

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

**Der Einfluss der maschinellen Organersatztherapie auf die  
Akutprognose chirurgischer Intensivpatienten**

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

vorgelegt von  
Simon Geiger  
aus  
Mindelheim  
2010

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

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

Mitberichterstatter:  
Priv. Doz. Dr. Markus Rehm  
Priv. Doz. Dr. Hauke Winter

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. C. Schneider

Dekan:  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACP,  
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2010

Meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	3
2.	Fragestellung.....	5
3.	Patientengut und Methodik.....	6
3.1.	Patientengut.....	6
3.2.	Datenerhebung .....	8
3.3.	Definition der Variablen .....	9
3.3.1.	Aufnahmestatus.....	9
3.3.2.	Chirurgische Fachgebiete.....	9
3.3.3.	Apache-II-Score.....	9
3.3.4.	Tumorerkrankung .....	13
3.3.5.	Pneumonie, Peritonitis, schwere Sepsis.....	13
3.3.6.	Therapeutische Variablen .....	15
3.4.	Prinzipien des mechanischen Organersatzes .....	16
3.4.1.	Beatmungstherapie.....	16
3.4.2.	Therapie des akuten Nierenversagens.....	17
3.5.	Therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum .....	19
3.6.	Statistische Verfahren .....	21
3.6.1.	Bestimmung des Endpunktes der Akutphase.....	21
3.6.2.	Allgemeine Vorgehensweise bei der statistischen Analyse.....	24
3.6.3.	Selektion relevanter Variablen.....	24
3.6.4.	Untersuchung der zeitabhängigen Variablen .....	26
4.	Ergebnisse .....	28
4.1.	Kennzahlen des Gesamtkollektivs .....	28
4.2.	Verbesserung der Akutprognose nach 2002 .....	33

4.3.	Endmodelle der statistischen Analyse (finale Hazard-Regressions-Modelle vom Cox-Typ #1 - #3) unter Berücksichtigung des mechanischen Organersatzes .....	35
4.4.	Weitere unabhängige Determinanten der Akutprognose .....	43
5.	Diskussion.....	44
5.1.	Statistische Probleme bei der Untersuchung der Therapiedauer als Prognosefaktor .....	44
5.2.	Epidemiologie von invasiver Beatmung und mechanischem Nierenersatz .	46
5.3.	Prognostische Relevanz der Nierenersatztherapie .....	48
5.4.	Prognostische Relevanz der invasiven Beatmung .....	50
5.5.	Stärken und Schwächen bzw. Einschränkungen der Studie .....	53
6.	Zusammenfassung.....	55
7.	Anhang.....	57
7.1.	Tabellenverzeichnis .....	57
7.2.	Abbildungsverzeichnis.....	57
8.	Literaturverzeichnis .....	58
9.	Danksagung.....	69
10.	Lebenslauf.....	70

## **1. Einleitung**

Maschinelle Therapieverfahren (künstliche Beatmung, Hämofiltration, Hämodialyse), die zur Kompensation von Organfunktionsstörungen eingesetzt werden, sind ein charakteristisches Merkmal der Intensivmedizin. Es ist allgemein akzeptiert, dass ein schweres respiratorisches Versagen oder ein schweres Nierenversagen bzw. die damit verbundenen maschinellen organunterstützenden Therapien die Patientenprognose beeinflussen (1-14). Ebenso ist anzunehmen, dass die Dauer des Organversagens und damit die Dauer der damit einhergehenden maschinellen Therapie von prognostischer Relevanz sind. Es ist dabei umstritten, dass diese maschinellen Therapien für die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen essenziell sind, frei von unerwünschten Nebenwirkungen sind sie jedoch nicht (11, 15-23). Besonders ein längerer Einsatz solcher Therapieverfahren könnte klinisch relevante Nebenwirkungen und damit eine Verschlechterung der Prognose nach sich ziehen.

Bereits mehrere Studien – darunter auch Studien aus unserer eigenen Institution – befassten sich mit dem Zusammenhang zwischen der Dauer einer maschinellen Therapie zum Organersatz und der Prognose. Die aktuelle Studienlage ist bezüglich dieser speziellen Thematik allerdings teilweise sehr widersprüchlich. So gibt es einerseits Studien, die eine direkte (24) bzw. indirekte (25) Abhängigkeit zwischen Letalität und Dauer der Nierenersatztherapie proklamieren, auf der anderen Seite stehen Arbeiten, die keine Relevanz der Dauer einer Nierenersatztherapie für das Überleben erkennen konnten (11, 26-29). Genauso identifizierten einige Autoren eine prolongierte maschinelle Beatmung als unabhängige Determinante für die Akutsterblichkeit (11, 30, 31), wohingegen andere Autoren dies nicht belegen konnten (10, 27, 28, 32, 33).

Alle bisherigen Studien, die sich mit der Dauer einer prolongierten, maschinellen Therapie auseinandersetzen, haben dabei gemeinsam, dass ausschließlich konventionelle Hazard-Raten-Modelle oder logistische Regressionsanalysen zur Bestimmung unabhängiger prognostischer Variablen verwendet wurden. Es ist jedoch aus mathematisch-statistischer Sicht eindeutig, dass die Therapiedauer nicht in solche

konventionellen Analysen miteinbezogen werden kann. Der tatsächliche Zusammenhang zwischen der Dauer einer Therapie und der Prognose (speziell Letalität) kann bei kritisch kranken Patienten durch drei Mechanismen verfälscht werden: a) Ein Patient verstirbt noch bevor sich eine Organfunktionsstörung entwickelt hat, die einer maschinellen Therapie bedarf (der Patient „erlebt“ die eigentlich notwendige Therapie nicht mehr); b) die maschinelle Therapie wird nicht eingesetzt, obwohl eine schwere Organfunktionsstörung vorliegt (Therapieverzicht bei infauster Prognose); c) der Patient verstirbt unter der maschinellen Therapie, jedoch an einer damit nicht verbundenen Ursache („künstliche“ Verkürzung der Therapiedauer).

Es gilt heute als gesichert, dass zeitabhängige Variablen, wie z.B. die Therapiedauer, die von der Überlebenszeit bzw. Beobachtungszeit abhängen, einer speziellen statistischen Behandlung bedürfen, um potentielle Auswirkungen auf das Überleben erkennen zu können (34). Erst vor Kurzem wurden mathematische Modelle entwickelt, mit denen sich die Probleme, die mit der Auswertung zeitabhängiger Variablen verbunden sind, lösen lassen (34, 35).

In der vorliegenden Studie soll der Einfluss der Dauer maschineller Therapien auf die Akutprognose chirurgischer Intensivpatienten untersucht werden. Determinanten für die Langzeitprognose der vorliegenden Kohorte sind Gegenstand einer komplementären Dissertation (36).

## **2. Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit soll folgende Fragestellung beantwortet werden:

Welche Auswirkung hat die Dauer einer invasiven Beatmung und einer mechanischen Nierenersatztherapie auf die Akutprognose von chirurgischen Intensivpatienten mit einer Liegedauer von mehr als 4 Tagen?

### **3. Patientengut und Methodik**

Ein Teil des hier dargestellten Patientenguts (überlebende Patienten der Akutphase) und Teile der Methodik, auf denen die vorliegende Arbeit aufbaut, sind ebenfalls Bestandteil einer weiteren, vor kurzem eingereichten Promotionsarbeit, die die Einflüsse der Organersatztherapien auf die Langzeitprognose analysiert (36). Die vorgelegte Arbeit ist Teil eines größeren Projektes, bei dem am identischen Krankengut unterschiedliche Aspekte der Akut- sowie Langzeitprognose chirurgischer Intensivpatienten untersucht werden sollen.

#### ***3.1. Patientengut***

Die Studie wurde auf der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Großhadern in München durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum begann am 01. März 1993 mit der Etablierung einer lokalen Datenbank zur Qualitätskontrolle und erstreckte sich bis zum 28. Februar 2005. Prospektiv wurden auf der 12 Planbetten umfassenden Station neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht oder Aufnahmedatum auch zahlreiche physiologische Parameter sowie durchgeführte Therapien festgehalten. So wurde beispielsweise täglich die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und einer Nierenersatztherapie registriert. Die korrekte Dokumentation der Daten wurde dabei durch Schulungen des medizinischen Personals sowie regelmäßige externe Qualitätskontrollen gewährleistet. Um verzerrende Einflüsse zu vermeiden, blieben Abläufe sowie Aufnahme- und Entlassungskriterien während der gesamten Studiendauer unverändert. Dies gilt ebenso für die Kriterien für die Unterlassung von Reanimationsmaßnahmen oder für die Einstellung weiterer therapeutischer Maßnahmen. Das ausschließlich chirurgische Personal arbeitete in einem 12-Stunden-Schichtsystem. Zu jeder Zeit war mindestens ein erfahrener Arzt anwesend. Das zahlenmäßige Verhältnis zwischen Schwestern und Patienten schwankte zwischen 1:2 und 1:3.

In die retrospektive Studie miteinbezogen wurden diejenigen Patienten, die sofort oder mit Verzögerung nach einem chirurgischen Eingriff auf die Intensivstation aufgenommen wurden und dort mindestens fünf Tage behandelt wurden. Grundlage dieses Selektionskriteriums waren die Ergebnisse von Williams et al (37), die zeigten, dass lediglich Patienten, die mehr als 4 Tage auf der Intensivstation verbrachten, eine schlechtere Prognose zu erwarten hatten. Für Patienten mit einer Liegedauer von maximal 2 Tagen war dies nicht der Fall.

Musste ein Patient nach Entlassung erneut aufgenommen werden, fand nur der erste Aufenthalt Eingang in die Analyse. Ausgeschlossen wurden dagegen Patienten, die nicht operiert oder aus anderen medizinischen Gründen aufgenommen worden waren, sowie Patienten, die präoperativ an schweren kardiopulmonalen Erkrankungen (kongestive Herzinsuffizienz NYHA IV) oder Nierenversagen (Kreatinininkonzentration > 2 mg/dl) litten.

Insgesamt befanden sich während des zwölfjährigen Untersuchungszeitraumes 5495 Patienten auf der Intensivstation. Bei unterschiedlichen Fragestellungen wurden in der Vergangenheit diverse Subpopulationen dieser Kohorte ausgewertet. Entsprechende Ergebnisse wurden kürzlich veröffentlicht (38, 39, 40) und waren bisher auch Inhalt zweier Promotionsarbeiten (41, 42). Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigte die retrospektive Analyse der Daten.

### ***3.2. Datenerhebung***

In der Datenbank wurden prospektiv zu jedem Patienten zahlreiche Informationen festgehalten: Alter, Geschlecht, Datum der Aufnahme auf die Intensivstation, Primär-diagnose, Aufnahmestatus, Apache-II-Score in den ersten 24 h nach Aufnahme, spezifische Behandlungsvariablen wie Katecholamintherapie und Anzahl der Erythrozytenkonzentrate am Aufnahmetag, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und einer Nierenersatztherapie sowie die Dauer dieser Therapien. Ebenfalls dokumentiert wurde, ob die Krankheitsbilder Sepsis, Peritonitis oder Pneumonie vorlagen. Jeder Patient wurde unter Aufnahmestatus als Notfallaufnahme und/oder unmittelbare post-operative Aufnahme eingestuft. Die vor der Aufnahme durchgeföhrte Prozedur wurde durch die folgenden Begrifflichkeiten näher charakterisiert: Eingriff bei benigner Erkrankung, kurativer chirurgischer Eingriff bei maligner Erkrankung, palliativer chirurgischer Eingriff bei maligner Erkrankung.

Der Überlebensstatus wurde für jeden Patienten bis zum Stichtag 28.02.2007 durch direkten Kontakt zu den Patienten oder ihren Angehörigen, Nachfrage bei den weiterbehandelnden Kliniken und Hausärzten oder mithilfe der deutschen Einwohnermeldeämter festgestellt.

### **3.3. *Definition der Variablen***

Die Darstellung der Definitionen orientiert sich an einer früheren Dissertation zur Prognose chirurgischer Intensivpatienten, jedoch unter anderer Fragestellung (41).

#### **3.3.1. Aufnahmestatus**

Bei den Aufnahmen auf die Intensivstation wurde zwischen Notfallaufnahme und unmittelbarer postoperativer Aufnahme differenziert. Als Notfall deklariert wurden die Patienten, die entweder von außerhalb oder von Normalstation zuverlegt wurden bzw. diejenigen, deren Intensivpflichtigkeit sich erst während eines operativen Eingriffs entwickelt hatte, ohne im Vorhinein für die Intensivstation angemeldet gewesen zu sein.

Als unmittelbare postoperative Aufnahme wurde die Übernahme eines Patienten direkt aus dem OP bezeichnet, wobei nicht berücksichtigt wurde, ob dies bereits präoperativ so vorgesehen war oder sich die Intensivpflichtigkeit erst intraoperativ entwickelt hatte. Überschneidungen zwischen beiden Gruppen waren also möglich.

