenigen Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben zeigten, dargestellt.

Abbildung 36:
Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter, $p=0,000$

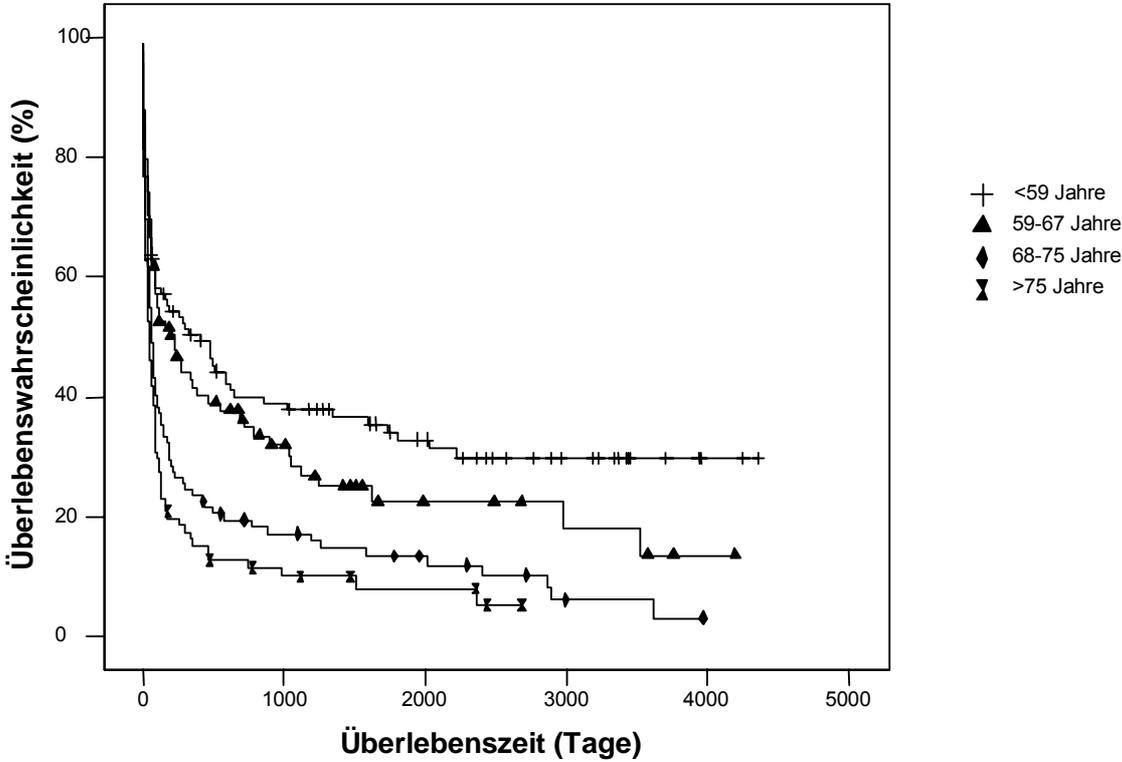


Abbildung 37:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von einer Wiederaufnahme des Patienten, $p=0,006$

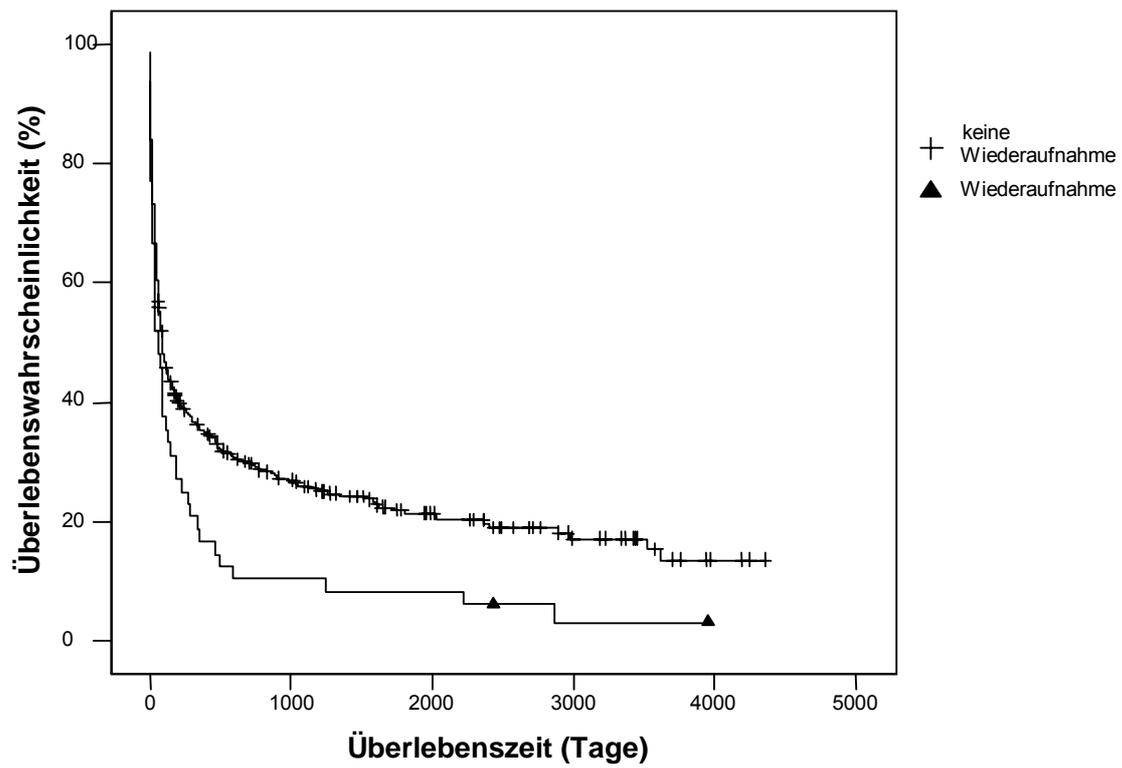


Abbildung 38:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der chirurgischen Fachrichtung, $p=0,001$

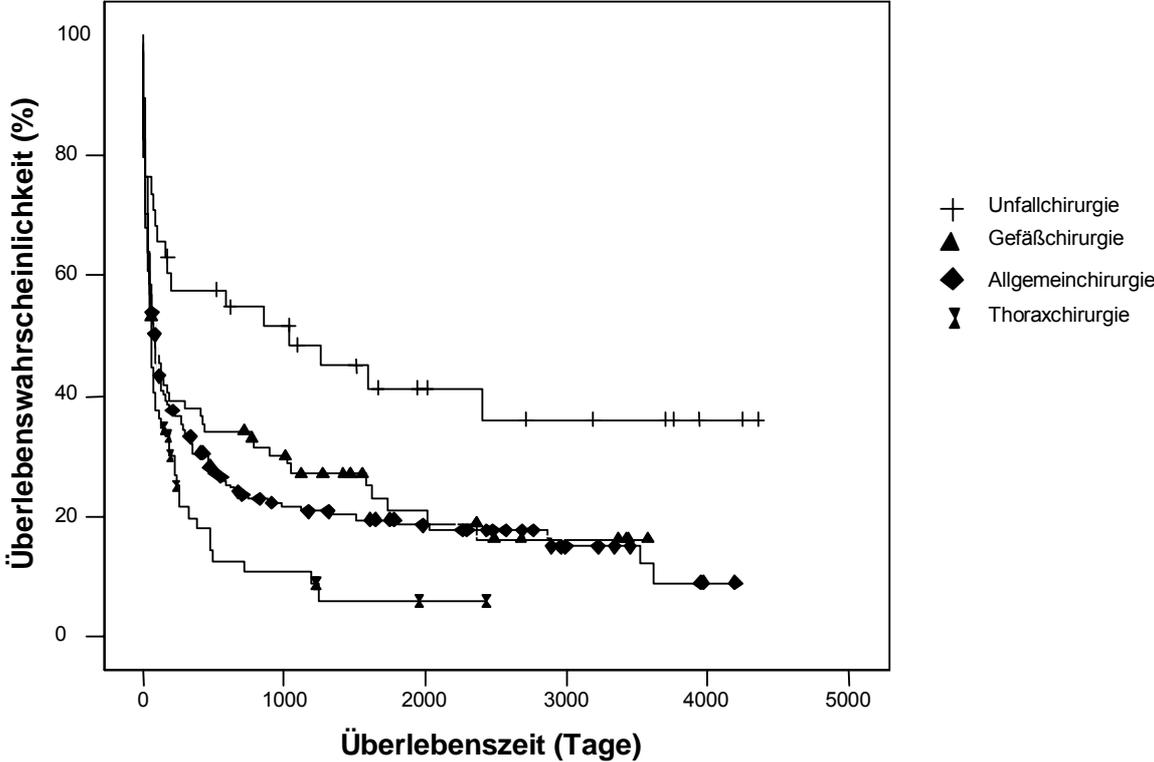


Abbildung 39:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Apache-II-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme, $p=0,009$

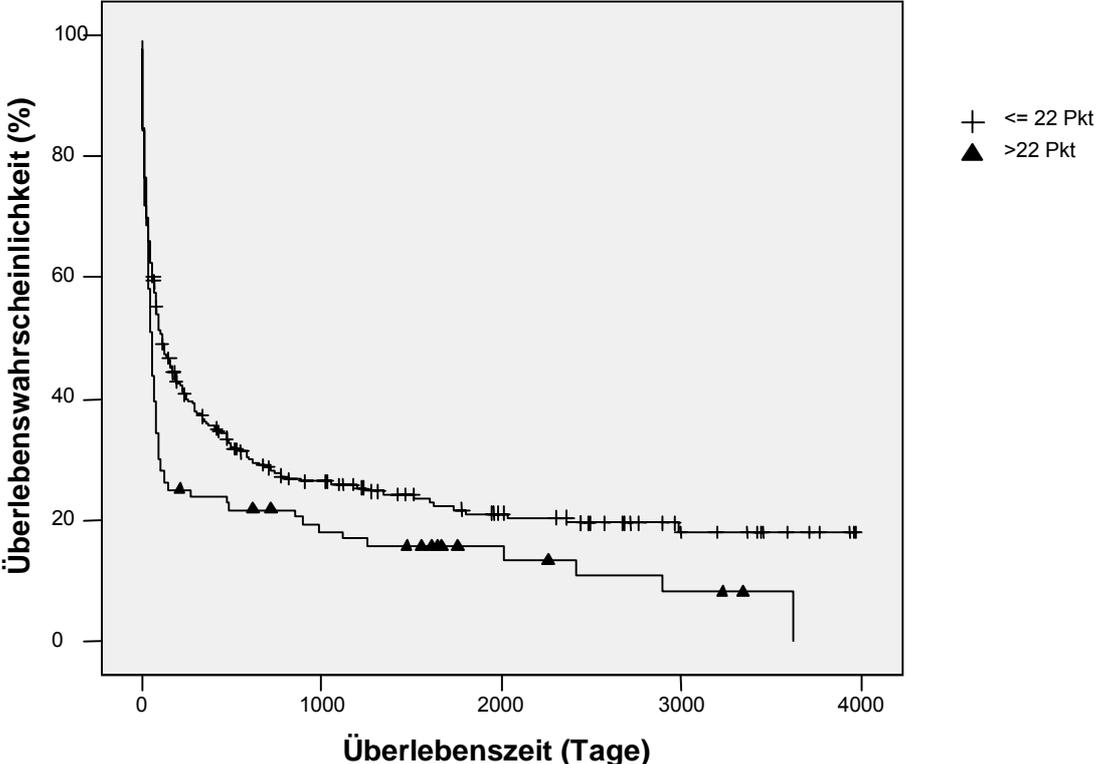


Abbildung 40:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Peritonitis, $p=0,000$