#### **3.3.2. Chirurgische Fachgebiete**

Die Patienten wurden je nach Art der Operation, der sie sich unterziehen mussten, verschiedenen chirurgischen Fachgebieten zugewiesen. Dabei wurde zwischen abdominalen, thorakalen, vaskulären, unfallchirurgischen oder kombinierten Operationen unterschieden.

#### **3.3.3. Apache-II-Score**

Der Apache-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II- Score) setzt sich aus drei Datengruppen zusammen. Neben Punkten für das Alter (Tabelle 2), werden ein Acute Physiology Score und Chronic Health Points vergeben. Die Werte werden addiert, wobei jeweils der schlechteste Wert innerhalb von 24 Stunden ausschlaggebend ist und eine ungefähre Abschätzung der Überlebenswahr-

scheinlichkeit eines Intensivpatienten zulässt. So trat beispielsweise in einer Studie mit 5800 Intensivpatienten der mithilfe des Apache-II-Scores prognostizierte Verlauf in circa 80% der Fälle ein (43).

Der Acute Physiology Score wird anhand 12 verschiedener klinischer Parameter wie zum Beispiel Körpertemperatur, mittlerer arterieller Blutdruck usw. (Tabelle 1) ermittelt, wobei je nachdem wie weit der Messwert von der Norm abweicht, Punkte von 0 bis 4 vergeben werden. Entscheidend hierbei ist der am weitesten innerhalb von 24 Stunden von der Norm abweichende Messwert. Der Chronic Health Score berücksichtigt chronische Vorerkrankungen, die bereits vor der Krankenhausaufnahme bestanden haben müssen und mit schweren Funktionsstörungen der verschiedenen Organsysteme (Herz, Lunge, Niere, Leber und Immunsystem) einhergehen (Tabelle 3). Lag also im Vorhinein eine solche schwere Organdysfunktion vor, wurden je nach operativem Status 2 (postoperativ nach Elektiveingriff) bzw. 5 Punkte (postoperativ nach Notfalloperation oder nicht operiert) vergeben.

Bei der Erhebung des Apache-II-Score ergibt sich so eine maximal erreichbare Summe von 71 Punkten. Eingang in die durchgeführte Studie fand der Apache-II-Score am Aufnahmetag.

**Tabelle 1:**  
Acute Physiology Score (APS)

<b>Physiologische Parameter</b>	+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
AapO <sub>2</sub> (mmHg) wenn FIO <sub>2</sub> ≥0,5	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO <sub>2</sub> (mmHg) wenn FIO <sub>2</sub> <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	22-31,9		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									

**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

### **3.3.4. Tumorerkrankung**

Mit Hilfe der Patientenunterlagen und des Tumorregisters München wurde ermittelt, ob eine Tumorerkrankung vorlag bzw. ob deren Therapie Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation war. Im Falle einer malignen Erkrankung wurde anhand des Operationsberichtes oder einer endgültigen histopathologischen Beurteilung zwischen kurativem und palliativem chirurgischen Therapieansatz unterschieden. Nicht berücksichtigt wurden dabei in der Vorgeschichte überstandene Tumorerkrankungen.

### **3.3.5. Pneumonie, Peritonitis, schwere Sepsis**

Die Diagnose einer Pneumonie wurde gestellt, wenn radiologisch ein neu aufgetretenes oder zunehmendes Infiltrat nachgewiesen werden konnte und wenn gleichzeitig mindestens zwei der vier Kriterien purulentes Trachealsekret, Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$  und Leukozyten  $>1200/\text{mm}^3$  oder  $<4000/\text{mm}^3$  erfüllt wurden (44).

Eine Peritonitis lag vor, wenn in der Bauchhöhle makroskopisch Eiter oder Stuhl nachzuweisen waren oder ein Keimnachweis positiv ausfiel. Die Peritonitis trat dabei meist sekundär in der Folge von intraabdominellen Eingriffen durch eine Verbindung zwischen einem Hohlorgan und der Bauchhöhle auf, wobei die Entzündung sowohl lokal als auch diffus sein konnte (45).

Kennzeichen der schweren Sepsis waren ein neu aufgetretenes Versagen mindestens eines Organsystems (Tabelle 4), ein vermuteter oder nachgewiesener entzündlicher Fokus sowie mindestens zwei der folgenden vier Kriterien: Körpertemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$ ; Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 4,3\text{kPa}$ ; Leukozyten  $> 12000/\text{mm}^3$  oder  $< 4000 \text{ mm}^3$  oder  $> 10\%$  Stabkernige.

Dabei gab es für die Definition des Organversagens bestimmte Merkmale (Tabelle 4). Als Lungenversagen wurde eine maschinelle Beatmung erst ab dem zweiten Aufenthaltstag gewertet, da eine Beatmung am ersten Tag durch eine Ateminsuffizienz bei Narkoseüberhang und nicht durch ein primär pulmonales Versagen bedingt sein

konnte. Entscheidend für die Diagnose eines akuten Nierenversagens war der Anstieg des Kreatinins über 2,0 mg/dl.

**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 <sup>3</sup>

### **3.3.6. Therapeutische Variablen**

Mehrere therapeutische Variablen fanden Eingang in unsere Studie. Die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung sowie deren Dauer in Tagen wurden festgehalten. Des Weiteren entscheidend war, ob und über wie viele Tage eine Nierenersatztherapie während der Intensivtherapie angewandt wurde. Ebenso analysiert wurde, wie viele Patienten am Aufnahmetag eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder eine Katecholamintherapie erhalten hatten. Nicht berücksichtigt wurde dabei die Anzahl der transfundierten Konserven sowie Art und Dosierung der Katecholamintherapie.

### **3.4. Prinzipien des mechanischen Organersatzes**

#### **3.4.1. Beatmungstherapie**

Für die Intubation bzw. die mechanische Beatmung vor oder während des Aufenthalts auf Intensivstation gab es bestimmte Indikationen. Die Indikation für eine invasive Beatmung wurde dann gestellt, wenn im Rahmen eines respiratorischen Versagens bestimmte Grenzwerte trotz Einsatz einer Sauerstoffmaske über- bzw. unterschritten wurden ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ,  $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ , Atemfrequenz  $> 30/\text{min}$ ) oder wenn eine rapide respiratorische Verschlechterung einsetzte. Weitere Indikationen waren die Intubation während eines chirurgischen Eingriffes, das Erlöschen von Atemwegsschutzreflexen im Rahmen eines Komas und ein die oberen Atemwege verlegendes Hindernis.

Verbesserte sich die Lungenfunktion entscheidend oder konnte die Ursache für eine mechanische Behinderung der Atemwege beseitigt werden, wurden die Extubation bzw. bei Tracheostoma die Abkopplung von der Beatmungsmaschine vorgenommen. Die Beatmungstherapie konnte beendet werden, wenn der Patient wach und nicht oder nur minimal sediert war, innerhalb der letzten 8 Stunden vor der geplanten Extubation weniger als 2 Bronchialtoiletten benötigt hatte und wenn folgende Werte erreicht wurden: Körpertemperatur  $< 38,0^\circ \text{C}$ , systolischer Blutdruck  $> 90 \text{ mmHg}$ ;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis  $> 200$  bei einem PEEP von  $5 \text{ cm H}_2\text{O}$  und einem  $\text{FiO}_2 < 0,5$ ; Atemfrequenz/Tidalvolumen-Verhältnis von  $< 100 \text{ Atemzüge/min/l}$ , bestimmt nach einer Minute Spontanatmungsaktivität bei einem PEEP von  $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ , und ohne dass gleichzeitig eine maschinellen Unterstützung durch das Beatmungsgerät notwendig wurde.

Bei respiratorischen Problemen im Rahmen einer Pneumonie, eines akuten Koronarsyndroms oder einer exazerbierten COPD wurden die Patienten ab dem Jahr 2002 initial nicht-invasiv beatmet. Zeigte sich keine schnelle Verbesserung der Oxygenierung bzw. der Ventilation oder war eine Entwöhnung des Patienten von der nicht-invasiven Beatmung innerhalb von drei Tagen nicht möglich, wurde intubiert. Zusätzlich erfolgte nach 2002 zunehmend der Einsatz einer lungenprotektiven Beatmung mit reduzierten Tidalvolumina. In der Therapie des postoperativen

Lungenversagens erwies sich die nicht-invasive Beatmung mit kontinuierlich positiven Drücken (46), in der Behandlung des ARDS eine invasive Beatmung mit verringerten Atemzugvolumina als hilfreich. Derartige Modifikationen der Beatmungstherapie verminderten Morbidität und Letalität signifikant (47). Außerdem führte in einer Studie von Kress et al. bei beatmeten Patienten eine tägliche Unterbrechung der Analgosedierung zu einer entscheidenden Reduktion von Beatmungs- und Liegedauer im Vergleich zu einer Kohorte, bei der eine solche Unterbrechung der kontinuierlichen Analgosedierung nicht vorgenommen wurde (48).

### **3.4.2. Therapie des akuten Nierenversagens**

Die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (Post-Dilutions-Modus) wurde bei einer oder mehreren der folgenden Indikationen eingesetzt: Bei Patienten mit diuretikarefraktärer Volumenüberladung und Lungenödem, bei durch konservative Maßnahmen nicht zu kontrollierender Hyperkaliämie oder bei Serumharnstoffkonzentrationen über 200 mg/dl. Bei Patienten mit einer Serumharnstoffkonzentration zwischen 200-300 mg/dl, aber mit einer täglichen Urinproduktion von > 125 ml/kg pro Tag, wurde eine Nierenersatztherapie nach einer dreitägigen Beobachtungsphase appliziert.

Das Ziel war es dabei, dauerhaft Harnstoffkonzentrationen von weniger als 100 mg/dl zu erreichen. Unter Hämofiltration wurde die Protein- oder Aminosäureaufnahme auf 1,5-2,0 mg/kg pro Tag erhöht, abhängig von der Schwere der Krankheit, der Dauer des Organversagens und der physischen Aktivität. Die kontinuierliche Nierenersatztherapie war das einzige Verfahren, das zur Behandlung des Nierenversagens in der Patientenkohorte dieser Studie eingesetzt wurde. Zum Einsatz kamen dabei Hämofiltration und Hämodiafiltration. Alle Hämofiltrationsverfahren, wurden mit volumenkontrollierten Maschinen durchgeführt, die es ermöglichen, präzise bestimmte Flüssigkeitsmengen zu entfernen. Die stündlichen Ultrafiltrationsraten schwankten zwischen 2000 und 3000 ml. Dabei wurden Blutflussraten zwischen 140 und 180 ml/min und auf Bikarbonat basierenden Substitutionslösungen verwendet. Aus technischen Gründen war es nicht möglich, höhere Ultrafiltrationsraten zu

erreichen, wobei aber immer die höchstmögliche Rate angestrebt wurde und die Filtermembranen biokompatibel waren (Polyamid, Polyacrylonitril). Alle Entscheidungen, die eine Beendigung der Hämofiltration aufgrund einer Erholung der Nierenfunktion oder eines rapide progressiven, irreversiblen Organversagens betrafen, wurden von denselben zwei leitenden Intensivmedizinern getroffen. Die Therapiegrundsätze für das akute Nierenversagen blieben während des gesamten Studienzeitraumes standardisiert und identisch.

### ***3.5. Therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum***

Innerhalb unseres Studienzeitraums wurden zusätzlich zu den bereits oben genannten Modifikationen der Beatmungstherapie eine Anzahl weiterer neuer Therapien vor allem nach 2002 in die intensivmedizinische Routine aufgenommen. Diese neuen Therapiestrategien hatten in kontrollierten Studien bei Intensivpatienten zu einer Verbesserung von Morbidität und Letalität geführt (49).

So setzte sich zum Beispiel nicht nur ein restriktiveres Vorgehen bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten durch, sondern auch der Einsatz von leukozytenarmen Konserven. Transfundiert wurde erst, wenn der Hämoglobinspiegel unter 8 g/dl abfiel, da sich in einer Studie von Herbert et al. gezeigt hatte, dass ein derartiges Konzept sowohl die Krankenhausletalität als auch das Risiko für kardiale Komplikationen und das Versagen anderer Organe signifikant zu senken vermochte (50). Durch den reduzierten Leukozytengehalt ließ sich auch die Zahl an Fieberschüben und an Antibiotikatherapien deutlich senken, gezeigt in einer kanadischen Studie an 15000 Patienten (51).

Bei der Therapie des septischen Schocks bzw. der schweren Sepsis setzte sich ein zunehmend aggressiveres Vorgehen durch. Die Akutletalität konnte dabei durch eine frühzeitige, zielgerichtete Kreislauftherapie, sprich durch einen Therapiebeginn eventuell schon vor der Aufnahme auf die Intensivstation verbessert werden (52). Weitere Studien konnten zeigen, dass die Gabe von niedrigdosiertem Hydrokortison und Fludrokortison die Letalität bei septischem Schock mit einhergehender Nebennierenrindeninsuffizienz um bis zu 10% senken kann (53). Die Gabe von aktiviertem Protein C als adjuvante Sepsistherapie verbesserte die Prognose speziell von chirurgischen Intensivpatienten dagegen nicht (54, 55). Mehr noch traten speziell bei postoperativen Patienten unter der Behandlung mit aktiviertem Protein C verstärkt Blutungskomplikationen auf (56).

Von großem Nutzen zeigte sich in einer belgischen Studie die konsequente Einstellung der Blutzuckerwerte (80 - 110 mg/dl) bei chirurgischen Patienten, die mehr als 5 Tage auf einer Intensivstation behandelt wurden. Die Letalität konnte dadurch von 20,2% auf 10,6% gesenkt werden (57).

Bei der Behandlung von Candida-Infektionen konnten die hauptsächlich renalen Nebenwirkungen älterer Antimykotika durch die Verwendung neuer Präparate signifikant reduziert werden (58). Bezüglich der allgemeinen chirurgischen und antibiotischen Therapie von chirurgischen Komplikationen und Infektionen gab es während des Untersuchungszeitraumes jedoch keine relevanten Änderungen.

### **3.6. Statistische Verfahren**

#### **3.6.1. Bestimmung des Endpunktes der Akutphase**

Die Bestimmung des Endpunktes der Akutphase entspricht der Bestimmung des Startpunktes für die Langzeitphase, wie in der komplementären Dissertation (36) für das gleiche Patientenkollektiv beschrieben.

Vor der Analyse der Akutsterblichkeit musste zunächst der Zeitraum für die Akutphase festgelegt werden. Würde man bei überlebenden Patienten als Ende der Akutphase den Entlassungstag von der Intensivstation oder aus dem Krankenhaus wählen, so wäre die Länge der Akutphase sehr wahrscheinlich zu kurz.

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Letalität von kritisch kranken Patienten auch nach der Krankhausentlassung noch sehr hoch ist (59, 60). Speziell sind bei Intensivpatienten mit spezifischen Krankheitsbildern wie z.B. akutem Nierenversagen, schwerer Sepsis oder septischem Schock Morbidität und Letalität in den ersten Wochen nach der Entlassung weiter relevant (61-63). Infolgedessen würde eine zu kurz definierte Akutphase die Akutprognose künstlich verbessern und die Ergebnisse prognostischer Studien verfälschen, da zahlreiche Todesfälle ignoriert werden würden (64).

Zur Festlegung des Endpunktes der Akutphase bedienten wir uns eines einfachen mathematischen Denkansatzes, der auf der Analyse des Graphen basiert, der das kumulative Überleben des Studienkollektivs über die Zeit darstellt (Abbildung 1). Als Endpunkt wurde der Tag identifiziert, an dem sich eine relative Stabilisierung der Überlebensrate einstellte und sich die Steigung des Graphen um weniger als 1 % veränderte.

Für die in die Studien eingeschlossenen Patienten ließ sich der Graph bezüglich des kumulativen Überlebens mit der folgenden exponentiellen Gleichung beschreiben:

$$\text{Kumulatives Überleben am Tag } x \text{ nach der Aufnahme auf die Intensivstation} = 1,322 + (\text{Tag } x \text{ nach der Aufnahme auf die Intensivstation})^{-0,164} \quad (\text{I})$$

Die tägliche Steigung des Überlebensgraphen erhält man durch Differenzierung der obigen Gleichung:

$$\text{Steigung (kumulatives Überleben am Tag } x) = -(\text{kumulatives Überleben am Tag } x / \text{Tag } x \text{ nach Aufnahme auf die Intensivstation}) * 0,164 \quad (\text{II})$$

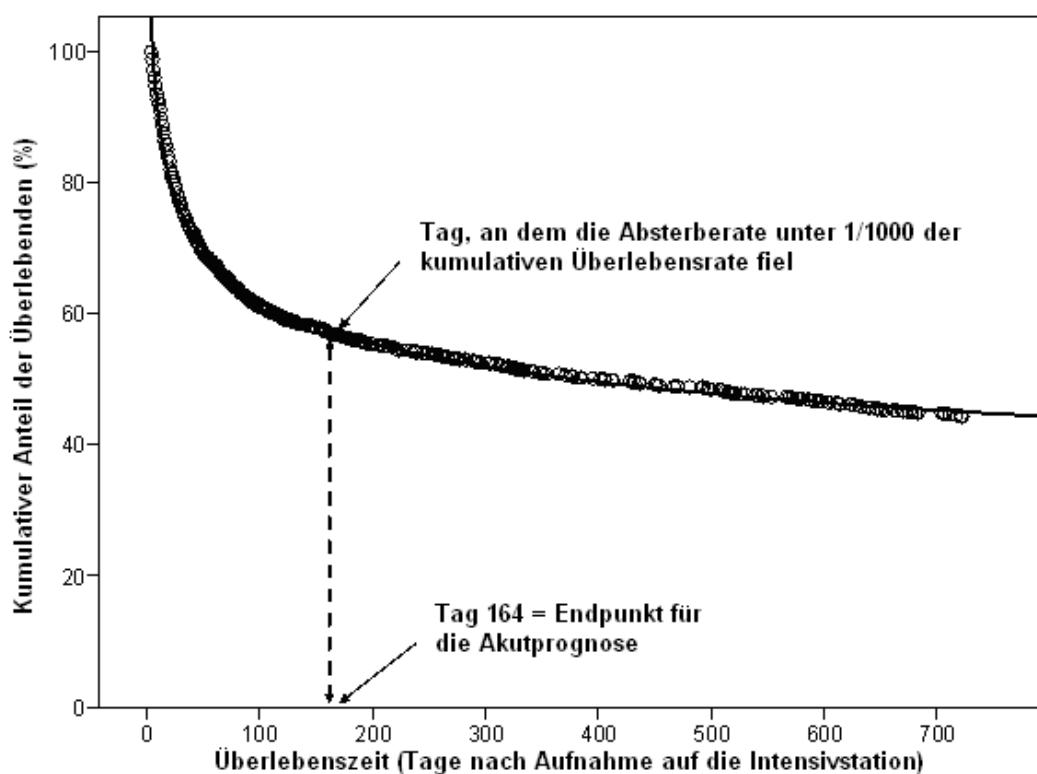
Da wir den Tag suchten, an dem die Steigung des kumulativen Überlebens am Tag  $x$  1/1000 des kumulativen Überlebens am Tag  $x$  beträgt, kann Gleichung (II) folgendermaßen umgeschrieben werden:

$$0,001 = 0,164 / (\text{Tag } x \text{ nach Aufnahme auf die Intensivstation}) \text{ oder Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation} = 164.$$

Daher wurde festgelegt, dass für unser Kollektiv die Akutphase bis Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation andauerte (unabhängig davon, wo sich ein möglicherweise zu diesem Zeitpunkt noch lebender Patient befand). Die Determinanten der Überlebenszeit wurden für diese Zeitspanne untersucht.

**Abbildung 1:**

Kumulativer Anteil an Überlebenden (%) über die ersten zwei Jahre nach Aufnahme auf die Intensivstation (Gesamtkohorte der eingeschlossenen Patienten = 1462). Der Graph folgt einer exponentiellen Gleichung ( $y = 1.322 + x^{-0.164}$ ,  $R^2 = 0.977$ ). Der Endpunkt für die Analyse der Akutphase wurde anhand der Ableitungen des Graphen festgelegt.



### **3.6.2. Allgemeine Vorgehensweise bei der statistischen Analyse**

Mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen (log-rank-Tests) wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten für den 164-Tage-Zeitraum der Akutphase berechnet und univariate Assoziationen von individuellen Variablen mit der Überlebenszeit untersucht. Hierbei wurde überprüft, ob sich die Überlebenskurven bzw. das Letalitätsrisiko einzelner Untergruppen signifikant unterschied. Diese Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden anschließend in Kaplan-Meier-Kurven graphisch veranschaulicht (65).

Durch die Kaplan-Meier-Analyse wurde also untersucht mit welcher Wahrscheinlichkeit das Versterben eines Patienten bis Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation eintritt. Jedoch bedurfte es sogenannter additiver Hazard-Regressions-Modelle vom Cox-Typ, um an Störfaktoren angepasste Effekte von invasiven Therapien auf das Überleben zu analysieren (66). Auf diese Weise kann nicht nur der gleichzeitige Einfluss mehrerer Variablen auf ein Ereignis analysiert werden, sondern auch, ob und wann dieses eintritt. Die Hazard-Regressions-Modelle basierten in unserem Fall auf sogenannten penalized splines und ermöglichten durch die Miteinbeziehung von zeitabhängigen und nichtparametrischen Variablen eine Ausweitung auf das klassische Cox-Modell.

Kategoriale Variablen wurden in Prozentwerten angegeben, die kontinuierlichen Variablen als Mittelwert +/- Standardabweichung.

### **3.6.3. Selektion relevanter Variablen**

Es wurde eine vor Kurzem entwickelte zweistufige Selektionsstrategie, die sog. Two Stage Stepwise Procedure (67), angewandt, um die relevanten Einflussgrößen für die Überlebenszeit in der Akutphase zu identifizieren. Die Dauer des Nierenersatzverfahrens und der invasiven Beatmung fanden in dieses Startmodell noch keinen Eingang.

Zunächst wurden für das Startmodell feste Kovariablen festgelegt. Diese Kovariablen waren Alter, Geschlecht, Apache-II-Score am Aufnahmetag und Behandlungszeitraum. Diese Größen waren auf jeden Fall im Startmodell enthalten, wobei es keine Rolle spielte, ob von ihnen ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit ausging. Für binäre Einflussgrößen wurden über die Zeit konstante bzw. zeitabhängige Effekte als Kompetitoren in das Modell miteinbezogen, wobei die nichtparametrischen Modelle eine weitere Alternative für die kontinuierlichen Variablen bildeten.

Das sogenannte Choice Set beinhaltete die Variablen, die noch nicht im Startmodell berücksichtigt waren, die aber eventuell noch in das Startmodell aufgenommen werden konnten. Zur Selektion dieser Variablen wurde ein spezieller Algorithmus verwendet. In einem ersten Schritt, dem sogenannten Forward-Step wurden für alle Variablen des Choice Sets individuelle Modellierungen mit verschiedenen Möglichkeiten untersucht. Aus diesen verschiedenen Modellierungen wurde jene für das Startmodell ausgewählt, die im Vergleich zur kompetitiven Modellierung dann den kleinsten AIC-Wert (Akaike-Informationskriterium) ergab. Die so modellierte Variable wurde dann aus dem Choice Set gelöscht und in das Startmodell mit aufgenommen.

Auf jede Hinzunahme einer solchen Variablen folgte eine Backward Deletion, bei der erneut für jede Variable des letzten Startmodells ein weiteres alternatives Startmodell gebildet wurde. Aus jedem dieser Startmodelle wurde nun eine Variable entfernt, um die Auswirkungen auf das AIC zu prüfen. Verbesserte bzw. verringerte sich das AIC eines der Startmodelle im Vergleich zum aktuellen Startmodell, so wurde diese Variable aus dem aktuellen Startmodell entfernt und erneut dem Choice Set hinzugefügt. Durch diesen Schritt konnte man erkennen, ob eine zuvor dem Startmodell hinzugefügte Variable in Kombination mit später in das Startmodell aufgenommenen Variablen ihren signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit verlor oder nicht.

In einem letzten Schritt, dem sogenannten Stop-Kriterium, wurde dieses Two-Stage Stepwise Verfahren beendet. Dieses Stop-Kriterium galt dann als erfüllt, wenn sich beim Forward Step keine weitere Verringerung des AIC mehr ergab. Das AIC berücksichtigte dabei sowohl die Komplexität des Modells, als auch die Güte der

Anpassung. Auf diese Weise wurde ein Startmodell erzeugt, mit dem anschließend die prognostische Relevanz der zeitabhängigen Variablen (Dauer maschineller Therapien) untersucht wurde.

### **3.6.4. Untersuchung der zeitabhängigen Variablen**

Der Einfluss der zeitabhängigen Variablen „Dauer der invasiven Beatmung“ und „Dauer der Nierenersatztherapie“ auf die Akutprognose wurde schrittweise getestet, indem diese dem zuvor generierten Startmodell (siehe oben, multivariates Hazard-Regressions-Modell) hinzugefügt wurden. Dabei wurden lineare und nicht-lineare Zusammenhänge berücksichtigt. Die verwendete mathematische Theorie basierte auf einem multivektoriellen Ansatz (34,35).

Der potentielle Effekt einer jeden zeitabhängigen Variablen wurde auf drei verschiedene Arten untersucht. In einem ersten Ansatz (A) untersuchten wir, ob grundsätzlich das Organversagen, welches eine spezifische invasive Therapie nach sich zog, wichtig für das Überleben war. Für diesen Ansatz erzeugten wir eine neue Variable (Vektor). Für diesen Vektor wurde die tägliche Anwendung einer invasiven Therapie mit 1 codiert, wenn die Therapie an einem bestimmten Tag und/oder an irgendeinem vorangegangenen Tag eingesetzt worden war. Die Codierung mit 0 bedeutete, dass an einem bestimmten Tag und an allen vorausgegangenen Tagen keine Therapie stattgefunden hatte.