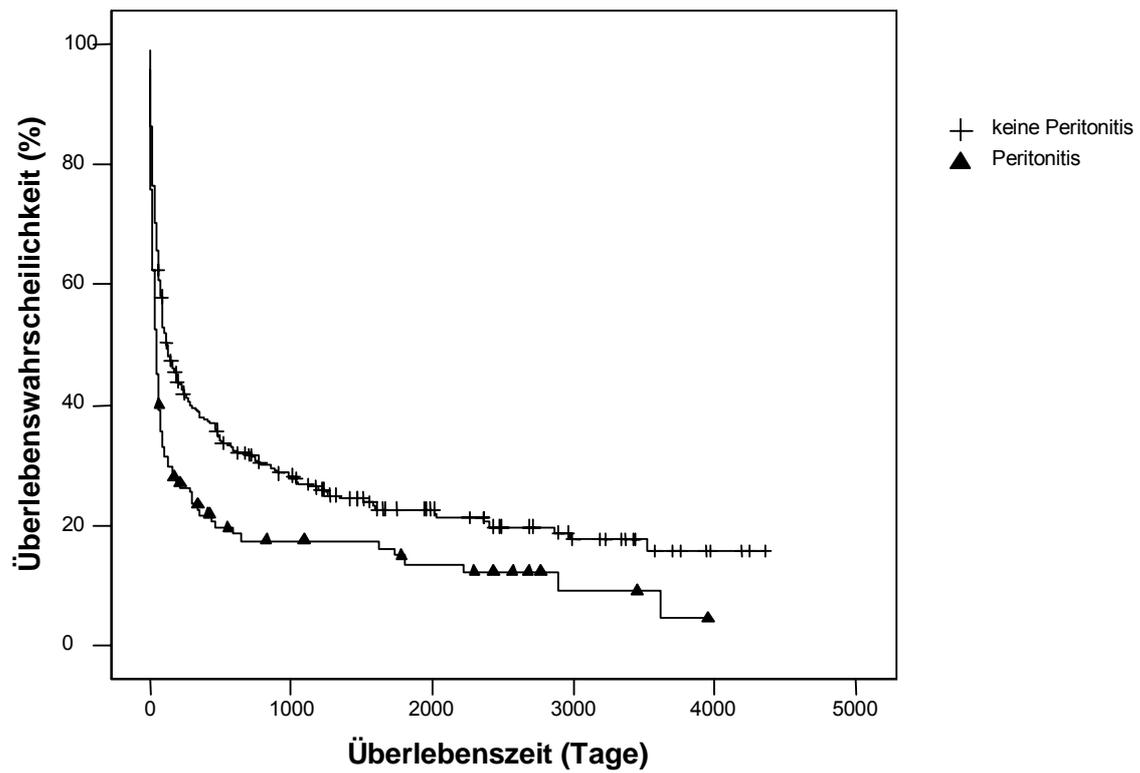


Abbildung 41:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer schweren Sepsis, $p=0,011$

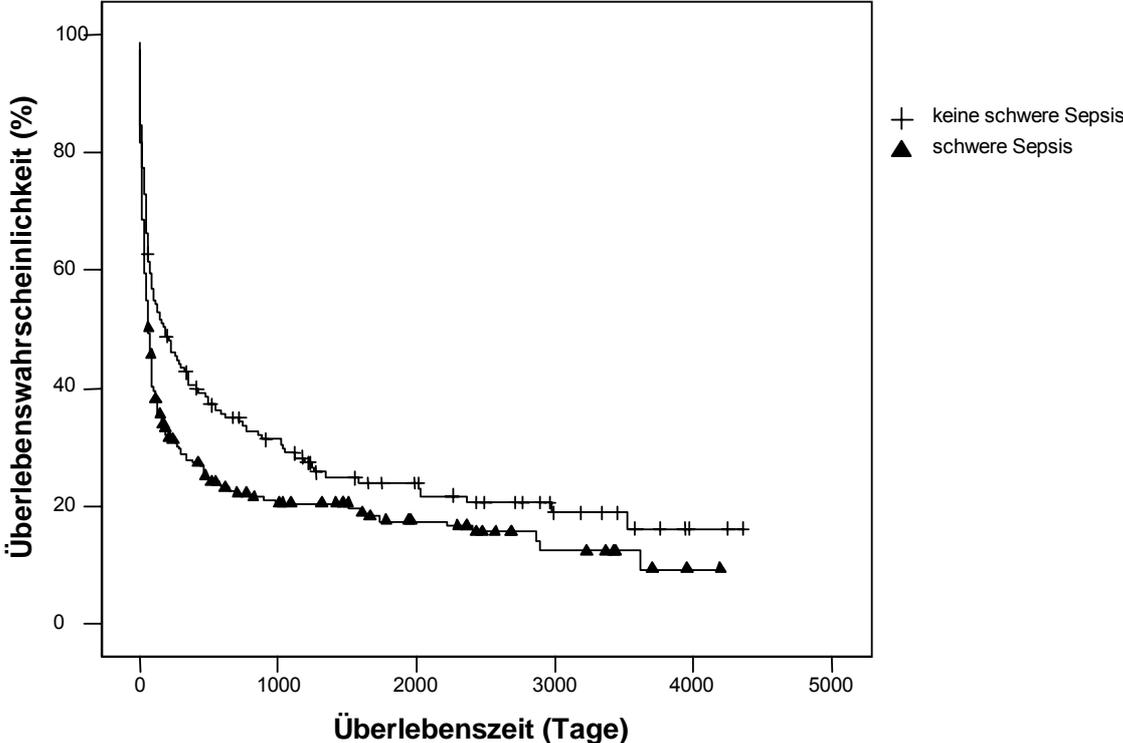


Abbildung 42:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Tumorerkrankung, $p=0,000$

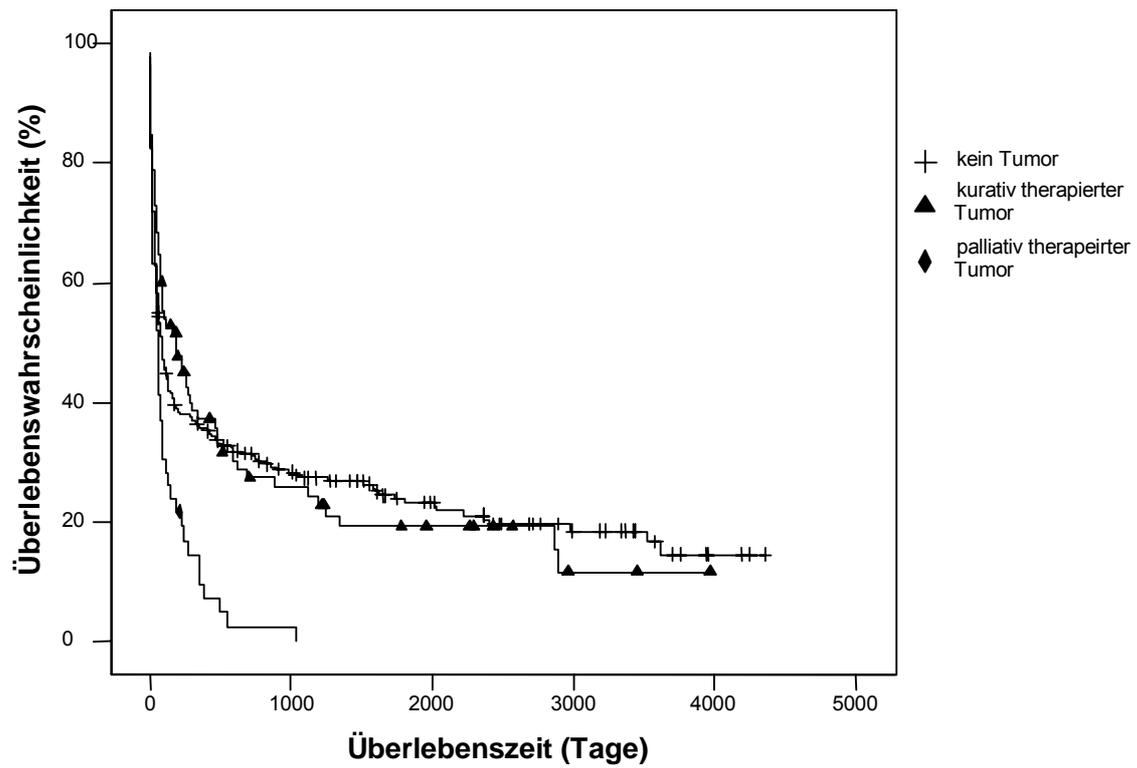


Abbildung 43:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer, $p=0,001$

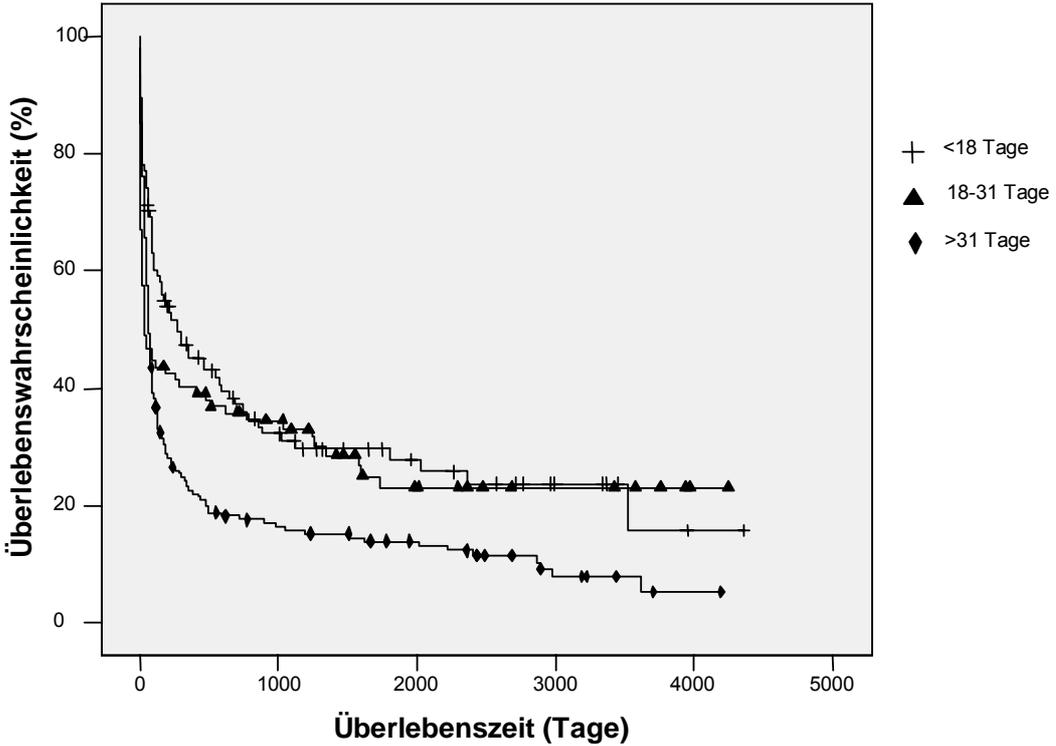


Abbildung 44:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholaminpflichtigkeit, $p=0,000$