Da wir annahmen, dass ein akuter, möglicherweise negativer Effekt einer spezifischen invasiven Therapie bzw. eines therapiebedürftigen Organversagens erst mit einer bestimmten Verzögerung eintrat, bedienten wir uns zweier weiterer Auswertungsstrategien. In einem zweiten Ansatz (B) wurde untersucht, ob eine invasive Therapie, die ein Patient sieben Tagen vor einem bestimmten Tag x erhalten oder nicht erhalten hatte, die Überlebenswahrscheinlichkeit am Tage x beeinflusste. Für diesen Ansatz und den zugehörigen Vektor wurde an einem bestimmten Tag x die Variable „invasive Therapie“ mit 1 verschlüsselt, wenn eine spezifische invasive Therapie mindestens 7 Tage vor dem Tag x angewendet worden war. Die Variable

wurde mit 0 kodiert, falls 7 oder mehr Tage vor dem Tag x keine invasive Therapie durchgeführt worden war.

Für den dritten Ansatz (C) erzeugten wir eine zusätzliche Variable (Vektor), die für einen bestimmten Tag x nach Aufnahme auf die Intensivstation die Summe der vorangegangenen Tage (mit einer Verzögerung von 7 Tagen) beschrieb, an denen eine invasive Therapie angewendet worden war. Außerdem gab es zwei zusätzliche Vektoren, die den Überlebensstatus eines Patienten an einem bestimmten Tag beschrieben (0= lebt, 1=tot), und die den Beginn jedes Zeitintervalls anzeigen, das nur einen einzigen Therapietag umfasste.

Es wurden dann drei verschiedene multivariate Hazard-Regressions-Modelle (#1 - #3) vom Cox-Typ (Endmodelle) konstruiert. Diese schlossen die Vektoren vom Typ (A), (B) oder (C) (Modelle #1 - #3) ein. Alle Endmodelle beinhalteten zusätzlich die Vektoren und Variablen, die auf der Basis des Startmodells (siehe oben) ausgewählt worden waren. Für beide zeitabhängige Therapien (Dauer der invasiven Beatmung und der mechanischen Nierenersatztherapie) benutzten wir in den einzelnen Modellen immer denselben Modellierungstyp. In die ersten beiden Endmodelle (#1, #2) fand nur die lineare Modellierung der zeitabhängigen Variablen Eingang, da sie in diesen Endmodellen zu kategorialen Variablen wurden. Im dritten Endmodell (#3) wurden diejenigen linearen bzw. nicht-linearen Modellierungen der zeitabhängigen Variablen aufgenommen, bei denen sich der niedrigste AIC-Wert ergab.

Der genaue Zeitpunkt nach Aufnahme auf die Intensivstation, an dem eine invasive Therapie zum ersten Mal eingesetzt wurde, fand keine Berücksichtigung in den einzelnen statistischen Modellen. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass der Zeitpunkt, an dem ein akutes respiratorisches Versagen oder ein akutes Nierenversagen erstmalig auftrat (z.B. initial versus verzögert) für die Akutprognose unwichtig ist (11, 68, 69). Aus diesem Grunde wurde der potentielle Effekt einer invasiven Therapie nicht an den Zeitpunkt des Beginns (Tag nach Aufnahme) angepasst. Als Oberfläche für die Datenverarbeitung und die Erstellung der Verlaufskurven diente das Statistik-Software-Paket R (70). Die Berechnung der additiven Hazard-Regressions-Modelle für die Überlebenszeiten erfolgte mit der BayesX-Software, Version 1.51 (71, 72).

## **4. Ergebnisse**

### ***4.1. Kennzahlen des Gesamtkollektivs***

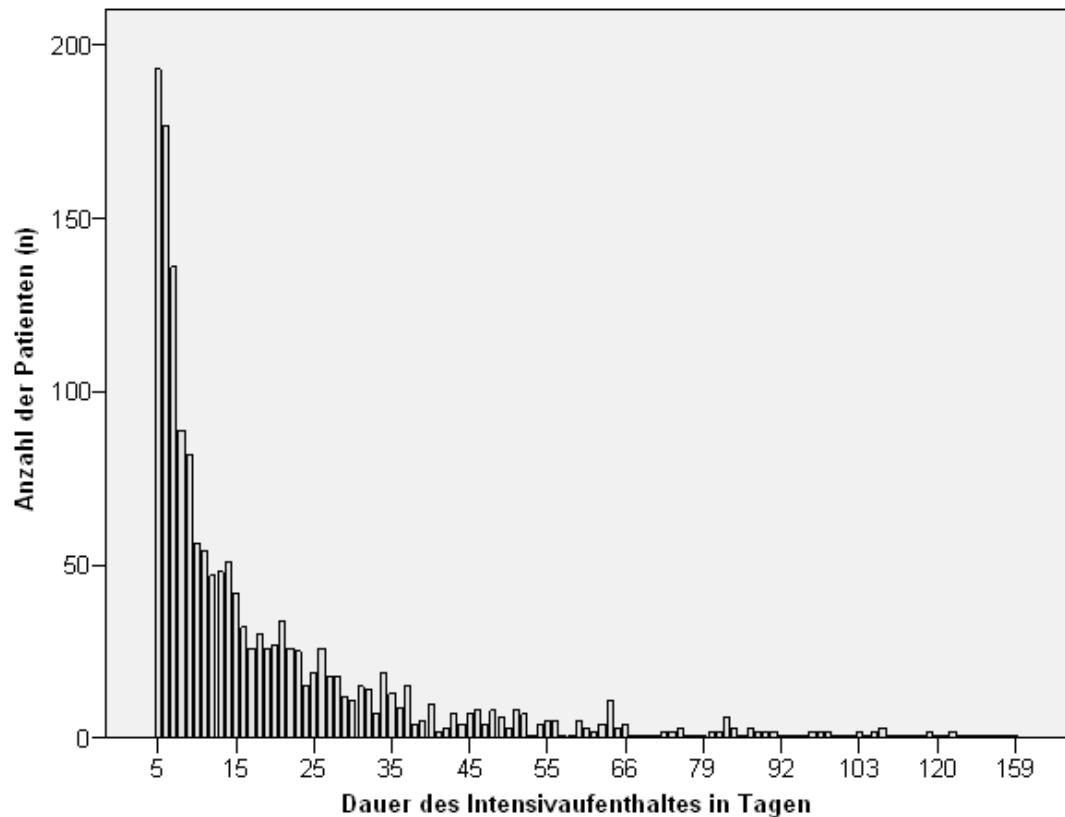
1526 Patienten erfüllten die Auswahlkriterien für unsere Studie, wobei der Verbleib von 64 Patienten (4,1%) im Rahmen des Follow Up nicht geklärt werden konnte. Diese fehlenden Daten waren sehr wahrscheinlich nicht Folge eines systematischen Fehlers, da ein solcher nicht entdeckt werden konnte. Somit ergab sich das Defizit bei der Nachbeobachtung eher zufällig. Selbst wenn die fehlenden Daten auf einem systematischen Fehler beruht hätten, wäre es jedoch höchst unwahrscheinlich, dass sich daraus eine signifikante Verfälschung der Ergebnisse ergeben würde, da der Prozentsatz an fehlenden Patienten sehr klein war (73).

Insgesamt konnte also in einem ersten Schritt (zur Bestimmung der Dauer der Akutphase) das 2-Jahres-Überleben von 1462 Patienten nach Aufnahme auf die Intensivstation analysiert werden. Die grundlegenden Charakteristika, klinischen Variablen und Variablen der Intensivtherapie dieser Patienten sind im Detail in Tabelle 5 dargestellt. Die Patienten waren im Durchschnitt um die 65 Jahre alt, die meisten Patienten waren männlich und wurden unmittelbar postoperativ nach allgemeinchirurgischen Eingriffen auf die Intensivstation aufgenommen. Etwas mehr als 1/3 unserer Patienten litt an einer malignen Erkrankung. 1/3 dieser Patienten konnte nur palliativ-chirurgisch therapiert werden.

Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation betrug etwas mehr als drei Wochen. Ursache für diesen verlängerten Aufenthalt war bei einem Großteil der Patienten eine schwere Sepsis, die zu fast 50 % durch eine Peritonitis ausgelöst worden war. Bei der Mehrheit der Patienten verzögerte sich die Entlassung von der Intensivstation bis in die zweite Woche nach Aufnahme jedoch aufgrund von organischen Funktionsstörungen, die als direkte Folge des chirurgischen Traumas entstanden. Die Häufigkeitsverteilung bezüglich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation gibt Abbildung 2 wieder. Ein kleiner Teil der Patienten benötigte eine deutlich längere Intensivtherapie, meistens aufgrund spezifischer sekundärer septischer Komplikationen wie Pneumonie oder Peritonitis.

**Abbildung 2:**

Häufigkeitsverteilung der Verweildauer bei Intensivpatienten mit einer Liegedauer  
> 4 Tage.



Mehr als 4/5 aller Patienten mussten invasiv über einen mittleren Zeitraum von zwei Wochen beatmet werden. 1/6 der Patienten benötigte eine Nierenersatztherapie. Außerdem erhielt circa 1/4 des Kollektivs am Aufnahmetag Katecholamine (25,2%) bzw. Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (25,3%).

1005 Patienten (68,7%) konnten von der Intensivstation entlassen werden und 828 (61,0%) lebten noch am Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation (Ende der Akutphase, siehe 3.6.1). 19,8 % der Patienten, die bis zum Tag 164 gestorben waren, verstarben nach Entlassung von der Intensivstation. Am Tag 164 waren alle noch lebenden Patienten nicht mehr intensivpflichtig. Nur zwei Patienten bedurften noch einer intermittierenden Hämodialyse.

**Tabelle 5:**

Grundlegende Charakteristika, klinische Variablen und Variablen der Intensivtherapie für die eingeschlossenen Patienten, für die die Überlebenszeit bis zum Ende des 2. Jahres nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben werden konnte.

Variablen	
Anzahl der Patienten	1462
Alter	64.2 ± 15.2
Geschlecht (% männlich)	66.7
Notfallmäßige Aufnahme auf die Intensivstation (%)	53.4
Unmittelbare postoperative Aufnahme (%)	75.6
Chirurgisches Fachgebiet	
- allgemeinchirurgische Operation (%)	52.6
- thoraxchirurgische Operation (%)	14.3
- gefäßchirurgische Operation (%)	21.5
- ubfallchirurgische Operation (%)	9.9
- kombinierte Operation (%)	1.8
Zeitraum der Aufnahme auf die Intensivstaion	
März 1993 – Februar 1996 (% der Patienten)	21.6
März 1996 – Februar 1999 (% der Patienten)	27.2
März 1999 – Februar 2001 (% der Patienten)	22.8

März 2002 – Februar 2005 (% der Patienten)	28.3
Benigne Erkrankungen (%)	64.4
Maligne Erkrankungen (%)	35.6
Palliative Operation bei maligner Grunderkrankung (%)	11.4
Apache-II-Score am Aufnahmetag	$14.6 \pm 6.8$
Pneumonie (%)	12.7
Peritonitis (%)	15.8
Schwere Sepsis (%)	31.1
Notwendigkeit einer invasiven Beatmung während des Intensivaufenthaltes (%)	85.3
Dauer der invasiven Beatmung (in Tagen)	$14.2 \pm 26.4$
Notwendigkeit einer Katecholamintherapie am Aufnahmetag (%)	25.2
Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie während des Intensivaufenthaltes (%)	16.1
Dauer der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (in Tagen)	$2.7 \pm 12.1$
Notwendigkeit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten am Aufnahmetag (%)	25.3
Dauer der Intensivpflichtigkeit (in Tagen)	$22.4 \pm 30.7$

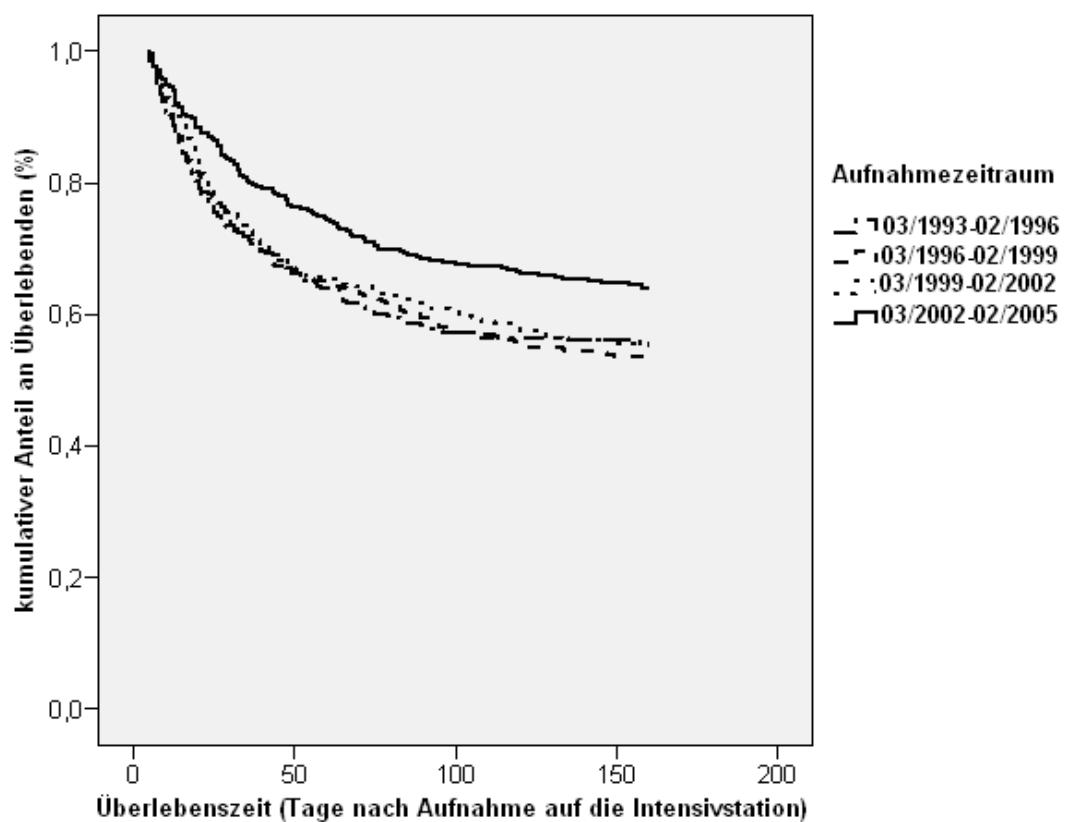
## **4.2. Verbesserung der Akutprognose nach 2002**

Der komplette Beobachtungszeitraum unserer Studie von 1993 bis 2005 wurde in vier gleich große Zeitintervalle von 3 Jahren unterteilt. In diesen Zeitabschnitten wurden jeweils etwa gleich große Untergruppen des Gesamtkollektivs behandelt.

Im Rahmen der statistischen Analysen konnte eine Verbesserung der Akutprognose ab dem Jahr 2002 bewiesen werden. Die nicht an die Konfounder adjustierte Überlebenszeit im letzten Behandlungsintervall (März 2002 – Februar 2005; siehe Abbildung 3, Kaplan-Maier-Analyse) war signifikant länger als die (vergleichbaren) Überlebenszeiten in den vorherigen Zeitabschnitten. Auch die multivariate Analyse bestätigte diesen Effekt (nach Adjustierung an potentielle Störvariablen) und identifizierte einen signifikanten Einfluss des Behandlungszeitraums auf die Akutprognose. Dementsprechend war der Behandlungszeitraum auch Bestandteil aller endgültigen allgemeinen additiven Cox-Modelle (#1 - #3, Tabellen 6-8).

**Abbildung 3:**

Univariate Assoziation zwischen dem Behandlungszeitraum und dem 164-Tage-Überleben nach Aufnahme auf die Intensivstation. (Kaplan Meier Plot,  $p < 0.01$  für den Vergleich zwischen Zeitraum März 2002 bis Februar 2005 und allen anderen Zeiträumen, log-rank Test).



#### ***4.3. Endmodelle der statistischen Analyse (finale Hazard-Regressions-Modelle vom Cox-Typ #1 - #3) unter Berücksichtigung des mechanischen Organersatzes***

Im ersten finalen Hazard-Regressions-Modell (#1, vgl. 3.6.4) für das 164-Tage-Überleben nach Aufnahme auf die Intensivstation wurden die binären Variablen „Notwendigkeit einer invasive Beatmung“ und „Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie“ für jeden Tag des Intensivaufenthaltes eines Patienten analysiert. In Tabelle 6 sind alle Variablen aufgeführt, die durch den AIC-gesteuerten Algorithmus selektiert wurden. Je nachdem, ob die Therapien zum Einsatz kamen oder nicht, wurden sie mit ja oder nein kategorisiert. In diesem Modell wurden also die Notwendigkeit einer Therapie und die damit verbundenen Auswirkungen auf die Akutprognose analysiert.

**Tabelle 6:**

Finales Hazard-Regressions-Modell vom Cox-Typ #1. Das Modell zeigt die Determinanten der Letalität in der Akutphase unter Berücksichtigung der Überlebenszeit. Invasive Therapien wurden dabei binär kodiert.

<i>Variable</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Hazard Ratio</i>	95 % - Konfidenzintervall	
Notwendigkeit für eine invasive Beatmung	<0.001	1.919	1.349	2.730
Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	<0.001	2.183	1.794	2.656
Aufnahmezeitraum nach 2002	0.018	0.788	0.648	0.959
Männliches Geschlecht	0.001	1.337	1.126	1.589
Schwere Sepsis	<0.001	1.600	1.302	1.966
Palliative Operation bei maligner Erkrankung	<0.001	2.169	1.748	2.692
Unmittelbare postoperative Aufnahme	0.002	0.732	0.606	0.883
Notfallmäßige Aufnahme	0.161	1.141	0.949	1.373
Unfallchirurgischer Eingriff	0.132	1.256	0.933	1.691
Pneumonie am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Katecholamintherapie am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Peritonitis am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Apache-II-Score am Aufnahmetag	n./a. (geglättete Funktion)			
Alter	n./a. (geglättete Funktion)			

n./a. = nicht anwendbar

Zentrales Ergebnis dieses Modells war, dass die Notwendigkeit eines mechanischen Organersatzes die Sterblichkeit in der Akutphase in etwa um den Faktor 2 signifikant erhöhte (unter Berücksichtigung der Konfounder).

In einem zweiten finalen Hazard-Regressions-Modell (#2) wurden erneut alle Variablen durch den AIC-Algorithmus selektiert. Die beiden invasiven Therapieverfahren wurden dabei, je nachdem, ob sie sieben Tage vor einem bestimmten Tag x angewendet worden waren oder nicht, mit ja oder nein binär kodiert. Die Hazard Ratios beschreiben das assoziierte Versterbensrisiko für diesen bestimmten Tag x. Hier wird also der Einfluss der invasiven Beatmung und der Nierenersatztherapie auf die Letalität nach Ablauf einer Woche dargestellt (unabhängig jedoch von der tatsächlichen Dauer der Therapie).

**Tabelle 7:**

Finales Hazard-Regressions-Modell vom Cox-Typ #2. Das Modell zeigt die Determinanten der Letalität an einem bestimmten Tag x innerhalb des Zeitraums, der als Akutphase definiert wurde. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung der Überlebenszeit. Invasive Therapien 7 Tage vor einem bestimmten Tag x nach Aufnahme auf die Intensivstation wurden dabei binär kodiert.

<i>Variable</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Hazard Ratio</i>	95 %-Konfidenzintervall	
Invasive Beatmung (7 Tage vor einem bestimmten Tag x)	< 0.001	2.315	1.911	2.805
Nierenersatztherapie (7 Tage vor einem bestimmten Tag x)	< 0.001	2.147	1.648	2.797
Aufnahmezeitraum nach 2002	0.020	0.792	0.650	0.964
Männliches Geschlecht	0.002	1.316	1.109	1.561
Schwere Sepsis	<0.001	1.462	1.184	1.806
Palliative Operation bei einer malignen Erkrankung	<0.001	2.141	1.725	2.656
Unmittelbare postoperative Aufnahme	0.013	0.785	0.649	0.950
Notfallmäßige Aufnahme	0.181	1.136	0.942	1.369
Unfallchirurgischer Eingriff	0.157	1.240	0.921	1.671
Pneumonie am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Katecholamintherapie am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Peritonitis am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Apache-II- Score am Aufnahmetag	n./a. (geglättete Funktion)			
Alter	n./a. (geglättete Funktion)			

n./a.= nicht anwendbar

Zentrales Ergebnis dieses Modells war, dass die Notwendigkeit eines mechanischen Organersatzes an einem bestimmten Tag die Sterblichkeit 7 Tage später in etwa um den Faktor 2.2 – 2.3 signifikant erhöhte (unter Berücksichtigung der Konfounder).

Im dritten und letzten finalen Hazard-Regressions-Modell (#3) wurde der Einfluss von invasiver Beatmung und Nierenersatztherapie auf die Akutprognose in Abhängigkeit von der Therapiedauer analysiert. Die Hazard Ratio bezieht sich auf jeden zusätzlichen Therapietag nach einer vorangegangenen Therapie von mindestens sieben Tagen. Die aufgelisteten Variablen wurden durch den AIC-Algorithmus selektiert.

**Tabelle 8:**

Finales Hazard-Regressions-Modell vom Cox-Typ #3. Das Modell analysierte den unabhängigen Einfluss der Dauer invasiver Therapien auf die Letalität in der Akutphase.

<i>Variable</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Hazard Ratio</i>	<i>95 %-Konfidenzintervall</i>	
Invasive Beatmung (pro zusätzlichem Tag)	<0.001	1.025	1.019	1.030
Nierenersatztherapie (pro zusätzlichem Tag)	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Aufnahmezeitraum nach 2002	0.020	0.791	0.649	0.963
Männliches Geschlecht	0.001	1.300	1.095	1.542
Schwere Sepsis	<0.001	1.440	1.163	1.784
Palliative Operation bei einer malignen Erkrankung	<0.001	2.132	1.717	2.647
Unmittelbare postoperative Aufnahme	0.013	0.784	0.648	0.950
Notfallmäßige Aufnahme	0.201	1.130	0.937	1.362
Unfallchirurgischer Eingriff	0.136	1.255	0.931	1.690
Pneumonie am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Katecholamintherapie am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Peritonitis am Aufnahmetag	n./a. (zeitabhängiger Effekt)			
Apache-II- Score am Aufnahmetag	n./a. (geglättete Funktion)			
Alter	n./a. (geglättete Funktion)			

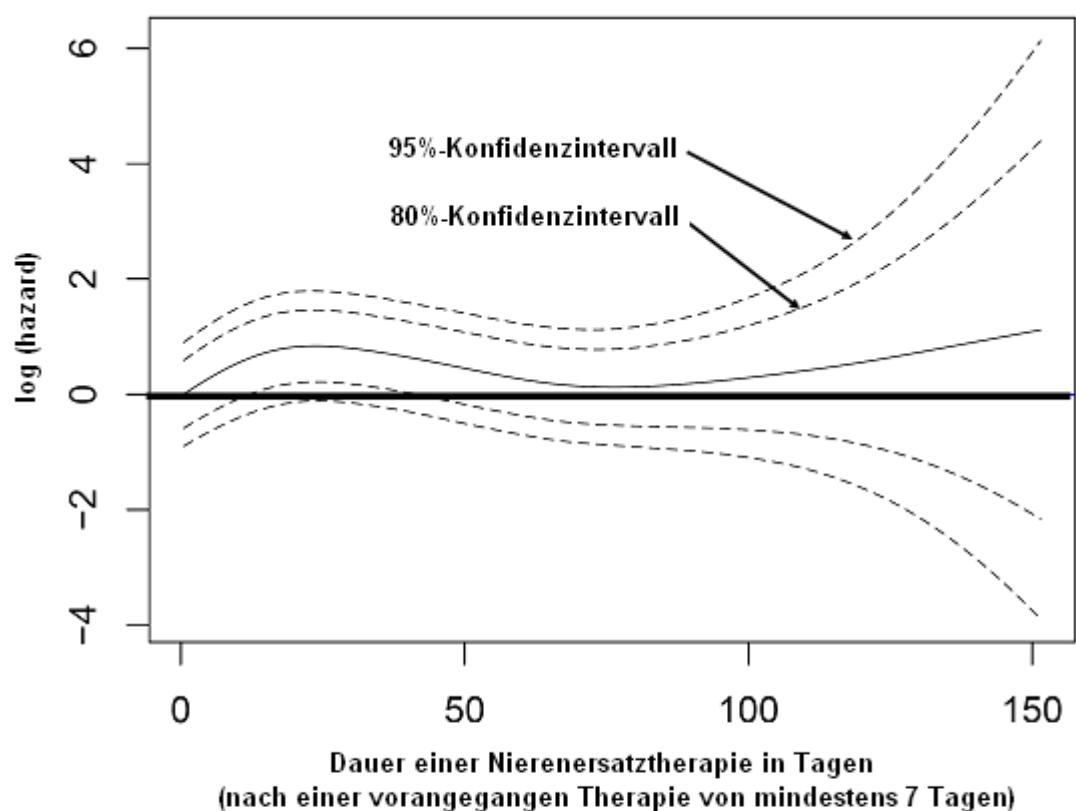
n./a.= nicht anwendbar

Für die Dauer der Beatmungstherapie zeigte sich in diesem Modell ein linearer Zusammenhang, wobei nach sieben Tagen invasiver Beatmung jeder zusätzliche Beatmungstag die Wahrscheinlichkeit für eine kürzere Überlebenszeit signifikant erhöhte. Die berechnete Hazard Ratio von 1.025 zeigte an, dass sich beispielsweise eine 60%-ige Wahrscheinlichkeit eines Patienten, am Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation noch zu leben, mit einem einzigen zusätzlichen Tag an invasiver Beatmung auf 59,2% reduzieren würde (unter der Annahme, dass alle anderen Variablen unverändert blieben).