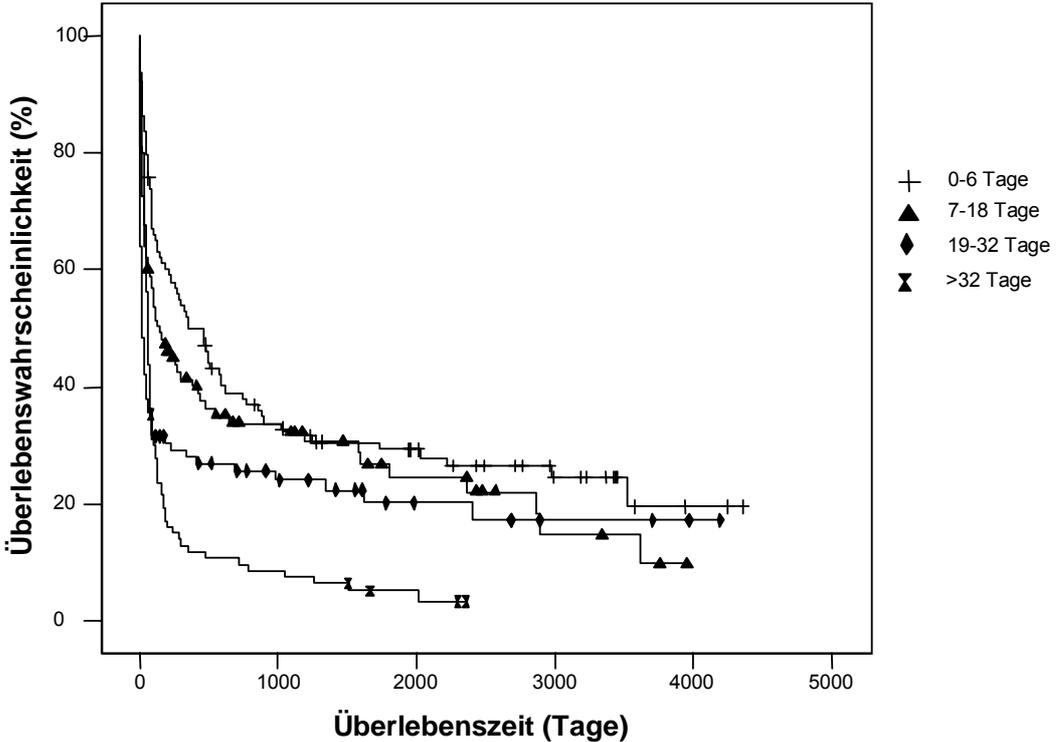


Abbildung 45:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, $p=0,014$

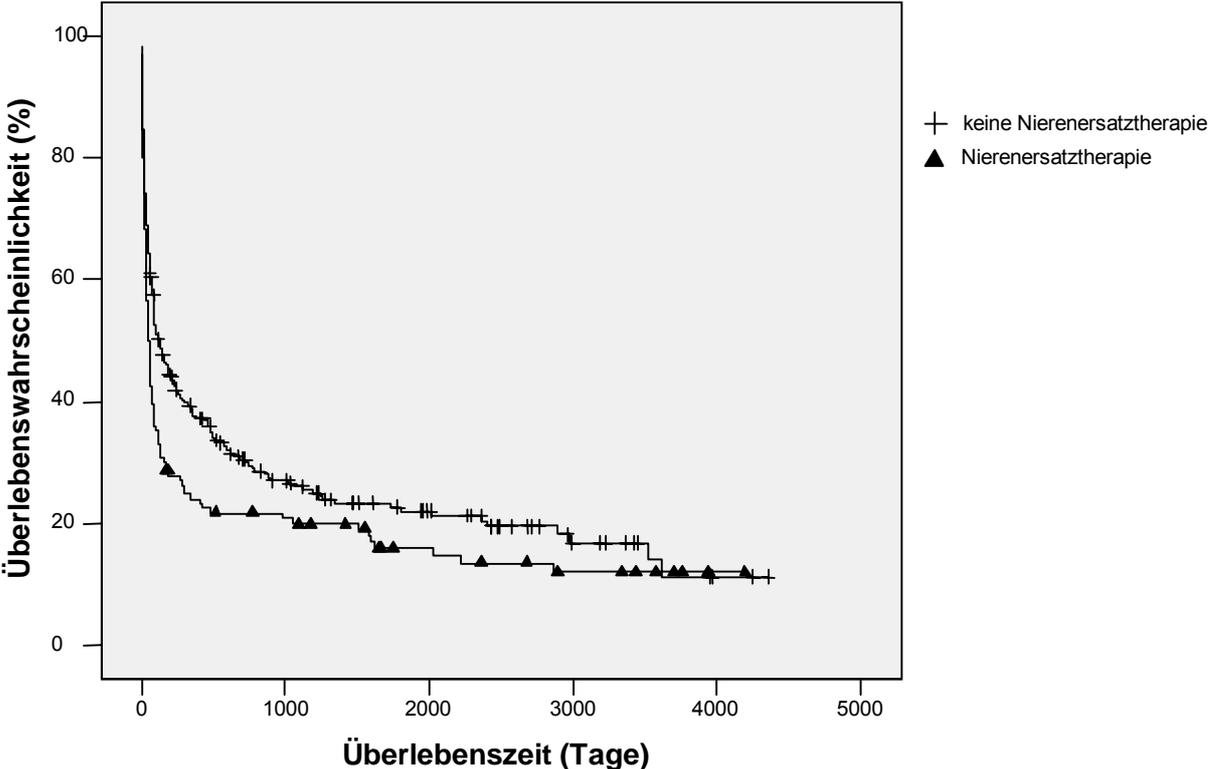


Abbildung 46:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Dauer einer Nierenersatztherapie, $p=0,014$

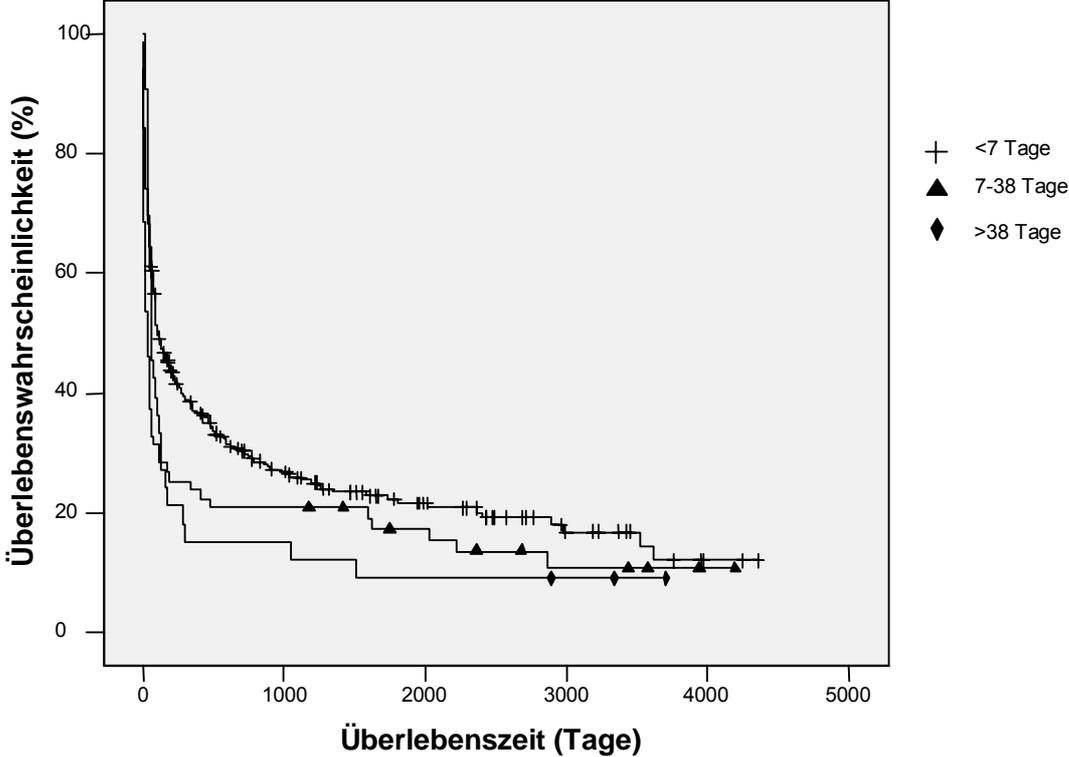


Abbildung 47:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl transfundierter EK, $p=0,015$

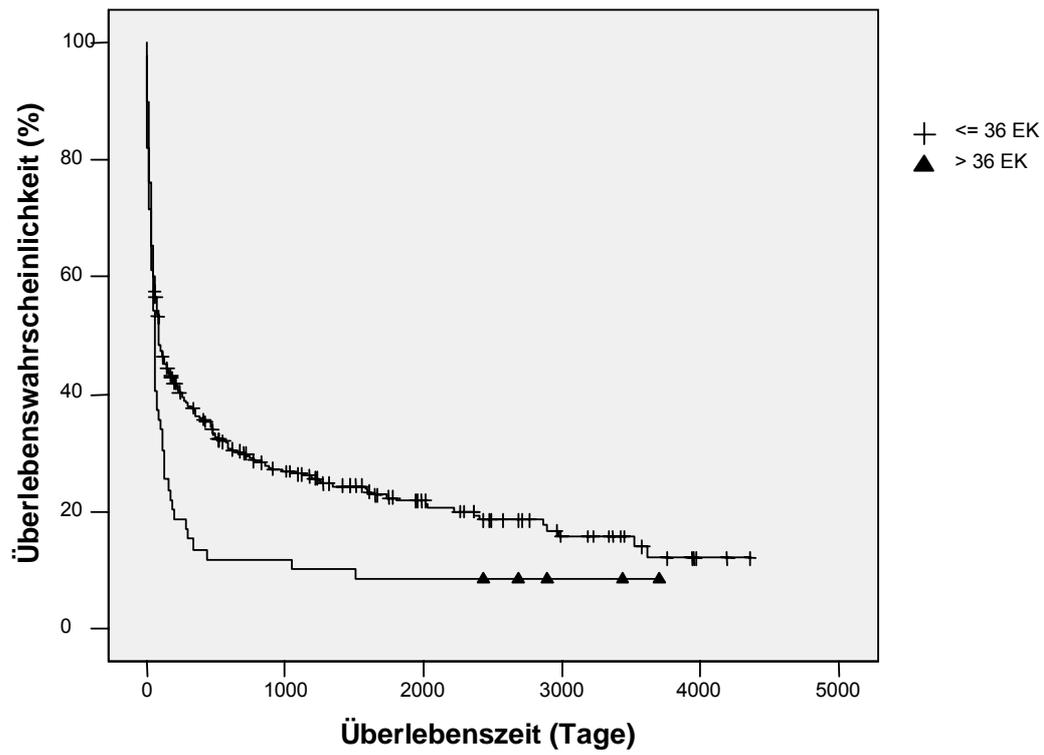


Abbildung 48:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl der chirurgischen Revisionen, $p=0,005$

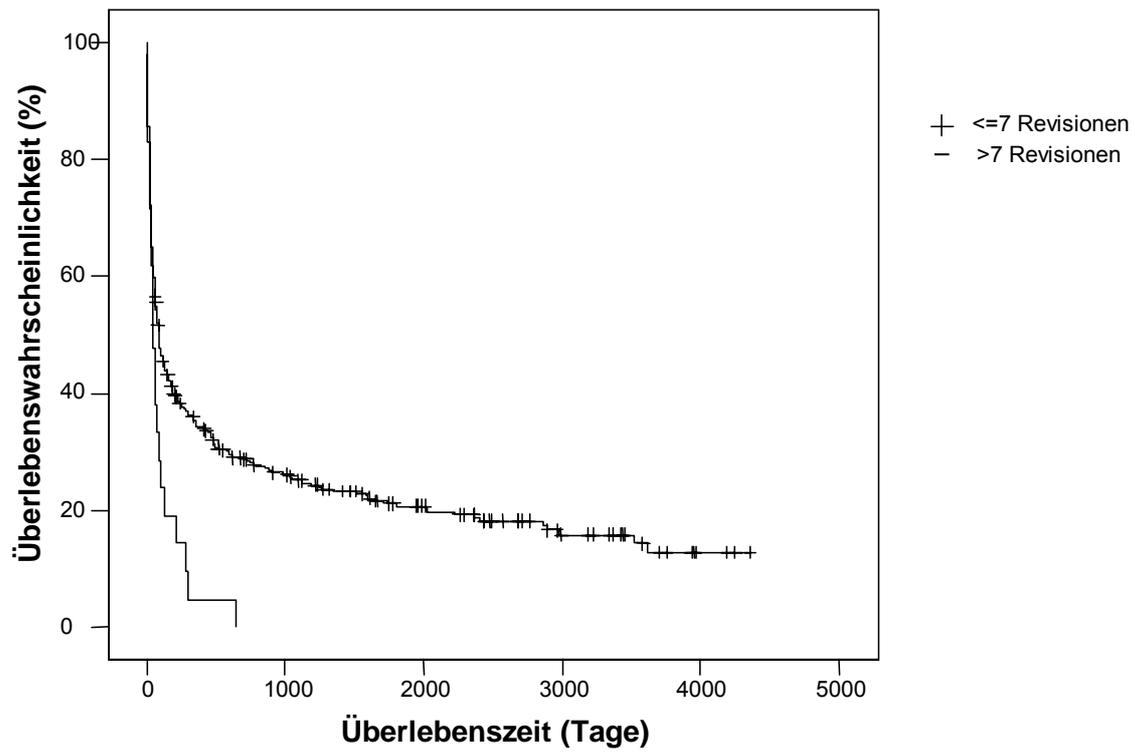


Abbildung 49:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom schlechtesten Apache-II-Score während des Aufenthalts, $p=0,000$

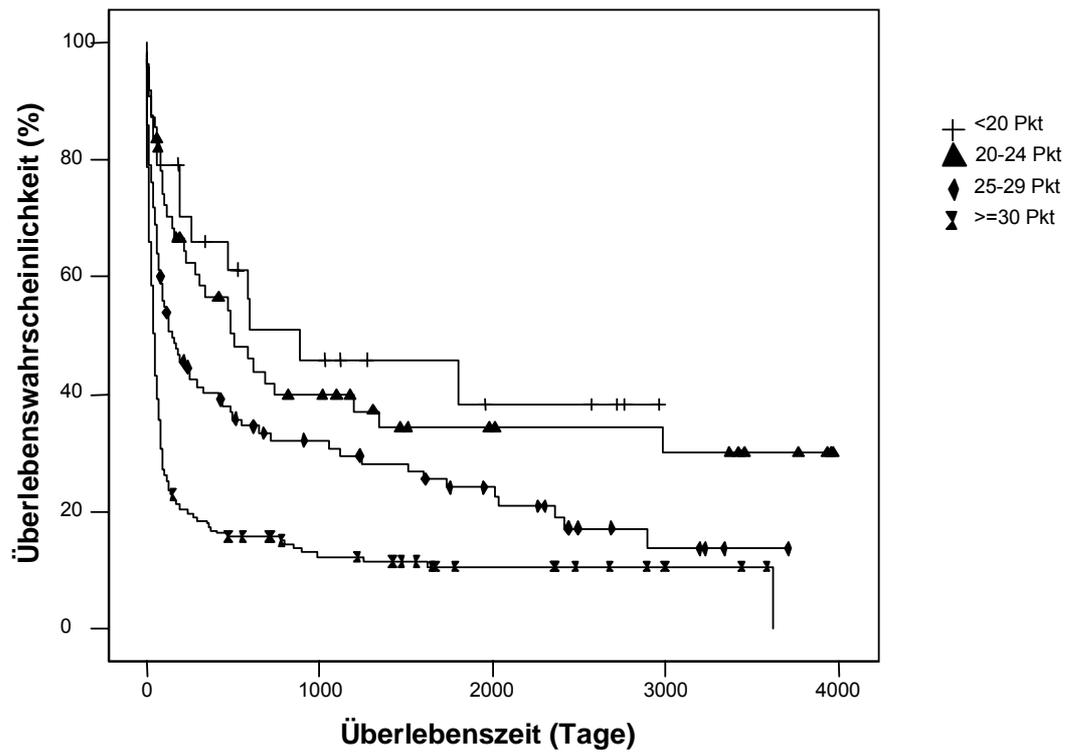
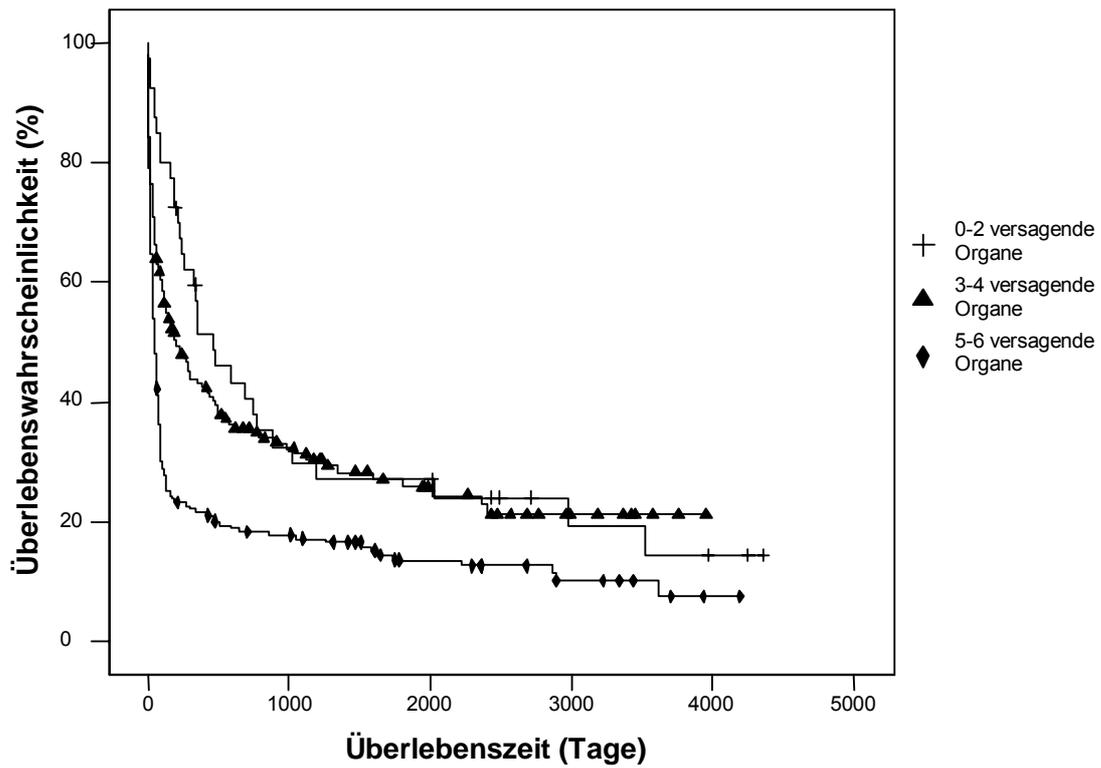


Abbildung 50:

Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der maximalen Anzahl versagender Organe, $p=0,000$



4.3.4.2 COX-Regressions Überlebenszeitanalyse

Mit Hilfe eines COX-Regressions-Modells wurde der Hazard Quotient als Maß für die Stärke eines Zusammenhangs und der p-Wert zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für den Zusammenhang einer Variablen mit dem Langzeitüberleben bestimmt.

Variablen, bei denen sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit zeigte, waren Alter, Wiederaufnahme, chirurgische Fachrichtung, Tumorerkrankung, Vorliegen einer Peritonitis oder Sepsis, Dauer der Beatmung, der Nierenersatztherapie und der Katecholaminpflichtigkeit, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, Anzahl chirurgischer Revisionen, schlechtester Apache-II-Score und maximale Anzahl der versagenden Organe während des Aufenthaltes (Tab. 25-27).

Tabelle 25:

Ergebnisse der univariaten COX-Analyse für die demographischen Variablen und den Status bei Aufnahme

Variable	Hazard Quotient	95% K.I.	p-Wert
Alter (pro Lebensjahr)	1,029	1,019-1,039	<0,0001
Geschlecht (männl.vs. weibl.)	0,872	0,682-1,116	0,2764
Notaufnahme	1,016	0,806-1,282	0,8914
Wiederaufnahme	1,549	1,132-2,120	0,0063
Aufnahme aus OP	0,856	0,678-1,080	0,1906
Chirurgische Fachrichtung			
- allgemeinchir. vs. übrige	1,077	0,862-1,346	0,5144
- thoraxchir. vs. übrige	1,512	1,139-2,006	0,0042
- gefäßschir. vs. übrige	0,925	0,701-1,220	0,5816
- unfallchir. vs. übrige	0,474	0,306-0,733	0,0008
Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme (pro Punkt)	1,014	0,997-1,032	0,1129
Pneumonie	1,211	0,947-1,549	0,1269

Peritonitis	1,536	1,211-1,948	0,0004
Sepsis	1,348	1,070-1,699	0,0113
Maligne Grunderkrankung			
- kein Tumor vs. Tumor	0,835	0,661-1,054	0,1296
- palliativ therapierter Tumor vs. übrige	1,879	1,363-2,591	0,0001
Aufnahmezeitpunkt (vor dem 1.3.1999 vs. nach dem 1.3.1999)	0,871	0,694-1,094	0,235

Tabelle 26:

Ergebnisse der univariaten COX-Analyse für die Therapievariablen

Variable	Hazard Quotient	95% K.I.	p-Wert
Dauer der Beatmung (pro Gruppe)	1,273	1,111-1,460	0,0013
Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (pro Tag)	1,005	1,002-1,008	0,0008
Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	1,335	1,059-1,682	0,0145
Dauer der Nierenersatztherapie (pro Gruppe)	1,224	1,036-1,446	0,0017
Anzahl transfundierter EK (pro Gruppe)	1,436	0,069-1,930	0,0164
Anzahl operativer Revisionen (pro Gruppe)	1,873	1,197-2,931	0,0064

Tabelle 27:

Ergebnisse der univariaten COX-Analyse für die Verlaufsvariablen

Variable	Hazard Quotient	95% K.I.	p-Wert
Schlechtester Apache-II-Score (pro Punkt)	1,043	1,031-1,054	<0,0001
Maximale Anzahl versagender Organe (pro Organ)	1,282	1,177-1,397	<0,0001

Für die Kovariaten-adjustierte Analyse zur Identifizierung der unabhängigen Risikofaktoren für die Langzeitletalität wurden alle Variablen in ein COX-Modell aufgenommen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert < 0,2 hatten. Aus den Regressionskoeffizienten wurden adjustierte Hazard Quotienten als Maß für die Stärke eines unabhängigen Einflusses berechnet.

Als unabhängige Risikofaktoren für das Langzeitüberleben der Patienten konnten hohes Alter, thoraxchirurgische Grunderkrankung, Peritonitis, palliativ therapierte Tumorerkrankung, hoher Apache-II-Score und hohe Anzahl versagender Organe während des Aufenthalts identifiziert werden (Tab. 28). Zwischen den beiden Behandlungszeiträumen (vor vs. nach dem 1.3.1999) zeigte sich auch nach Kovariaten-Adjustierung kein signifikanter Unterschied ($p=0,130$).

Tabelle 28:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des unabhängigen Einflusses der Variablen auf das Langzeitüberleben (Hazard Quotient, 95%-Konfidenzintervall und p-Wert)

Variable	Hazard Quotient	95% K.I.	p-Wert
Alter (pro Lebensjahr)	1,030	1,019 - 1,041	<0,0001
aus der Thoraxchirurgie	1,913	1,368 - 2,675	<0,001
Peritonitis	1,477	1,099 - 1,983	0,010
palliativ therapierte Tumor-Erkrankung	1,604	1,118 - 2,303	0,010
Schlechtester Apache-II-Score (pro Punkt)	1,036	1,018 - 1,055	<0,0001
Maximale Anzahl versagender Organe (pro Organ)	1,228	1,112 - 1,357	<0,0001

5. Diskussion

5.1 Demographische und klinische Parameter im Gesamtkollektiv: Veränderungen während des Beobachtungszeitraums

Neue, hochentwickelte medizinische Technologien, die mehr Interventionen bei Hochrisikopatienten zulassen, und die zunehmend älter werdende Bevölkerung führen zu einem kränkeren und älteren Patientengut auch auf den Intensivstationen. Diese allgemein zu beobachtende Entwicklung zeigt sich in gleicher Weise auf der Chirurgischen Intensivstation im Klinikum Großhadern. Die Patienten sind heute im Durchschnitt bei Aufnahme vier Jahre älter und in einem schlechteren Gesundheitszustand als zu Beginn der Datenerfassung im Jahr 1993 (Tab.5).

Diese Entwicklung zeigte sich u.a. darin, dass der Anteil der Fälle, die direkt aus dem OP auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten, im Beobachtungszeitraum gestiegen ist. Eingriffe, nach denen die Patienten früher postoperativ auf Normalstation ausreichend überwacht und therapiert werden konnten, führen heute auf Grund des schlechteren Risikoprofils häufiger zur direkten Verlegung auf die Intensivstation. Ein weiteres Indiz für diese Entwicklung ist der steigende Anteil palliativ therapierter Tumorpatienten im Untersuchungszeitraum, wie er in der Untergruppe der Langzeitintensivpatienten zu beobachten ist (Tab.15). Der über die Jahre praktisch gleichgebliebene Apache-II-Score am Aufnahmetag weist auf einen konstanten Schweregrad der Organfunktionsstörungen hin, die somit nicht als Grund für die zunehmend häufigere postoperative Intensivbetreuung in Frage kommen.

Parallel zur Zunahme der unmittelbar postoperativen Intensivüberwachung beobachteten wir einen Rückgang des Anteils notfallmäßig aufgenommener Fälle. Der Grund hierfür ist vermutlich die Ausweitung intensivmedizinischer Kapazitäten im Klinikum Großhadern und im Einzugsgebiet, die es heute erlaubt, Notfallpatienten auf wesentlich mehr Intensivbetten zu verteilen.

Die beobachtete Abnahme des Anteils intensivpflichtiger gefäßchirurgischer Fälle lässt sich mit dem vermehrten Einsatz nicht-invasiver (interventioneller) und damit schonenderer Operationsverfahren in der Gefäßchirurgie erklären (z.B. Aorten-

Stenteinlage statt offenem Aortenersatz). Die dadurch freiwerdenden Kapazitäten führten vermutlich zu der beobachteten Verschiebung in der Zusammensetzung des Patientenguts mit einem relativen Anstieg allgemeinchirurgischer Fälle.

Der im Beobachtungszeitraum gleichbleibend hohe Anteil an Fällen mit schwerer Sepsis in unserer Studie (Tab.5) steht im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Studien, die für diese Diagnose in den letzten Jahren einen Anstieg verzeichneten. So haben Annane et al. bei mehr als 100.000 Intensivpatienten in Frankreich zwischen 1993 und 2000 einen Anstieg in der Häufigkeit des septischen Schocks von 7,0% auf 9,7% beobachtet (1). Auch Martin et al. haben in den Vereinigten Staaten zwischen 1979 und 2000 bei 750 Mio. Krankenhausaufnahmen einen jährlichen Anstieg der Sepsis-Inzidenz von 8,7% festgestellt (2). Eine Erklärung für den Widerspruch zu unseren Ergebnisse bietet wahrscheinlich die Tatsache, dass in den genannten Studien ein Großteil der Patienten nicht an chirurgischen, sondern an rein internistischen Erkrankungen litt (bei Annane 78%). Somit scheint die allgemeine epidemiologische Entwicklung der Sepsis nicht auf ein überwiegend chirurgisches Patientenkollektiv übertragbar zu sein.

Der sinkende maximale Apache-II-Score und die ebenfalls sinkende maximale Anzahl versagender Organsysteme während des Intensivaufenthalts (Tab.7) bzw. die deutlich gesunkene Letalität (von 18% auf 10%) in einem insgesamt älter und kränker werdenden Kollektiv können als Folge von Therapieverbesserungen im Beobachtungszeitraum interpretiert werden.

Die notwendige statistische Absicherung dieser Aussage wurde an einer Untergruppe von Fällen mit höherer Letalität vorgenommen. Es ist bekannt, dass der Einfluss therapeutischer Modifikationen auf die Letalität um so eher erkannt werden kann, je größer die Letalität in der Kontrollgruppe (oder –kohorte) ist. Ausgewertet wurden dazu in unserer Untersuchung Fälle mit einer Liegedauer von mehr als vier Tagen. Durch diese Selektion wurden sowohl reine Überwachungspatienten, als auch Patienten mit einem rasch letalen Verlauf aus der Analyse ausgeschlossen. Beide Gruppen profitieren höchstwahrscheinlich nicht von der Einführung neuer adjuvanter Therapien im Intensivbereich (14).