Im Gegensatz zur invasiven Beatmung war die Dauer der mechanischen Nierenersatztherapie unwichtig für die Akutprognose. Es gab keine Hinweise dafür, dass eine längere Therapie mit einer schlechteren Akutprognose in Zusammenhang stand (Abbildung 4). Es bestand zwar eine nicht-lineare, geglättete Assoziation, die auch in das Endmodell mit einging, die jedoch unter Berücksichtigung des 95 %-Konfidenzbandes nicht signifikant war.

**Abbildung 4:**

Konfounder-adjustierte Assoziation zwischen der Dauer der Nierenersatztherapie und dem 164-Tage-Überleben nach einer vorangegangen Therapiedauer von > 7 Tagen (geglättete Funktion gemäß dem finalen additiven Modell vom Cox-Typ #3).



#### ***4.4. Weitere unabhängige Determinanten der Akutprognose***

Zahlreiche andere unabhängige Determinanten der Akutprognose konnten mit Hilfe der finalen Modelle identifiziert werden (Tabellen 6, 7, und 8). Natürlich war dabei die Grunderkrankung (z.B. fortgeschrittene Tumorerkrankungen) ganz wesentlich für eine ungünstigere Prognose verantwortlich. Ebenso bestanden unabhängige, nicht lineare und zeitabhängige Wechselwirkungen zwischen Alter, Geschlecht, schwerer Sepsis, Aufnahmestatus, Pneumonie, Peritonitis, Katecholamintherapie und Apache-II-Score am Aufnahmetag und der Akutprognose.

## 5. Diskussion

### 5.1. *Statistische Probleme bei der Untersuchung der Therapiedauer als Prognosefaktor*

Die Analyse der Therapiedauer als potentielle Determinante für die Prognose ist intrinsisch mit einigen Schwierigkeiten behaftet. Die Auswirkungen der Therapiedauer können durch die Länge des nachfolgenden Beobachtungszeitraumes und durch die individuelle Überlebenszeit der Patienten verzerrt werden. Die Überlebenszeit wiederum hängt dabei gleichzeitig von zahlreichen weiteren Variablen ab. Die Therapiedauer wird dabei als zeitabhängige bzw. überlebenszeitabhängige Variable bezeichnet, die sich während der Bewertung durch statistische Modelle verändern kann. Aus statistischer Sicht muss zwischen zeitabhängigen und zeitunabhängigen Variablen differenziert werden, wobei letztere während des Beobachtungszeitraumes unverändert (konstant) bleiben (35). In der vorliegenden Studie sollten gezielt und zum ersten Mal die Auswirkungen der Therapiedauer (invasive Beatmung, mechanischer Nierenersatz) auf die Akutprognose untersucht werden. Diese Variablen wurden als typische, zeitabhängige Variablen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Überlebenszeit analysiert, wobei der Schwerpunkt auf die Akutphase nach Aufnahme auf die Intensivstation gelegt wurde. Um unabhängige Determinanten für die Prognose erkennen zu können, benutzten wir additive Hazard-Regressions-Modelle vom Cox-Typ, für die erst vor Kurzem spezifische Algorithmen zur Variablenelektion entwickelt wurden (66, 67).

Ein kritischer Aspekt bei der Verwendung solcher Hazard-Regressions-Modelle besteht in der gleichzeitigen Untersuchung von zeitabhängigen und zeitunabhängigen Variablen. Bei den klassischen Cox-Modellen müssen alle Variablen bzw. deren Werte zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bekannt sein. Alle bisherigen Studien, die sich mit der prognostischen Bedeutung der Therapiedauer auseinandersetzen (10, 11, 24-33), führten jedoch eine Datenanalyse durch, die die zeitabhängigen Variablen fälschlicherweise zu Beginn des Beobachtungszeitraums (Aufnahmetag auf die Intensivstation) als in ihrer (späteren) Dauer bekannt betrachteten. Dieses inadäquate

Vorgehen im Rahmen prognostischer Studien ist leider in der Literatur weit verbreitet (74).

Es gilt heute als gesichert, dass ein derartiges Vorgehen (Betrachtung einer zeitabhängigen Variablen zu Beginn des Beobachtungszeitraums als in ihrer (späteren) Dauer bekannt) zu einem überlebenszeitabhängigen systematischen Fehler führt. Dieser überlebenszeitabhängige systematische Fehler ist problematisch, da er regelhaft einen systematischen Fehler bei der Effektschätzung hervorruft (34). Erst vor Kurzem entwickelte multivektorielles Ansätze erlauben eine korrekte Untersuchung der zeitabhängigen Variablen im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Überlebenszeit anhand von Cox-Modellen (36, 37). Dabei können lineare sowie auch nicht-lineare Effekte berücksichtigt werden. Diese Effekte können jedoch nur beurteilt werden, wenn eine bestimmte minimale Expositionszeit festgesetzt wird, jenseits der ein potentieller Effekt bestimmter Therapien evident werden könnte. In unserer Studie wählten wir eine Mindesttherapiedauer von sieben Tagen sowohl für die Nierenersatztherapie als auch für die invasive Beatmung.

Bei der Analyse von Therapien, die möglicherweise erst während (und nicht bereits zu Beginn) des Aufenthaltes auf einer Intensivstation zum Einsatz kommen, ergeben sich weitere relevante Fehlermöglichkeiten. Dies betrifft speziell den ersten Teil unserer Untersuchungen, der sich damit befasste, ob schon allein die Notwendigkeit einer invasiven Therapie entscheidend für die Prognose sein könnte. Bei dieser Art der Fragestellung könnte im Rahmen einer Überlebensstudie aus zwei Gründen ein systematischer Fehler auftreten. Zum einen könnte der Einsatz einer spezifischen Therapie nicht erfolgen, weil ein Patient bereits verstorben ist, bevor sich überhaupt ein spezifisches Organversagen einstellen konnte und die damit verbundene Therapie hätte angewandt werden müssen. Zum anderen könnte (bei bestehender Indikation) eine supportive Therapie bewusst unterlassen worden sein, da z. B. die Gesamtprognose des Patienten als zu schlecht eingestuft wurde, oder da eine derartige Therapie vom Patienten bewusst abgelehnt wurde. Auch in diesen Situationen kann - ähnlich wie bei der Berücksichtigung von zeitabhängigen Variablen - der systematische Fehler durch multivektorielles Analysen und entsprechende Zeitverzögerungen vermieden werden (34, 35).

## ***5.2. Epidemiologie von invasiver Beatmung und mechanischem Nierenersatz***

In unserer Studie benötigten 16,1% der Patienten ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren und 85,3% eine invasive Beatmung. Verglichen mit anderen Studien erscheint die Häufigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie in unserem Patientenkollektiv hoch. So lag die Häufigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie bei kardiochirurgischen Intensivpatienten in großen Kohortenstudien zwischen 1,1% und 1,7% (7-9).

Höhere Zahlen wurden für das allgemeine Patientengut auf Intensivstationen angegeben. Metnitz et al (11) beschrieben bei 17126 Patienten, die während eines zweijährigen Beobachtungszeitraumes auf 30 verschiedenen österreichischen Intensivstationen aufgenommen worden waren, eine Häufigkeit von 4,9%. Uchino et al (75) berichteten in ihrer BEST Kidney-Studie (Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney), welche eine Kohorte von 29269 Patienten auf 54 verschiedenen Intensivstationen in 23 Ländern einschloss, eine Häufigkeit von 4,2%. Ostermann et al (5) analysierten einen Datensatz von 41972 Intensivpatienten auf 22 verschiedenen Intensivstationen in Großbritannien und Deutschland. Dabei betrug die Häufigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie 4,4%.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien analysierten wir nur Intensivpatienten mit einer Verweildauer von mehr als vier Tagen, wodurch eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten aufgrund von weniger schweren Krankheitsbildern ausgeschlossen wurde. Dieser Selektionsprozess führte sehr wahrscheinlich dazu, dass in unserer Studie mehr Patienten mit schwerem Organversagen und entsprechender Therapiebedürftigkeit eingeschlossen wurden. Dieser Mechanismus erklärt auch den hohen Prozentsatz hinsichtlich der Häufigkeit einer invasiven Beatmung in unserer Studie (85,3%). Metnitz et al (12) konnten zeigen, dass die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie mit der einer invasiven Beatmung korreliert. Beim Vergleich mehrerer Kollektive zeigte sich, dass 3,4% der Patienten eine Nierenersatztherapie benötigten, wenn gleichzeitig etwa ein Drittel der Patienten beatmungspflichtig war. Die Häufigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie stieg auf 9,8 %, wenn mehr als 80% der Patienten beatmet werden mussten. Filsoufi et al (9) registrierten

schließlich bei Patienten, die nach kardiochirurgischen Eingriffen zu 100% beatmet werden mussten, eine Häufigkeit von 15,5%. Somit scheint die Häufigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie in unserem Patientenkollektiv weitgehend der Literatur zu entsprechen (vorausgesetzt, dass Kollektive mit vergleichbarem intensivmedizinischem Krankheitsschweregrad als Referenz herangezogen werden).

### **5.3. Prognostische Relevanz der Nierenersatztherapie**

Eine Schlüsselerkenntnis unserer Studie war, dass der Einsatz einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie einen unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Letalität in der Akutphase darstellte. Bereits bewiesen ist, dass ein schweres Nierenversagen (definiert als RIFLE Klasse F) einen unabhängigen Risikofaktor für die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis (2,4), nach einem Trauma (1), oder bei gemischten Patientenkollektiven (3-5) darstellt. Bei kardiochirurgischen Patienten (7-9) und bei langzeitbeatmeten Patienten (10) konnte ein Zusammenhang (unter Berücksichtigung von Kofaktoren) zwischen dem Einsatz eines Nierenersatzverfahrens bei Aufnahme und der Letalität gezeigt werden. Auch in gemischten Kollektiven von Intensivpatienten konnte ein solcher Zusammenhang nachgewiesen werden (6, 11, 12). Unsere Ergebnisse ergänzen diese Beobachtungen dahingehend, dass wir zeigen konnten, dass ein schwerstes Nierenversagen (definiert als die Notwendigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie) grundsätzlich ungünstig für die Prognose ist, und zwar unabhängig vom genauen Zeitpunkt, an dem diese Therapie zum ersten Mal angewendet wurde (bei Aufnahme oder später).

Allerdings immer noch ungeklärt ist dabei die Frage, ob das Nierenversagen selbst oder die Auswirkungen der Nierenersatztherapie die Prognose beeinflussen. Es wurde bereits in der Vergangenheit vermutet, dass die mechanische Nierenersatztherapie mit mehreren ungünstigen Nebeneffekten einhergehen könnte (11). Nierenersatzverfahren sind mit einem schwerwiegenden Eingriff in den Antioxidantien-Haushalt des Intensivpatienten verbunden, da einerseits mit der Nahrung aufgenommene Antioxidantien entfernt werden können, und andererseits Sauerstoffradikale im extrakorporalen Kreislauf entstehen können (16, 17). Daneben können durch das Phänomen der Bioinkompatibilität von Filtrationsmembranen mehrere physiologische Kaskadensysteme, wie das Gerinnungssystem, das Komplementsystem und das Kontaktssystem aktiviert werden. Diese Abläufe wirken proinflammatorisch, können einen Proteinkatabolismus induzieren und die Immunkompetenz kompromittieren (15). Nicht zuletzt führt die Nierenersatztherapie durch die kontinuierliche Exposition gegenüber einem extrakorporalen Kreislauf auch zu einem Verlust von Nährstoffen über die Filtrationsmembran (18). Außerdem sind derartig therapierte Patienten oft

durch subtherapeutische Spiegel von antimikrobiellen Substanzen gefährdet und dadurch einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt (19).

Aufgrund dieser Nebenwirkungen könnte man nun auf eine direkte Korrelation zwischen Therapiedauer und Prognose schließen. Unsere Ergebnisse bestätigen einen solchen Zusammenhang jedoch nicht. Es gab keinen Beleg dafür, dass eine längere Nierenersatztherapie einen negativen Effekt auf die Überlebenszeit hatte. Unsere Erkenntnisse stimmen auch mit den Beobachtungen von anderen Autoren überein, die in kontrollierten Studien die Wirksamkeit von Schleifendiuretika bei gleichzeitiger Nierenersatztherapie untersuchten. Zwar konnte durch Diuretikagabe die Dauer der Nierenersatztherapie reduziert werden, es konnten jedoch keine Auswirkungen auf die Letalität festgestellt werden (76, 77).

Aus unseren Ergebnissen lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass nur das Auftreten eines Nierenversagens an sich für eine schlechtere Patientenprognose verantwortlich ist. Das Nierenersatzverfahren und seine Dauer werden, wenn die Therapie erst einmal begonnen worden ist, für die weitere Patientenprognose relativ bedeutungslos. Diese Schlussfolgerung steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von kürzlich publizierten Studien, die zeigen konnten, dass weder die Intensität noch die Art der Nierenersatztherapie die Prognose verändern (11, 78-80).