5.2 Voraussetzungen für multivariate Analysen zur Prognosebeurteilung von Intensivpatienten

Multivariate Analysen zur Prognosebeurteilung im Rahmen retrospektiver Beobachtungsstudien können in ihrer Aussage dadurch eingeschränkt werden, dass unbekannte Einflussfaktoren nicht erfasst werden. Im Intensivbereich handelt es sich dabei insbesondere um Veränderungen der Patientenzusammensetzung oder der Struktur, des Managements und der Organisation der Intensivstation während des Untersuchungszeitraums. Eine zentrale Rolle scheint dabei das originäre Fachgebiet zu spielen.

So konnten Metnitz et al. bei der Analyse der Unterschiede zwischen erwarteter und eingetretener Letalität zeigen, dass internistische Patienten eine schlechtere Prognose als chirurgische Patienten aufweisen (45). In der großen, europaweiten SOAP-Studie konnte die Herkunft eines Patienten aus der Fachrichtung Innere Medizin als einer der wichtigen Prognosefaktoren für die Letalität bei Sepsis identifiziert werden (46). Auch Hughes et al. fanden in einer Studie bezüglich der Prognose von Langzeitintensivpatienten heraus, dass in der Gruppe der Patienten mit weniger als 30 Tagen Intensivaufenthalt chirurgische Patienten eine deutlich bessere Überlebenschance als nicht-chirurgische Patienten hatten (47).

Internistische Intensivpatienten unterscheiden sich von chirurgischen aber nicht nur bezüglich ihrer Prognose, sondern auch hinsichtlich ihrer Prognosefaktoren und in ihrem Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen. Beim Vergleich von beatmeten internistischen, chirurgischen und herzchirurgischen Intensivpatienten identifizierte Kollef in den drei Kollektiven völlig unterschiedliche, unabhängige Prognosefaktoren für die Letalität auf der Intensivstation (48). Van den Berghe et al. fanden heraus, dass durch die konsequente Einstellung des Blutzuckers auf Werte im Normbereich bei chirurgischen Intensivpatienten eine Reduzierung von Morbidität und Letalität erzielt werden kann, während bei internistischen Intensivpatienten nur die Morbidität abnimmt (14,49).

Aufgrund dieser prognostischen und therapeutischen Unterschiede haben wir in unserer Studie alle Patienten ohne chirurgische Erkrankung bzw. Therapie von der Letalitäts-Analyse ausgeschlossen.

Neben der Aufnahmediagnose spielen die spezifischen Strukturen und Prozesse auf einer Intensivstation eine Schlüsselrolle für die Prognose des Intensivpatienten. Mehr als 20 Variablen wie z.B. Schichtdauer der Ärzte, deren Ausbildungsstand oder das Zahlenverhältnis von Pflegepersonal zu Patient wurden in der Vergangenheit als unabhängige Determinanten der Patientenprognose identifiziert (50). Da während der 12-jährigen Beobachtungsperiode - abgesehen von technischen Details verschiedener Therapieformen - Strukturen und Prozesse auf unserer chirurgischen Intensivstation nahezu unverändert blieben, können wir einen Effekt durch solche potentiell verzerrenden Einflüsse in unserer Studie weitgehend ausschließen.

Außerdem können wir eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine variable Qualität der Intensivversorgung ausschließen, da unsere Studie monozentrisch durchgeführt wurde. Multizentrische Untersuchungen leiden oft daran, dass zwischen den verschiedenen Zentren signifikante Unterschiede z.B. hinsichtlich der Überlebenschancen, der Länge des Krankenhausaufenthalts, der Häufigkeit von Komplikationen und der Dokumentation bestehen, obwohl ein vergleichbares Patientengut behandelt wird. Derartige interinstitutionelle Variationen konnten z.B. von Trooskin et al. in einer Untersuchung an Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma gezeigt werden (51).

Eine weitere, nicht unerhebliche Verzerrung bei der Analyse der Patientenletalität ist durch die individuelle Einstellung der behandelnden Ärzte bezüglich der Fortführung oder Einstellung lebenserhaltender Maßnahmen nach einer gewissen Zeit der Intensivtherapie möglich. Eine Untersuchung von Kelly et al. ergab, dass diese individuelle Einstellung u.a. von der Fachrichtung der behandelnden Mediziner und von deren Berufserfahrung abhängt (52). Da es hierbei kaum objektive Kriterien gibt, kann eine weitgehende Kontinuität bezüglich Therapieabbruch oder -fortführung nur dann garantiert werden, wenn während der gesamten Beobachtungsperiode dieselben leitenden Intensivmediziner die Verantwortung tragen. Auch dieses Kriterium wurde in unserer Studie erfüllt.

5.3 Neue therapeutische Maßnahmen in der Intensivmedizin und deren Auswirkung auf die Akutletalität

Die Beantwortung der Frage nach den Auswirkungen neuer therapeutischer Maßnahmen in der Intensivmedizin auf die Akutletalität erfolgte im Kollektiv der Fälle mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 4 Tagen, welches eine besonders hohe Letalität aufweist. Auf unserer Station wurden ab 1999 nach und nach eine Reihe neuer therapeutischer Verfahren eingeführt, die zuvor in selektionierten Kollektiven und kontrollierten Studien Morbidität und Letalität von Intensivpatienten signifikant reduziert hatten. Die Ergebnisse unserer Multivarianz-Analysen lassen vermuten, dass dadurch tatsächlich auch die Letalität eines unselektionierten chirurgischen Kollektives auf der Intensivstation relevant gesenkt werden kann. So war die Behandlung nach 2002 im Kollektiv der Fälle mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 4 Tagen ein unabhängiger Faktor für eine bessere Akutprognose, wohingegen höheres Alter, ein hoher Apache-II-Score während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme, ein hoher maximaler Apache-II-Score während des Aufenthalts, eine hohe Anzahl versagender Organsysteme und das Vorliegen einer Peritonitis mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert waren. Das Geschlecht und die zu Grunde liegende Diagnose beeinflussten die Letalität dagegen nicht.

In unserer Studie wurde in einer heterogenen Gruppe von mehr als 1800 Fällen (Aufenthaltsdauer auf der chirurgischen Intensivstation >4 Tage) der Einfluss von mehr als 25 potentiell mit der Sterblichkeit in Verbindung stehenden Variablen untersucht. Sie ist damit die bisher größte Studie dieser Art in einer rein chirurgischen Kohorte.

Im Gegensatz zu den ersten 6 Jahren der Studienperiode änderte sich das therapeutische Management der chirurgischen Intensivpatienten durch die schrittweise Einführung verschiedener neuer, evidenz-basierter therapeutischer Maßnahmen in der zweiten Hälfte der Studienperiode signifikant. Parallel dazu sank die Letalität auf unserer Intensivstation, die zwischen 1993 und 2001 nur leicht abgenommen hatte, nach 2002 deutlich von 32% auf 19%, was einer Verringerung des relativen Letalitätsrisikos um etwa 40% entspricht.

Das Ausmaß, in dem das relative Sterblichkeitsrisiko im Rahmen verschiedener neuerer kontrollierter Studien zur adjuvanten Intensivtherapie gesenkt werden konnte, entspricht in etwa der Verringerung, die in unserer Studie beobachtet wurde. So zeigte sich, dass die Letalität auf der Intensivstation um folgende Prozentsätze reduziert werden konnte: durch die Verabreichung leukozytenreduzierter Blutkonserven um 10% (16), durch den Steroidersatz bei septischem Schock um 17% (11), durch die Beatmung mit niedrigeren Atemzugvolumina bei der Therapie des akuten Lungenversagens um 22% (12), durch die frühzeitige zielorientierte Therapie bei der Behandlung des septischen Schocks um 34% (10), durch die konsequente Einstellung des Blutzuckers auf Werte im Normbereich um 50% (14) und durch nicht-invasive Beatmung mit kontinuierlichem positivem Beatmungsdruck zur Therapie des Lungenversagens bei der Exazerbation einer COPD um 52% (53).

Dass der Einsatz neuer therapeutischer Maßnahmen auch die Morbidität beeinflusste, zeigt sich deutlich an den Veränderungen, die im Untersuchungszeitraum beim Schweregrad der Erkrankung registriert wurden. Trotz einer konstanten Erkrankungsschwere bei Aufnahme, sank das maximale Ausmaß der physiologischen Störungen (maximaler Apache-II-Score) während des Intensiv-Aufenthalts in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums signifikant. Gleichzeitig waren invasive Beatmung und mechanische Nierenersatztherapien deutlich seltener erforderlich, wobei Letzteres auf eine verbesserte Nierenfunktion hinweist, die durch strikte Blutzuckerkorrektur (14) sowie die Anwendung nicht nierentoxischer Antimykotika erzielt wurde (17).

Der im Verlauf gesunkene Anteil invasiv beatmeter Fälle lässt sich allerdings nicht nur durch eine Verbesserung der Organfunktion erklären, sondern auch durch den zunehmenden Einsatz nicht-invasiver Beatmungsverfahren bei bestimmten Patientenuntergruppen. Hinsichtlich der Variable Beatmungsdauer fand sich in den letzten drei Jahren des Beobachtungszeitraums eine relevante Verkürzung der durchschnittlichen Beatmungszeit. Diese Beobachtung kann mit den Ergebnissen von kontrollierten Studien verglichen werden, die ebenfalls eine Verringerung der Beatmungsdauer beschreiben, nämlich im Rahmen der frühzeitigen, zielgerichteten Therapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock (10), bei der Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina zur Therapie des akuten Lungenversagens (12), bei der

Einstellung des Blutzuckers auf Normalwerte (14) und bei der täglichen Unterbrechung einer Langzeitsedierung (13).

Im Gegensatz zur rückläufigen Notwendigkeit der künstlichen Beatmung und der mechanischen Nierenersatztherapie, wurden in unserem Kollektiv im Beobachtungszeitraum zunehmend mehr Fälle mit Katecholaminen therapiert. Diese Entwicklung mag einerseits eine Zunahme der Inzidenz des Kreislaufversagens widerspiegeln, wahrscheinlicher ist jedoch eine auf den Ergebnissen der Rivers Studie basierende, aggressivere Katecholamintherapie (10).

Unsere Studie erlaubt keine Antwort auf die Frage, welche der spezifischen therapeutischen Maßnahmen in welchem Umfang für die Verbesserung von Morbidität und Letalität verantwortlich waren. Wahrscheinlich ist aber, dass nicht eine einzelne therapeutische Maßnahme, sondern die Kombination einer Vielzahl verschiedener Strategien für die verbesserte Akutprognose in den letzten Jahren der Studie verantwortlich war. So waren die Variablen, die das Ausmaß der physiologischen Störung (maximaler Apache-II-Score) und das Ausmaß des Organversagens während des Intensiv-Aufenthaltes beschreiben, hoch signifikant mit dem Versterben assoziiert.

Außerdem zeigte sich, dass sich die Auswirkungen der einzelnen neuen Therapiemaßnahmen auf die Letalität nicht addierten, da die relative Reduktion des Letalitätsrisikos in unserer Studie geringer war als die Summe der Einzeleffekte, die in den kontrollierten Studien beschrieben wurden. Somit ist entweder der letalitätssenkende Effekt einzelner Therapiemaßnahmen bei unselektionierten Patientenkollektiven geringer als bei den Patienten in kontrollierten Studien oder es besteht innerhalb der einzelnen Therapiemaßnahmen eine gewisse Überlappung hinsichtlich des Letalitätseffektes.

Die Gültigkeit unserer Ergebnisse kann durch einen Vergleich mit anderen Kohortenstudien bekräftigt werden. In der Vergangenheit haben sich zahlreiche Autoren mit der Prognose von Intensivpatienten beschäftigt, wobei in den meisten Fällen Patientenkollektive mit einer speziellen Erkrankung, wie z.B. ARDS, akute Exazerbation einer COPD oder schwere Sepsis, analysiert wurden. Außerdem kann

die akute Letalität in Kohortenstudien durch spezielle Selektionsprozesse beeinflusst sein. Sterblichkeitsraten schwanken so von weniger als 15%, wenn hauptsächlich postoperativ überwachte Patienten untersucht wurden, bis zu 50%, wenn nur Patienten mit einem besonders langen Intensivaufenthalt oder in einem sehr schlechtem Gesundheitszustand eingeschlossen wurden. Zudem berücksichtigen nur wenige Studien bei der Abschätzung des Einflusses bestimmter prognostischer Variablen auf die Letalität rigoros den Einfluss potentieller Störgrößen.

Da ungefähr 85% unserer Fälle künstlich beatmet wurden, kann unsere Kohortenstudie am ehesten mit Studien verglichen werden, deren Ziel es war, die Akutprognose von invasiv beatmeten Patienten zu analysieren. Die jüngsten multizentrischen Kohortenstudien, die entsprechende Patientenkollektive untersuchten, beobachteten eine Letalität auf der Intensivstation, die mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar ist. Bei Esteban et al. fand sich in einem heterogenen Kollektiv von über 5000 beatmeten Intensivpatienten eine Letalitätsrate von 30,7% (54). In einer europäischen Studie über die Epidemiologie und die Prognose bei akutem Lungenversagen von Brun-Buisson et al. betrug die Letalitätsrate je nach Länge des Intensivaufenthalts und Schwere des Lungenversagens 22,6% bis 32,7% (55).

Wie bei uns, zeigte die Multivarianzanalyse in diesen beiden Studien, dass hohes Alter, Häufigkeit und Ausmaß des Organversagens sowie Ausmaß der physiologischen Störungen die Hauptdeterminanten des Überlebens sind. Außerdem wird in beiden Studien, ebenfalls in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, die Bedeutung des Kreislaufversagens (wiedergespiegelt durch die Katecholaminpflichtigkeit bzw. den Serum-pH-Wert) für die Prognose des Patienten hervorgehoben. Auch in unserem Kollektiv zeigte sich, dass die Notwendigkeit einer Katecholamintherapie eine unabhängige Determinante der Akutletalität darstellt (Tab.14). Diese Ergebnisse stimmen auch mit denen zweier weiterer europäischer Untersuchung überein, die die Bedeutung des katecholaminpflichtigen Kreislaufversagens für die Prognose beatmeter Patienten betonen (56,57).

Die oben genannten multizentrischen Studien von Esteban und Brun-Buisson bestätigen die relativ geringe prognostische Relevanz der zugrunde liegenden

Diagnose (mit Ausnahme der Sepsis) und des Geschlechts. Dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Prognose von Intensivpatienten mit schwerer Organdysfunktion hat, wurde erst kürzlich bei 26.000 österreichischen und 24.300 finnischen Intensivpatienten nachgewiesen (58,59). Im Gegensatz zur Studie von Esteban konnten wir die Peritonitis, nicht aber die Sepsis als relevante unabhängige Prognosevariable identifizieren. Eine Erklärung hierfür könnte zum einen sein, dass die Peritonitis in Esteban`s Studie nicht als Variable aufgenommen worden war. Zum anderen könnte der hohe Anteil an Patienten in unserer Studie, bei denen eine Peritonitis die Ursache für eine Sepsis war, als Erklärung in Frage kommen.

Obwohl die positiven Auswirkungen der neuen Therapiekonzepte in klinischen Studien klar demonstriert werden konnten, ist es wichtig herauszufinden, ob und wie diese Erfolge in die tägliche Praxis umgesetzt werden können, da eine Einschränkung der Aussagekraft kontrollierter Studien durch die mögliche Selektion des Patientenkollektivs gegeben sein kann. Durch diese Selektion kann die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Effekt einer neuen Behandlungsmethode nachweisen zu können, höher sein als in einem unselektierten Patientenkollektiv. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die tägliche Praxis kann dadurch eingeschränkt sein. So wurden in einigen kontrollierten Studien nur Untergruppen aller teilnehmenden Patienten in die Auswertung miteingeschlossen, wie z.B. in der Studie von Brochard et al., die die Effizienz der nicht-invasiven Beatmung bei akuter Exazerbation einer COPD untersuchte, und in der nur von einem Drittel aller möglichen Patienten die Daten verwertet wurden (60). Auch macht der nicht-blinde Charakter vieler Studien ihre Resultate naturgemäß weniger aussagekräftig (9).

Die Ergebnisse unserer Kohortenstudie mit der beobachteten Abnahme der Akutletalität nach dem Jahr 2002 belegen deutlich einen positiven Effekt neuer therapeutischer Strategien in unserem Kollektiv und lassen sich dahingehend interpretieren, dass diese neuen therapeutischen Vorgehensweisen auch außerhalb kontrollierter Studien erfolgreich angewandt werden können und dabei vergleichbare Verbesserungen der Akutletalität möglich sind (10,11,14,16,53).

5.4 Akut- und Langzeitprognose bei chronisch kranken, chirurgischen Intensivpatienten

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Langzeitprognose bei Patienten mit mehr als 28-tägiger Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation mit einer 5-Jahresüberlebensrate von weniger als 20% als extrem schlecht anzusehen ist. Bereits drei Monate nach Einschluss in die Studie waren etwa 50% der Patienten verstorben. Die Langzeitprognose blieb dabei während der letzten 12 Jahre im wesentlichen unverändert (Abb.35). Auch für die Akutprognose (Letalität auf der Intensivstation) ließ sich in dieser besonders schwerkranken Patientensubgruppe für die letzten Jahre kein günstiger Effekt neuer intensivmedizinischer Therapien nachweisen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren sowie zu unseren Ergebnissen bei weniger schwer kranken Intensivpatienten (Liededauer >4 Tage), für die wir in den letzten 12 Jahren eine Verbesserung der Akutprognose beobachten konnten (10-17).

Unsere Studie bei chronisch kritisch kranken Patienten ist unseres Wissens nach die umfangreichste, die bei einer heterogenen Gruppe von chirurgischen Patienten mit einer prolongierter Intensivpflichtigkeit durchgeführt wurde. Wir haben dabei unter Berücksichtigung verzerrender Einflussgrößen den Effekt von mehr als 20 Variablen, die potentiell Einfluss auf die Letalität haben könnten, untersucht.

Nach unseren Ergebnissen waren für die Langzeitprognose hohes Alter, ein hoher Apache-II-Score während des Aufenthalts, eine hohe Anzahl versagender Organe und die zugrunde liegende Erkrankung (Peritonitis, Lungenerkrankung, palliativ behandelte Tumorerkrankung) unabhängige, mit dem Versterben assoziierte Risikofaktoren. Das Geschlecht oder bestimmte intensivmedizinische Therapien hatten dagegen keinen relevanten Einfluss auf die Sterblichkeit im Langzeitverlauf.

Für die Akutprognose dieser chronisch kranken Intensivpatienten fand sich ein ähnliches Muster an unabhängigen Prognosevariablen. Im Gegensatz zur Langzeitprognose spielten hierbei jedoch der onkologische Status und das Alter keine Rolle, wobei dieser Sachverhalt für den onkologischen Status bereits in früheren Studien beschrieben wurde (61,62). Die Langzeitprognose jedoch wird nach

unseren Ergebnissen maßgeblich durch ein Tumorleiden beeinflusst. So lebte in dem von uns untersuchten Kollektiv nach palliativer Tumorresektion nur ein Patient länger als eineinhalb Jahre.

Der fehlende unabhängige Einfluss des Alters auf die Akutprognose kann wohl am ehesten durch einen Selektionsprozess erklärt werden. Sowohl junge als auch ältere Patienten, deren schwere Erkrankung eine mindestens 28-tägige Intensivtherapie bedingt, müssen altersunabhängig einen besonders hohen Grad an physischer Kompensationsfähigkeit aufweisen, um diese kritische Situation über einen derart langen Zeitraum zu überleben. Diese anscheinend über alle Altersgruppen hinweg vergleichbaren körperlichen Grundvoraussetzungen lassen möglicherweise in dieser speziellen Situation den Alterseinfluss als solchen in den Hintergrund treten.

Um die unverändert schlechte Langzeitprognose chirurgischer Patienten mit langer Intensivpflichtigkeit zu erklären, können zwei Hypothesen aufgestellt werden:

1. Im Jahr 2004 wurden Empfehlungen für die Intensivtherapie (z.B. Einstellung des Blutzuckers auf Werte im Normbereich, Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina) veröffentlicht. Diese Empfehlungen beruhen, wie bereits im vorigen Kapitel ausgeführt, auf kontrollierten Studien, die sich mit der Behandlung akuter, lebensbedrohlicher Krisen bei Intensivpatienten befassten (28). Patienten, die die Anfangsphase einer Intensivtherapie überleben und intensivpflichtig bleiben (wie in unserem Kollektiv), könnten im weiteren Verlauf in eine zweite Phase der Gefährdung geraten, die durch die spezifischen Risiken eines langen Intensivaufenthalts bedingt ist. Dazu gehören z.B. durch Langzeitbeatmung verursachte Pneumonien, Katheter- oder Harnwegsinfekte, eingeschränkte Immunkompetenz oder das Multiorganversagen.

Maßnahmen, die speziell für die intensivmedizinische Akuttherapie entwickelt wurden, könnten in diesen sekundären Gefährdungsphasen eine deutlich verringerte Wirksamkeit aufweisen und letzten Endes im Langzeitverlauf trotz initialer Effizienz den Tod des Patienten nicht verhindern. Bashour et al. zeigten in einer Studie an herzchirurgischen Intensivpatienten, dass die Letalität auf der Intensivstation zunächst einen Höhepunkt während der ersten

10 Tage erreicht. Ein zweiter deutlicher Anstieg der Letalität konnte dann wieder nach etwa 70 Tagen Intensivtherapie beobachtet werden (63). Dabei ist dieser zweite Letalitätsgipfel möglicherweise therapeutisch erheblich schwieriger zu beeinflussen als der erste.

Wie schon in Kapitel 5.3 erläutert, lassen sich die Ergebnisse kontrollierter Studien bei unterschiedlichen Patientenpopulationen und im Rahmen der Routinebehandlung möglicherweise nicht immer reproduzieren. So kann eine Einschränkung der Aussagekraft kontrollierter Studien unter Umständen durch die Auswahl des Kollektivs bedingt sein. Selbst wenn bestimmte Interventionen nachweislich einen positiven Effekt beim untersuchten Patientenkollektiv haben, ist es möglich, dass andere Kollektive in anderen Konstellationen (wie z.B. chronisch kritisch kranke Patienten) deutlich weniger auf adjuvante Therapiemaßnahmen ansprechen (18).

2. Evidenz-basierte therapeutische Strategien sind vorrangig darauf ausgerichtet, die Akutletalität zu senken. Daher ist es möglich, dass neue Therapiekonzepte, die initial zwar zu einer Verbesserung des Akutüberlebens führen, keinen relevanten Einfluss auf die Langzeitprognose haben. So hat beispielsweise die Analyse des Effekts von aktiviertem Protein C gezeigt, dass behandelte Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv nach schwerer Sepsis zwar eine höhere Krankenhausüberlebensrate hatten, hinsichtlich des Langzeitüberlebens fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Die Überlebensraten nach 3 Monaten, nach 1 Jahr und 2 ½ Jahren waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar (64).

Des Weiteren weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation und im Krankenhaus unter Umständen problematische Messgrößen bei der Effizienzbeurteilung einzelner Therapiekonzepte sind. So spiegeln eine kürzere Intensivaufenthaltsdauer oder eine Verringerung der Akutletalität möglicherweise keinen tatsächlichen Therapieerfolg wieder, da diese auch, wie z.B. bei Verlegung von Patienten in eine Langzeitpflegeeinrichtung oder ein Hospiz, allein durch die Verlagerung des Sterbeortes bedingt sein können. Die Verwendung von Akutletalität oder

Länge des Aufenthalts als Effizienz-Variablen kann daher zu falschen Schlussfolgerungen führen, wenn zeitgleich zu therapeutischen Modifikationen auch Entlassungs- oder Verlegungsstrategien geändert werden (27).

Das Ausmaß, in dem eine lange Intensivpflichtigkeit bzw. die damit verbundenen intensivmedizinischen Maßnahmen das Langzeitüberleben beeinflussen und die Frage, ob entsprechende Einflussgrößen möglicherweise modifizierbar sind, ist bisher kaum erforscht. Eine Expertenkommission, die von der European Intensive Care Society, der American Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine einberufen wurde, hat das Langzeitüberleben nach Intensivpflichtigkeit als eines der wichtigsten derzeitigen Forschungsgebiete eingestuft (22). Aus diesem Grund war ein weiteres Ziel unserer Studie, Prognosefaktoren zu identifizieren, die das Überleben nach prolongiertem Intensivaufenthalt beeinflussen.

In der Vergangenheit wurde die prolongierte Intensivtherapie (meist bezogen auf die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung) mit >24h, >2 Tage, >14 Tage oder >28 Tage unterschiedlich definiert (26). Auch unterscheiden sich die Studien, deren Ziel es war, relevante Einflussgrößen für die Langzeitprognose herauszufinden, deutlich hinsichtlich der untersuchten Studienpopulation. Da der Schweregrad der Erkrankung direkt mit der Länge des Aufenthalts korreliert und ein prolongierter Intensivaufenthalt auch einen Selektionsprozess widerspiegelt (survival of the fittest, s.o.), können Ergebnisse von Studien, die Patientenkollektive mit unterschiedlich langen Intensivaufenthalten untersuchen, nicht miteinander verglichen werden (22).

Nur vier Studien untersuchten bisher die Langzeitprognose von Patienten mit einem mehr als 28-tägigen Intensivaufenthalt. Montuclard et al. beobachteten eine Gruppe von 75 internistischen und chirurgischen Patienten, die älter als 70 Jahre und >30 Tage intensivpflichtig waren, Neipp et al. evaluierten 62 chirurgische Intensivpatienten mit einer Aufenthaltsdauer von ≥ 30 Tagen, Goins et al. 87 Traumapatienten mit mehr als 30 Tagen Aufenthalt, und Gracey et al. 104, zum größten Teil chirurgische Patienten, die länger als 29 Tage beatmet worden waren (65,66,67,41). Die 1-Jahres-Überlebensraten lagen dabei zwischen 28% und 43%,

die 3-Jahres-Überlebensraten zwischen 25% und 34% (Tab. 29). Bei keiner der Studien waren multiple Regressions-Analysen durchgeführt worden, mit deren Hilfe der Einfluss von Störgrößen oder Kovariablen auf die Prognose erkennbar geworden wäre.

Tabelle 29:

Studien über das Langzeitüberleben nach prolongiertem Intensivaufenthalt (Therapiedauer >28 Tage)

Autor	Studien- periode	n	Patienten- charakteristika	Aufent- halts- dauer	1-Jahres- Überleb. -rate (%)	3-Jahres- Überleb. -rate (%)
Montuclard et al. (65)	1993-1998	75	int./chir., ≥70 Jahre	>30 Tage	28	25
Neipp et al. (66)	1990-1995	62	100% chir.	≥30 Tage	*	33,9
Goins et al. (67)	1985-1988	87	Traumapatienten	>30 Tage	>42,5	*
Gracey et al. (41)	1986-1988	104	83% chir., 29 Tage beatmet	>29 Tage	34,6	28,8

*kein Wert dokumentiert bzw. berechenbar

Wie erst kürzlich in einer Übersichtsarbeit von Williams et al. ausgeführt, wird das Langzeitüberleben von Intensivpatienten vermutlich entscheidend durch die Aufnahmediagnose und das Alter bestimmt. Diese beiden Faktoren spiegeln den Grad der bereits vor der Aufnahme auf die Intensivstation bestehenden physiologischen Einschränkung wieder (22). Anlass kontroverser Diskussionen ist dagegen die Frage, ob das Langzeitüberleben auch durch den Schweregrad der Erkrankung auf der Intensivstation bestimmt wird. Entsprechend unserer Ergebnisse ist dies bei Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 28 Tagen der Fall. Der Erkrankungsschweregrad während des Aufenthalts, nicht aber der bei Aufnahme,

war ein unabhängiger und sehr starker Prognosefaktor für das Langzeitüberleben in diesem speziellen Patientenkollektiv (Tab.28).

Der Einfluss eines hohen Apache-II-Scores und einer hohen Zahl versagender Organsysteme während des Intensivaufenthalts auf das Langzeitüberleben ist anscheinend deutlich stärker als der Einfluss entsprechender Variablen, die bei Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation bestimmt wurden. Somit müsste eine Optimierung der Intensivtherapie die Langzeitletalität senken. Folglich wäre es für eine bessere Langzeitprognose unerlässlich, das Ausmaß der physiologischen Störungen während des Intensivaufenthalts so weit wie möglich zu minimieren. Dies könnte z.B. durch eine aggressivere Therapie von Schock, Sepsis, ARDS oder SIRS (systemic inflammatory response syndrome) geschehen, und zwar unabhängig von der Zeitspanne, die der Patient schon auf der Intensivstation verbracht hat.

Eine weitere Möglichkeit für eine Verbesserung der Prognose könnte sich auf den Zeitraum nach der Entlassung oder Verlegung eines Patienten beziehen. Da Patienten nach einem prolongierten Intensivaufenthalt auch nach der Entlassung oder Verlegung eine erhöhte Morbidität und Letalität aufweisen, könnten sie von eigens hierfür entwickelten, sog. disease-management Programmen profitieren. Durch diese Programme konnte in der Vergangenheit, auch nach Langzeitintensivaufenthalt, eine Verbesserung sowohl bei der Koordination als auch bei der Effizienz der Versorgung nach Krankenhausentlassung erzielt werden.

In einer von Daly et al. durchgeführten kontrollierten Studie wurde der Einfluss einer intensiven poststationären Betreuung auf die Prognose von Langzeit-Intensivpatienten untersucht. Die Studie umfasste die Koordination der Betreuung bzw. die Unterstützung des familiären Managements durch speziell geschulte Pflegekräfte, sowie die Betreuung durch Geriater und Pulmologen in den ersten 2 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte durch dieses Konzept die Rate der Krankenhauswiederaufnahmen signifikant gesenkt werden (68).

Eine weitere Alternative könnte sein, Patienten nach Abschluss der akuten Intensivtherapie in spezialisierte Anschluss-Kliniken zu verlegen, in denen die

Betreuung weitgehend in der Hand von intensivmedizinisch geschultem Personal liegt. Aufgabe dieser Kliniken ist es, mögliche Folgen eines prolongierten Intensivaufenthalts zu erkennen und ggf. positiv zu beeinflussen (25).

Die schlechte 5-Jahres-Überlebensrate eines chirurgischen Patienten nach 28 Tagen Aufenthalt auf einer Intensivstation ist mit <20% vergleichbar mit der Prognose eines Patienten mit erstmals diagnostiziertem Ösophagus-Karzinom (40). Auf Grund der Fortschritte in der akuten Intensivtherapie wird zwangsläufig auch die Zahl der Intensivpatienten mit einem prolongierten Intensivverlauf, aber schlechter Prognose, ansteigen. Um dem damit verbundenen Dilemma eines enormen, aber zum großen Teil vergeblichen Einsatz von Ressourcen zu entkommen, ist deshalb eine konsequente und umfassende Optimierung des Patientenmanagements vor, während und nach dem Intensivaufenthalt dringend notwendig.

6. Zusammenfassung

Verschiedene kontrollierte Studien haben seit 1999 gezeigt, dass die Akutletalität bestimmter Gruppen von Intensivpatienten durch die Einführung neuer adjuvanter therapeutischer Maßnahmen gesenkt werden kann. Es ist unklar, ob sich dieser Fortschritt auch außerhalb kontrollierter Studien bei der routinemäßigen Behandlung in einem unselektionierten intensivmedizinischen Patientenkollektiv beobachten lässt.

Unklar ist zudem, ob sich diese Verbesserungen auch auf das Langzeitüberleben, speziell in der Untergruppe der Patienten mit prolongierter Intensivpflichtigkeit, erstrecken, und welche Prognosefaktoren diesbezüglich eine Aussage erlauben.

Die vorliegende retrospektive Auswertung einer 1993 prospektiv angelegten Datenbank wurde auf der Chirurgischen Intensivstation des Klinikums der LMU München Campus Großhadern durchgeführt. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 1.3.1993 bis 28.2.2005. Neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht und Aufnahmezustand des Patienten wurden eine Reihe von Basistherapien (z.B. Dauer der künstlichen Beatmung) und Verlaufsparemtern (Ausmaß des Multiorganversagens und der Homöostasestörung während des Aufenthalts) bezüglich ihres Einflusses auf die Akutletalität und das Langzeitüberleben analysiert. Zwei Untergruppen der insgesamt 5495 Fälle, die sich durch die Länge ihres Aufenthalts auf der Intensivstation vom Gesamtkollektiv unterschieden und damit eine deutlich höhere Letalität aufwiesen, wurden zu diesem Zweck getrennt ausgewertet. Bei 1802 Fällen mit einer Liegedauer von mehr als 4 Tagen wurde nur die Letalität auf der Intensivstation untersucht. Bei 390 Patienten mit einer Liegedauer von mehr als 28 Tagen wurde sowohl die Letalität auf der Intensivstation als auch das Langzeitüberleben analysiert.

Im Gesamtkollektiv konnte als wesentliches Ergebnis eine Zunahme des Alters und der Erkrankungsschwere im Untersuchungszeitraum festgestellt werden. Diese Entwicklung resultiert aus der steigenden Lebenserwartung und den allgemeinen technologischen und therapeutischen Fortschritten in der Medizin, die es ermöglichen, vermehrt operative Interventionen auch bei Hochrisikopatienten durchzuführen.

In der Untergruppe der Fälle mit einem Intensivaufenthalt von mehr als 4 Tagen beobachteten wir im Untersuchungszeitraum eine Verbesserung der Morbidität (geringerer Bedarf an künstlichen Beatmung bzw. mechanischer Nierenersatztherapie) sowie eine deutliche Abnahme der Letalität auf der Intensivstation (von 34,2% auf 19,0%). Unter Berücksichtigung von mehr als 20 Kovariablen konnte die Behandlung im Zeitraum nach 2001 im Vergleich zu einer Behandlung vor 2001 als unabhängiger Einflussfaktor für ein geringeres Letalitätsrisiko identifiziert werden. Da parallel dazu zahlreiche neue adjuvante Therapieverfahren in die intensivmedizinische Routine eingeführt wurden, kann dieses Ergebnis als Summeneffekt dieser therapeutischen Modifikationen auf die Letalität interpretiert werden.

Als weitere Einflussfaktoren waren hohes Alter, ein hoher Grad der Erkrankungsschwere bei Aufnahme und während des Intensivaufenthalts, ein ausgeprägtes Multiorganversagen, das Vorliegen einer Peritonitis und ein katecholaminpflichtiges Kreislaufversagen unabhängig mit dem Versterben auf der Intensivstation assoziiert.

In der Gruppe der Langzeitintensivpatienten mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 28 Tagen fand sich im Beobachtungszeitraum weder eine relevante Verbesserung der Akut- noch der Langzeitprognose. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten beliefen sich auf 33,0%, 23,9% und 19,8%. Assoziiert mit einem schlechten Langzeitüberleben waren dabei unter Berücksichtigung der relevanten Kovariablen hohes Alter, die Aufnahmediagnose (Lungenerkrankung, Peritonitis und fortgeschrittene Tumorerkrankung), hohe Werte des Apache-II-Scores während des stationären Aufenthaltes sowie ein ausgedehntes Multiorganversagen.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Einführung einer Reihe neuer therapeutischer Maßnahmen in die Intensivmedizin ab 1999 auch außerhalb kontrollierter Studien die Akutletalität chirurgischer Intensivpatienten relevant verringert hat. Dagegen muss die Langzeitprognose von chronisch kranken Intensivpatienten mit einem prolongierten Intensivaufenthalt nach wie vor als extrem schlecht eingestuft werden.

Versuche, hier eine Verbesserung zu erzielen, sollten sich darauf konzentrieren, das Ausmaß der physiologischen Entgleisung während des Intensivaufenthalts so weit wie möglich zu minimieren und die Versorgung der Patienten nach der Entlassung durch spezielle Nachsorgeeinrichtungen bzw. Nachsorgeprogramme zu optimieren.

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Acute Physiology Score (APS)	13
Tab. 2:	Bewertung des Patientenalters für den Apache-II-Score	13
Tab. 3:	Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion	14
Tab. 4:	Kriterien für das Organversagen	17
Tab. 5:	Demographische Variablen und Status bei Aufnahme des Gesamtkollektivs im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum	26
Tab. 6:	Therapievariablen des Gesamtkollektivs im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalyse über den gesamten Zeitraum	27
Tab. 7:	Verlaufsvariablen des Gesamtkollektivs im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum	28
Tab. 8:	Demographische Variablen und Status bei Aufnahme der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum	32
Tab. 9:	Therapievariablen der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum	33
Tab. 10:	Verlaufsvariablen der Fälle mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum	33
Tab. 11:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der demographischen und Aufnahmevariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >4 Tage	36

Tab. 12:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der Therapievariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >4 Tage	37
Tab. 13:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der VerlaufsvARIABLEN auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >4 Tage	37
Tab. 14:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des unabhängigen Einflusses einer Variable auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >4 Tage, multiple logistische Regression	46
Tab. 15:	Demographische Variablen und Status bei Aufnahme der Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum	49
Tab. 16:	Therapievariablen der Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum	50
Tab. 17:	VerlaufsvARIABLEN der Patienten mit mehr als 28-tägigem Intensivaufenthalt im Beobachtungszeitraum, p-Wert als Ergebnis von Regressionsanalysen über den gesamten Zeitraum	51
Tab. 18:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der demographischen Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >28 Tage	52
Tab. 19:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der Therapievariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >28 Tage	53

Tab. 20:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der Verlaufsvariablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >28 Tage	53
Tab. 21:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des unabhängigen Einflusses der Variablen auf die Letalität auf der Intensivstation (Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall und Signifikanzniveau) bei einer Aufenthaltsdauer >28 Tage, multiple logistische Regression	61
Tab. 22:	1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von den demographischen Variablen und dem Status bei Aufnahme, Signifikanzniveau für die Wahrscheinlichkeit eines Unterschieds zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer Variablen	63
Tab. 23:	1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von den Therapievariablen, Signifikanzniveau für die Wahrscheinlichkeit eines Unterschieds zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer Variablen	64
Tab. 24:	1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von den Verlaufsvariablen, Signifikanzniveau für die Wahrscheinlichkeit eines Unterschieds zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer Variablen	65
Tab. 25:	Ergebnisse der univariaten COX-Analyse für die demographischen Variablen und den Status bei Aufnahme	81
Tab. 26:	Ergebnisse der univariaten COX-Analyse für die Therapievariablen	82
Tab. 27:	Ergebnisse der univariaten COX-Analyse für die Verlaufsvariablen	83
Tab. 28:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des unabhängigen Einflusses der Variablen auf das Langzeitüberleben (Hazard-Quotient, 95%-Konfidenzintervall und p-Wert)	84
Tab. 29:	Studien über das Langzeitüberleben nach prolongiertem Intensivaufenthalt (Therapiedauer >28 Tage)	98

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Letalität auf der Intensivstation im Gesamtkollektiv von 1993 bis 2005 in vier Zeitabschnitten	28
Abb. 2:	Letalität auf der Intensivstation im Gesamtkollektiv von 1993 bis 2005 in zwei Zeitabschnitten	29
Abb. 3:	Letalität auf der Intensivstation im Kollektiv mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt von 1993 bis 2005 in sechs Zeitabschnitten	34
Abb. 4:	Letalität auf der Intensivstation im Kollektiv mit mehr als 4-tägigem Intensivaufenthalt von 1993 bis 2005 in zwei Zeitabschnitten	35
Abb. 5:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Alter (Intensivaufenthalt >4 Tage)	38
Abb. 6:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Aufnahme als Notfall (Intensivaufenthalt >4 Tage)	38
Abb. 7:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von einer Wiederaufnahme (Intensivaufenthalt >4 Tage)	39
Abb. 8:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der direkten Aufnahme aus dem OP (Intensivaufenthalt >4 Tage)	39
Abb. 9:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der chirurgischen Fachrichtung (Intensivaufenthalt >4 Tage)	40
Abb. 10:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme (Intensivaufenthalt >4 Tage)	40
Abb. 11:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Pneumonie (Intensivaufenthalt >4 Tage)	41
Abb.12:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Peritonitis (Intensivaufenthalt >4 Tage)	41
Abb. 13:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer schweren Sepsis (Intensivaufenthalt >4 Tage)	42
Abb. 14:	Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer (Intensivaufenthalt >4 Tage)	42

Abb. 15: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (Intensivaufenthalt >4 Tage)	43
Abb. 16: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer einer Nierenersatztherapie (Intensivaufenthalt >4 Tage)	43
Abb. 17: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl der transfundierten EK (Intensivaufenthalt >4 Tage)	44
Abb. 18: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom schlechtesten Apache-Score während des Aufenthalts (Intensivaufenthalt >4 Tage)	44
Abb. 19: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl versagender Organe (Intensivaufenthalt >4 Tage)	45
Abb. 20: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer des Aufenthalts (Intensivaufenthalt >4 Tage)	45
Abb. 21: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Alter (Intensivaufenthalt >28 Tage)	54
Abb. 22: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Aufnahme als Notfall (Intensivaufenthalt >28 Tage)	54
Abb. 23: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme (Intensivaufenthalt >28 Tage)	55
Abb. 24: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Pneumonie (Intensivaufenthalt >28 Tage)	55
Abb. 25: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Peritonitis (Intensivaufenthalt >28 Tage)	56
Abb. 26: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom Vorliegen einer schweren Sepsis (Intensivaufenthalt >28 Tage)	56
Abb. 27: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer (Intensivaufenthalt >28 Tage)	57
Abb. 28: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholaminpflichtigkeit (Intensivaufenthalt >28 Tage)	57

Abb. 29: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer einer Nierenersatztherapie (Intensivaufenthalt >28 Tage)	58
Abb. 30: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl transfundierter EK (Intensivaufenthalt >28 Tage)	58
Abb. 31: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl operativer Revisionen (Intensivaufenthalt >28 Tage)	59
Abb. 32: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom schlechtesten Apache-II-Score während des Aufenthalts (Intensivaufenthalt >28 Tage)	59
Abb. 33: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Anzahl versagender Organe (Intensivaufenthalt >28 Tage)	60
Abb. 34: Letalität auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Dauer des Aufenthalts (Intensivaufenthalt >28 Tage)	60
Abb. 35: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Intensivaufenthalts	62
Abb. 36: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter	66
Abb. 37: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von einer Wiederaufnahme des Patienten	67
Abb. 38: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der chirurgischen Fachrichtung	68
Abb. 39: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Apache-II-Score in den ersten 24h nach Aufnahme.....	69
Abb. 40: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Peritonitis	70
Abb. 41: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer schweren Sepsis	71
Abb. 42: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Tumorerkrankung	72
Abb. 43: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer	73

Abb. 44: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholaminpflichtigkeit	74
Abb. 45 Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	75
Abb. 46: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Dauer einer Nierenersatztherapie	76
Abb. 47: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl transfundierter EK	77
Abb. 48: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl der chirurgischen Revisionen	78
Abb. 49: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom schlechtesten Apache-II-Score während des Aufenthalts	79
Abb. 50: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl versagender Organe	80

8. Literaturverzeichnis

1. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-Rea Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:165-72
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54
3. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med.* 2005;33:2555-62
4. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128:525-32
5. Suchyta MR, Orme JF Jr, Morris AH. The changing face of organ failure in ARDS. *Chest.* 2003;124:1871-9
6. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, Chevret S, Le Gall JR, Brochard L, Schlemmer B. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med.* 2001;29:519-25
7. Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thierry G, Darmon M, Le Gall JR, Schlemmer B. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2003;29:1688-95
8. Moran JL, Solomon PJ, Williams PJ. Assessment of outcome over a 10-year period of patients admitted to a multidisciplinary adult intensive care unit with haematological and solid tumours. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33:26-35
9. Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA.* 2003;290:2985-91

10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77
11. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862-71
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-8
13. 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.* 2000;342:1471-7
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67
15. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med.* 2001;27:166-78
16. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D, Heddle N, Germain M, Goldman M, Toye B, Schweitzer I, vanWalraven C, Devine D, Sher GD; Leukoreduction Study Investigators. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA.* 2003;289:1941

17. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347:2020-9
18. Padkin A, Rowan K, Black N. Using high quality clinical databases to complement the results of randomised controlled trials: the case of recombinant human activated protein C. *BMJ.* 2001;323:923-6
19. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A. A 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? *Arch Surg.* 2005;140:432-8
20. Stricker K, Rothen HU, Takala J. Resource use in the ICU: short- vs. long-term patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:508-15
21. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin.* 2002;18:461-76
22. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, et al. Long-term survival from intensive care: a review. *Intensive Care Med.* 2005;31:1306-15
23. Szalados JE. Age and functional status as determinants of intensive care unit outcome: sound basis for health policy or tip of the outcomes iceberg. *Crit Care Med.* 2004;32:291-3
24. Kaplan V, Angus DC. Surviving intensive care. *Crit Care Med* 2002; 30: 703-705
25. Angus DC, Carlet J. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med.* 2003;29:368-77
26. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRG consensus conference. *Chest* 2005;128:3937-54
27. Garland A. Improving the ICU: part 1. *Chest.* 2005;127:2151-64

28. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-73
29. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409-17
30. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, Fry DE; PROWESS Surgical Evaluation Committee. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg.* 2004;188:212-20
31. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, Dhainaut JF, Angus DC. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. *Crit Care Med.* 2004;32:2207-18
32. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, Artigas A, Fumagalli R, Macias W, Wright T, Wong K, Sundin DP, Turlo MA, Janes J. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med.* 2005;33:2266-77
33. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-829
34. Lowenkron SE, Niederman MS. Definition and evaluation of the resolution of nosocomial pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1992;7:271-81
35. Nathens AB, Rotstein OD. Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am.* 1994;74:677-92
36. Hazinski MF, Iberti TJ, MacIntyre NR, Parker MM, Tribett D, Prion S, Chmel H. Epidemiology, pathophysiology and clinical presentation of gram-negative sepsis. *Am J Crit Care* 1993;2:224-35

37. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med.* 2000;26:167-72
38. Ely JW, Dawson JD, Lemke JH, Rosenberg J. An introduction to time-trend analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:267-274
39. Bender R, Ziegler A, Lange S. Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127:T11-13
40. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. *Deutsches Ärzteblatt* 2005;102:2628-33
41. Gracey DR, Naessens JM, Krishan I, Marsh HM. Hospital and Posthospital Survival in Patients Mechanically Ventilated for More than 29 Days. *Chest* 1992;101:211-14
42. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127:T14-16
43. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die COX-Regression. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129:T1-3
44. Katz MA: *Multivariate Analysis.* New York, Cambridge University Press, 1999
45. Metnitz PG, Lang T, Vesely H, Valentin A, Le Gall JR. Ratios of observed to expected mortality are affected by differences in case mix and quality of care. *Intensive Care Med.* 2000;26:1466-72
46. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344-53
47. Hughes M, MacKirdy FN, Norrie J, Grant IS. Outcome of long-stay intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2001;27:779-82

48. Kollef MH. The identification of ICU-specific outcome predictors: a comparison of medical, surgical, and cardiothoracic ICUs from a single institution. *Heart Lung*. 1995;24:60-6
49. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449-61
50. Garland A. Improving the ICU: part 2. *Chest*. 2005;127:2165-79
51. Trooskin SZ, Copes WS, Bain LW, Peitzman AB, Cooney RN, Jubelirer RA. Variability in trauma center outcomes for patients with moderate intracranial injury. *J Trauma*. 2004;57:998-1005
52. Kelly WF, Eliasson AH, Stocker DJ, Hnatiuk OW. Do specialists differ on do-not-resuscitate decisions? *Chest*. 2002;121:957-63
53. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004104
54. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287:345-55
55. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F; ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004;30:51-61
56. Squara P, Dhainaut JF, Artigas A, Carlet J. Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Med*. 1998;24:1018-28

57. Page B, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Aegerter P, Prin S, Jardin F. Low stretch ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome: eight years of clinical experience in a single center. *Crit Care Med.* 2003;31:765-9
58. Valentin A, Jordan B, Lang T, Hiesmayr M, Metnitz PG. Gender-related differences in Intensive care: a multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31:1901-7
59. Reinikainen M, Niskanen M, Uusaro A, Ruokonen E. Impact of gender on treatment and outcome of ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:984-90
60. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995;333:817-22
61. Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Burgmann H, Wilfing A, Kofler J, Thalhammer F, Frass M. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28:1322-8
62. Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med.* 2006;32:3-5
63. Bashour CA, Yared JP, Ryan TA. Long-term survival and functional capacity in cardiac surgery patients after prolonged intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28:3847-53
64. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, et al. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:2199-206
65. Montuclard L, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, et al. Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit Care Med.* 2000;28:3389-95

66. Neipp M, Jähne J, Niechzial M, Pichlmayr R. Untersuchungen zu prolongierten Intensivverläufen nach abdominalchirurgischen Eingriffen unter besonderer Berücksichtigung von Lebensqualität, beruflicher Rehabilitation und Ökonomie. *Chirurg* 1997;68:410-415
67. Goins WA, Reynolds HN, Nyanjom D, Dunham CM. Outcome following prolonged intensive care unit stay in multiple trauma patients. *Crit Care Med.* 1991;19:339-345
68. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG, et al. Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill. *Chest* 2005;128:507-17

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W.H. Hartl, dem Referenten meiner Arbeit, für die Aufgabenstellung und für seine äußerst engagierte Betreuung und die unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Dem Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch danke ich für die Überlassung des Themas und für die Annahme der Arbeit.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich Herrn Priv. Doz. H. Küchenhoff und seinem Team vom Institut für Statistik der LMU München.

10. Lebenslauf

Name: Hilde Wolf
geboren: 29.03.1965 in Landstuhl
Eltern: Ernst und Cläre Wolf
Familienstand: verheiratet, eine Tochter

1971-1975: Grundschule Baierbrunn
1975-1984: Gymnasium Icking
1984-1986: Tätigkeit als Schwesternhelferin im Altenpflegeheim Ebenhausen
1986-1993: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1992-1993: Praktisches Jahr
 Kreiskrankenhaus Starnberg (Gynäkologie)
 Kreiskrankenhaus Starnberg (Innere Medizin)
 Klinikum Großhadern (Chirurgie)
1994-1997: Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Belegabteilung für plastische Chirurgie im Kreiskrankenhaus Starnberg bei Dr. von Finckenstein
1997-2006: Tätigkeit als Assistenzärztin in der Belegabteilung für plastische Chirurgie im Kreiskrankenhaus Starnberg bei Dr. von Finckenstein
2006-2007: Tätigkeit als Assistenzärztin auf der operativen Intensivstation der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt des Klinikums der Universität München