#### **5.4. Prognostische Relevanz der invasiven Beatmung**

In Gegensatz zum schweren Nierenversagen sind die Auswirkungen eines akuten respiratorischen Versagens auf die Letalität weniger bekannt. Erst kürzlich wurde ein überzeugender Beleg dafür präsentiert, dass eine akute Lungenfunktionsverschlechterung nach einem chirurgischen Trauma ungünstig für die Prognose ist (13). Die Autoren haben erstmals klar bei Polytraumapatienten (ohne isolierte Kopfverletzung) einen Zusammenhang zwischen einem akuten Lungenversagen und der Letalität nachgewiesen, wobei die Ergebnisse sorgfältig an Störgrößen (Aufnahmevariablen) adjustiert wurden. Auch die Entwicklung eines ARDS war bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv mit einem erhöhten Letalitätsrisiko verknüpft (14). Ähnliche negative Auswirkungen wurden auch für das Lungenversagen auf der Basis einer nicht-traumatischen (infektiösen) Ursache beschrieben. Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine auf einer Intensivstation erworbene Pneumonie einen unabhängigen Prädiktor für ein stark erhöhtes Letalitätsrisiko darstellt (81,82).

Daher ist es nicht überraschend, dass ein schweres respiratorisches Versagen (definiert als die Notwendigkeit einer Intubation und einer mechanischen Beatmung) wiederholt mit dem frühzeitigen Versterben von Patienten assoziiert wurde. Metnitz et al (12) analysierten in Österreich bei 26186 Intensivpatienten unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhausletalität. In diesem Kollektiv stieg das Sterblichkeitsrisiko signifikant, wenn Patienten während ihres Intensivaufenthalts beatmet werden mussten. In Übereinstimmung damit war auch in der deutsch-britischen Multicenterstudie von Ostermann et al (5) die mechanische Beatmung ein unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausletalität.

Unsere Ergebnisse stimmen mit diesen Erkenntnissen überein. Ähnlich der Indikation für eine Nierenersatztherapie war auch die Indikation für eine Beatmungstherapie bei Aufnahme oder während des Aufenthaltes auf der Intensivstation signifikant mit der Akutsterblichkeit assoziiert und somit auch ausschlaggebend für eine schlechtere Akutprognose (nach Berücksichtigung von Störgrößen). Schon eine Woche, nachdem die invasive Beatmung erstmalig eingesetzt worden war, erhöhte sich das Sterblichkeitsrisiko signifikant. Im Gegensatz zur Nierenersatztherapie stieg dieses Risiko allerdings mit jedem weiteren Tag der Beatmung.

Es gibt gute Gründe anzunehmen, dass bei Patienten mit respiratorischem Versagen ein signifikanter Anteil der Sterblichkeit durch die sekundär nötige invasive Beatmung verursacht wird. So treten bei intubierten Patienten Pneumonien 6 bis 21 Mal häufiger auf als bei Nichbeatmeten. Wenn eine endotracheale Intubation und eine mechanische Beatmung nicht zu umgehen sind, steigt das Risiko mit jedem weiteren Beatmungstag um 1% bis 3% (20, 21). Neben dem erhöhten Risiko für nosokomiale Infektionen kann die invasive Beatmung das Lungengewebe auch direkt schädigen. Daher führt eine lungenprotektive Beatmung, bei der man geringere Tidalvolumina einsetzt, nicht nur zu einer verminderten Letalität, sondern auch zu einer kürzeren Beatmungsdauer (22,23). Ferner belegen zahlreiche Studien, dass die Vermeidung bzw. die Verkürzung der Dauer einer invasiven Beatmung, wie es durch Verwendung nicht-invasiver Beatmungsformen möglich ist, prognostisch günstig sind. Auch unsere eigenen Beobachtungen sprechen für derartig günstige Wirkungen von nicht-invasiver Beatmung und Verwendung niedrigerer Tidalvolumina. Derartig moderne Beatmungsstrategien wurden ab 2002 in unserer Institution in die Praxis eingeführt und waren dann – im Vergleich zu den älteren Behandlungszeiträumen - auch mit einer längeren Überlebenszeit in der Akutphase assoziiert.

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass alle direkten und indirekten Anstrengungen unternommen werden sollten, um die Dauer der invasiven Beatmung so kurz wie möglich zu halten. Allerdings muss anhand unserer Ergebnisse auch festgestellt werden, dass die klinischen Vorteile quantitativ nur gering sind. Jeder zusätzliche Beatmungstag vermindert die Chance, am Ende der Akutphase (also am Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation) noch am Leben zu sein, nur um ungefähr 0,8 Prozentpunkte (zum Beispiel von 60 auf 59,2%, wenn alle anderen Variablen gleichzeitig als konstant angenommen werden). Die in Relation geringe Veränderung der Überlebenswahrscheinlichkeit könnte vielleicht auch erklären, warum neueste kontrollierte Studien, die adjuvante Therapien bei akutem Lungenversagen oder ARDS überprüften, keinen Überlebensvorteil zeigen konnten (85-87). Immunonutrition, Methylprednisolon-Gabe oder eine konservative Strategie bezüglich der Flüssigkeitszufuhr erhöhten die Zahl der Tage ohne Beatmung innerhalb eines Zeitraums von vier Wochen zwar signifikant, die Größenordnungen lagen dabei jedoch nur bei drei bis fünf Tagen. Laut unseren Daten könnten diese Unterschiede zu gering sein, um daraus einen messbaren Überlebensvorteil

abzuleiten. Nur deutlich größere Unterschiede bezüglich der Zahl der Tage ohne Beatmung wurden in der Vergangenheit mit einer signifikant geringeren Sterblichkeit assoziiert (88).

## **5.5. Stärken und Schwächen bzw. Einschränkungen der Studie**

Unsere Studie ist die erste, die eine spezifische prognostische Bewertung hinsichtlich der Dauer einer invasiven organunterstützenden Therapie erlaubt. Hierbei ist es jedoch auch wichtig, die Stärken und Schwächen der Studie zu berücksichtigen.

So handelt es sich bei unserer Studie um eine Single-Center-Studie, weshalb die Ergebnisse nicht für alle Intensivpatienten repräsentativ sein könnten. Andererseits wird die Validität unserer Erkenntnisse durch die strikte Standardisierung der supportiven Therapien erhöht. Da es zum Beispiel bei kritisch kranken Patienten keine allgemein akzeptierten Leitlinien hinsichtlich Modus, Beginn, Umfang und Beendigung einer Nierenersatztherapie gibt, können diese therapiebezogenen Variablen zwischen einzelnen Institutionen deutlich schwanken (78, 79, 89). In multizentrischen Studien kann diese institutionsbezogene Variabilität die Ergebnisse signifikant beeinträchtigen.

Eine weitere Einschränkung unserer Studie hängt damit zusammen, dass eine eventuell vorbestehende kardiopulmonale Komorbidität nicht exakt berücksichtigt werden konnte. Zwar konnten Patienten mit schweren Organdysfunktionen (kongestive Herzinsuffizienz NYHA IV oder Sauerstoffabhängigkeit schon vor dem chirurgischen Eingriff) ausgeschlossen werden. Eine in dieser Hinsicht präzisere Klassifizierung der verbleibenden Patienten war allerdings nicht möglich. Andererseits wird die Frage, inwieweit kardiale oder pulmonale Vorerkrankungen die Akutsterblichkeit beeinflussen, kontrovers diskutiert. Bei Patienten nach Polytrauma (90), bei Patienten mit schwerer Sepsis (4) oder bei einer gemischten Kohorte kritisch kranker beatmeter Patienten (31, 91) konnte kein Zusammenhang zwischen Akutprognose und Komorbidität festgestellt werden, falls wichtige Konfounder (Schwere des chirurgischen Traumas, Ausmaß der Homöostasestörung bei Aufnahme auf die Intensivstation) statistisch korrekt berücksichtigt wurden. Speziell auch chronische pulmonale Grunderkrankungen konnten nicht als ein unabhängiger Risikofaktor für ein akutes schweres respiratorisches Versagen nach koronarem Bypass identifiziert werden (92).

Eine weitere Limitierung unserer Studie ergibt sich aus dem Beobachtungszeitraum. Wir analysierten Daten aus 12 Behandlungsjahren, in denen zahlreiche therapeutische Veränderungen in der Intensivmedizin stattfanden. Die vorliegende Studie und auch andere Autoren konnten zeigen, dass diese therapeutischen Modifikationen nach der Jahrtausendwende zu einer signifikanten Verbesserung der Akutprognose führten (93, 94). Wir versuchten, diese mögliche Störgröße in unserer Auswertung zu berücksichtigen, indem wir das Behandlungsdatum als fixierte Variable in das Startmodell unserer Regressionsanalysen mitaufnahmen. Dadurch konnte der potentielle Einfluss invasiver Therapien auch an das Behandlungsdatum (und die damit assoziierten therapeutischen Veränderungen) angepasst werden.

## **6. Zusammenfassung**

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie befasst sich mit dem Einfluss der Dauer invasiver Organersatztherapien auf die Akutprognose chirurgischer Intensivpatienten. Besonderes Augenmerk galt dabei der Dauer der invasiven Beatmung und der mechanischen Nierenersatztherapie. Analysiert wurden die Daten von 1462 postoperativen chirurgischen Intensivpatienten, die mehr als 4 Tage intensivpflichtig waren. Über einen Zeitraum von 12 Jahren (01.03.1993-28.02.2005) wurden verschiedenste klinische und therapeutische Parameter prospektiv in einer Datenbank dokumentiert. Neben demographischen Variablen wie Geschlecht und Alter wurden beispielsweise auch Aufnahmedatum, Primärdiagnose, Aufnahmestatus, Art des chirurgischen Eingriffes, Apache-II-Score, Komplikationen wie Pneumonie, Peritonitis oder Sepsis und therapeutische Maßnahmen (Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder einer Nierenersatztherapie) täglich fest gehalten. Darüberhinaus wurde für jeden Patienten - falls eine Tumorerkrankung vorlag - der Tumorstatus sowie der Überlebensstatus mindestens zwei Jahre nach Aufnahme auf die Intensivstation (Stichtag 28.02.2007) erhoben. Die Studie wurde auf der 12 Planbetten umfassenden chirurgischen Intensivstation der Chirurgischen Klinik, Campus Grosshadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Abläufe, Therapieprinzipien sowie Aufnahme- und Entlassungskriterien blieben während des gesamten Studienzeitraumes unverändert und standardisiert. Nicht in die Studie miteinbezogen wurden Patienten, die nicht nach einem operativen Eingriff auf die Intensivstation aufgenommen wurden und Patienten, die präoperativ an schweren kardiopulmonalen Begleiterkrankungen oder Nierenversagen litten.

Anhand einer Analyse der Überlebenskurve konnte als Endpunkt der Akutphase der Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation identifiziert werden, da sich nach diesem Tag eine relative Stabilisierung der Überlebensrate einstellte. An Tag 164 lebten noch 828 Patienten, also 61.0% des analysierten Kollektivs. Zur multifaktoriellen Analyse verwendeten wir sogenannte additive Hazard-Regressions-Modelle vom Cox-Typ, um an Störfaktoren angepasste Effekte der Therapiedauer auf das Überleben zu untersuchen. Diese Hazard-Regressions-Modelle basierten auf sog. penalized splines, die eine Berücksichtigung von zeitvariierenden und nicht-

parametrischen Effekten ermöglichten. Die Auswirkungen der Therapiedauer auf die Akutprognose (164-Tages-Überlebenszeit) wurden durch die Verwendung zusätzlicher Vektoren getestet. Nur diese erst vor Kurzem entwickelten multivektoriellen Ansätze erlauben eine korrekte Bewertung sog. zeitabhängiger Variablen im Hinblick auf ihren Einfluss auf die Überlebenszeit. Dieser Einfluss konnte dadurch beurteilt werden, dass eine bestimmte minimale Expositionszeit festgesetzt wurde, jenseits derer potentielle Nebenwirkungen bestimmter Therapien als möglich angenommen wurden. In unserer Studie wurde die Mindesttherapiedauer mit 7 Tagen festgelegt. Ein weiteres Kernelement unserer Analyse war die mathematische Berücksichtigung von Konfoundern wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Tumorstadium oder der Krankheitsschweregrad bei der Aufnahme auf die Intensivstation.

Anhand der vorliegenden Studie konnte zum einen gezeigt werden, dass grundsätzlich sowohl die Notwendigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie als auch die einer invasiven Beatmung die Akutprognose signifikant verschlechterte. Die Dauer der invasiven Beatmung korrelierte dabei direkt und linear mit der Akutletalität. So sank beispielsweise die Wahrscheinlichkeit eines Patienten am Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation noch am Leben zu sein, um 0,8% für jeden zusätzlichen Tag, an dem eine invasive Beatmung stattfand. Die Dauer der mechanischen Nierenersatztherapie hatte dagegen keinen relevanten Einfluss auf die Akutprognose. Als klinische Konsequenz ergeben sich aus unseren Ergebnissen zwei wichtige Schlussfolgerungen: 1. Die invasive Beatmungstherapie sollte gemäß dem Prinzip der „lung protective ventilation“ so schonend wie möglich durchgeführt werden, wobei gleichzeitig die Ursachen der schweren respiratorischen Insuffizienz (Pneumonie, Sepsis, SIRS) so aggressiv wie möglich behandelt werden sollten, um die Dauer der invasiven Beatmung so kurz wie möglich zu halten. 2. Wurde eine Nierenersatztherapie erst einmal begonnen, so müssen keine zusätzlichen negativen Auswirkungen einer prolongierten Therapie befürchtet werden.

## **7. Anhang**

### **7.1. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Acute Physiology Score (APS).....	11
Tabelle 2: Bewertung des Patientenalters für den Apache-II-Score.....	12
Tabelle 3: Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organ-Dysfunktion.....	12
Tabelle 4: Kriterien für das Organversagen.....	14
Tabelle 5: Grundlegende Charakteristika, klinische Variablen und Variablen der Intensivtherapie für die eingeschlossenen Patienten, für die die Überlebenszeit bis zum Ende des 2. Jahres nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben werden konnte.....	31
Tabelle 6: Finales Hazard-Regressions-Modell vom Cox-Typ #1.....	36
Tabelle 7: Finales Hazard-Regressions-Modell vom Cox-Typ #2.....	38
Tabelle 8: Finales Hazard-Regressions-Modell vom Cox-Typ #3.....	40

### **7.2. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kumulativer Anteil an Überlebenden (%) über die ersten zwei Jahre Nach Aufnahme auf die Intensivstation.....	23
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Verweildauer bei Intensivpatientenpatienten mit einer Liegedauer > 4 Tage.....	29
Abbildung 3: Univariante Assoziation zwischen dem Behandlungszeitraum und dem 164-Tage-Überleben nach Aufnahme auf die Intensivstation.....	34
Abbildung 4: Von Störgrößen befreite Assoziation zwischen der Dauer der Niereneratztherapie und dem 164-Tage-Überleben nach einer vorangegangenen Therapiedauer > 7 Tage (geglättete Funktion gemäß dem finalen additiven Modell vom Cox-Typ #3).....	42

## **8. Literaturverzeichnis**

1. Bagshaw SM, George C, Gibney RT, Bellomo R. A multi-center evaluation of early acute kidney injury in critically ill trauma patients. *Ren Fail.* 2008;30(6):581-9.
2. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* 2008;12(2):R47
3. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1203-10.
4. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Mar;23(3):904-9.
5. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1837-43;
6. Ostermann ME, Chang RW; Riyadh ICU Program Users Group. Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. *Intensive Care Med.* 2005 Feb;31(2):250-6.
7. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998 Apr;104(4):343-8.
8. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1112-9.

9. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Chikwe J, Adams DH. Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. *Chest*. 2008 Mar;133(3):713-21.
10. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, Chastre J. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring >or=14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1373-81
11. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:2051–2058
12. Metnitz PG, Reiter A, Jordan B, Lang T. More interventions do not necessarily improve outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2004 Aug;30(8):1586-93.
13. Shah CV, Localio AR, Lanken PN, Kahn JM, Bellamy S, Gallop R, Finkel B, Gracias VH, Fuchs BD, Christie JD. The impact of development of acute lung injury on hospital mortality in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2309-15.
14. Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP, et al: Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2004; 32:327–331
15. Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH: Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: 79–82
16. Druml W: Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl* 1999; 72: S56–S61
17. Metnitz PGH, Fischer M, Bartens C, et al: Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Scand Anaesth* 2000; 44: 236–240
18. Cano NJ, Leverve XM. Intradialytic nutritional support. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Mar;11(2):147-51.
19. Arzuaga A, Maynar J, Gascón AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, Sánchez-Izquierdo JA, Rello J, Canut A, Pedraz JL. Influence of renal function on the pharmacokinetics of

- piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol.* 2005 Feb;45(2):168-76.
20. Celis, R, Torres, A, Gatell, JM, et al (1988) Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* **93**,318-324
  21. Haley, RW, Hooton, TM, Culver, DH, et al (1981) Nosocomial infections in US hospitals, 1975–76: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 70, 947-959
  22. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Paula Pinto Schettino G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 347-54.
  23. 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. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1301-8.
  24. Wald R, Deshpande R, Bell CM, Bargman JM. Survival to discharge among patients treated with continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int.* 2006 Jan;10(1):82-7.
  25. Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R, Arnouts P, Billiouw JM, Couttenye M, Gheuens E, Rogiers P, Rutsaert R, Van der Niepen P, De Broe ME. Re-evaluation and modification of the Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system for the prognosis of acute renal failure: an independent multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Sep;19(9):2282-8.
  26. Fertmann, J, Wolf H, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, Hartl WH. Prognostic factors in critically ill surgical patients requiring continuous renal replacement therapy. *J Nephrol* 2008 (in press)
  27. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2007;11(3):R55.

28. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Secular trends in mortality associated with new therapeutic strategies in surgical critical illness. *Am J Surg.* 2007 Oct;194(4):535-41.
29. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyf TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Nov;26(5):1027-31.
30. Friedrich JO, Wilson G, Chant C. Long-term outcomes and clinical predictors of hospital mortality in very long stay intensive care unit patients: a cohort study. *Crit Care.* 2006;10(2):R59
31. Stauffer JL, Fayter NA, Graves B, Cromb M, Lynch JC, Goebel P. Survival following mechanical ventilation for acute respiratory failure in adult men. *Chest.* 1993 Oct;104(4):1222-9.
32. Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailen M, Rivera-Fernandez R, Guerrero-Lopez F, Pola-Gallego-de-Guzman MD, Vazquez-Mata G. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive Care Med.* 2000 Nov;26(11):1624-9
33. Quality of Life After Mechanized Ventilation in the Elderly Study Investigators. 2-month mortality and functional status of critically ill adult patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 2002 Feb;121(2):549-58.
34. Beyersmann J, Wolkewitz M, Schumacher M. The impact of time-dependent bias in proportional hazards modelling. *Stat Med.* 2008 Oct 6. [Epub ahead of print]
35. LeClere, Marc J., Time-Dependent and Time-Invariant Covariates Within a Proportional Hazards Model: A Financial Distress Application (April 2002). Available at SSRN: (<http://ssrn.com/abstract=311301> or DOI: 10.2139/ssrn.311301)
36. Miesen J. Invasive Organunterstützende Therapie – Auswirkungen auf die Langzeitprognose chirurgischer Intensivpatienten. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2010.

37. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman MW, Geelhoed E, Lee KY, Webb SA. Determinants of long-term survival after intensive care. Crit Care Med. 2008 May;36(5):1523-30.
38. Schneider CP, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Trends in der chirurgischen Intensivmedizin. 12 Jahre Erfahrung an einer einzelnen Institution. Chirurg. 2006; 77: 700-8.
39. Müller, M.H., et al., Independent determinants of early death in critically ill surgical patients. Shock, 2008. 30(1): p. 11-6.
40. Moubarak P, Zilker S, Wolf H, Hofner B, Kneib T, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Activity-guided antithrombin III therapy in severe surgical sepsis: efficacy and safety according to a retrospective data analysis. Shock 2008
41. Wolf H. Akut- und Langzeitprognose des chirurgischen Intensivpatienten - Veränderungen über mehr als seine Dekade. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2007
42. Zilker S: Aktivitätsgesteuerte Therapie der schweren chirurgischen Sepsis mit Antithrombin III: Wirksamkeit und Risiken entsprechend einer retrospektiven Datenanalyse. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2009
43. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. Apache II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-829
44. Lowenkron SE, Niederman MS. Definition and evaluation of the resolution of nosocomial pneumonia. Semin Respir Infect. 1992;7:271-81
45. Nathens AB, Rotstein OD. Therapeutic options in peritonitis. Surg Clin North Am. 1994;74:677-92
46. 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

47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmiecic 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinand P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67
58. 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
59. Rosenberg, AL, Hofer, TP, Strachan, C, et al Accepting critically ill transfer patients: adverse effect on a referral center's outcome and benchmark measures. *Ann Intern Med* 2003;138, 882-890
60. Combes, A, Luyt, CE, Trouillet, JL, et al Adverse effect on a referral intensive care unit's performance of accepting patients transferred from another intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33,705-710

61. Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Dec;12(6):561-6.
62. Laupland K, Zygun D, Doig C, et al. One-year mortality of bloodstream infection-associated sepsis and septic shock among patients presenting to a regional critical care system. *Intensive Care Medicine* 2005; 31:213–219.
63. Perl T, Dvorak L, Hwang T, Wenzel R. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274:338–345
64. Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD. Transferring critically ill patients out of hospital improves the standardized mortality ratio: a simulation study. *Chest*. 2007 Jan;131(1):68-75.
65. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier-Methode. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:T14-16
66. Kneib, T, Fahrmeir, L. A mixed model approach for geoadditive hazard regression. *Scand J Stat* 34: 207-228, 2007
67. Hofner B, Kneib T, Hartl WH, Küchenhoff H. Model Choice in Cox-Type Additive Hazard Regression Models with Time-Varying Effects. Department of Statistics, LMU Munich, Germany: Technical Reports, Nr. 27, 2008 URL (<http://epub.ub.uni-muenchen.de/3232/>)
68. Lobo SM, Lobo FR, Lopes-Ferreira F, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Initial and delayed onset of acute respiratory failure: factors associated with development and outcome. *Anesth Analg*. 2006 Nov;103(5):1219-23.
69. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhône-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 1):872-9.
70. R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria 2008 URL (<http://www.R-project.org>)

71. Brezger A, Kneib T, Lang S. BayesX - Software for Bayesian Inference in Structured Additive Regression Models. Version 1.51 (6.5.2008) URL (<http://www.stat.uni-muenchen.de/~bayesx>)
72. Brezger A, Kneib T, Lang S. BayesX: Analysing Bayesian structured additive regression models. *Journal of Statistical Software* 2005; 14 (11) URL (<http://www.jstatsoft.org/v14/i11>)
73. Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(8):751-60
74. Van Walraven C, Davis D, Forster A, Wells G. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004; 57: 672-682.
75. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al: Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813–818
76. Sampath S, Moran JL, Graham PL, Rockliff S, Bersten AD, Abrams KR. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques. *Crit Care Med.* 2007 Nov;35(11):2516-24.
77. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc.* 2007 Mar;9(1):60-8.
78. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA.* 2008 Feb 20;299(7):793-805.
79. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008 Jul 3;359(1):7-20.

80. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008 Feb;36(2):610-7.
81. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; **275**: 866-9.
82. Magnason S, Kristinsson KG, Stefansson T, Erlendsdottir H, Jonsdottir K, Kristjansson M, Jonmundsson E, Baldursdottir L, Sigvaldason H, Gudmundsson S. Risk factors and outcome in ICU-acquired infections. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Oct;52(9):1238-45.
83. 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.
84. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B, Burns KE, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD005351.
85. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20;354(16):1671-84.
86. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome(ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15;354(24):2564-75.

87. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, Van Hoozen C, Wennberg AK, Nelson JL, Noursalehi M. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group*. Crit Care Med. 1999; 27: 1409-20.
88. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2006 Sep;34(9):2325-33.
89. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28:29–37
90. Clark DE, Winchell RJ. Risk adjustment for injured patients using administrative data. *J Trauma*. 2004 Jul;57(1):130-40;
91. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía 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 Jan 16;287(3):345-55
92. Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003 Mar;75(3):853-7;
93. Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marqué S, Charpentier J, Angus DC, Cariou A, Chiche JD, Mira JP. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. Crit Care Med. 2008 Mar;36(3):690-6.
94. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008 May;133(5):1120-7.

## **9. Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang H. Hartl für die Aufgabenstellung und die hervorragende Betreuung. Geduldig, engagiert und überaus hilfsbereit stand er immer mit Rat und Tat zur Seite. Ohne seinen großen Einsatz wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herzlich danken möchte ich auch meinem Kommilitonen, Herrn Johannes Miesen, für die Hilfe bei der Erhebung der Überlebenszeiten.

Dem Direktor der Chirurgischen Klinik, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. K.-W. Jauch, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Annahme der Arbeit.

Herrn. Prof. Dr. H. Küchenhoff und seinem Team vom Institut für Statistik der LMU München danke ich für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ich danke meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben, und mir dadurch das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

## **10. Lebenslauf**

Name:	Simon Geiger
Geburtsdatum:	14.07.1982
Geburtsort:	Mindelheim
Familienstand:	ledig
1988-1992	Grundschule Mindelheim
1992-2001	Gymnasium Maristenkolleg Mindelheim
09/2001-6/2002	Zivildienst beim Roten Kreuz in Mindelheim
10/2002	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
02/2005	Physikum
02/2008-01/2009	Praktisches Jahr: Klinikum Dritter Orden (Innere Medizin) Klinikum Neuperlach (Chirurgie) Concord Hospital, University of Sydney Australien und Taranaki Base Hospital, New Plymouth, Neuseeland (Wahlfach: Anästhesie)
06/2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung