

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

**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

vorgelegt von  
Susanne Zilker  
aus  
Freising  
2009

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

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

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Alexander Choukèr  
Priv. Doz. Dr. Karl-Georg Kanz

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

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2009

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Pathophysiologie der Sepsis	3
1.2 Therapeutische Ansätze	5
1.3 Experimentelle Mechanismen der Antithrombin III-Wirkung	5
1.4 Klinische Wirkung von Antithrombin III	7
2. Fragestellung	10
3. Patientengut und Methodik	11
3.1 Patientengut	11
3.2 Datenerhebung	12
3.3 Definition der ausgewerteten Variablen	13
3.3.1 Aufnahmestatus	13
3.3.2 Chirurgische Fachrichtung	13
3.3.3 Erkrankungsschweregrad bei Aufnahme und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation	14
3.3.4 Organversagen	17
3.3.5 Tumorerkrankung	18
3.3.6 Schwere Sepsis, Pneumonie und Peritonitis	18
3.4 Antithrombin III-Therapie	19
3.5 Weitere therapeutische Verfahren	20
3.5.1 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	20
3.5.2 Chirurgische Therapie der Peritonitis	20
3.5.3 Therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum (1993-2005)	21
3.6 Statistische Verfahren	23
3.6.1 Allgemeine Methodik	23
3.6.2 Statistische Verfahren zur Analyse der 28-Tagesletalität	26
3.6.3 Statistische Verfahren zur Analyse der 90-Tagesüberlebenszeit	27
3.6.4 Statistische Verfahren zur Analyse des Transfusionsrisikos	29
3.6.5 Separates Modell unter Berücksichtigung des Behandlungszeitraums vor/nach 2002	32

4. Ergebnisse	33
4.1 Kennzahlen des Gesamtkollektivs	33
4.2 Klinische Ergebnisse ohne Confounder-Berücksichtigung	36
4.3 Analyse der 28-Tagesletalität mit Confounder-Berücksichtigung	37
4.3.1 Einzelbetrachtung der Variablen	37
4.3.2 Multivariate Analysen	40
4.3.3 Einfluss des Behandlungszeitraums auf die 28-Tagesletalität	44
4.3.4 Propensity Score	51
4.4 Analyse der 90-Tagesüberlebenszeit	56
4.5 Analyse der Transfusionsrisikos	65
4.5.1 Einzelbetrachtung der Variablen	65
4.5.2 Multivariate Analysen - allgemeine Erläuterungen	74
4.5.3 Multivariate Analysen – Ergebnisse	77
4.5.4 Adjustierung durch Propensity Score	91
4.5.5 Vergleich der Modelle	94
5. Diskussion	99
5.1 Patientengut	99
5.2 Antithrombin III-Therapie	99
5.3 Wirksamkeit der AT III-Substitution	100
5.4 Erhöhtes Blutungsrisiko	110
5.5 Einschränkungen der Studie	112
6. Zusammenfassung	113
7. Anhang	116
7.1 Tabellenverzeichnis	116
7.2 Abbildungsverzeichnis	119
8. Literaturverzeichnis	122
9. Danksagung	133
10. Lebenslauf	134

# 1. Einleitung

## 1.1 Pathophysiologie der Sepsis

Die schwere Sepsis ist ein klinisches Syndrom, das durch eine systemische Entzündungsreaktion und Aktivierung der Blutgerinnung charakterisiert ist. Durch den unkontrollierten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren kommt es zu intravaskulären Fibrinablagerungen und Bildung von Mikrothromben (1) (Abb.1). Unter physiologischen Bedingungen wird die Aktivierung der Blutgerinnung durch natürliche Gerinnungshemmstoffe wie aktiviertes Protein C (APC), Tissue Faktor Pathway Inhibitor (TFPI) und Antithrombin III (AT III) reguliert. Dieses System kann jedoch bei Patienten mit schwerer Sepsis dadurch gestört sein, dass diese natürlichen Antikoagulantien massiv verbraucht werden und in der Folge ein Mangel auftritt. Zusätzlich wird auch eine durch Entzündungsmediatoren bedingte verminderte Synthese beobachtet.

Abbildung 1:

Aktivierung der Blutgerinnung bei schwerer Sepsis (nach (1))

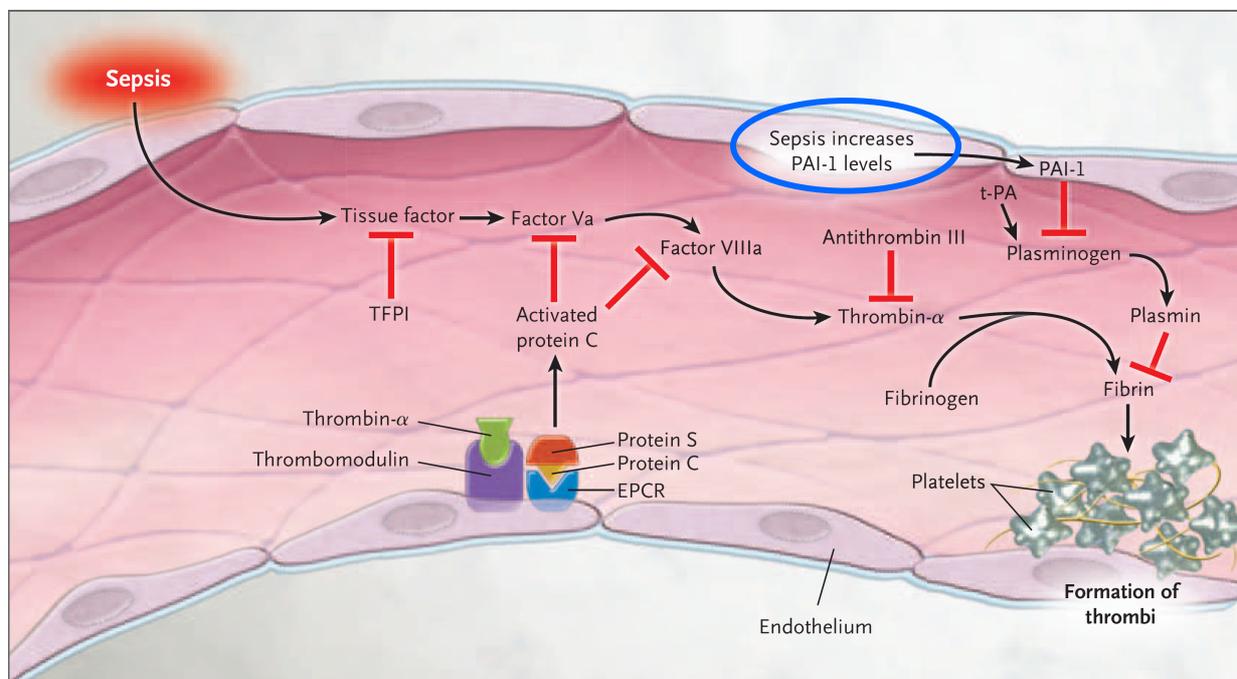
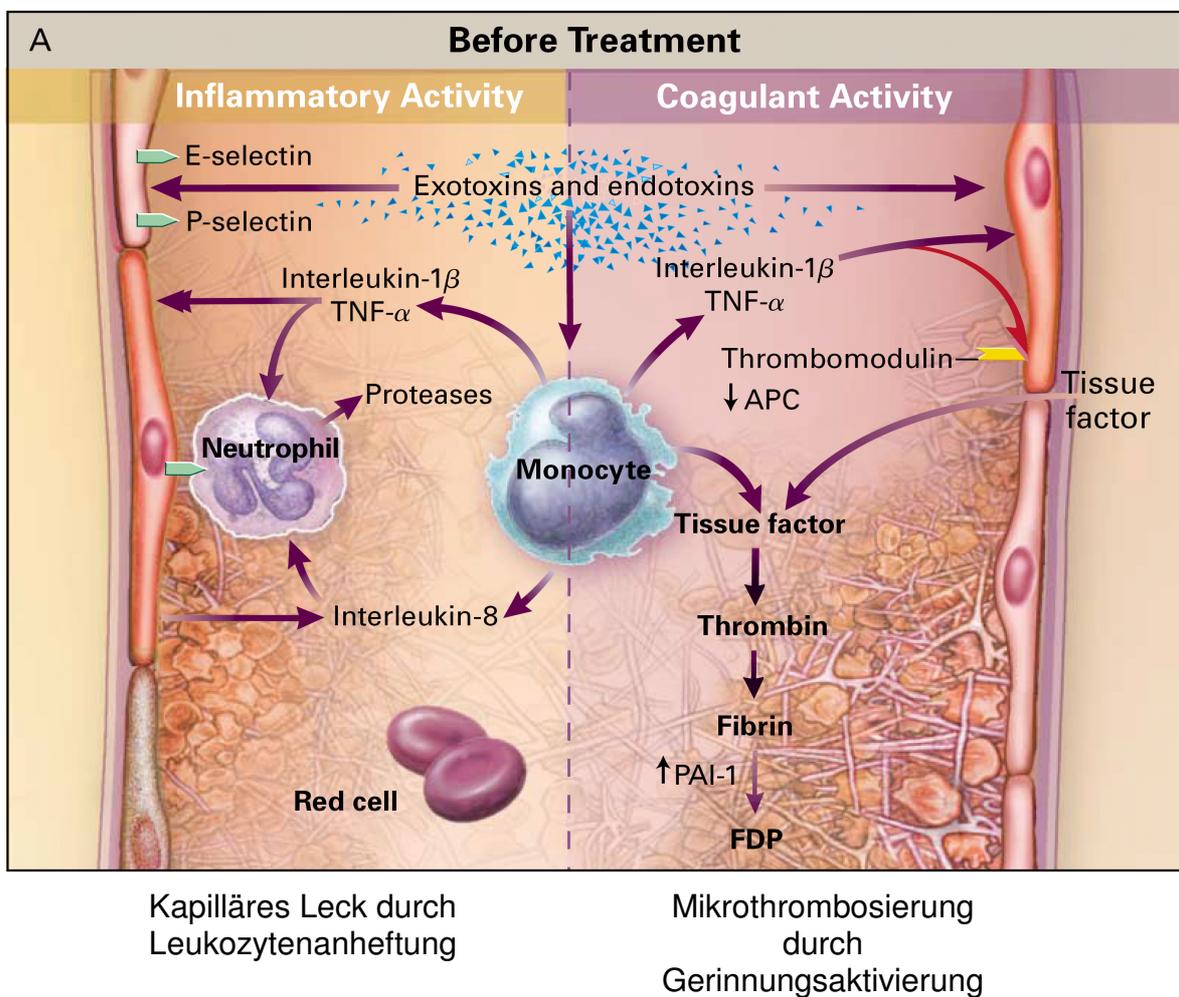


Abbildung 2 stellt die Mechanismen der septischen Mikrozirkulationsstörung dar. Pathophysiologisch kommt es bei der Sepsis zu komplexen Interaktionen zwischen dem für die Infektion verantwortlichen Mikroorganismus und dem infizierten Organismus. Die Ausschüttung von Endo- und Exotoxinen aus Mikroorganismen führt zur Sekretion pro- und antiinflammatorischer Cytokine, mit konsekutiver Aktivierung des unspezifischen Immunsystems und der Gerinnungskaskaden. Dabei entsteht zum einen durch Anhaftung von aktivierten Leukozyten am Endothel ein kapilläres Leck, zum anderen kommt es zur Mikrothrombosierung (2-4).

Abbildung 2:

Mechanismen der septischen Mikrozirkulationsstörung (nach (2))



Gerinnungsstörungen sind eng mit der Progression einer schweren Sepsis und mit einer schlechteren Prognose assoziiert (5). Durch die additive Wirkung von kapillärer Gerinnungsaktivierung und endothelialer Entzündungsreaktion werden die Mikrozir-

kulation und die Sauerstoffaufnahme im Gewebe gestört, und es kann dadurch zu multiplen Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen kommen.

## **1.2 Therapeutische Ansätze**

Die postoperative Inzidenz einer Sepsis beträgt 1-2 %. Bei diesen Patienten kommt es in 30-40 % der Fälle zu einer schweren Sepsis mit sekundären Organfunktionsstörungen, deren Letalität 40-70 % beträgt (1). Sowohl die Reaktion des infizierten Organismus als auch die Eigenschaften des infizierenden Mikroorganismus beeinflussen die Prognose der Sepsis. Die Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks ist trotz gewisser Fortschritte in der Therapie immer noch hoch. Zur effektiven Therapie sind eine frühe, zielgerichtete Fokussanierung und eine adäquate antimikrobielle Behandlung ausschlaggebend (6).

Als zusätzliche adjuvante Sepsis-Therapie wird seit längerem der Nutzen einer Substitution der verbrauchten, natürlichen Gerinnungshemmstoffe diskutiert. In großen Phase-III-Studien wurden bereits drei natürliche Hemmstoffe der Gerinnung (einschließlich AT III) hinsichtlich ihres klinischen Effektes bei einer schweren Sepsis getestet (7-10).

## **1.3. Experimentelle Mechanismen der Antithrombin III- Wirkung**

AT III ist ein in der Leber synthetisiertes Glycoprotein, dessen antikoagulatorische Wirkung auf der Hemmung von Thrombin, sowie anderer Serumproteasen der Gerinnungskaskade, nämlich der Faktoren IXa, Xa, XIa, XIIa, Plasmin, Kallikrein und Trypsin beruht (7). AT III verfügt über zwei funktionelle Domänen, eine reaktive Domäne, die an die Ziel-Proteasen bindet, und eine Heparin-bindende Domäne (11). Die Inaktivierung von Thrombin erfolgt über die Bildung von Thrombin-Antithrombin (TAT)-Komplexen.

Bei der Entzündungsreaktion spielen die proinflammatorischen Cytokine wie TNF, Interleukin-6 und Interleukin-8 eine wichtige Rolle. Im Tierexperiment kann die Gabe

von AT III eine Stunde vor Infusion einer letalen Dosis E. coli und die anschließende Aufrechterhaltung einer supraphysiologischen AT III-Konzentration durch wiederholte AT III-Infusionen die Freisetzung von TNF, Interleukin-6 und Interleukin-8 deutlich vermindern. Die so behandelten Affen zeigten eine verbesserte Überlebenszeit und in der Autopsie waren weniger schwere thrombotische Ereignisse nachweisbar. Der positive Effekt von AT III auf die Überlebenszeit ist vermutlich auf die Kombination seiner antiinflammatorischen und antikoagulatorischen Wirkungen zurückzuführen. Auch bei septischen Patienten zeigen sich unter AT III-Therapie deutlich niedrigere Plasmakonzentrationen von Cytokinen wie Interleukin-6 und -8. Somit unterstützen diese Befunde die Hypothese, dass AT III die Aktivierung von Leukozyten und somit die Freisetzung proinflammatorischer Cytokine inhibiert (12).

Der zentrale Mechanismus bei der Modulierung der Entzündungsreaktion durch AT III besteht in der vermehrten Freisetzung von Prostacyclin ( $\text{PGI}_2$ ) aus Endothelzellen, ein Effekt, der durch die Bindung von AT III an Glykosaminoglykane der Endotheloberfläche induziert wird (13). Prostacyclin hemmt neben der endothelialen Leukozytenanhaftung die Thrombozytenadhäsion und -aggregation, sowie die Freisetzung proinflammatorischer Cytokine aus aktivierten Monozyten, und ist somit ein wichtiger Mediator in der Interaktion zwischen Leukozyten und der Gefäßwand (14). Es konnte gezeigt werden, dass Prostaglandine (speziell  $\text{PGI}_2$ ) auch bei TNF-aktivierten Endothelzellen menschlicher Umbilicalvenen die Leukozyten-Anhaftung effektiv reduzieren (15).

Ein weiterer AT III-induzierter antiinflammatorischer Wirkungsmechanismus könnte in der Hemmung von HMGB1 (high mobility group box 1) bestehen, einem wichtigen Faktor bei der Entstehung des septischen Organversagens. Bei Ratten mit Lipopolysaccharid (LPS)-induzierter Sepsis führte die hochdosierte AT III-Gabe von 250 IU/kg zu einer signifikanten Verminderung der Konzentration der Entzündungsmarker Interleukin-6, TNF, und HMGB1 (16). Zeitgleich konnte die Letalität im septischen Schock reduziert und zusätzlich eine akute Lungenschädigung verhindert werden.

#### 1.4. Klinische Wirkung von Antithrombin III

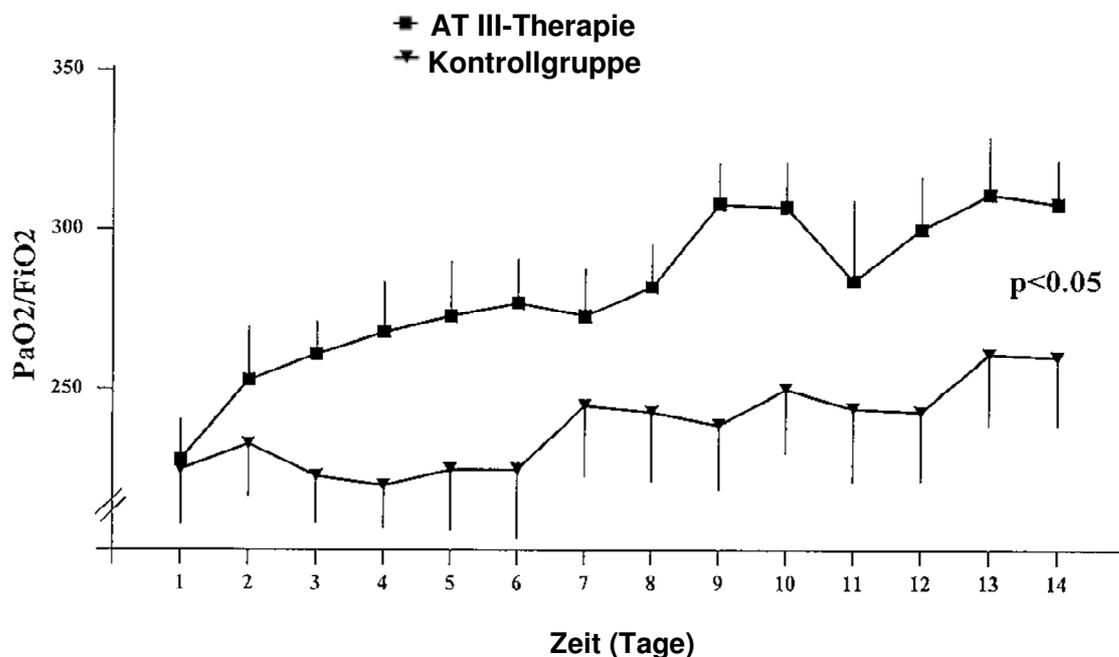
Eine hochdosierte AT III-Therapie konnte in verschiedenen Tiermodellen die Entwicklung einer septischen Organdysfunktion limitieren oder sogar verhindern, und so die Sterblichkeitsrate reduzieren. Diese vorteilhafte Wirkung konnte auch in mehreren Phase-II-Studien, zu denen jedoch nur zwei randomisierte Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis zählen, bestätigt werden.

Die erste 1993 veröffentlichte randomisierte Placebo-kontrollierte Studie von Fourrier et al. befasste sich mit der Wirksamkeit von AT III bei Patienten mit septischem Schock und der daraus häufig resultierenden Komplikation einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) (17). AT III wurde nach einem festen Schema, unabhängig von der jeweiligen Plasmaaktivität, über 4 Tage substituiert. Die Dauer der DIG konnte unter der AT III-Therapie signifikant verkürzt werden. Die Sterblichkeit konnte ebenfalls gesenkt werden, jedoch erreichte der Unterschied zur Kontrollgruppe keine statistische Signifikanz.

Auch in einer prospektiven randomisierten Phase-II-Studie aus unserer eigenen Klinik wurde Anfang der 90er Jahre der Einfluss von AT III auf die Organfunktion bei schwerer Sepsis untersucht (18). In der 1997 veröffentlichten Pilotstudie erhielten Patienten mit schwerer Sepsis AT III aktivitätsgesteuert über 14 Tage. Dabei konnte eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (Horowitz-Quotient =  $P_aO_2/F_iO_2$ ) nachgewiesen werden (Abb.3). Ebenso konnte AT III im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion verhindern.

Abbildung 3:

Einfluss von Antithrombin III auf die Lungenfunktion bei schwerer Sepsis (Horowitz-Quotient =  $P_aO_2/F_iO_2$ ) (18)



Im Gegensatz zu diesen Phase-II-Studien konnte in der großen klinischen Phase-III-Studie (KyberSept-Studie) zur AT III-Wirkung kein günstiger Effekt nachgewiesen werden. Nur Patienten einer Untergruppe (ohne gleichzeitige Heparin-Therapie) profitierten im Langzeitverlauf (90-Tagesletalität) von einer AT III-Therapie (10). Seit 1993 gab es insgesamt sieben klinische Studien (Phase I, II oder III) zur AT III-Wirkung bei septischen Patienten. Auch eine Meta-Analyse aller Ergebnisse dieser Studien konnte keinen statistisch signifikanten, vorteilhaften Effekt einer AT III-Therapie auf die Sterblichkeitsrate – auch unter Berücksichtigung von Untergruppen – zeigen (19). Andererseits wurde in der KyberSept-Studie, sowie auch in anderen Phase-III-Studien zur Gerinnungstherapie, die die Wirkung von rhAPC und TFPI untersuchten, ein erhöhtes Blutungsrisiko beobachtet (8-10).

Es werden verschiedene Hypothesen diskutiert, um die Widersprüche zwischen den Ergebnissen der experimentellen und der klinischen Studien zu erklären. Eine Erklärungsmöglichkeit betrifft die Dosierung und Dauer der Anwendung von AT III. In der

KyberSept-Studie (10) erfolgte eine hochdosierte AT III-Gabe nur über vier Tage, wobei zusätzlich die Patienten nur eine AT III-Dosis erhielten, die nicht dem aktuellen AT III-Plasmaspiegel angepasst war, sondern die a priori festgelegt wurde. Bei einer unbekanntem Anzahl von Patienten könnte dadurch möglicherweise eine signifikante AT III-Unterdosierung die klinischen Ergebnisse verfälscht haben. Diese Hypothese wird durch die Befunde einer Untersuchung unterstützt, die zeigen konnte, dass eine AT III-Gabe, die nur über vier Tage durchgeführt wird, die Sepsis-assoziierte Hyperkoagulabilität nicht signifikant beeinflussen kann (20).

Auf unserer Chirurgischen Intensivstation wurde AT III nach den vielversprechenden Ergebnissen der Phase-II-Studien seit 1993 routinemäßig zur Therapie der schweren, lebensbedrohlichen chirurgischen Sepsis angewendet. AT III wurde dabei strikt nach der individuellen AT III-Plasmaaktivität substituiert, wobei die Applikation ohne Zeitbegrenzung bis zur definitiven Normalisierung der Plasmaaktivität (ohne Substitution) oder bis zum Tod des septischen Patienten fortgeführt wurde.

Die folgende retrospektive Datenanalyse soll die Wirksamkeit und Risiken dieses Konzeptes bei chirurgischen Patienten mit septischem Multiorganversagen untersuchen.

## **2. Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Verbessert die aktivitätsgesteuerte Gabe von Antithrombin III die Prognose von Patienten mit schwerer chirurgischer Sepsis?
2. Welche Risiken, wie beispielsweise Blutungskomplikationen, treten bei dieser intensiven Form der Therapie mit Antithrombin III auf?

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

#### **3.1 Patientengut**

Die vorliegende Untersuchung wurde auf der Chirurgischen Intensivstation des Klinikums der LMU München Campus Großhadern durchgeführt. Die unter der Leitung der Chirurgie stehende Station umfasst 12 Planbetten, die zum größten Teil mit postoperativen Patienten der Klinik belegt werden. Für die Auswertung wurde eine 1993 zur stationären Qualitätskontrolle etablierte Datenbank verwendet, die auf dem Computerprogramm Microsoft ACCESS basiert. In dieser Datenbank wurden prospektiv neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht oder Aufnahmezustand des Patienten täglich eine große Anzahl physiologischer Parameter und therapeutischer Maßnahmen dokumentiert.

Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 1.3.1993 bis zum 28.2.2005. Studienbeginn war 1993, als die routinemäßige AT III-Therapie eingeführt wurde. Die Studie endete 2005, als die routinemäßige Therapie mit AT III wieder eingestellt wurde. Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 5079 Patienten (5495 Fälle) auf der chirurgischen Intensivstation behandelt. Grundlegende Charakteristika und detaillierte Ergebnisse dieser Population wurden vor kurzem veröffentlicht (21-24).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Es wurden nur Patienten ausgewählt, die aufgrund einer schweren Sepsis behandelt wurden. Die Definitionskriterien der schweren Sepsis waren zu Beginn der Beobachtungsphase festgelegt worden (25). Alle Intensivpatienten, die sich während ihres Klinikaufenthaltes keinem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten, weniger als drei Tage auf der chirurgischen Intensivstation behandelt wurden oder nur aufgrund einer internistischen Erkrankung aufgenommen worden waren, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, die eine schwere Begleiterkrankung (z.B. fortgeschrittenes Tumorstadium) mit deutlich verkürzter Lebenserwartung aufwiesen. Gegen die retrospektive Datenanalyse bestanden keine Einwände von Seiten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU.

### 3.2 Datenerhebung

Aus der Datenbank und den Krankenunterlagen wurden folgende Informationen für jeden Patienten gewonnen: Alter, Geschlecht, Aufnahmezeitpunkt, Dauer des Intensiv-aufenthaltes, primäre Diagnose (chirurgische Fachrichtung), Art der Aufnahme (Not-aufnahme, Aufnahme aus dem OP, Wiederaufnahme), Lokalisation des septischen Fokus (Peritonitis), Vorliegen atypischer Infektionen (Pilzinfektion), und onkologischer Status (benigne Grunderkrankung, maligne Grunderkrankung (kurativ operiert), ma-ligne Grunderkrankung (palliativ operiert)).

In den ersten beiden Stunden nach Aufnahme wurden die niedrigsten bzw. höchsten Werte verschiedener physiologischer Parameter aufgezeichnet: systolischer Blut-druck, Hämoglobinkonzentration, Kreatininkonzentration und Lungenfunktion (Horo-witz-Quotient). In den ersten 24 Stunden nach Aufnahme wurde der Apache II Score bestimmt und die Notwendigkeit invasiver therapeutischer Maßnahmen registriert (invasive künstliche Beatmung, mechanische Nierenersatztherapie). Ferner erfassten wir die Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Blutkonserven, den Maximalwert des Apache II Scores und die Zahl der versagenden Organsysteme während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, sowie den Einsatz einer Antithrombin III-Therapie (in den ersten zwei Tagen nach Aufnahme). Der Auf-nahmezeitraum (vor/nach 2002) wurde ebenfalls als binäre Variable aufgezeichnet, um Veränderungen bei der Routinetherapie septischer Patienten zwischen 1999 und 2002 zu berücksichtigen (Surviving Sepsis Campaign Guidelines (26)).

Als abhängige Variable wurden der Überlebensstatus 28 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation, die Überlebenszeit in den ersten 90 Tagen nach Aufnahme, und die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate während des Intensivaufent-haltes erfasst.

### **3.3 Definition der ausgewerteten Variablen**

#### **3.3.1 Aufnahmestatus**

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

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

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

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

#### **3.3.2 Chirurgische Fachrichtung**

Entsprechend ihrer Herkunft aus den verschiedenen chirurgischen Fachrichtungen wurden die Patienten in allgemeinchirurgisch, thoraxchirurgisch, gefäßchirurgisch und unfallchirurgisch eingeteilt. Auch eine Kombination aus mehreren chirurgischen Fachrichtungen war möglich.

### **3.3.3 Erkrankungsschweregrad bei Aufnahme und während des Aufenthaltes auf der Intensivstation**

Die Schwere der Erkrankung wurde durch den Apache II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) als Maß für die Homöostasesstörung eines Patienten unabhängig von der Ätiologie seiner Erkrankung abgebildet. Dieser Score wurde erstmals 1985 von W.A. Knaus vorgestellt (27). Er wurde primär als Aufnahme-Score entwickelt, kann aber auch täglich bestimmt und so zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden. Der Apache II Score setzt sich aus drei Bestandteilen zusammen:

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

Tabelle 1:  
Acute Physiology Score (APS)

<b>Pysiologische 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
AapO2 (mmHg) wenn FIO2≥0,5	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO2 (mmHg) wenn FIO2<0,5					<70	61-70		55-60	<55
arterieller pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serumbikarbonat* (mval/l)	≥52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Serumnatrium (mval/l)	≥180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	≤110
Serumkalium (mval/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumkreatinin (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000/μl)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
15 minus Glasgow-Coma-Score									

\* falls keine arterielle Blutgasanalyse verfügbar ist

Tabelle 2:

Bewertung des Patientenalters für den Apache II Score

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

Tabelle 3:

Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organdysfunktion

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

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

### 3.3.4. Organversagen

Beim Organversagen wurde die maximale Anzahl der im Verlauf des Aufenthaltes versagenden Organsysteme Lunge, Niere, Leber, Kreislauf, ZNS und Gerinnung gewertet. Die Organsysteme konnten dabei nacheinander oder zugleich betroffen sein. Ein Organversagen wurde erst ab dem zweiten Aufenthaltstag berücksichtigt, um akute postoperative physiologische Reaktionen, wie z.B. Ateminsuffizienz wegen Narkoseüberhang, auszuschließen.

Die Kriterien für das Versagen der jeweiligen Organe gehen aus Tabelle 4 hervor (Definition nach einem modifizierten Goris-Score (28)):

Tabelle 4:  
Kriterien für das Organversagen

Lunge	Maschinelle Beatmung ab 1 Tag nach Aufnahme
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>

### **3.3.5 Tumorerkrankung**

Anhand der Krankenunterlagen und mit Hilfe des Tumorregisters München wurde festgestellt, ob eine maligne Erkrankung bzw. deren Therapie zur Aufnahme geführt hatten. War dies der Fall, wurde zwischen kurativer und palliativer chirurgischer Therapie des Tumors differenziert. Die Differenzierung erfolgte aufgrund des Operationsberichtes bzw. der endgültigen histopathologischen Begutachtung. Eine überstandene Tumorerkrankung in der Vorgeschichte wurde nicht berücksichtigt.

### **3.3.6 Schwere Sepsis, Pneumonie und Peritonitis**

In unsere Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die folgende Kriterien einer schweren Sepsis in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Aufnahme auf die Intensivstation erfüllten (25):

- 1) der Nachweis Gram-negativer oder Gram-positiver Bakterien in einer oder mehreren Blutkulturen, oder ein nachgewiesener septischer Fokus,
- 2) mindestens zwei der folgenden Befunde:
  - a) eine Körpertemperatur  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ,
  - b) Leukozyten  $> 15 \text{ G/L}$  oder  $< 5 \text{ G/L}$ ,
  - c) Thrombozyten  $< 100 \text{ G/L}$  oder eine Verminderung um mehr als 20 % in den letzten 24 Stunden,
- 3) neuaufgetretenes Versagen mindestens eines Organsystems.

Die Diagnose Pneumonie wurde bei einem radiologisch nachgewiesenen, neuaufgetretenen oder zunehmenden Infiltrat der Lunge, sowie mindestens zwei der folgenden Kriterien gestellt (29):

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

Als Kriterien für das Vorliegen einer Peritonitis, die meist nicht primär, sondern als Komplikation eines intraabdominellen Eingriffs auftrat, galt entweder makroskopisch Eiter oder Stuhl im Bauchraum oder ein abdominaler Keimnachweis, hervorgerufen

durch eine Verbindung zwischen einem Hohlorgan und der Bauchhöhle. Die Entzündung konnte dabei lokal oder diffus gewesen sein (30).

### 3.4 Antithrombin III - Therapie

Die Behandlung mit AT III (Atentativ<sup>®</sup>, Pharmacia, Erlangen, Deutschland; Anbinex<sup>®</sup>, Grifols, Langen, Deutschland; Kybernin P<sup>®</sup>, Aventis-Bering, Marburg, Deutschland) erfolgte ausschließlich bei den Patienten, die eine postoperative Sepsis mit Multiorganversagen entwickelten, und die sich nach subjektiver Einschätzung in einem lebensbedrohlichen Gesundheitszustand befanden. Unter der Annahme eines lebensrettenden Potentials wurde bei akuter Lebensbedrohung eine adjuvante Therapie mit AT III durchgeführt (off-label Anwendung). AT III wurde nur bei Patienten substituiert, deren AT III-Plasmaaktivität weniger als 80% des Normalwertes betrug. Während des Beobachtungszeitraumes wurde die AT III-Plasmaaktivität mit verschiedenen vergleichbaren Methoden unter Verwendung eines quantitativen funktionellen Inhibitors (TH-Antithrombin, Boehringer Mannheim, Mannheim, Deutschland; STA Antithrombin III, Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland) bestimmt. Die Therapie mit AT III wurde der aktuellen AT III-Plasmaaktivität angepasst, mit dem Ziel, eine Aktivität von mindestens 100% aufrecht zu halten. Um diese hohe Aktivität zu erreichen, wurde das AT III-Defizit (in internationalen Units (IU)) entsprechend der Formel von Blauhut et al. (31) bestimmt:

AT III-Defizit = Körpergewicht in kg x (120 - % der gemessenen AT III-Aktivität).

25% dieses errechneten Wertes wurden der zu applizierenden Dosis hinzugefügt, um einem durch den AT III-Verbrauch bedingten Abfall der AT III-Plasmakonzentration entgegenzuwirken. Die gesamte AT III-Menge wurde kontinuierlich über 24 Stunden über einen zentralen Zugang infundiert. Wir hatten diese Vorgehensweise bei der AT III-Substitution bereits in einer früheren Studie verwendet und konnten dadurch eine durchschnittliche AT III-Plasmaaktivität von 120% erreichen (18).

Die AT III-Plasmaaktivität wurde alle 12 Stunden bestimmt, um Dosiskorrekturen vornehmen zu können, falls erforderlich. Die AT III-Substitution wurde eingestellt, wenn

die AT III-Plasmaaktivität ohne die gleichzeitige Gabe von AT III durchgehend im Normbereich lag. Vor 2002 umfasste die AT III-Therapie genauso wie die Standardtherapie eine Thromboseprophylaxe, in der Regel eine low-dose Heparinisierung mit 4 IU/kg Körpergewicht unfraktioniertem Heparin. Nur Patienten mit einer vermuteten oder bewiesenen Heparin-induzierten Thrombozytopenie wurden statt mit Heparin mit Danaparoid oder Lepirudin behandelt. Etwa 7% der Patienten in der AT III-Kohorte erhielten keine zusätzliche Thromboseprophylaxetherapie. Diese Patienten wurden jedoch aufgrund ihrer geringen Anzahl in die Studie eingeschlossen. Keiner der Patienten der Standardtherapie-Gruppe erhielt AT III während der Behandlung auf der Intensivstation.

### **3.5 Weitere therapeutische Verfahren**

#### **3.5.1 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten**

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten während des Beobachtungszeitraums erfolgte in der Regel bei einem Hämoglobinwert unter 8-9 g/dl (akuter oder chronischer Abfall). Bei Patienten, die jünger als 40 Jahre waren, tolerierten wir auch niedrigere Konzentrationen, jedoch versuchten wir bei Patienten mit einem hohen kardialen Risiko die Hämoglobinkonzentration bei etwa 10 g/dl zu erhalten.

#### **3.5.2 Chirurgische Therapie der Peritonitis**

Therapeutische chirurgische Grundsätze bei der Behandlung der Peritonitis waren während des Studienzeitraums identisch und standardisiert, nachdem 1992 in unserer Einrichtung spezifische Konzepte festgelegt worden waren (32). Die chirurgische Therapie basierte auf einem modifizierten Konzept von Bedarfs-Relaparotomien. Diese wurden bei Patienten mit klinischer Verschlechterung oder einer fehlenden klinischen Verbesserung und bei einer vermuteten intraabdominellen Ursache durchgeführt. Bei ausgewählten Patienten mit schwerer generalisierter Peritonitis wurden geplante Relaparotomien 36 bis 48 Stunden nach der ersten Laparotomie durchge-

führt, um erneut inspizieren, drainieren, lavagieren oder andere erforderliche Interventionen vornehmen zu können.

Die Häufigkeit von Relaparotomien variierte zwischen den Patientengruppen, die mit bzw. ohne AT III therapiert wurden. Dennoch hielten wir diese Variable in unserer Analyse für nicht relevant, da verschiedene Studien (einschließlich einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Studie) bei kritisch kranken Patienten mit Peritonitis keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl an Relaparotomien und der Sterblichkeit feststellen konnten (33).

### **3.5.3 Therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum (1993-2005)**

Eine Vielzahl neuer therapeutischer Strategien, die in kontrollierten Studien zu einer Verbesserung von Morbidität und Mortalität bei Intensivpatienten geführt haben, wurden von 1999 an nach und nach in die intensivmedizinische Standardversorgung aufgenommen (26). Im Wesentlichen handelte es sich dabei um folgende Modifikationen:

- a) Modifizierte Sedierungsschemata: Kress et al. fanden heraus, dass die tägliche Unterbrechung einer kontinuierlichen Sedierung bei beatmeten Patienten die Beatmungsdauer und die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne diese Unterbrechungen signifikant verkürzen kann (34).
- b) Verwendung von leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten: Diese Modifikation wurde in Bayern im Oktober 2000 eingeführt und verringert die Letalität und die Zahl an Fieberschüben bzw. die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie nach Erythrozytentransfusionen signifikant, wie im Rahmen einer Studie an 15.000 kanadischen Intensivpatienten gezeigt werden konnte (35).
- c) Aggressive Schocktherapie: Rivers et al. fanden heraus, dass eine möglichst frühzeitige, zielgerichtete Schocktherapie (u.U. bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation) bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder im septischen Schock die Akutletalität deutlich reduzieren kann (6).

- d) Einstellung des Blutzuckers auf Werte unter 150 mg/dl: In einer belgischen Studie konnte durch die konsequente Einstellung des Blutzuckers auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dl die Letalität bei chirurgischen, beatmeten Intensivpatienten mit einem mehr als 5-tägigen Intensivaufenthalt signifikant von 20,2% auf 10,6% gesenkt werden (36).
- e) Modifizierte Beatmungsschemata: Neue Beatmungsmethoden wie die nicht-invasive Beatmung mit kontinuierlichem positivem Beatmungsdruck zur Therapie des postoperativen Lungenversagens (37) und die invasive Beatmung mit niedrigeren Atemzugvolumina bei der Therapie des akuten Lungenversagens (38) reduzierten in kontrollierten Studien Morbidität und Letalität relevant.
- f) Kortison-Substitutionstherapie: Bei Patienten im septischen Schock und mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz reduzierte eine 7-tägige Therapie mit niedrigen Dosen an Hydrokortison und Fludrokortison in einer französischen Studie die 28-Tagesletalität signifikant von 63% auf 53% (39).
- h) Neue Antimykotika: Bei der Therapie einer Candida-Infektion wurden neue Antimykotika eingeführt, die deutlich weniger Nebenwirkungen (insbesondere im Hinblick auf die Nierenfunktion) aufweisen (40).

Aktiviertes Protein C wurde für die Routine-Therapie von septischen chirurgischen Patienten nicht eingesetzt. Grund dafür war, dass die PROWESS-Studie bei chirurgischen Patienten mit Sepsis (insbesondere bei intraabdominalem Infektionsherd) keine Verbesserung der Prognose zeigen konnte (41,42), und dass speziell bei postoperativen Patienten verstärkt Blutungskomplikationen unter der Behandlung mit aktiviertem Protein C auftreten können (43).

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

## 3.6 Statistische Verfahren

### 3.6.1 Allgemeine Methodik

Es wurden drei Datensätze getrennt analysiert. Im ersten Datensatz wurde die Wirksamkeit des Medikamentes AT III auf die 28-Tagesletalität untersucht, im zweiten Datensatz die Wirksamkeit des Medikamentes AT III auf die 90-Tagesüberlebensdauer, und im dritten Datensatz der Effekt von AT III auf die benötigte Anzahl von Erythrozytenkonzentraten.

Die Wirksamkeit eines Medikamentes aus Beobachtungsstudien heraus zu untersuchen erfordert einen speziellen statistischen Ansatz; Störgrößen (sog. Confounder) wirken praktisch immer im Hintergrund, und diese Confounder-Variablen können, wenn man sie in der Analyse ignoriert, zu völlig falschen Schlussfolgerungen hinsichtlich der eigentlich interessierenden Einflussgröße führen. Confounder sind Größen, die sowohl mit der zu untersuchenden Einflussgröße, als auch mit der beobachteten Zielgröße interagieren. In unserem Datensatz war es beispielsweise so, dass Patienten in einem gesundheitlich schlechteren Zustand oder mit bestimmten Komplikationen AT III eher verabreicht bekamen, als Patienten in einem besseren Gesundheitszustand. Diese möglichen Assoziationen mussten wir bei der Analyse beachten und durften daher nicht ohne Berücksichtigung dieser Confounder-Variablen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen AT III-Gabe und der abhängigen Zielvariable, z. B. Todesfall, schließen.

Deshalb mussten wir unsere Ergebnisse hinsichtlich der AT III-Wirkung an diese Confounder-Variablen anpassen (adjustieren). Nur so konnte der Einfluss von AT III so unverzerrt wie möglich herausgearbeitet werden. Bei den multivariaten Analysen bezüglich der 28-Tagesletalität und 90-Tagesüberlebensdauer wurden folgende Confounder-Variablen analysiert:

- Basisvariablen: Alter, Geschlecht, Aufnahmestatus, chirurgische Fachrichtung, Ausmaß der Tumorerkrankung
- Septischer Fokus (Peritonitis, Pilzinfektion)
- Krankheitsschweregrad bei Aufnahme auf die chirurgische Intensivstation (Ausmaß der Organdysfunktion)

- Krankheitsschweregrad am Tag der Aufnahme auf die chirurgische Intensivstation (Apache II Score, Notwendigkeit einer invasiven Therapie zur Unterstützung der Organfunktion)
- Behandlungsdatum (vor/nach Einführung neuer adjuvanter Therapien)

Um den Einfluss von AT III auf die Häufigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation untersuchen zu können, wurden noch folgende Variablen zusätzlich untersucht: „Maximale Zahl der versagenden Organe während des Aufenthaltes auf der Intensivstation“, „Notwendigkeit einer Beatmungstherapie während des Aufenthaltes auf der Intensivstation“, „Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes auf der Intensivstation“ und „Maximalwert des Apache II Scores während des Aufenthaltes auf der Intensivstation“.

Wenn eine Randomisierung zur Beherrschung der Confounder-Problematik, so wie in unserer Studie, nicht möglich ist, können mit Hilfe statistischer Verfahren die Effekte der Confounder aus dem Datenmaterial herausgefunden bzw. herausgerechnet werden. Neben der klassischen multivariaten Analyse gibt es dazu auch die Möglichkeit des Propensity Scores. Dieser wurde 1983 von Rosenbaum und Rubin eingeführt und wird seit einigen Jahren häufig in der medizinischen Literatur verwendet. Der Propensity Score ist die (geschätzte) bedingte Wahrscheinlichkeit, in Abhängigkeit von den Confounder-Variablen eine bestimmte Behandlung (in unserem Fall AT III) zu erhalten. Der Propensity Score ist ein Balancing Score.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen einer multivariaten Analyse und dem Propensity Score Adjustment ist, dass erstere für alle Confounder adjustiert und die Interaktionen zwischen allen Einflussgrößen (interessierende Variable und Confounder) und dem Ereignis (Tod) genauer betrachtet werden. Dagegen ist bei der Propensity Score Analyse nur der summarische Zusammenhang zwischen allen Confoundern (zusammengefasst als Propensity Score) und der interessierenden Variable (in unserem Fall „AT III-Therapie ja/nein“) von Interesse. Die Herausarbeitung eines unabhängigen AT III-Effektes erfolgt dann dadurch, dass dieser Effekt nur noch an den Propensity Score eines Patienten adjustiert wird. Die drei gängigsten Techniken der Confounder-Adjustierung mit Hilfe des Propensity Scores sind Matching, Stratifi-

zierung und Inferenz. Letztere Technik wurde in unserer Analyse zur Adjustierung innerhalb einer Regressionsanalyse verwendet.

Neben der Vereinfachung und besseren Überschaubarkeit reduziert der Propensity Score den Bias. Als Nachteil ist aufzuführen, dass der Propensity Score, wie auch die klassische Regressionsanalyse, nur für bekannte und beobachtete Confounder adjustieren kann. In unserer Analyse wurde der Propensity Score als Confounder in dem Modell mit der Zielgröße „28-Tagesletalität“, sowie mit der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ verwendet.

Um eine hohe Flexibilität bei der statistischen Modellierung zu gewährleisten, wurden generalisierte additive Modelle (GAMs) verwendet. Diese erlauben es, die funktionale Form des Einflusses einer einzelnen Kovariablen auf die Zielgröße flexibel datengeteuert zu bestimmen. Die Annahme, dass kontinuierliche Kovariablen linear auf die Zielgröße wirken, ist sehr restriktiv und in der Praxis oft – wie auch speziell in unseren Datensätzen - nicht erfüllt. Als nicht zu umgehende Annahmen bleiben allerdings die additive Wirkung der Kovariablen und die glatte Natur der zugrundeliegenden wahren Funktionen bestehen. Erstere Annahme erlaubt eine einfache Interpretation der Ergebnisse, sie muss in der Praxis allerdings geeignet überprüft werden. Die zweite Annahme ist notwendig für die Schätzung aus einem gegebenen Datensatz.

Eine therapeutische Sicherheit, die der von prospektiven randomisierten klinischen Studien entspricht, kann allerdings weder durch Adjustierung nach Propensity Score noch multivariat (durch Adjustierung nach den einzelnen Confoundern) erreicht werden. Grund hierfür ist, dass unbeobachtete Kovariablen, die nicht in den vorliegenden Datensätzen verfügbar sind, ebenfalls Störgrößen sein können.

Kategoriale Variablen sind in Prozentanteilen dargestellt, kontinuierliche Variablen in Mittelwert +/- Standardabweichung (MW+/-SD). Vergleiche zwischen Patienten mit Standardtherapie und denen mit AT III-Therapie erfolgten anhand von chi-square Statistik für binäre Variablen, und anhand des Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen. Ein p-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Daten wurden in Kooperation mit dem Institut für Statistik der LMU München ausgewertet. Die Berechnung generalisierter additiver Modelle erfolgte unter Verwendung des statistischen Programmpakets R (44), die additiver Hazard Regressionsmodelle für Überlebenszeit-Analysen wurden mit Hilfe des BayesX Software Pakets, Version 1.50 (45,46) erstellt.

### **3.6.2 Statistische Verfahren zur Analyse der 28-Tagesletalität**

Kovariablen-adjustierte Effekte von AT III auf die 28-Tagesletalität wurden mit Hilfe von zwei verschiedenen Methoden abgeschätzt. Eine Methode basierte auf einem modifizierten logistischen Regressionsmodell (generalisiertes additives Modell = GAM), das die unterschiedlichen Effekte aller individuellen Confounder-Variablen kombinierte, die andere basierte auf dem entsprechenden Propensity Score. Um diese Modelle zu erstellen, analysierten wir zunächst die univariaten Effekte aller kontinuierlichen Variablen bezüglich der 28-Tagesletalität, und die geschätzte Wahrscheinlichkeit AT III zu erhalten (Propensity Score). Jede Variable wurde individuell unter der Verwendung binärer, parametrischer (linear, quadratisch) oder nicht parametrischer Modelle gefittet (47-49). Ebenso testeten wir Interaktionen zwischen spezifischen Variablen, wie zum Beispiel zwischen dem Apache II Score und der Notwendigkeit invasiver Therapien.

Bei den multivariaten Analysen (GAM) wählten wir, was die 28-Tagesletalität und die Wahrscheinlichkeit einer AT III-Therapie anbelangte, zunächst die Variablen individuell mit Hilfe des Akaike-Informationskriteriums (AIC) aus. Mit dem AIC wird sowohl die Komplexität des Modells als auch die Güte der Anpassung berücksichtigt. Es gilt, dass bei gleichen zugrunde liegenden Daten das Modell umso besser ist, je kleiner der zugehörige AIC-Wert ist. Somit erhält man ein bezüglich des AIC-Wertes optimales Modell. Bei vergleichbaren AIC-Werten verwendeten wir die Modelle mit der niedrigsten Komplexität.

Alle binären Variablen und alle kontinuierlichen Variablen wurden nach einer geeigneten Modellierung in multivariaten generalisierten additiven Modellen kombiniert. Mit Hilfe des Forward-Backward-Algorithmus, der sicherstellt, dass das Modell systema-

tisch und objektiv aufgestellt wird, und unter Verwendung des AIC-Wertes wurden die endgültigen Modelle erzeugt.

Um den AT III-Effekt zu testen, benutzten wir einmal das endgültige GAM, das die Auswirkung aller individuellen Variablen auf die 28-Tagesletalität darstellte, und fügten diesem Modell schließlich die Variable „AT III-Therapie“ hinzu. Alternativ dazu erstellten wir ein zweites Modell. Dieses beinhaltet nur den geglätteten Effekt des Propensity Scores (korrespondierendes GAM für den Propensity Score) und die Variable „AT III-Therapie“.

### **3.6.3 Statistische Verfahren zur Analyse der 90-Tagesüberlebenszeit**

Hazard-Raten-Modelle werden in ihrer parametrischen Form auch Hazard-Regressionen genannt. Sie untersuchen nicht nur, ob ein Ereignis eintritt, sondern auch nach welcher Zeitdauer dies der Fall ist. Hazard-Raten-Modelle lassen sich grundsätzlich in drei verschiedene Ansätze unterteilen:

- Nicht-parametrische Modelle, die eher von deskriptiver Natur sind (z.B. Sterbetafel-Methode),
- Semi-parametrische proportionale Modelle, dazu zählen Cox-Proportional-Hazard-Regressionen (siehe unten) und
- Parametrische (nicht-)proportionale Modelle.

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

Mit der Hazard-Funktion wird die Wahrscheinlichkeit dargestellt, mit der eine Person innerhalb eines Zeitintervalls das Zielereignis (Tod) erfährt, wenn dieses bis zum Beginn dieses Zeitintervalls noch nicht eingetreten ist. Aus der Hazard-Funktion kann

somit das Risiko pro Zeiteinheit für das Sterben zu einem bestimmten Zeitpunkt abgeleitet werden (siehe auch Kaplan-Meier-Überlebensanalyse).

Das klassische Cox-Modell beinhaltet jedoch zwei Voraussetzungen, die bei medizinischen Fragestellungen problematisch sind. Zum einen ist es erforderlich, dass alle kontinuierlichen Variablen einen linearen Effekt auf die Überlebenszeit ausüben, zum anderen darf sich die Größe dieses Effektes nicht während des Nachbeobachtungszeitraums verändern. Beide Voraussetzungen werden in der Regel von humanbiologischen Variablen nicht erfüllt.

Kovariablen-adjustierte Effekte von AT III auf die 90-Tagesüberlebenszeit wurden deswegen in unserer Auswertung durch ein modifiziertes Cox-Modell (COX-type additives Hazard Regressionsmodell (50)) abgeschätzt, für das diese Voraussetzungen nicht erfüllt sein müssen. In einem ersten Schritt wurden die Kovariablen für ein Startmodell definiert. Durch ein schrittweises Auswahlverfahren wurde die passende Modelling-Alternative für dieses Startmodell festgelegt. Bei den binären Kovariablen wurden fixe Effekte und Zeit-variierende Effekte als Konkurrenten einbezogen, nicht parametrisches Modelling stellte eine weitere Alternative für kontinuierliche Variablen dar. In jedem Schritt wurden alle Möglichkeiten des Modellings für alle Kovariablen, die noch nicht einbezogen worden waren, mit Hilfe des AIC-Wertes verglichen, und der am besten passende Kovariablen-Effekt wurde in das Modell miteinbezogen. In späteren Schritten konnten – je nach AIC-Wert - diese Kovariablen wieder ausgeschlossen werden. Jedem Schritt der Berücksichtigung einer Kovariable folgte rückwirkend ein erneuter Ausschluss, wobei jeder Effekt, der ausgeschlossen wurde, im Hinblick auf eine Verbesserung des AIC-Wertes getestet wurde (Forward-Backward-Algorithmus). Eine ähnliche Vorgehensweise, basierend auf dem Startmodell, wurde bei den verbleibenden Kovariablen angewendet. Nach Fertigstellung des endgültigen multivariaten Hazard-Regressionmodells (Rohmodell) wurde der Effekt von AT III getestet, indem die Variable „AT III-Therapie“ entweder als fixer oder Zeit-variierender Effekt dem Rohmodell hinzugefügt wurde.

### 3.6.4 Statistische Verfahren zur Analyse des Transfusionsrisikos

Kovariablen-adjustierte Effekte von AT III auf die Anzahl der während des Intensiv-aufenthaltes transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurden, da es sich um eine Zählgröße mit den natürlichen Zahlen einschließlich der Null als Wertebereich handelt, durch verschiedene Verteilungsmodelle für Zähldaten abgeschätzt. Dabei kamen folgende drei alternative Verteilungsmodelle zum Einsatz:

- ein Poisson- bzw. Quasi-Poisson-Modell,
- ein Negativ Binomiales Modell und
- ein Zero-Inflated-Poisson-Modell (51).

Diese Modelle wurden sowohl bezüglich des Effektes von AT III, als auch im Hinblick auf ihre Anpassung an die beobachteten Daten, und auch bezüglich der Prognosegüte für zukünftige Beobachtungen verglichen.

Die zu erstellenden multivariaten Modelle enthielten alle nicht nur als Zielgröße die Variable „Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ sondern auch als zusätzliche Confoundervariable die Variable „Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation“ (sogenannte Offset-Variable). Die Verwendung eines Offsets ist bei der Modellierung von Zähldaten häufig erforderlich. Bei der Untersuchung der Inzidenz von bestimmten Faktoren (in unserem Fall Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate) muss beispielsweise die Expositionsdauer (in unserem Fall Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation) als zusätzliche Variable mitberücksichtigt werden. In multivariaten Regressionsmodellen geht diese dann als Offset-Variable mit ein.

Unter der Annahme eines Poisson-Verteilungsmodells für die Zielgröße wurde dann ein GAM für die Zielgröße unter der Verwendung eines log-Links angepasst. Modelliert wurde somit die logarithmierte Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Form eines semiparametrischen Modells. Dabei erfolgte eine automatische Glättungsparameterwahl nach dem unbiased risk estimator (UBRE). In diesem Modell wurde keine explizite Variablenselektion, wie z.B. schrittweise über das AIC, vorgenommen.

Beim Poisson-Modell gilt die Annahme, dass der Erwartungswert gleich der Varianz ist, der Dispersionsparameter ist dabei auf den Wert 1 fixiert. Diese Annahme findet

man oft in den Daten nicht wieder, da die Dispersion oft vielfach höher ist als angenommen. Ein Ausweg besteht darin, den Dispersionsparameter aus den Daten zu schätzen. Löst man sich auf diese Weise von der Annahme der Poisson-Verteilung, so spricht man von einem Quasi-Poisson-Modell. Dieses Modell ist für die hier vorliegende Fragestellung erheblich besser geeignet. Lässt man nämlich den Dispersionsparameter auf dem Wert 1 fixiert, unterschätzt man die tatsächlich vorhandene Dispersion und erhält dadurch zu geringe Standardfehler und eine verfälschte Inferenz. Die Standardfehler sind in Quasi-Poisson-Modellen größer als in gewöhnlichen Poisson-Modellen. Realistische Standardfehler sind für die Untersuchung der Assoziation der Einflussgröße AT III-Medikation mit der Zielgröße „Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ von großer Bedeutung.

Die Wahl der Glättungsparameter für stetige Kovariablen erfolgte bei diesem Verfahren nicht mehr nach dem UBRE, sondern nach der generalisierten Kreuzvalidierung (GCV). Diese Art der Validierung führte zu deutlich moderateren Freiheitsgraden für die glatten Terme, und wurde daher als Referenz für das Zero-Inflated-Poisson-Modell benutzt.

Alternativ kann ein Negativ Binominales Modell verwendet werden. In diesem Modell weicht die Dispersion von der Poisson-Verteilung ab. Der marginale Erwartungswert ist mit dem des Poisson-Modelles identisch. Kovariablen lassen sich (auch in Form von GAMs) über den Prädiktor modellieren. Der Dispersionsparameter ist unbekannt und wird ebenfalls in ähnlicher Weise wie der des Quasi-Poisson-Modelles aus den Daten geschätzt. Es liegt in diesem Fall jedoch kein generalisiertes lineares/additives Modell mehr vor.

Durch Anpassung eines Zero-Inflated-Poisson-Modells wird dem massiven Überschuss der Variablenausprägung „Null“ (entspricht: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate = 0) Rechnung getragen. Dieser Anteil von Nullen ist offensichtlich größer als es ein Poisson-Modell zulässt. Grund für den Überschuss an Nullen ist die Tatsache, dass es in unserem Patientenkollektiv eine grosse Subpopulation gibt, deren Mitglieder a priori nur eine Null (keine Transfusion) beitragen können. Diese Situation lässt sich über ein Mischmodell aus zwei Verteilungen am besten

modellieren. Die erste Verteilungskomponente ist eine Ein-Punkt-Verteilung im Nullpunkt, die zweite eine gewöhnliche Poisson-Verteilung.

Dieses Modell erlaubt ebenfalls das Einbeziehen von Confounder-Effkten (Kovariablen) in multivariate Analysen. Auch eine Verallgemeinerung mittels GAM ist möglich. Die Modellierung des Zählteils erfolgte dabei in genau der gleichen Weise wie im Poisson- bzw. Quasi-Poisson-Modell, d.h. die Prädiktoren stimmen exakt überein. Ebenso wurde die multiple Glättungsparameterwahl anhand der Schätzungen aus diesen Modellen durchgeführt. Dieses Vorgehen ermöglichte ferner eine gute Vergleichbarkeit von Poisson- bzw. Quasi-Poisson-Modell mit dem aufwändigeren Zero-Inflated-Poisson-Modell. Dabei ist von Interesse, wie gut die Verbesserung von Fit und Prognosegüte durch eine gesonderte Modellierung des hohen Anteils an Nullen ist.

Der zweite Teil des Modelles wurde ohne Kovariablen modelliert. Dies erleichtert zum einen die Interpretation der Kovariableneffekte, wenn diese nur in den Zählteil des Modells eingehen, zum anderen würden sonst bei der Schätzung auch massive numerische Probleme auftreten. Der binäre Teil bestand also nur aus einem konstanten Term (Intercept). Ferner gingen in diesen Prädiktor auch die Variable der Aufenthaltsdauer als Offset ein.

Um die multivarianten Modelle unter Berücksichtigung der verschiedenen (Transfusions-) Verteilungsmodelle zu erstellen, gingen wir in gleicher Weise vor, wie oben für die abhängige Variable „28-Tagesletalität“ beschrieben. Alle kontinuierlichen Variablen wurden individuell gefittet und mit allen binären Variablen kombiniert, um das endgültige GAM für das jeweilige Verteilungsmodell zu erhalten. Zusätzlich wurde in allen Verteilungsmodellen dann die Variable „Anzahl der während der Dauer des Intensivaufenthaltes transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ hinzugefügt, um den Confounder-Effekt zu korrigieren. Die Variable „Aufenthaltsdauer“ wurde jeweils als Offset hinzugefügt (52). Zuletzt fügten wir die Variable „AT III-Therapie“ dem Modell hinzu, um den Effekt von AT III abschätzen zu können. Abschließend wurde der Modellfit und die Prognosegüte von Quasi-Poisson, Negativ Binominal und Zero-Inflated-Modell verglichen. Der Vergleich des Modellfits erfolgte über den Root Mean Squared Error (RMSE).

Die Prognosegüte wurde anhand einer 50-fachen Kreuzvalidierung überprüft. Dafür wurde der komplette Datensatz zufällig in 50 gleich große Teile aufgeteilt. Dann wurden (für jeden der Teile) die komplementären Teile herausgelassen, das zu beurteilende Modell mit den übrigen Daten angepasst, und die Vorhersagequalität für den herausgelassenen Teil anhand dieses Modells überprüft.

Alle bisher in diesem Abschnitt beschriebenen Modelle können nun auch so modifiziert werden, dass anstatt der Adjustierung nach den einzelnen Kovariablen (multivariates GAM) eine Adjustierung über den Propensity Score erfolgt. Ähnlich wie bei der Zielgröße 28-Tagesletalität kann so ebenfalls eine potentielle Interaktion zwischen der Behandlung mit AT III und der Transfusionsrate untersucht werden. Dabei spielt es keine Rolle, dass die Zielgröße nun eine andere ist als unter 3.6.2 beschrieben. Der Propensity Score hängt nämlich nicht von der untersuchten Zielgröße, sondern ausschließlich von den Kovariablen ab, für deren Einfluss man sich primär interessiert. Vorteilhaft an dieser Art der Modellierung ist, dass die auf dem Propensity Score basierenden Modelle wesentlich übersichtlicher sind. Ferner ist die Schätzung auch wesentlich besser konditioniert, und das Problem der multiplen Optimierung von Glättungsparametern wird umgangen. Ebenso verleiht es der Analyse zusätzliche Kohärenz, da sie parallel zur Analyse des ersten Datensatzes erfolgt.

### **3.6.5 Separates Modell unter Berücksichtigung des Behandlungszeitraums vor/nach 2002**

Das Jahr 2002 markiert einen Bruchpunkt im Datensatz. Zum einen nimmt danach die Qualität der medizinischen Versorgung offenbar zu und zum anderen die Frequenz der Therapie mit AT III stark ab. Um die Auswirkungen auf die 28-Tagesletalität, sowie auf die Zielgröße „Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ besser zu erfassen, wurden alle Analysen auch in den Untergruppen der Variablen „Behandlung vor 2002“ und „Behandlung nach 2002“ durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Kennzahlen des Gesamtkollektivs

Während des Beobachtungszeitraumes vom 1.3.1993 – 28.2.2005 wurden auf der Chirurgischen Intensivstation insgesamt 643 Patienten mit schwerer Sepsis behandelt. 545 Fälle erfüllten unsere Kriterien, um in die Studie aufgenommen zu werden. In dieser Kohorte betrug die 28-Tagesletalität 40,9% und die 90-Tagesletalität 61,8%.

315 Patienten erhielten eine Standardtherapie, 230 Patienten wurden zusätzlich mit AT III behandelt. In der AT III-Gruppe erhielten 214 Patienten gleichzeitig eine Thromboseprophylaxe mit unfraktioniertem Heparin.

Wie erwartet, wurde eine Reihe von Unterschieden zwischen der AT III- und der Standardtherapie-Gruppe festgestellt. So fanden sich in der Gruppe mit AT III-Therapie signifikant mehr Patienten, die notfallmäßig aufgenommen wurden oder die sich einer abdominalchirurgischen Operation hatten unterziehen müssen. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich jedoch hinsichtlich des Alters und der Geschlechtsverteilung (Tab. 5).

Entsprechend waren Peritonitis oder intraabdominelle Abszesse bzw. Fisteln die häufigste Ursache für eine Sepsis bei den Patienten mit AT III-Therapie, wohingegen extraabdominelle Sepsisherde (z.B. in der Lunge) in der Standardtherapie-Gruppe vorherrschend waren (Tab. 6).

Die Patienten der AT III-Gruppe waren kränker als die der Standardtherapie-Gruppe, was sich in einem signifikant höheren Apache II Score und einem niedrigeren Blutdruck bei Aufnahme auf die Intensivstation widerspiegelte (Tab. 7).

Tabelle 5:  
Patientenkollektiv

Variable	Standard- Therapie	zusätzliche AT III- Therapie	p-Wert
Anzahl der Fälle	315	230	
Alter (Jahre)	65.8 ± 12.9	63.7 ± 15.0	0.237
Geschlecht (% männlich)	71.0	74.9	0.316
Notaufnahme (%)	47.1	72.7	<0.001
Wiederaufnahme (%)	12.1	13.4	0.647
Unmittelbare postoperative Aufnahme (%)	78.0	69.7	0.028
<u>Chirurgische Fachrichtung</u>			
- allgemeinchirurgisch (%)	58.9	74.9	<0.001
- thoraxchirurgisch (%)	15.6	8.7	0.016
- gefäßchirurgisch (%)	18.8	11.3	0.017
- unfallchirurgisch (%)	6.4	3.5	0.129
Operation bei Tumorerkrankung	41.7	38.1	0.377
Palliative Operation	14.1	10.4	0.201

Tabelle 6:  
Lokalisation des Sepsisherdes

Variable	Standard- Therapie	Zusätzliche AT III- Therapie	p-Wert
Weichteile (%)	23.2	20.2	0.419
Pleurahöhle (%)	11.8	9.1	0.314
Lunge (%)	28.7	9.1	<0.001
Knochen (%)	2.9	3.5	0.629
Abdomen (%)	30.3	55.1	<0.001
Retroperitoneum (%)	3.2	3.0	0.918

Tabelle 7:  
Erkrankungsschweregrad bei Aufnahme auf die Intensivstation

Variable	Standard- Therapie	zusätzliche AT III- Therapie	p-Wert
Apache II score am Aufnahmetag	17.9 ± 7.1	19.8 ± 7.3	0.002
Künstliche Beatmung am Aufnahmetag (%)	81.5	87.4	0.429
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag (%)	1.6	4.3	0.065
Systolischer Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)	116 ± 36	109 ± 36	0.006
Hämoglobinkonzentration (g/dl) bei Aufnahme	9.6 ± 1.9	9.7 ± 1.9	0.958
Kreatininkonzentration (mg/dl) bei Aufnahme	1.8 ± 2.6	1.8 ± 1.6	0.086

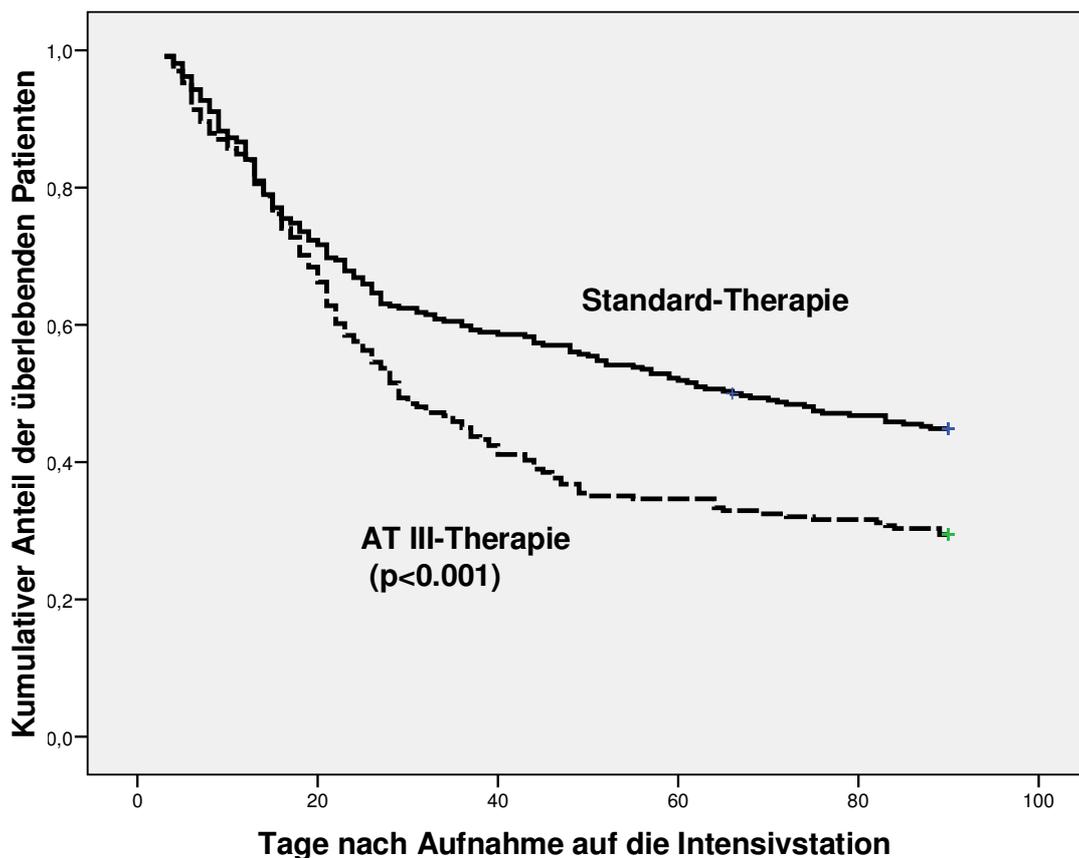
## 4.2 Klinische Ergebnisse ohne Confounder-Berücksichtigung

Der klinische Verlauf der Patienten in der AT III-Gruppe war ohne Confounder-Berücksichtigung schlechter als der in der Standardtherapie-Gruppe (28-Tagesletalität 46,3%,  $p < 0,05$  versus 36,9% in der Standardtherapie-Gruppe; 90-Tagesüberlebenszeit  $44,9 \pm 33,4$  Tage,  $p < 0,001$  versus  $55,7 \pm 25,1$  Tage in der Standardtherapie-Gruppe). Auch eine univariate Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigte einen hoch signifikanten negativen Einfluss von AT III auf das Überleben (Abb.4).

Abbildung 4:

90-Tages-Überlebenskurve (nach Aufnahme auf die chirurgische Intensivstation) ohne Confounder-Adjustierung bei Patienten, die eine Standardtherapie (durchgehende Linie), bzw. eine zusätzliche AT III-Therapie (gestrichelte Linie) erhielten.

(Kaplan Meier-Kurve,  $p < 0.001$ )



Gleichzeitig mussten bei Patienten, die mit AT III behandelt wurden, wesentlich mehr Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden, als bei Patienten in der Standardtherapie-Gruppe ( $21,5 \pm 26,7$  Erythrozytenkonzentrate,  $p < 0,001$  versus  $9,3 \pm 12,1$  in der Standardtherapie-Gruppe).

### **4.3. Analyse der 28-Tagesletalität mit Confounder-Berücksichtigung**

#### **4.3.1. Einzelbetrachtung der Variablen**

Der isolierte Einfluss der binären Variablen auf die Zielgröße 28-Tagesletalität wurde mit Hilfe der relativen Chancen (Odds Ratios) untersucht. Das Odds Ratio (OR) gibt Auskunft über die Stärke und Richtung des Zusammenhangs. Ist  $OR > 1$ , so ist für Patienten mit dem Merkmal das Risiko bis zum 28. Tag zu versterben um  $(OR - 1) \times 100\%$  größer als für Patienten, die das Merkmal nicht aufweisen. Bei einem  $OR = 1$  ist das Risiko vergleichbar, somit besteht kein Zusammenhang zwischen dem Merkmal und der Zielgröße. Ist  $OR < 1$ , so ist für Patienten mit dem Merkmal das Risiko bis zum 28. Tag zu versterben kleiner als für Patienten, die das Merkmal nicht aufweisen. Um die Signifikanz des Zusammenhangs beurteilen zu können, wird neben dem Odds Ratio auch das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben. Wenn das Konfidenzintervall die 1 enthält, besteht zwischen dem Merkmal und der Zielgröße 28-Tagesletalität kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 8:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses einzelner Variablen auf die 28-Tagesletalität (nicht adjustiertes Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall (KI))

Variablenname	Odds Ratio	95%-KI untere Schranke	95%-KI obere Schranke
Geschlecht	0,858	0,586	1,256
AT III-Therapie	1,473	1,043	2,080
Pilzsepsis	1,125	0,798	1,587
Notaufnahme	0,650	0,458	0,921
Wiederaufnahme	0,887	0,533	1,476
Direkte postoperative Aufnahme	0,956	0,647	1,414
Therapie nach 2002	0,559	0,377	0,828
Pneumonie	0,893	0,584	1,365
Peritonitis	0,780	0,552	1,103
Katecholamintherapie am Aufnahmetag	2,139	0,852	5,368
Beatmungstherapie am Aufnahmetag	1,268	0,763	2,106
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag	1,973	0,633	6,153

In der Einzelbetrachtung zeigen somit die binären Variablen „Notaufnahme“ und „Therapie nach 2002“ ein verringerndes und die zu untersuchende Variable „AT III-Therapie“ ein erhöhendes signifikantes Risiko. Somit könnte vermutet werden, dass die Gabe von AT III die 28-Tagesletalität beeinflusst.

Um den Einfluss der kategorialen Variablen, die mehr als zwei Ausprägungen besitzen, auf die Zielgröße „28-Tagesletalität“ zu untersuchen, wird ein  $\mu^2$ -Unabhängigkeitstest durchgeführt. Da die hier vorliegenden Variablen alle eine unterschiedliche Anzahl an Ausprägungen haben, wird in Tabelle 9 die jeweilige Prüfgröße mit dem dazugehörigen p-Wert aufgelistet.

Tabelle 9:

$\mu^2$ -Prüfgröße mit zugehörigem p-Wert (FG= Freiheitsgrad)

Variablenname	Prüfgröße	FG	p-Wert
Chirurgisches Fachgebiet	2,560	4	0,634
Onkologischer Status	8,706	2	0,013

In der Einzelbetrachtung hat die kategoriale Variable „Onkologischer Status“ auf einem 5%-Niveau einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße 28-Tagesletalität.

Um eine Vermutung über den Einfluss zwischen den metrischen Variablen und der 28-Tagesletalität zu bekommen, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Verglichen wurde dabei der jeweilige Mittelwert in der Gruppe der Patienten, die am 28.Tag lebten, und der Mittelwert in der Gruppe der Patienten, die bis zum 28.Tag bereits verstorben waren (Tab.10). Unterscheiden sich diese Mittelwerte deutlich, so wird ein Zusammenhang zwischen der metrischen Variable und der Zielgröße 28-Tagesletalität vermutet.

Tabelle 10:

Einfluss der metrischen Variablen auf die 28-Tagesletalität (Mittelwerte und Standardabweichungen)

Variablenname	alle Patienten		lebt am Tag 28		tot am Tag 28	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Alter	64,90	13,82	63,59	14,11	66,78	13,21
Apache II Score am Aufnahmetag	18,68	7,21	17,42	6,47	20,56	7,84
Horowitz-Quotient bei Aufnahme	237,87	110,59	241,79	108,78	232,25	113,15
Hb-Konzentration (g/dl) bei Aufnahme	9,66	1,86	9,70	1,81	9,61	1,94
Systolischer Blutdruck (mmHg) bei Aufnahme	113,10	36,26	115,31	36,78	109,95	35,35
Kreatininkonzentration (mg/dl) bei Aufnahme	1,79	2,23	1,61	1,61	2,04	2,83

Da sich die Mittelwerte überwiegend unterscheiden, liegt die Vermutung nahe, dass alle Variablen bis auf „Hb-Konzentration bei Aufnahme“ mit der 28-Tagesletalität in Zusammenhang stehen.

#### 4.3.2 Multivariate Analysen

Nachdem die Kovariablen zunächst einzeln betrachtet wurden, folgen nun Analysen, die die Assoziation aller Kovariablen gemeinsam untersuchen. Dabei wurde der erste Datensatz sowohl mit einer klassischen Methode als auch mit dem Propensity Score analysiert. Ziel der klassischen Methode ist es, ein GAM zu bestimmen, das die Assoziation zwischen den Kovariablen und der 28-Tagesletalität am besten beschreibt.

Bei der GAM-Suche wurde auf folgende Punkte besonderen Wert gelegt:

- Die zu untersuchende Variable „AT III-Therapie“ wird als letzte dem Modell hinzugefügt.
- Die Güte der Anpassung an die Daten soll möglichst gut sein.
- Das Modell soll nicht unnötig komplex sein.
- Variablen mit hoher Erklärungskraft werden bevorzugt.
- Die Prozedur soll möglichst objektiv und nachvollziehbar sein.

Mit Hilfe des Forward-Backward-Algorithmus wird das GAM aus folgenden Variablen bestimmt:

- kategoriale Variablen: Geschlecht, Pizsepsis, Notaufnahme, Wiederaufnahme, direkte postoperative Aufnahme, Therapie nach 2002, Pneumonie, Peritonitis, Katecholamintherapie am Aufnahmetag, Beatmungstherapie am Aufnahmetag, Nierenersatztherapie am Aufnahmetag, onkologischer Status und chirurgische Fachrichtung
- metrische Variablen: Alter, Apache II Score am Aufnahmetag, Horowitz-Quotient, Hb-Konzentration bei Aufnahme, systolischer Blutdruck bei Aufnahme, Kreatininkonzentration bei Aufnahme.

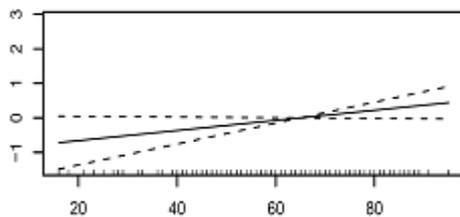
Dabei gingen die metrischen Variablen linear in das Modell ein; die Variable „AT III-Therapie“ wurde aufgrund der Fragestellung vom Forward-Backward-Algorithmus ausgeschlossen. Diese Variable wurde erst nach Ablauf des Forward-Backward-Algorithmus in das Modell aufgenommen.

Da es sich um eine binäre Zielgröße handelt, muss die Binomialfamilie als Verteilungsannahme gewählt werden. Zur besseren Interpretation wurde eine Logit-Linkfunktion verwendet. Nach Ablauf des Algorithmus ergab sich ein Endmodell welches folgende Variablen enthielt: AT III-Therapie + Therapie nach 2002 + Nierenersatztherapie am Aufnahmetag + onkologischer Status + Alter + Apache II Score am Aufnahmetag + systolischer Blutdruck bei Aufnahme + Kreatininkonzentration bei Aufnahme.

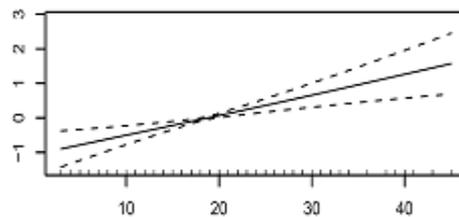
Durch die automatische Glättungsparameterwahl werden die metrischen Variablen als linear in das Modell eingehend vorgegeben. Nachvollziehen lässt sich dies durch die Betrachtung von Abbildung 5, die den Einfluss der metrischen Variablen auf die Zielgröße 28-Tagesletalität darstellt. Hier lässt sich auch die Signifikanz der einzelnen metrischen Variablen erkennen, da eine Variable, die durchgehend die Null im 95%-Konfidenzintervall enthält, auf einem 5%-Niveau nicht signifikant ist.

Abbildung 5:

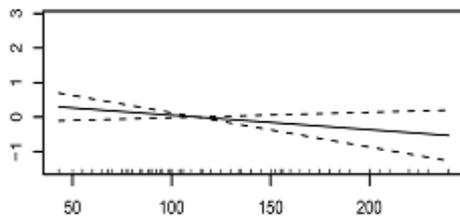
Einfluss der metrischen Variablen auf die 28-Tagesletalität. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Odds Ratio dar. Die gestrichelten Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.



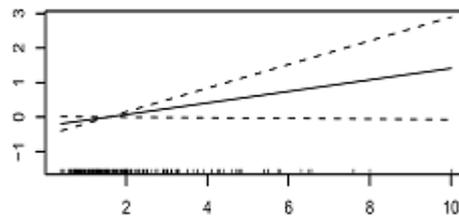
**Alter (Jahre)**



**Apache II Score am Aufnahmetag**



**Systolischer Blutdruck (mmHg)**



**Kreatininkonzentration (mg/dl)**

Der AIC-Wert dieses durch den Forward-Backward-Algorithmus selektierten Modells belief sich auf 587.5355. Ein Alternativmodell, das ohne Variablenselektion und unter Einschluss aller erhobenen Variablen gerechnet wurde, ergab einen AIC-Wert von 608.5822. Der kleinere AIC-Wert des selektierten Modells zeigt die Überlegenheit des Prinzips der Programm-gesteuerten Variablenselektion.

Um die Fragestellung der Signifikanz von AT III zu beantworten, gibt Tabelle 11 Aufschluss über die Signifikanz der einzelnen ausgewählten Variablen.

Tabelle 11 :

Finales GAM für die 28-Tagesletalität (selektierte Variablen)

	Odds ratio	Standardfehler	p-Wert
<b>AT III-Therapie</b>	<b>1,012</b>	<b>0,229</b>	<b>0,9574</b>
Therapie vor 2002	2,159	0,260	0,0031
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag	0,336	0,653	0,0950
Tumor (kurativ entfernt)	1,088	0,237	0,7224
Tumor (palliativ entfernt)	2,598	0,316	0,0025
Alter	1,015	0,008	0,0616
Apache II Score am Aufnahmetag	1,06	0,015	0,0002
Systolischer Blutdruck bei Aufnahme	0,996	0,003	0,1451
Kreatininkonzentration bei Aufnahme	1,181	0,088	0,0579

Bei einem Signifikanzniveau von 5% hatten die Variablen „Therapie vor 2002“, „Tumor (palliativ entfernt)“ und „Apache II Score am Aufnahmetag“ einen signifikanten Einfluss auf die 28-Tagesletalität. Damit hatte beispielsweise ein Patient, der vor 2002 behandelt wurde, ein etwa doppelt so hohes Risiko bis zum 28. Tag zu versterben als ein Patient, der nach 2002 behandelt wurde, bei Gleichheit der anderen Werte.

Bezüglich der Effizienz der AT III-Therapie führt der p-Wert von 0.9574 zu der Aussage, dass die Gabe von AT III keinen signifikanten Einfluss auf die 28-Tagesletalität hatte. Dies wird durch die Angabe des 95%-Konfidenzintervalls für die zu untersuchende Variable „AT III-Therapie“ bestätigt, da das Intervall die 1 enthält.

Tabelle 12:

Konfidenzintervalle für den Schätzer von „AT III-Therapie“ mit der Zielgröße 28-Tagesletalität

	Odds Ratio	95%-Konfidenz-Intervall
AT III-Therapie	1,012	[0,651; 1,573]

#### 4.3.3 Einfluss des Behandlungszeitraums auf die 28-Tagesletalität

Wie schon in Kapitel 3.6.5 erwähnt, wurden alle Analysen auch in den beiden Untergruppen der Variable „Therapie vor 2002“ durchgeführt. An der mathematischen Vorgehensweise ändert sich dadurch nichts, außer, dass sie einmal auf die Gruppe der Patienten, die vor 2002 behandelt wurden, und einmal auf die Gruppe der Patienten, die nach 2002 behandelt wurden, angewendet wird. Die beiden GAMs wurden somit mit Hilfe des Forward-Backward-Algorithmus aus den gleichen Variablen wie oben bestimmt, wobei hier die Variable „Therapie vor 2002“ nicht mehr zur Auswahl stand:

- kategoriale Variablen: Geschlecht, Pizsepsis, Notaufnahme, Wiederaufnahme, direkte postoperative Aufnahme, Pneumonie, Peritonitis, Katecholamintherapie am Aufnahmetag, Beatmungstherapie am Aufnahmetag, Nierenersatztherapie am Aufnahmetag, onkologischer Status und chirurgische Fachrichtung
- metrische Variablen: Alter, Apache II Score am Aufnahmetag, Horowitz-Quotient, Hb-Konzentration bei Aufnahme, systolischer Blutdruck bei Aufnahme, Kreatininkonzentration bei Aufnahme.

Auch hier gingen die metrischen Variablen geglättet in das Modell ein, und die Variable „AT III-Therapie“ wurde aufgrund der Fragestellung vom Forward-Backward-Algorithmus ausgeschlossen. Diese Variable wurde erst nach Ablauf des Forward-Backward-Algorithmus in das Modell aufgenommen.

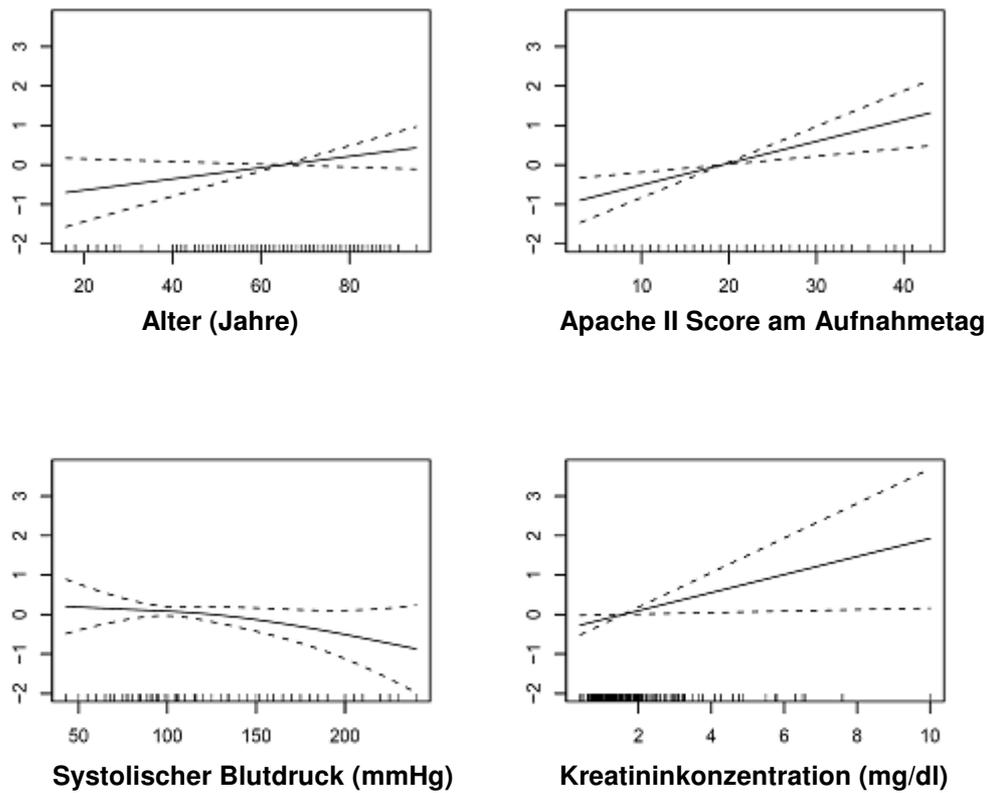
Da die Aufspaltung nach Behandlungszeiträumen nichts an der binären Zielgröße änderte, wurden auch hier die Binomialfamilie und eine Logit-Linkfunktion zur besseren Interpretation verwendet. Nach Ablauf des Algorithmus erhielt man folgende Modelle:

**a) Ergebnis für die vor 2002 behandelten Patienten:**

Folgende Variablen waren im Endmodell enthalten: Alter + AT III-Therapie + Apache II Score am Aufnahmetag + Nierenersatztherapie am Aufnahmetag + onkologischer Status + s(systolischer Blutdruck bei Aufnahme) + Kreatininkonzentration bei Aufnahme. Bis auf die Variable „Systolischer Blutdruck bei Aufnahme“ (s = smooth = geglätteter Term) gingen alle metrischen Variablen des Modells linear ein. Folgende Abbildung stellt den Einfluss der metrischen Variablen auf die Zielgröße 28-Tagesletalität dar:

Abbildung 6:

Einfluss der metrischen Variablen auf die 28-Tagesletalität bei den vor 2002 behandelten Patienten. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Odds Ratio dar. Die gestrichelten Linien geben das 95%-Konfidenzband an.



Für das Endmodell ergaben sich die in Tabelle 13 dargestellten Werte:

Tabelle 13:

Finales GAM für die 28-Tagesletalität, Ergebnis für die vor 2002 behandelten Patienten

	Odds Ratio	Standardfehler	p-Wert
<b>AT III-Therapie</b>	<b>1,053</b>	<b>0,245</b>	<b>0,8326</b>
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag	0,289	0,732	0,0904
Tumor (kurativ entfernt)	0,902	0,278	0,7092
Tumor (palliativ entfernt)	3,750	0,434	0,0023
Alter	1,014	0,009	0,1075
Apache II Score am Aufnahmetag	1,057	0,017	0,0015
Kreatininkonzentration am Aufnahmetag	1,257	0,105	0,0289

Hier erhielt man einen AIC von 425.3987. Auch dieser Wert war im Vergleich zu dem AIC eines Modells, das alle Variablen unselektioniert beinhaltet (445.3774), besser.

In der Gruppe der Patienten, die vor 2002 behandelt wurden, hatten die Variablen „Tumor (palliativ entfernt)“, „Apache II Score am Aufnahmetag“ und „Kreatininkonzentration am Aufnahmetag“ bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Einfluss auf die 28-Tagesletalität. Auch hier hatte die zu untersuchende Variable „AT III-Therapie“ keinen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße, was sowohl wieder durch den p-Wert von 0.8326 als auch die Betrachtung des 95%-Konfidenzintervalls bestätigt wird.

Tabelle 14:

Konfidenzintervalle für den Schätzer von „AT III-Therapie“ (Patienten, die vor 2002 behandelt wurden)

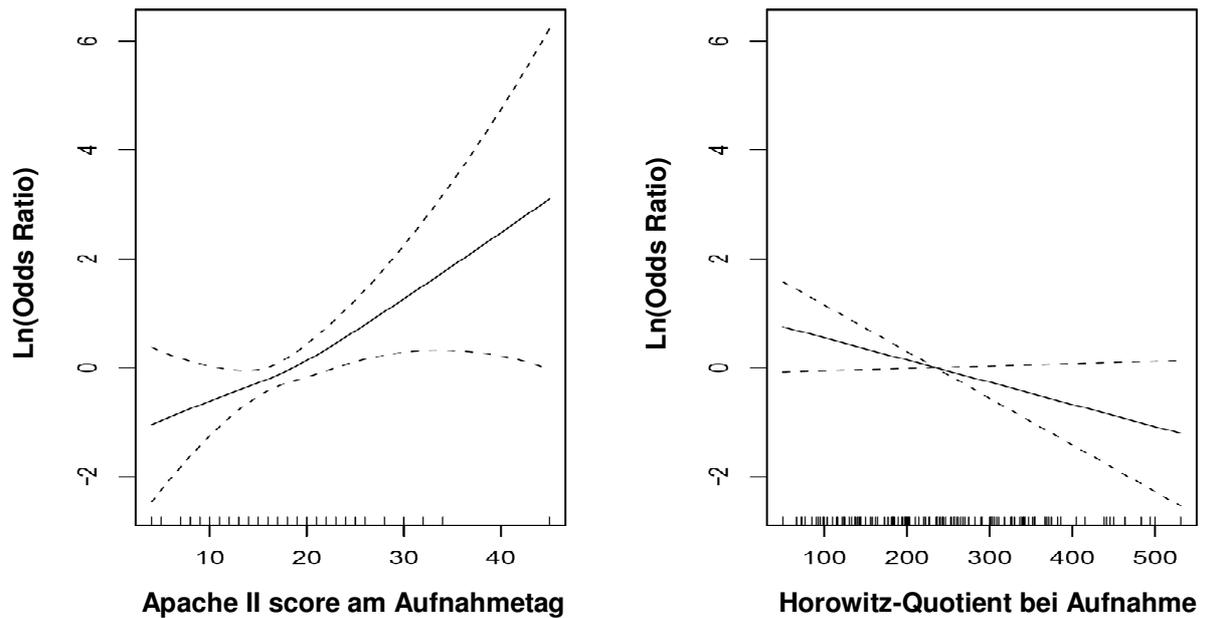
	Odds Ratio	95%-Konfidenz-Intervall
AT III-Therapie	1,053	[0,652 ; 1,701]

**b) Ergebnis für die nach 2002 behandelten Patienten:**

Folgende Variablen waren im Endmodell enthalten: AT III-Therapie + s(Apache II Score am Aufnahmetag) + Pneumonie + Beatmung am Aufnahmetag + Horowitz Quotient. Hier ging nur die metrische Variable „Horowitz-Quotient“ linear in das Modell ein. Folgende Abbildung stellt den Einfluss der beiden metrischen Variablen auf die Zielgröße 28-Tagesletalität dar. Für die Variable „Apache II Score am Aufnahmetag“ ergab sich ein geglätteter Term.

Abbildung 7:

Einfluss der metrischen Variablen auf die 28-Tagesletalität bei den nach 2002 behandelten Patienten. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Odds Ratio dar. Die gestrichelten Linien geben das 95%-Konfidenzband an.



Hier erhielt man einen AIC von 155.7438, der erneut im Vergleich zum AIC eines unselektionierten Modells, das alle Variablen beinhaltetete (177.5976), besser war.

Die Werte für die Variablen, die im finalen GAM enthalten waren, sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15:

Finales GAM für die 28-Tagesletalität, Ergebnis für die nach 2002 behandelten Patienten

	Odds Ratio	Standardfehler	p-Wert
<b>AT III-Therapie</b>	<b>0,538</b>	<b>0,690</b>	<b>0,3684</b>
Pneumonie	3,969	0,552	0,0125
Beatmung am Aufnahmetag	2,961	0,563	0,0538
Horowitz-Quotient bei Aufnahme	0,996	0,002	0,0679

Der Effekt für die geglättete Funktion der Variable „Apache II Score am Aufnahmetag“ war grenzwertig signifikant ( $p = 0,051$ ).

In der Gruppe der Patienten, die nach 2002 behandelt wurden, hat nur die Variable „Pneumonie“ bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Einfluss auf die 28-Tagesletalität. Der p-Wert der zu untersuchenden Variablen „AT III-Therapie“ ist mit 0,3684 zwar deutlich geringer als bei den vorherigen Modellen, aber auch hier gilt, dass die Gabe von AT III keinen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße hat. Die Angabe der 95%-Konfidenzintervalle bestätigt dies.

Tabelle 16:

Konfidenzintervalle für den Schätzer von „AT III-Therapie“ (Patienten, die nach 2002 therapiert wurden)

	Odds Ratio	95%-Konfidenz-Intervall
AT III-Therapie	0,538	[0,139 ; 2,078]

#### 4.3.4 Propensity Score

Bisher wurde den Confoundern in der Analyse Rechnung getragen, indem man diese alle einzeln als zusätzliche Einflussgrößen in das Modell miteinbezogen und bei der Interpretation berücksichtigt hat. Alternativ ist die Adjustierung über den Propensity Score möglich. Dieser reflektiert die bedingte Wahrscheinlichkeit, das Medikament AT III verabreicht zu bekommen, unter Berücksichtigung der Confounder-Variablen. Der Propensity Score vereint also alle bekannten Confounder-Variablen in einer einzelnen Variable. Das finale Modell mit der Zielgröße 28-Tagesletalität enthält dann als einzige Einflussgröße die interessierende Kovariable „AT III-Therapie“ und als einzige abgeleitete Confounder-Variable den Propensity Score.

Zur Erstellung des Propensity Scores verwendeten wir ein logistisches Regressionsmodell. Die Zielgröße war hierbei jetzt nicht die 28-Tagesletalität, sondern die binomial-verteilte Variable „AT III-Therapie ja/nein“, da ja deren bedingte Wahrscheinlichkeit geschätzt werden sollte. Da einige Variablen keinen linearen, aber dennoch additiven Einfluss auf die Zielgröße hatten, wurde zur Erstellung des Propensity Scores ein generalisiertes additives Modell angepasst.

Als Einflussgrößen kamen zunächst alle Kovariablen außer der Variable „28-Tagesletalität“ in Frage. Nach der Auswahl mit Hilfe des AIC-Kriteriums und der p-Werte ergab sich ein semiparametrisches Modell für die Schätzung des Propensity Scores. Die Variablen „Alter“ und „Apache II Score am Aufnahmetag“ gingen hierbei als geglättete Funktionen in das Modell ein. Die Variablen „Therapie vor 2002“, „Geschlecht“, „keine direkte postoperative Aufnahme“, „Katecholamintherapie am Aufnahmetag“, „Peritonitis“, „Pneumonie“, „Kreatininkonzentration am Aufnahmetag“ und „Hb-Konzentration am Aufnahmetag“ gingen als kategoriale bzw. lineare Faktoren ein. Die Variablen, die nicht ins Modell gingen, waren diejenigen, die keinerlei Information für die Zielgröße besaßen. Ihr p-Wert lag nahe bei 1 und ein Zusammenhang war offensichtlich nicht vorhanden. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse des Modells dargestellt:

Tabelle 17:

Finales GAM zur Erstellung des Propensity Scores bezüglich der Zielgröße „AT III-Therapie ja/nein“

Variable	Odds Ratio	95%-Konfidenz-Intervall	p-Wert
Behandlung vor 2002	20,689	[10,08;42,44]	<0,001
Geschlecht	0,639	[0,38;1,07]	0,087
Keine direkte postoperative Aufnahme	0,465	[0,26;0,82]	0,008
Katecholamintherapie am Aufnahmetag	3,994	[1,35;11,83]	0,012
Peritonitis	4,479	[2,78;7,22]	<0,001
Pneumonie	1,391	[0,78;2,47]	0,268
Hb-Konzentration am Aufnahmetag	1,096	[0,96;1,42]	0,180
Kreatininkonzentration am Aufnahmetag	1,141	[0,92;1,42]	0,245

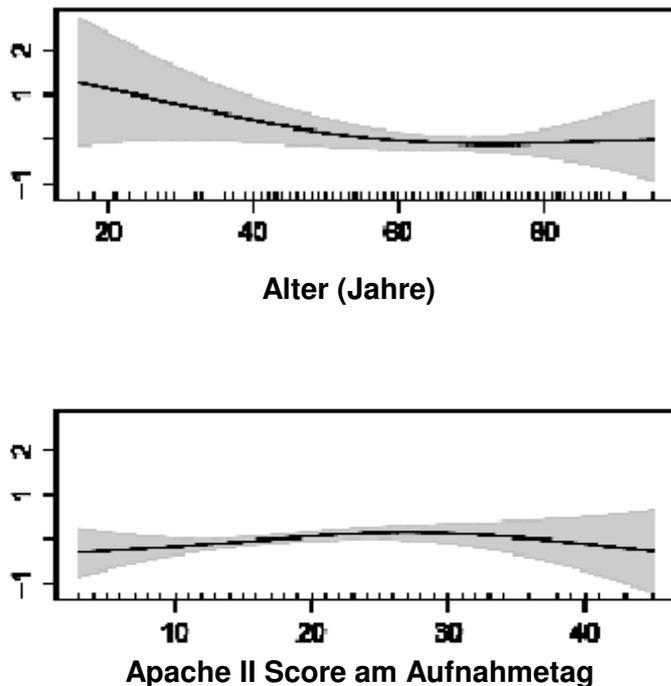
Zusätzlich ergaben sich für die geglätteten Funktionen (s) folgende p-Werte:

	p-Wert
s(Alter)	0,243
s(Apache II Score am Aufnahmetag)	0,225

Abbildung 8 zeigt die geglätteten Funktionen der Variablen „Alter“ und „Apache II Score am Aufnahmetag“. Die Null-Linie liegt fast immer im 95 % Konfidenzband, woran sich ebenfalls erkennen lässt, dass kein signifikanter Zusammenhang auf dem 5%-Niveau vorliegt.

Abbildung 8:

Geglättete Funktionen der Variablen „Alter“ und „Apache II Score am Aufnahmetag“ hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, mit AT III behandelt zu werden. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Odds Ratio dar. Die punktwisen 95 %-Konfidenzintervalle sind schattiert dargestellt.



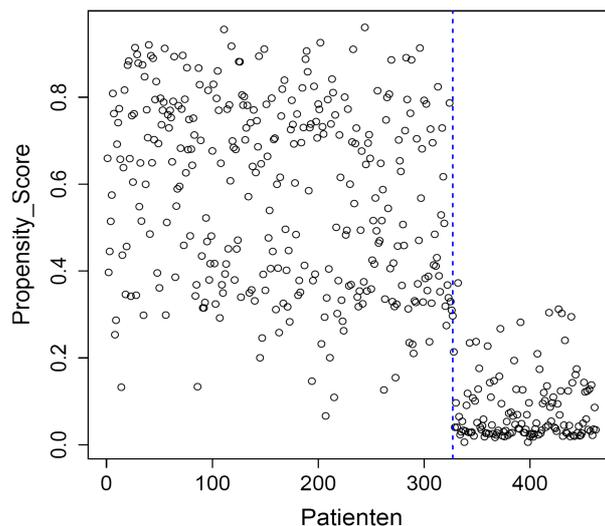
Der größte Zusammenhang lässt sich zwischen der Variable „Behandlung vor 2002“ und „AT III-Therapie“ erkennen. Auch die Variablen „Peritonitis“ und „Katecholamintherapie“ interagieren positiv und signifikant mit „AT III-Therapie“. Die Variable „Keine direkte postoperative Aufnahme“ zeigt einen negativen Zusammenhang.

Da es bei der Schätzung des Propensity Scores nicht um den Nachweis signifikanter Zusammenhänge geht, sondern um eine möglichst gute Schätzung der Wahrscheinlichkeit, ob das Medikament gegeben wurde oder nicht, verblieben auch die Variablen im Modell, die nicht auf dem 5%-Niveau signifikant waren. Auch stellte Overfitting hier kein Problem dar, da das Modell den Datensatz möglichst gut beschreiben sollte und nicht als Vorhersagetool für andere Daten diente.

Vorhergesagt werden sollten nun die Wahrscheinlichkeiten der Medikamentengabe. Dazu wurde der gleiche Datensatz verwendet, mit dem das Modell auch gefittet wurde. Diese „neue Variable“, der Propensity Score, wurde dem Datensatz beigefügt. Abbildung 9 zeigt den geschätzten Propensity Score für jeden Patienten. Die gestrichelte Linie ist am letzten Patienten eingefügt, der noch vor 2002 behandelt wurde. Für Patienten, die nach 2002 behandelt wurden, ist der Propensity Score deutlich niedriger als für Patienten, die vor 2002 behandelt wurden.

Abbildung 9:

Propensity Score der 28-Tagesletalität. Die Patienten sind entsprechend ihres Behandlungsdatums dargestellt. Die vertikale gestrichelte Linie markiert das Frühjahr 2002.



Um den Modellfit zu überprüfen, werden die empirisch beobachteten Ergebnisse (AT III-Therapie ja/nein) mit den anhand der Regressionsgleichung erzeugten Wahrscheinlichkeiten verglichen (Tab. 18).

Tabelle 18:

Klassifikationsergebnisse des Propensity Scores

	AT III-Therapie	keine AT III-Therapie
Propensity Score > 0,5	147	46
Propensity Score < 0,5	53	216

Bei fast 80% ist die Vorhersage richtig. Das endgültige Propensity Score Modell ergibt somit ausgezeichnete Unterscheidungscharakteristika (Übereinstimmungswert/concordance index 0,77) basierend auf dem geglätteten Propensity Score ( $\mu^2$  12,89,  $p=0,012$ ).

Nachdem der Propensity Score berechnet wurde, konnte nun mit der Analyse der eigentlichen Fragestellung begonnen werden. Untersucht werden sollte ja, ob zwischen der Variable „AT III-Therapie“ und der 28-Tagesletalität ein Zusammenhang bestand. Es wurde wieder ein generalisiertes additives Modell mit der binären Zielgröße 28-Tagesletalität gerechnet. Diesmal wurde als einziger Confounder der neu berechnete Propensity Score in das Modell aufgenommen. Das Odds Ratio und sein 95%-Konfidenzintervall ist in Tabelle 19 aufgeführt. Man erkennt auch, dass sich für den Propensity Score eine geglättete Funktion ergab.

Tabelle 19:

Modellkoeffizienten für „AT III-Therapie“ und den geglätteten Term (s) des Propensity Scores

	Odds Ratio	95%-Konfidenz-Intervall	p-Wert
AT III-Therapie	0,954	[0,60;1,53]	0,842

	p-Wert
s(Propensity Score)	0,014

Wie man sieht, ist der Propensity Score - die geschätzte Wahrscheinlichkeit, AT III zu bekommen - mit einem p-Wert von 0,014 auf dem 5%-Niveau signifikant. Dagegen ist

der Effekt der „AT III-Therapie“ hinsichtlich der 28-Tagesletalität mit einem p-Wert von 0,842 nicht signifikant.

#### **4.4 Analyse der 90-Tagesüberlebenszeit**

Zuerst wurde ein multivariates Prognose-Rohmodell ohne die Variable „AT III-Therapie“ entwickelt. Das dazu verwendete Start-Modell enthielt folgende Variablen:

- Behandlungszeitraum (vor/nach 2002),
- Operation bei maligner Grunderkrankung,
- palliative Operation,
- Alter (linearer Term),
- Geschlecht,
- Apache II Score bei Aufnahme (geglätteter Term).

Im Anschluss daran wurde anhand des AIC-Kriteriums getestet, in wieweit weitere Variablen die Güte dieses Modells verbesserten. Das endgültige, AIC-selektierte Confounder-Rohmodell beinhaltet folgende Variablen:

- Apache II Score bei Aufnahme (geglätteter Term)
- palliative Operation
- Alter
- Therapie vor 2002
- Operation bei maligner Grunderkrankung
- Geschlecht
- Horowitz-Quotient bei Aufnahme (geglätteter Term)
- Hämoglobinkonzentration bei Aufnahme (geglätteter Term)
- Pilzinfektion (Zeit-variierender Term)
- Kreatininkonzentration bei Aufnahme (linearer Term)
- Katecholamintherapie bei Aufnahme
- Peritonitis (Zeit-variierender Term)
- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie am Aufnahmetag
- thoraxchirurgischer Eingriff.

Im Anschluss daran wurde anhand von zwei Ansätzen getestet, welchen Einfluss die Variable „AT III-Therapie“ auf die 90-Tagesüberlebenszeit hatte.

**a) Hinzufügen der Variable „AT III-Therapie“ als Zeit-unabhängige Variable zum Confounder-Rohmodell**

Die sich dadurch ergebenden Hazard Ratios für die Variable „ AT III-Therapie“ und für die anderen Variablen des Confounder-Endmodells sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20:

Finales, Cox-ähnliches multivariates Modell zum *Zeit-unabhängigen* Einfluss der Variable „AT III-Therapie“ auf die 90-Tagesüberlebenszeit

Variable	Hazard Ratio	p-Wert	95%- Konfidenzintervall	
Tumor palliativ entfernt	1,975	0,001	1,327	2,937
Alter	1,018	<0,001	1,008	1,029
Therapie vor/nach 2002	0,602	0,003	0,435	0,834
Onkologischer Status	0,838	0,231	0,627	1,119
Geschlecht	0,935	0,623	0,714	1,224
Kreatininkonzentration bei Aufnahme	1,123	0,021	1,018	1,238
Katecholamintherapie bei Aufnahme	1,404	0,305	0,735	2,629
Thoraxchirurgie	1,746	0,008	1,160	2,629
Nierenersatztherapie bei Aufnahme	0,592	0,137	0,296	1,183
<b>AT III-Therapie</b>	<b>1,039</b>	<b>0,793</b>	<b>0,779</b>	<b>1,387</b>

Das AIC dieses Endmodells betrug 2906.74. Man erkennt, dass kein signifikanter AT III-Effekt bestand ( $p=0,794$ ). Allerdings ergab sich für eine Vielzahl weiterer Variablen („Tumor palliativ entfernt“, „Alter“, „Therapie vor/nach 2002“, „Kreatininkonzentration bei Aufnahme“ und „Thoraxchirurgie“) ein signifikanter Effekt. Eine solche signifikante Interaktion konnte auch (Zeit-unabhängig) für die Variablen „Pilzsepsis“ (Abb. 10) und Peritonitis (Abb. 11) identifiziert werden. Auch die geglättete Funktion des Apache II Scores bei Aufnahme ergab einen signifikanten Effekt (Abb. 12). Ohne Signifi-

kanz waren der Einfluss des Horowitz-Quotienten bei Aufnahme, und die Hb-Konzentration bei Aufnahme.

Abbildung 10:

*Zeit-unabhängiger* Einfluss der Variable „Pilzsepsis“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95 % Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar.

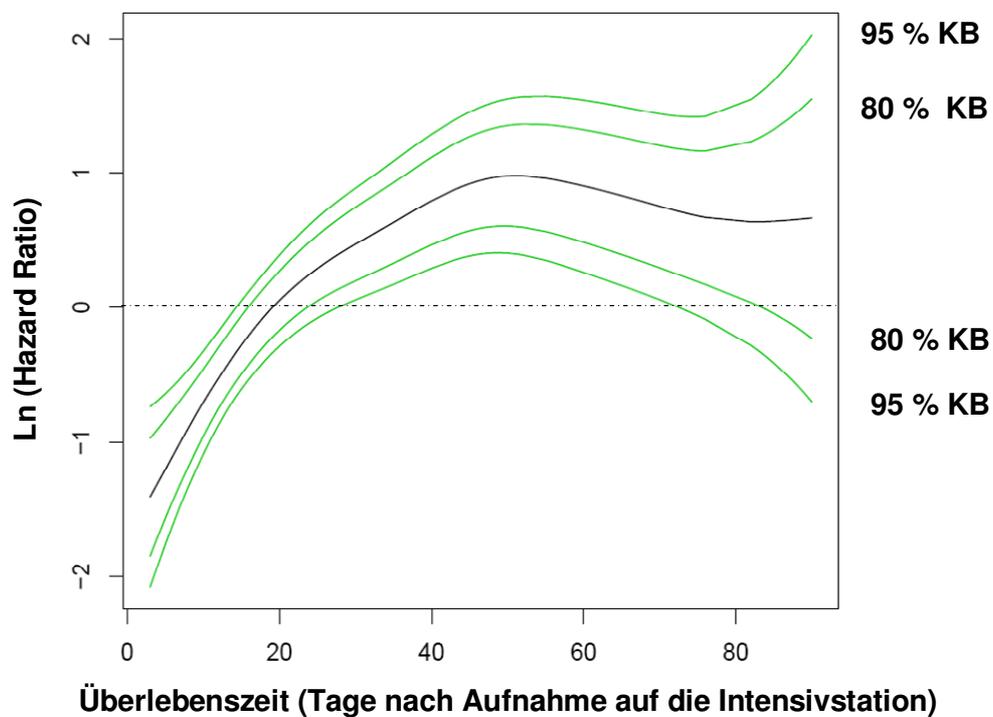


Abbildung 11:

*Zeit-unabhängiger* Einfluss der Variable „Peritonitis“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95 % Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar.

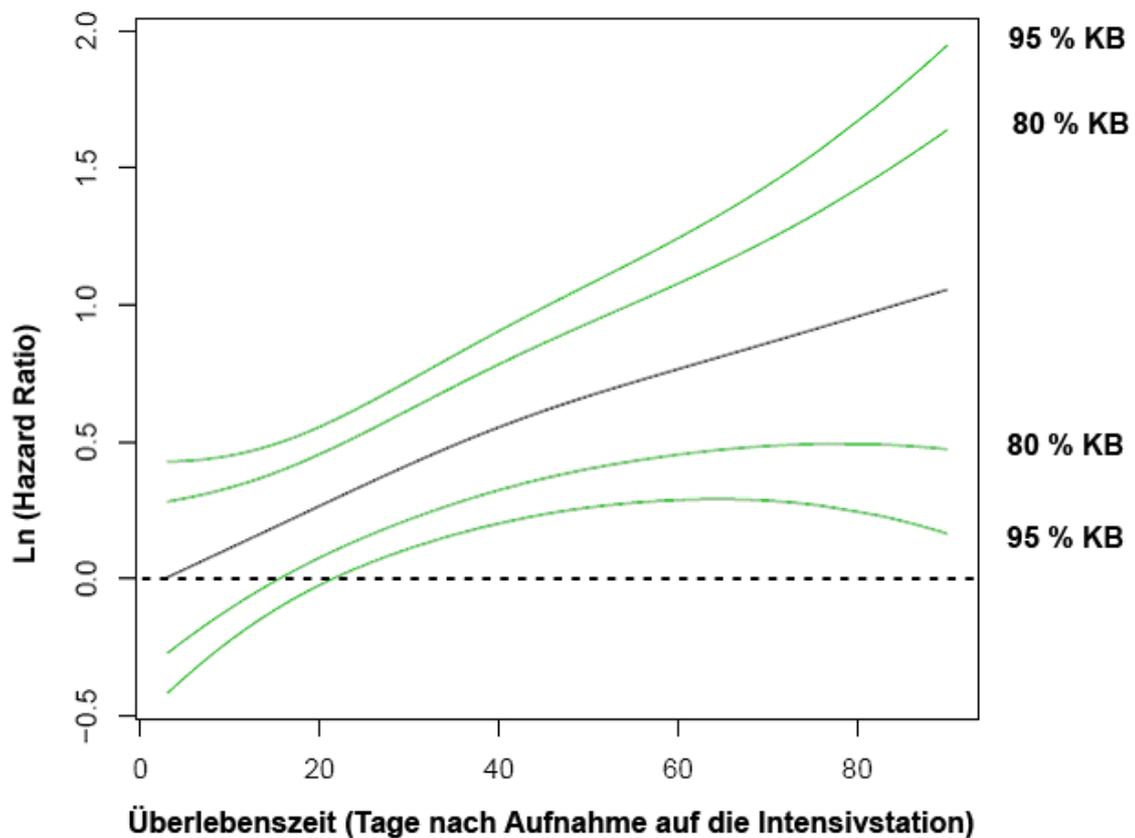
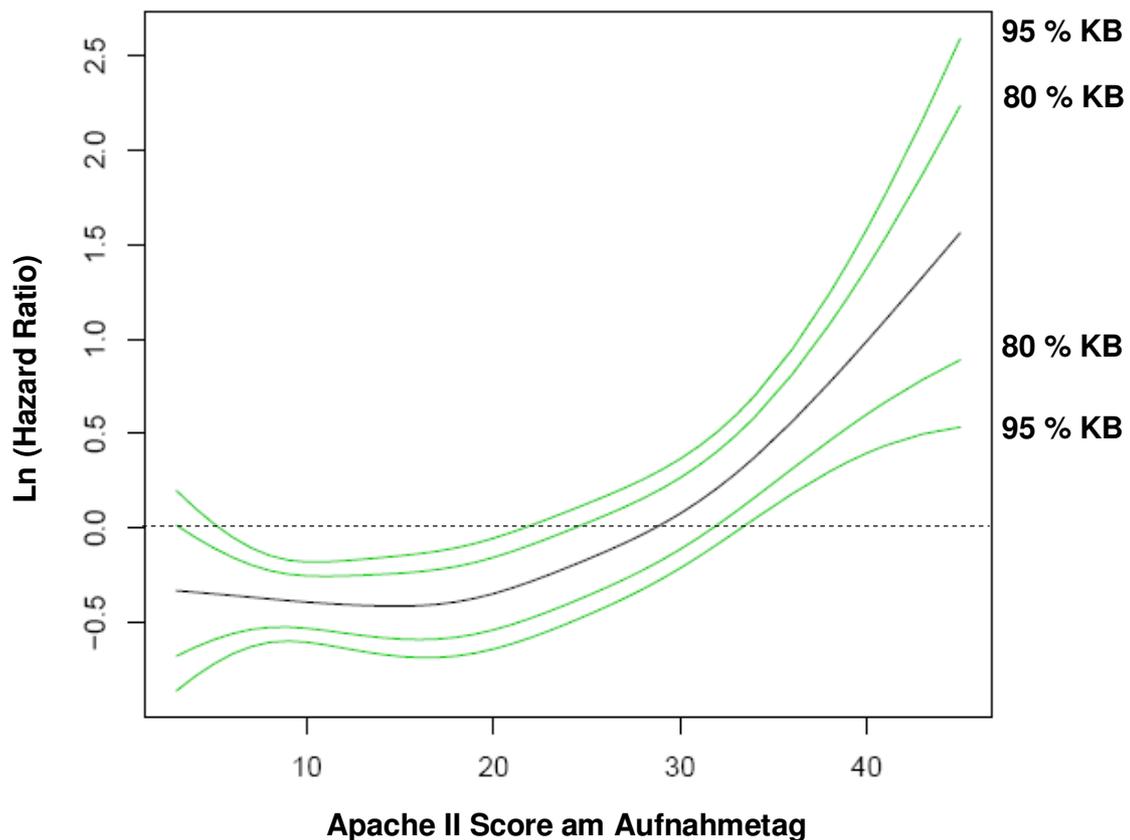


Abbildung 12:

Einfluss der Variable „Apache II Score am Aufnahmetag“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95 % Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar.



**b) Hinzufügen der Variable „AT III-Therapie“ als Zeit-variierende Variable zum Confounder-Rohmodell**

Die sich dadurch ergebenden Hazard Ratios für die selektierten Variablen des Confounder-Endmodells sind in Tabelle 21 dargestellt. Der zugehörige Zeit-variierende Einfluss der Variable „AT III-Therapie“ findet sich in Abbildung 13.

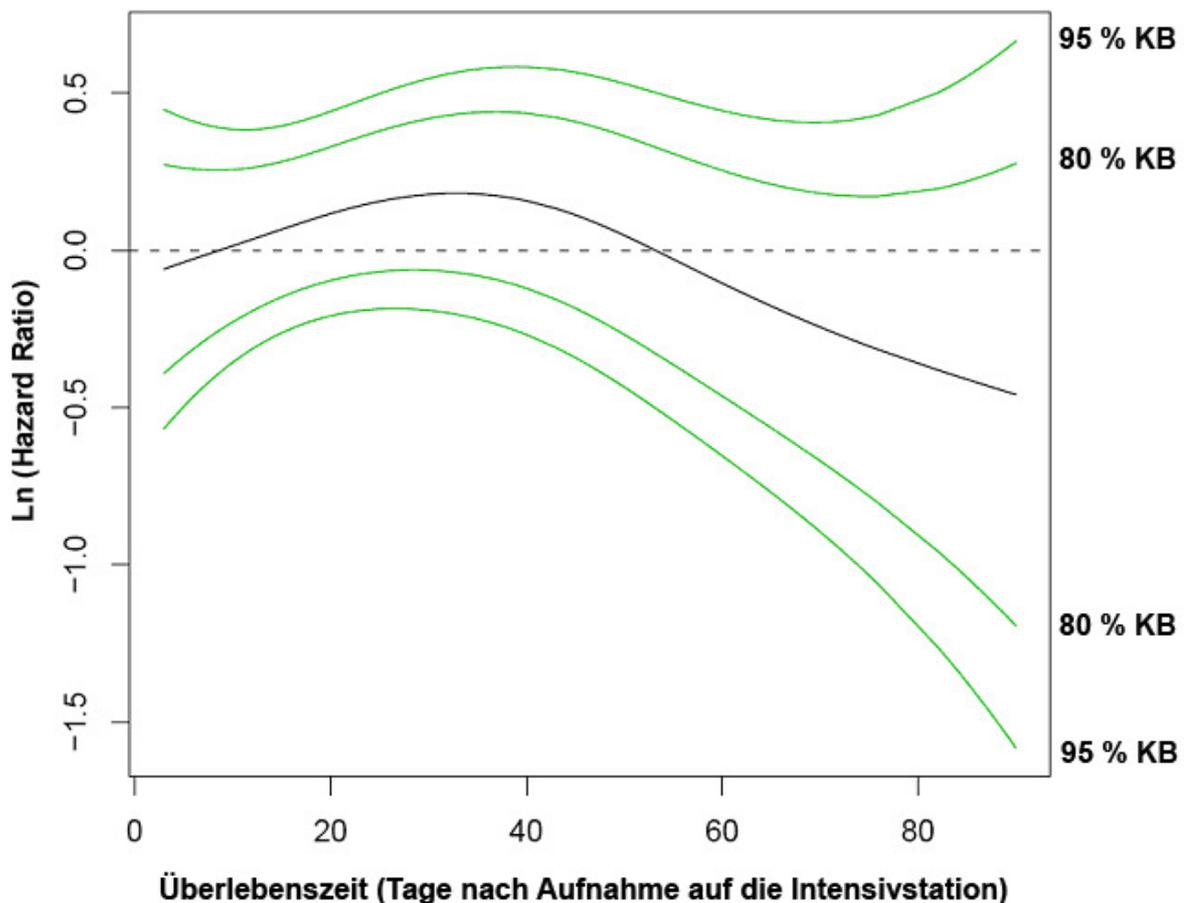
Tabelle 21:

Finales, Cox-ähnliches multivariates Modell zum *Zeit-variierenden* Einfluss der Variable „AT III-Therapie“ auf die 90-Tagesüberlebenszeit

Variable	Hazard Ratio	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
Tumor palliativ entfernt	1,988	0,001	1,336	2,958
Alter	1,018	<0,001	1,008	1,029
Therapie vor/nach 2002	0,603	0,003	0,436	0,835
Onkologischer Status	0,837	0,229	0,627	1,118
Geschlecht	0,938	0,639	0,716	1,227
Kreatininkonzentration bei Aufnahme	1,119	0,025	1,015	1,235
Katecholamintherapie bei Aufnahme	1,403	0,306	0,734	2,681
Thoraxchirurgie	1,738	0,009	1,154	2,616
Nierenersatztherapie bei Aufnahme	0,593	0,140	0,297	1,187

Abbildung 13:

*Zeit-variierender* Einfluss der Variable „AT III-Therapie“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95 % Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar.



Das AIC dieses Endmodells betrug 2907.30. Abbildung 13 lässt erkennen, dass auch unter Verwendung einer Zeit-variierenden AT III-Wirkung kein signifikanter AT III-Effekt bestand (Null-Linie immer innerhalb des 95 % Konfidenzbandes). Allerdings ergab sich auch hier für eine Vielzahl weiterer Variablen („Tumor palliativ entfernt“, „Alter“, „Therapie vor/nach 2002“, „Kreatininkonzentration bei Aufnahme“ und „Thoraxchirurgie“) ein signifikanter Effekt. Eine solche signifikante Interaktion konnte ebenfalls (zeit-variierend) für die Variablen „Pilzsepsis“ (Abb. 14) und „Peritonitis“ (Abb. 15) identifiziert werden. Auch die geglättete Funktion des Apache II Scores bei Aufnahme ergab wieder einen signifikanten Effekt (Abb. 16). Ohne Signifikanz waren

auch in diesem Endmodell der Einfluss des Horowitz-Quotienten bei Aufnahme und des Hb-Wertes bei Aufnahme.

Abbildung 14:

*Zeit-variierender* Einfluss der Variable „Pilzsepsis“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95 % Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar.

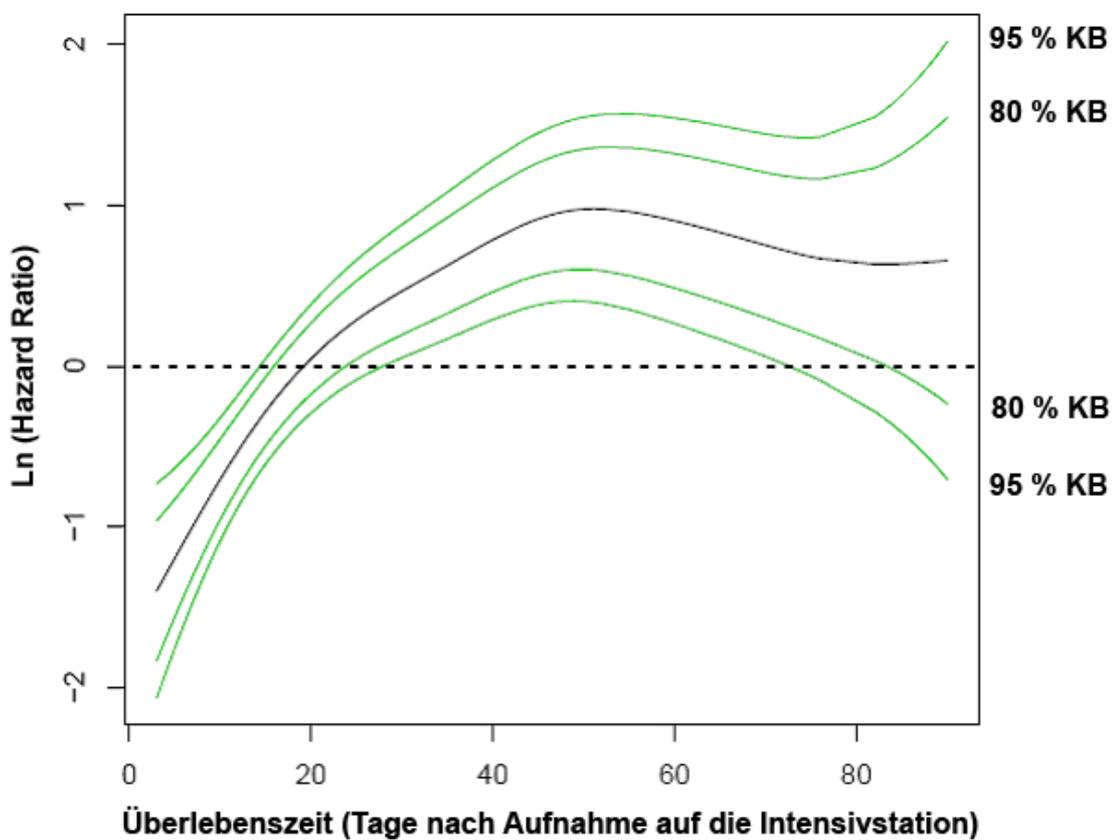


Abbildung 15:

*Zeit-variierender* Einfluss der Variable „Peritonitis“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95 % Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar.

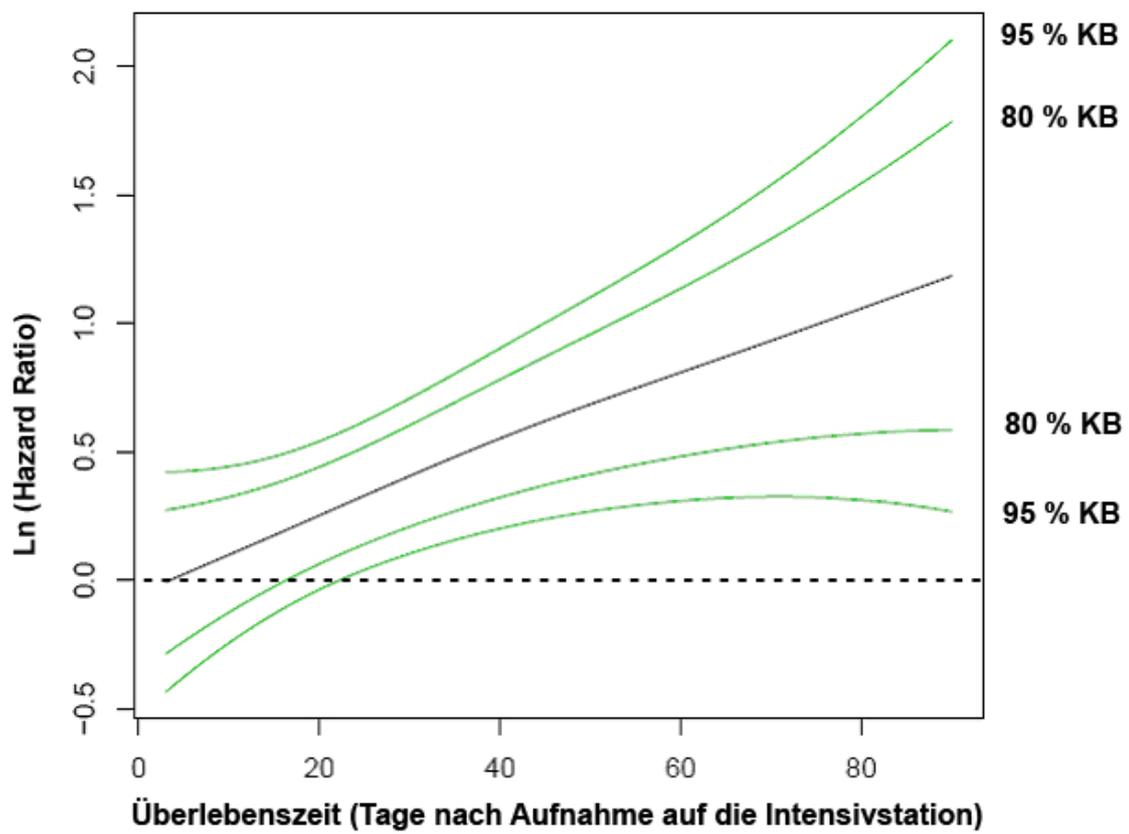
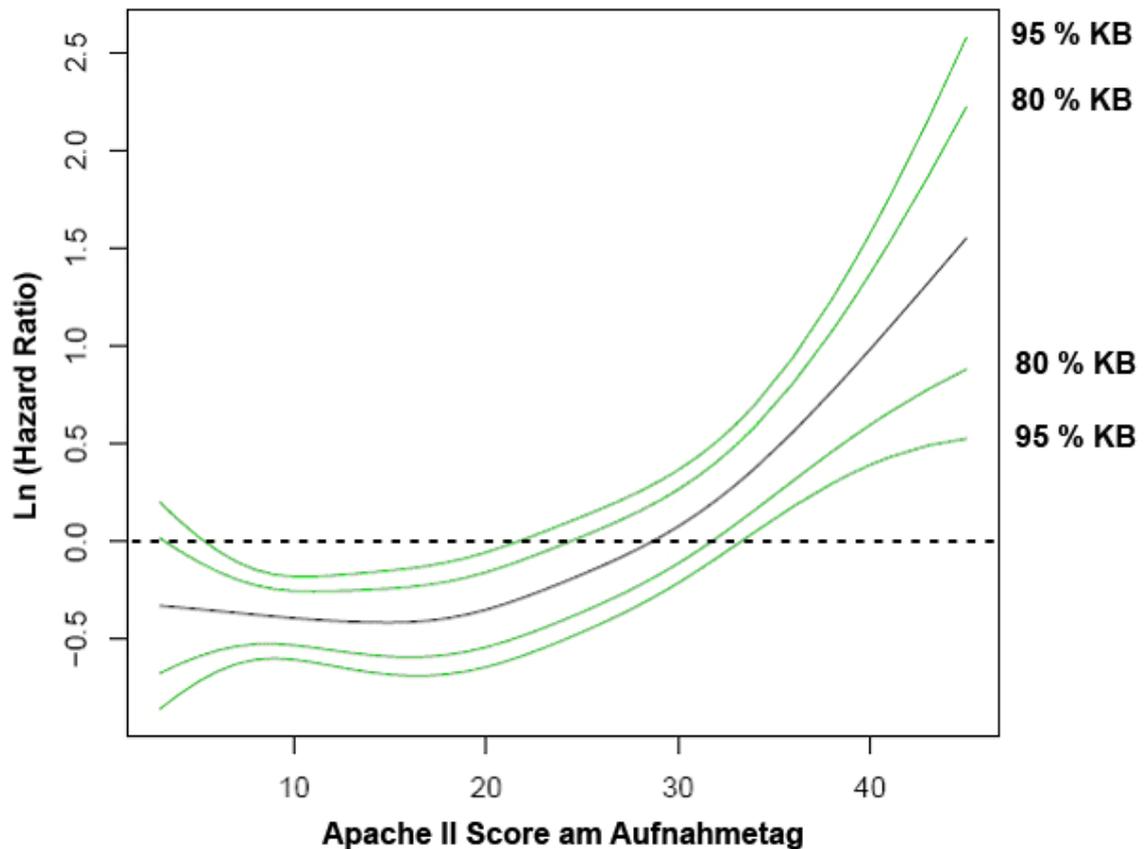


Abbildung 16:

Einfluss der Variable „Apache II Score am Aufnahmetag“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95 % Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar.



## 4.5 Analyse des Transfusionsrisikos

### 4.5.1 Einzelbetrachtung der Variablen

Um eine Vorstellung über den Einfluss der binären Variablen auf die metrische Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ zu bekommen, wurden auch hier Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Verglichen wurden der jeweilige Mittelwert in der

Gruppe der Patienten bei denen das Merkmal „AT III-Therapie“ nicht vorlag und der Mittelwert in der Gruppe der Patienten, bei denen das Merkmal vorlag. Tabelle 22 listet die Mittelwerte und Standardabweichungen für alle Patienten und getrennt nach den binären Variablen auf.

Tabelle 22:

Mittelwerte und Standardabweichungen der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“, aufgespalten nach den binären Variablen

Variablenname	<u>alle Patienten</u>		<u>keine AT III-Therapie</u>		<u>AT III-Therapie</u>	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Geschlecht	14,41	20,51	12,48	24,50	15,14	18,76
AT III-Therapie	14,41	20,51	9,27	12,11	21,46	26,68
Pilzsepsis	14,41	20,51	12,14	19,77	17,22	21,09
Notaufnahme	14,41	20,51	11,88	17,95	16,23	22,01
Wiederaufnahme	14,41	20,51	14,49	21,04	13,87	16,56
Direkte postoperative Aufnahme	14,41	20,51	13,08	17,46	14,87	21,46
Therapie vor 2002	14,41	20,51	5,42	8,61	17,97	22,66
Pneumonie	14,41	20,51	12,65	16,97	21,43	29,91
Peritonitis	14,41	20,51	11,85	15,61	18,06	25,53
Beatmung am Aufnahmetag	14,41	20,51	2,38	2,26	14,62	20,62
Katecholamintherapie am Aufnahmetag	14,41	20,51	7,75	9,58	14,74	20,84
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag	14,41	20,51	8,78	10,91	25,97	29,04

Ein deutlicher Unterschied der Mittelwerte lässt sich bei der Aufspaltung nach den Variablen „AT III-Therapie“, „Therapie vor 2002“, „Pneumonie“, „Peritonitis“, „Beat-

mung am Aufnahmetag“, „Katecholamintherapie am Aufnahmetag“ und „Nierenerersatztherapie am Aufnahmetag“ erkennen. Somit konnte für die Einzelbetrachtung bejaht werden, dass Patienten, die das Medikament AT III erhalten hatten, eine höhere Anzahl an Bluttransfusionen benötigten.

Mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman wurde der Zusammenhang zwischen den kategorialen Variablen, die mehr als zwei Ausprägungen besitzen, und der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ untersucht. Der Rangkorrelationskoeffizient kann für ordinalskalierte Variablen benutzt werden, ist robust gegenüber Ausreißern und ist auch für nicht-lineare Zusammenhänge verwendbar. Er nimmt Werte zwischen  $-1$  und  $1$  an, wobei der Wert  $0$  einen fehlenden Zusammenhang anzeigt. Die Korrelationskoeffizienten

$\text{cor}(\text{Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate, onkologischer Status}) = -0,24$

$\text{cor}(\text{Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate, maximale Zahl der versagenden Organsysteme}) = 0,44$

$\text{cor}(\text{Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate, chirurgische Fachrichtung}) = 0,03$

lassen erkennen, dass in der Einzelbetrachtung die Variablen „onkologischer Status“ und „maximale Zahl der versagenden Organsysteme“ einen leichten Zusammenhang mit der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ aufwiesen.

Der Zusammenhang zwischen den metrischen Variablen und der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ kann auch mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht werden, da hier die Bedingung der mindestens intervallskalierten Variablen erfüllt ist. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson besitzt denselben Wertebereich wie der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, nur dass hier in der Interpretation der lineare Zusammenhang zwischen den Variablen bewertet wird. Tabelle 23 gibt sowohl die Korrelation nach Pearson als auch nach Spearman an. Schlüsse sollten aber weiterhin auf der Basis des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ge-

troffen werden, da nicht bei allen metrischen Variablen von einer annähernden Normalverteilung ausgegangen werden kann.

Tabelle 23:

Korrelation der metrischen Variablen mit der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“

Variablenname	Pearson	Spearman
Alter	-0,121	-0,074
Apache II Score am Aufnahmetag	0,065	0,127
Maximaler Apache II Score	0,141	0,292
Horowitz-Quotient bei Aufnahme	0,041	0,048
Hb-Konzentration bei Aufnahme	-0,112	-0,160
Systolischer Blutdruck bei Aufnahme	-0,085	-0,137
Kreatininkonzentration bei Aufnahme	-0,010	0,075
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	0,630	0,515

Somit ließ sich eine Korrelation zwischen der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation feststellen.

Der Einfluss der binären Variablen auf die zu untersuchende Variable „AT III-Therapie“ wurde auch univariat mit Hilfe der relativen Chancen (Odds Ratios) untersucht (Tab. 24).

Tabelle 24:

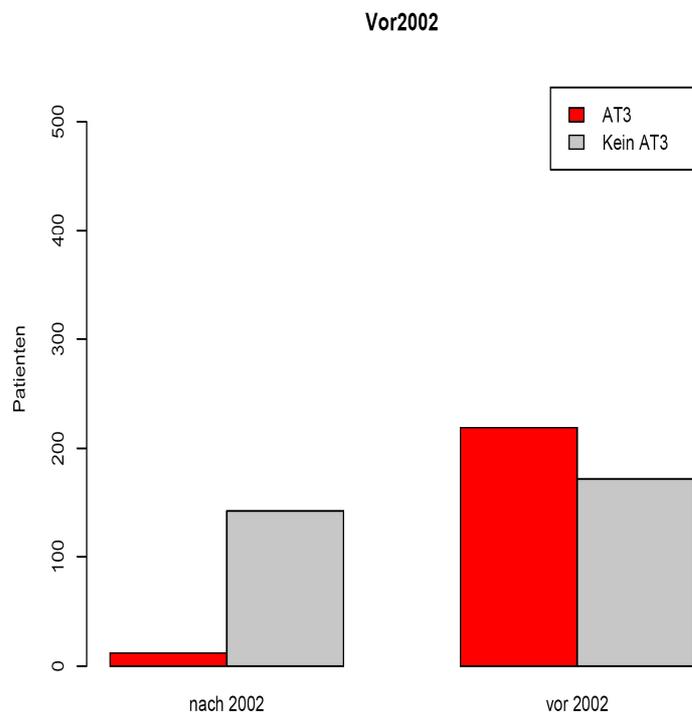
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der binären Variablen auf die „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ (Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall)

Variablenname	Odds Ratio	95%-KI untere Schranke	95%-KI obere Schranke
Geschlecht	0,822	0,559	1,207
Pilzsepsis	1,115	0,792	1,569
Notaufnahme	2,991	2,089	4,283
Wiederaufnahme	1,126	0,677	1,871
Direkte postoperative Aufnahme	1,544	1,049	2,271
Therapie vor 2002	15,067	8,972	25,302
Pneumonie	1,251	0,821	1,906
Peritonitis	2,872	2,025	4,072
Beatmung am Aufnahmetag	0,547	0,226	1,325
Katecholamintherapie am Aufnahmetag	0,817	0,495	1,348
Nierenersatztherapie am Aufnahmetag	2,679	0,939	7,641
Beatmung während des Aufenthaltes	0,192	0,029	1,264
Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes	3,111	2,160	4,481

Dabei zeigte sich in der Einzelbetrachtung, dass die binären Variablen „Notaufnahme“, „Direkte postoperative Aufnahme“, „Peritonitis“, „Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes“ und „Therapie vor 2002“ das Risiko für eine Bluttransfusion signifikant erhöhten. Für die Variable „Therapie vor 2002“ fiel ein ungewöhnlich hohes Odds Ratio von 15,067 auf; dieser Zusammenhang zwischen den Variablen „AT III-Therapie“ und „Therapie vor 2002“ wird in folgender Graphik näher betrachtet:

Abbildung 17:

Variable „Therapie vor 2002“ aufgespalten nach der Variable „AT III-Therapie“



Es lässt sich deutlich erkennen, dass das Medikament AT III nach 2002 wesentlich seltener verabreicht wurde. Um eine Verfälschung der Analyseergebnisse zu verhindern, wurden im weiteren für beide Untergruppen auch getrennte Analysen durchgeführt.

Zunächst wurde bezüglich der Variable „AT III-Therapie“ der Einfluss der kategorialen Variablen, die mehr als zwei Ausprägungen besitzen, mit Hilfe des  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstestes untersucht. In Tabelle 25 ist wieder die jeweilige Prüfgröße mit dem dazugehörigen p-Wert aufgelistet.

Tabelle 25:

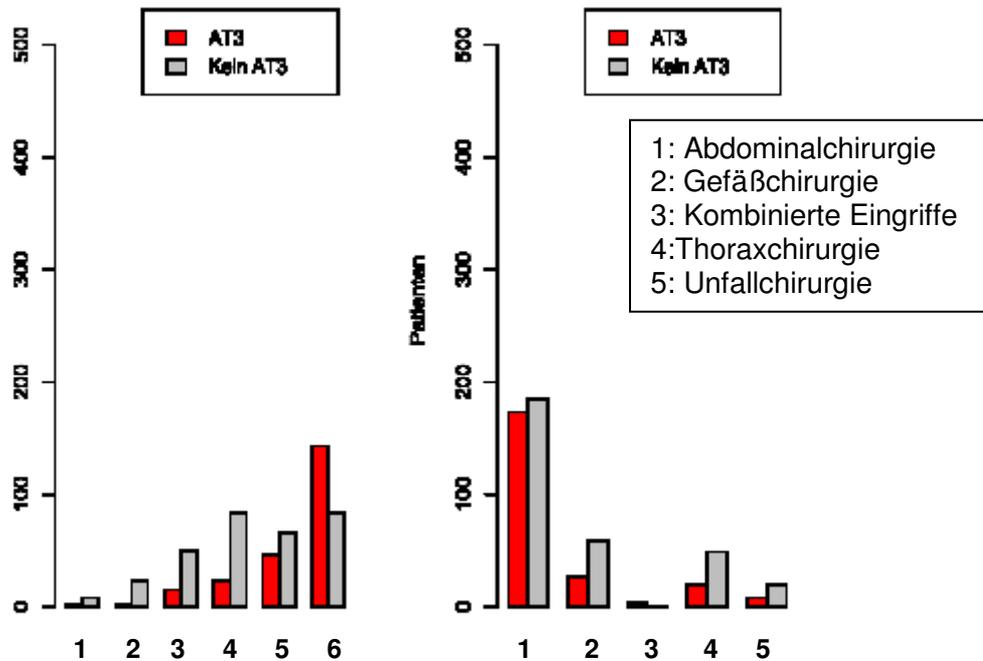
$\chi^2$ -Prüfgröße für kategoriale Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen mit zugehörigem p-Wert (FG=Freiheitsgrad)

Variablenname	$\chi^2$ -Prüfgröße	FG	p-Wert
Maximale Zahl der versagenden Organe	83,663	5	<0,001
Chirurgische Fachrichtung	20,173	4	<0,001
Onkologischer Status	1,754	2	0,418

Damit lässt sich vermuten, dass die kategorialen Variablen „Maximale Zahl der versagenden Organe“ und „Chirurgische Fachrichtung“ einen Einfluss auf die zu untersuchende Variable „AT III-Therapie“ haben. Diese Assoziationen sind graphisch in Abbildung 18 dargestellt.

Abbildung 18:

„AT III-Therapie“ in Abhängigkeit von der maximalen Zahl der versagenden Organe und der chirurgischen Fachrichtung



Mutmaßliche Interaktionen zwischen den metrischen Variablen und der zu untersuchenden Variable „AT III-Therapie“ wurden über den Vergleich der Mittelwerte analysiert. Verglichen wurde hier der Mittelwert in der Gruppe der Patienten, die das Medikament AT III erhalten haben, mit dem Mittelwert in der Gruppe der Patienten, die AT III nicht erhalten haben. Tabelle 26 listet die Mittelwerte und Standardabweichungen für alle Patienten und getrennt nach „AT III-Therapie“ auf.

Tabelle 26:

Mittelwerte und Standardabweichungen bezüglich der Zielgröße „AT III-Therapie“, aufgespalten nach den metrischen Variablen

Variablenname	<u>alle Patienten</u>		<u>AT III-Therapie</u>		<u>keine AT III-Therapie</u>	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Alter	64,90	13,82	63,74	14,96	65,75	12,88
Apache II Score am Aufnahmetag	18,68	7,21	19,82	7,28	17,87	7,07
Anzahl der transfundierten EKs	14,41	20,51	21,46	26,68	9,27	12,11
Maximaler Apache II Score	29,80	8,10	32,02	8,26	28,26	7,63
Horowitz-Quotient bei Aufnahme	237,87	110,59	233,99	112,71	240,91	108,99
Hb-Konzentration (g/dl) bei Aufnahme	9,66	1,86	9,73	1,88	9,61	1,85
Systolischer Blutdruck (mmHg) bei Aufnahme	113,10	36,26	109,47	36,42	115,88	35,96
Kreatininkonzentration (mg/dl) bei Aufnahme	1,79	2,23	1,75	1,60	1,82	2,61
Aufenthaltsdauer (Tage) auf der Intensivstation	35,41	42,22	37,00	45,46	34,24	39,71

Es zeigte sich, dass die Gabe von AT III einen Einfluss auf die Anzahl der benötigten Bluttransfusionen hatte, da es einen erheblichen Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten 21,46 und 9,27 gibt. Die Unterschiede bei den übrigen Variablen können als so klein eingestuft werden, dass diese nicht als Confounder-Variablen berücksichtigt wurden.

#### 4.5.2 Multivariate Analysen – allgemeine Erläuterungen

Nachdem die Kovariablen zunächst einzeln betrachtet wurden, folgen nun wieder Analysen, die die Assoziation aller Kovariablen gemeinsam untersuchen. Die Zielgröße ist nun die „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“. Da es sich dabei um eine Zählgröße mit den natürlichen Zahlen einschließlich der Null als Wertebereich handelt, kommen zur Analyse des zweiten Datensatzes, wie bereits unter 3.6.4 erläutert, folgende Modelle für Zählraten zum Einsatz:

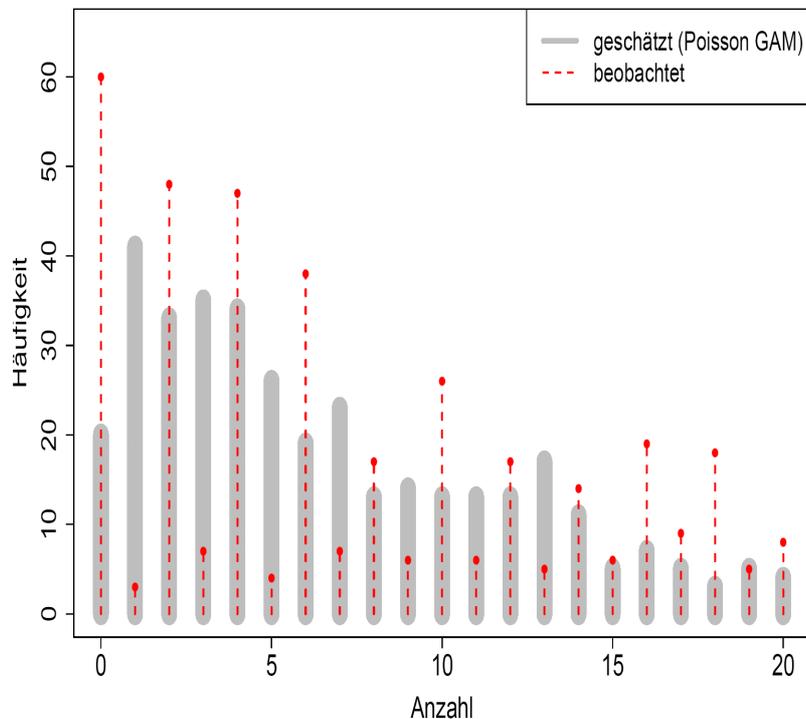
- a) das Poisson- Modell,
- b) das Quasi-Poisson-Modell,
- c) das Negativ Binomial (NB) Modell und
- d) das Zero-Inflated Poisson (ZIP) Modell.

Zunächst muss jedoch die Transformation der Zielgröße erfolgen, da bei der Modellierung der untransformierten Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ über Zählgrößen-Modelle ein massives Problem auftritt, das sich unmittelbar aus der folgenden Tabelle und Abbildung 19 ergibt:

Anzahl	0	1	2	3	4	5	6
Häufigkeit	60	<b>3</b>	42	<b>7</b>	46	<b>4</b>	36

Abbildung 19:

Marginale Verteilung der untransformierten Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ und Modellfit aus einem resultierenden Poisson-GAM



Auffällig ist zum einen der massiv große Überschuss an Nullwerten, dem über Anpassung des Zero-Inflated-Poisson-Modelles Rechnung getragen wird. Wesentlich problematischer ist jedoch die Tatsache, dass gerade Zahlen wesentlich häufiger auftreten als ungerade. Der Grund hierfür ist, dass im Regelfall zwei Bluttransfusionen (oder eventuell mehr) zum gleichen Zeitpunkt verabreicht werden, da der Effekt einer einzelnen Transfusion medizinisch oft nicht ausreichend ist. Diese Tatsache führt jedoch zu einer massiven Verletzung einer grundlegenden Annahme für Zählprozess-Modelle.

Zusätzlich führt diese Situation zu einer marginalen Verteilung, die mit keiner der oben genannten Verteilungen in Einklang gebracht werden kann. Als Konsequenz ergeben sich ohne Transformation Probleme bei der Modellierung, insbesondere bei der Wahl der Glättungsparameter. Weiterhin tritt eine sehr hohe Dispersion auf.

Wir nahmen deswegen folgende Transformation der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ vor:

$(\text{Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate}) / 2 = \gamma = \lceil (\text{Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate}) / 2 \rceil$

Das heißt, die ursprünglichen Transfusionszahlen wurden durch zwei dividiert und anschließend auf die nächst größere, ganze Zahl aufgerundet, so dass jeweils angrenzende gerade und ungerade Anzahlen zusammengefasst wurden:

$0 \geq 0$

$\{1,2\} \geq 1$

$\{3,4\} \geq 2$  usw.

Einschränkend ist dabei jedoch festzustellen, dass auch durch diese Transformation ein weiteres Problem nicht gelöst werden kann. Dieses Problem ergibt sich daraus, dass nicht bekannt ist, zu welchem Zeitpunkt ein Patient genau wie viele Bluttransfusionen erhalten hat.

Unser Vorgehen stellte sich jedoch für die Modellierung als vernünftig heraus und ermöglichte, dass die ursprüngliche Fragestellung anhand von Modellen für Zähldaten untersucht werden konnte. Alle im Folgenden präsentierten Ergebnisse und Methoden beziehen sich somit auf die transformierte Zielgröße  $\gamma = \lceil (\text{Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate}) / 2 \rceil$ .

Die Variable „Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation“ gibt an, wie viele Tage ein Patient auf der Intensivstation verbracht hat. Es steht außer Zweifel, dass die Anzahl der erhaltenen Bluttransfusionen bzw. der transformierte Wert auch von dieser Variable abhängt. Patienten mit einer längeren Aufenthaltsdauer benötigen in der Regel allein schon dadurch (z.B. durch häufigere Blutabnahmen) mehr Bluttransfusionen. Da der Effekt der Variable „Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation“ als bekannt bzw. fest angesehen werden kann und kein Interesse daran bestand, einen Kovariablenef-

fekt für diese Größe zu schätzen, erfolgte eine Berücksichtigung als so genanntes Offset (siehe 3.6.4).

Somit enthielten alle verwendeten Modelle einmal als Zielgröße die abgeleitete Variable „ $\gamma = [(Anzahl\ der\ während\ des\ Aufenthaltes\ auf\ der\ Intensivstation\ transfundierten\ Erythrozytenkonzentrate) / 2]$ “, und die Variable „Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation“ als Offset. Es bestand primär ein Interesse am Einfluss der Kovariable „AT III-Therapie“. An den Effekten anderer Kovariablen bestand nur ein untergeordnetes Interesse. Sie wurden deswegen als Störgrößen bzw. Confounder betrachtet, deren Einfluss auf die Zielgröße mitberücksichtigt werden musste, um den Einfluss der eigentlich interessierenden Kovariablen möglichst unverzerrt herauszuarbeiten.

Ein zur Adjustierung alternatives Konzept besteht in der Verwendung des Propensity Scores, das auch bei der Abklärung der Interaktion zwischen den Variablen „AT III-Therapie“ und „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ zur Anwendung kam. Dabei kann der bereits zuvor berechnete Propensity Score (vgl. 4.3.4) unverändert eingesetzt werden.

#### **4.5.3 Multivariate Analysen – Ergebnisse**

Die Ergebnisse aller Modelle sind im Folgenden in Form von R Programm-Outputs und graphischen Darstellungen der geschätzten glatten Funktionen dargestellt. Bei der Interpretation der Graphiken ist folgendes zu beachten:

- $s(\ )$  gibt an, dass dieser Term glatt modelliert wird (Schätzung einer Funktion). Es gibt es für diesen Term dann keinen geschätzten Koeffizienten mehr.
- Das benutzte Kriterium zur Glättungsparameterwahl wird bei der jeweiligen Tabelle angegeben.
- Die punktwisen Konfidenzintervalle der glatten Terme sind schattiert dargestellt.
- Unmittelbar über der Abszisse befinden sich Striche, wenn Datenpunkte an den jeweiligen Werten vorliegen. Je höher die Dichte der Striche, desto größer die Dichte an vorhandenen Daten und desto zuverlässiger ist die Schätzung der Funktion an dieser Stelle.

### **a) Poisson-Modell**

Zunächst erstellten wir ein Poisson-Modell, indem wir ein generalisiertes additives Modell unter der Annahme einer Poisson-Verteilung für die Zielgröße  $y$  und unter Verwendung des kanonischen Links (log-Link) anpassten. Modelliert wurde somit die logarithmierte erwartete Anzahl in Form eines semiparametrischen Modells.

Dabei wurden folgende stetige Kovariablen berücksichtigt:

- Alter
- Apache II Score am Aufnahmetag
- Maximaler Apache II Score
- Hb-Konzentration bei Aufnahme
- Systolischer Blutdruck bei Aufnahme

Die Glättungsparameterwahl geschieht dabei automatisch nach dem unbiased risk estimator (UBRE). Dieses Vorgehen führte in unserem Fall zu einer sehr großen Anzahl insgesamt verbrauchter, effektiver Freiheitsgrade.

Der Einfluss folgender, bis auf „Maximale Zahl versagender Organe“ ausschließlich kategorialer Kovariablen, von denen die meisten binär sind, wurde linear modelliert:

- AT III-Therapie
- Pneumonie
- Peritonitis
- Pizsepsis
- Onkologischer Status (kein Tumor, Tumor kurativ entfernt, Tumor palliativ entfernt)
- Behandlung vor 2002
- Chirurgische Fachrichtung
- Notaufnahme
- Direkte postoperative Aufnahme
- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes
- Maximale Zahl versagender Organe (von 1-6)

Nicht im Modell enthaltene Kovariablen waren diejenigen, die offensichtlich nichts oder nur sehr wenig zur Erklärung der Zielgröße beitrugen (Variable Geschlecht, Horowitz-Quotient bei Aufnahme) bzw. wenig informativ waren (Wiederaufnahme, Not-

wendigkeit einer Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes, Notwendigkeit einer Katecholamintherapie während des Aufenthaltes, Kreatininkonzentration bei Aufnahme). Wenig informativ bedeutete hier, dass Ausprägungen nahezu ausschließlich auf einer Faktorstufe vorlagen (binäre Kovariablen) bzw. sehr wenig streuten (Kreatininkonzentration bei Aufnahme). Eine explizite Variablenselektion (etwa schrittweise über das AIC) wurde hierfür nicht durchgeführt.

Tabelle 27:

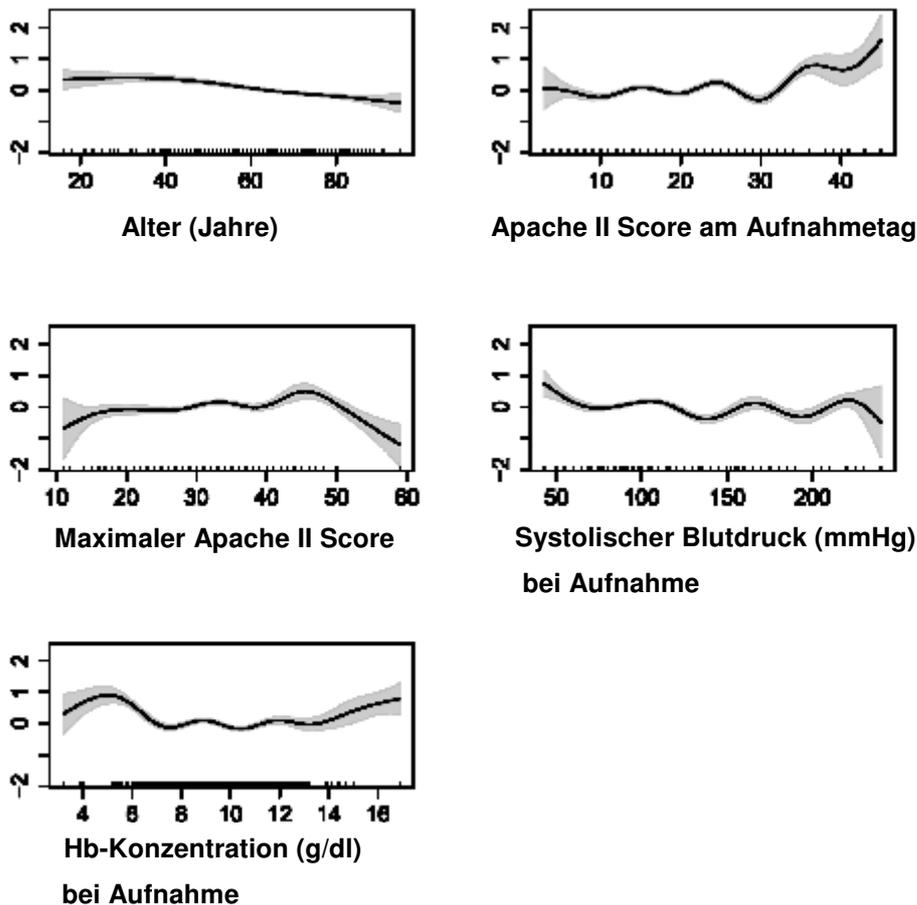
Ergebnisse des Poisson Modelles (FG = Freiheitsgrad). Der UBRE (unbiased risk estimator) Score belief sich auf 2,3967.

Variable	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>AT III-Therapie</b>	<b>1,014</b>	<b>1,005</b>	<b>&lt;0.001</b>
Therapie vor 2002	1,072	1,007	<0,001
Notaufnahme	0,983	1,005	<0,001
Maximale Zahl versagender Organe	1,023	1,002	<0,001
Tumor kurativ entfernt	0,995	1,005	0,377
Tumor palliativ entfernt	0,980	1,009	0,030
Pneumonie	1,007	1,004	0,101
Peritonitis	0,996	1,005	0,376
Direkte postoperative Aufnahme	1,001	1,005	0,901
Pilzsepsis	0,981	1,004	<0.001
Gefäßchirurgie	0,989	1,006	0,062
Kombinierte Eingriffe	0,963	1,016	0,016
Thoraxchirurgie	0,980	1,007	0,005
Unfallchirurgie	1,000	1,008	0,999
Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes	1,018	1,005	<0,001

Variable	geschätzter FG	Chi-quadrat	p-Wert
s(Alter)	3,486	88,80	<0,001
s(Apache II Score am Aufnahmetag)	8,698	99,16	<0,001
s(Maximalwert des Apache II Scores während des Aufenthaltes auf der Intensivstation)	7,811	49,16	<0,001
s(systolischer Blutdruck bei Aufnahme)	8,697	87,33	<0,001
s(Hb-Konzentration bei Aufnahme)	8,463	118,83	<0,001

Abbildung 20:

Graphische Darstellung der geglätteten Funktionen (Poisson Modell). Die Ordinate stellt den Wert des Logarithmus naturalis des Schätzers dar. Der schattierte Bereich entspricht dem 95 %-Konfidenzintervall.



Die geschätzten Freiheitsgrade sind sehr groß und führen zu sehr unruhigen Funktionsverläufen. Um sparsamere Modelle zu erhalten, wurde für das folgende Modell die maximale Anzahl an Freiheitsgraden von 10 auf 5 reduziert. Von besonderem Interesse war dabei die Dispersion. Allerdings konnte die Annahme einer linearen Varianzfunktion in  $\mu$  auf diese Weise nicht bestätigt werden, und es lag eine massive Überdispersion vor.

### b) Quasi-Poisson-Modell

Um realistischere Aussagen bezüglich der statistischen Inferenz zu erhalten, erstellen wir ein Quasi-Poisson-Modell. In diesem Modell lösten wir uns von der Annahme

der Poisson-Verteilung, indem wir den Dispersionsparameter schätzten. Im hier vorliegenden Fall führten Poisson-Modell und Quasi-Poisson-Modell zur gleichen Aussage.

Tabelle 28:

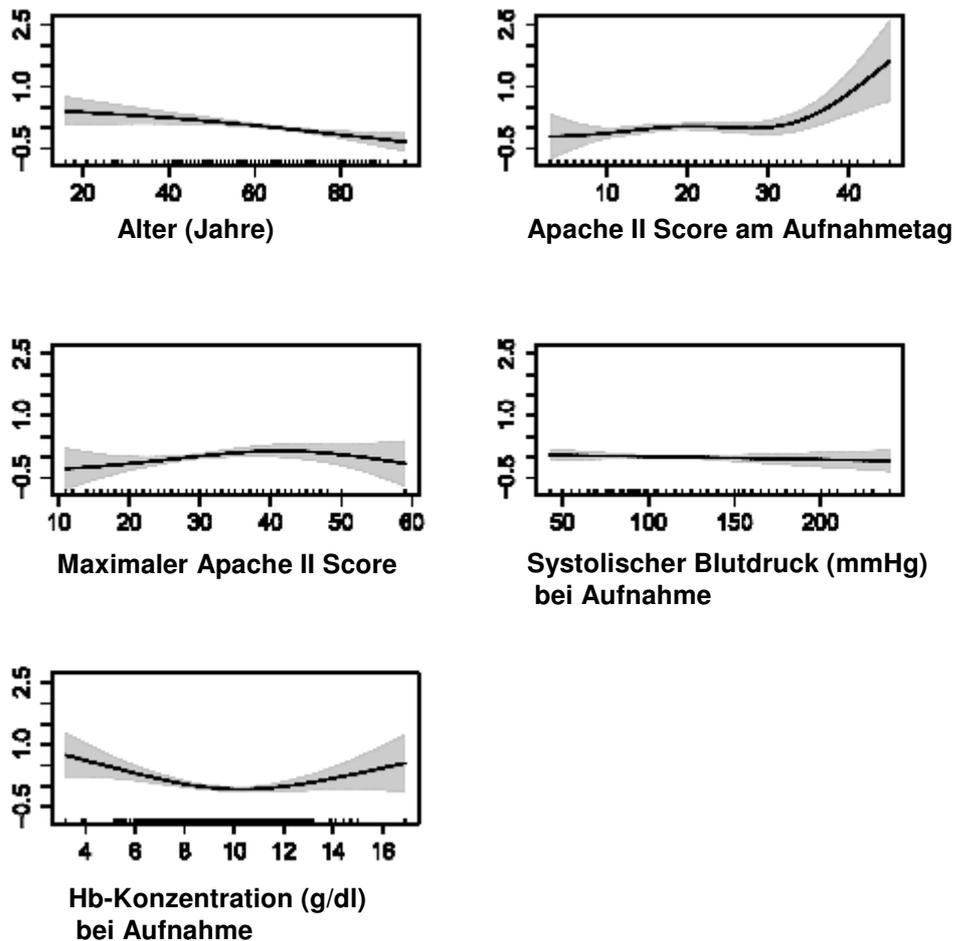
Ergebnisse des Quasi-Poisson-Modelles (FG = Freiheitsgrad). Der GCV (generalized cross validation) Score belief sich auf 4,116.

Variable	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>AT III-Therapie</b>	<b>1,253</b>	<b>1,010</b>	<b>0,018</b>
Therapie vor 2002	1,952	1,139	<0,001
Notaufnahme	0,864	1,088	0,085
Maximale Zahl versagender Organe	1,223	1,047	<0,001
Tumor kurativ entfernt	0,938	1,097	0,492
Tumor palliativ entfernt	0,869	1,183	0,406
Pneumonie	0,982	1,085	0,826
Peritonitis	1,014	1,086	0,864
Direkte postoperative Aufnahme	0,966	1,092	0,693
Pilzsepsis	0,862	1,073	0,036
Gefäßchirurgie	0,901	1,117	0,346
Kombinierte Eingriffe	0,763	1,280	0,273
Thoraxchirurgie	0,855	1,144	0,246
Unfallchirurgie	1,119	1,166	0,463
Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes	1,331	1,086	<0,001

Variable	geschätzter Freiheitsgrad	Est.rank	F	p-Wert
s(Alter)	1,365	3	5,631	<0,001
s(Apache II Score bei Aufnahme)	3,518	4	3,920	0,004
s(Maximalwert des Apache II Scores während des Aufenthaltes auf der Intensivstation)	2,287	4	2,089	0,081
s(systolischer Blutdruck bei Aufnahme )	1,000	1	0,525	0,469
s(Hb-Konzentration bei Aufnahme)	2,361	4	4,700	0,001

Abbildung 21:

Graphische Darstellung der geglätteten Funktionen (Quasi-Poisson-Modell). Die Ordinate stellt den Wert des Logarithmus naturalis des Schätzers dar. Der schattierte Bereich entspricht dem 95 %-Konfidenzintervall.



Im Quasi-Poisson-Modell erfolgte die Wahl der Glättungsparameter für stetige Kovariablen nach der generalisierten Kreuzvalidierung (GCV), da dieses Vorgehen zu deutlich moderateren Freiheitsgraden für die glatten Terme führt. Dieses Modell wurde daher als Referenz für das Zero-Inflated-Poisson-Modell benutzt. Der Überdispersionsparameter wurde auf 3,8791 geschätzt. Dieser Wert ist fast viermal höher als es für das Poisson-Modell erlaubt ist.

### c) Negativ Binominal Modell

Obwohl es nicht sicher war, ob eine quadratische Varianzfunktion der Datenstruktur besser gerecht sein würde, überprüften wir als Alternativmodell das Negativ Binominal Modell.

Tabelle 29:

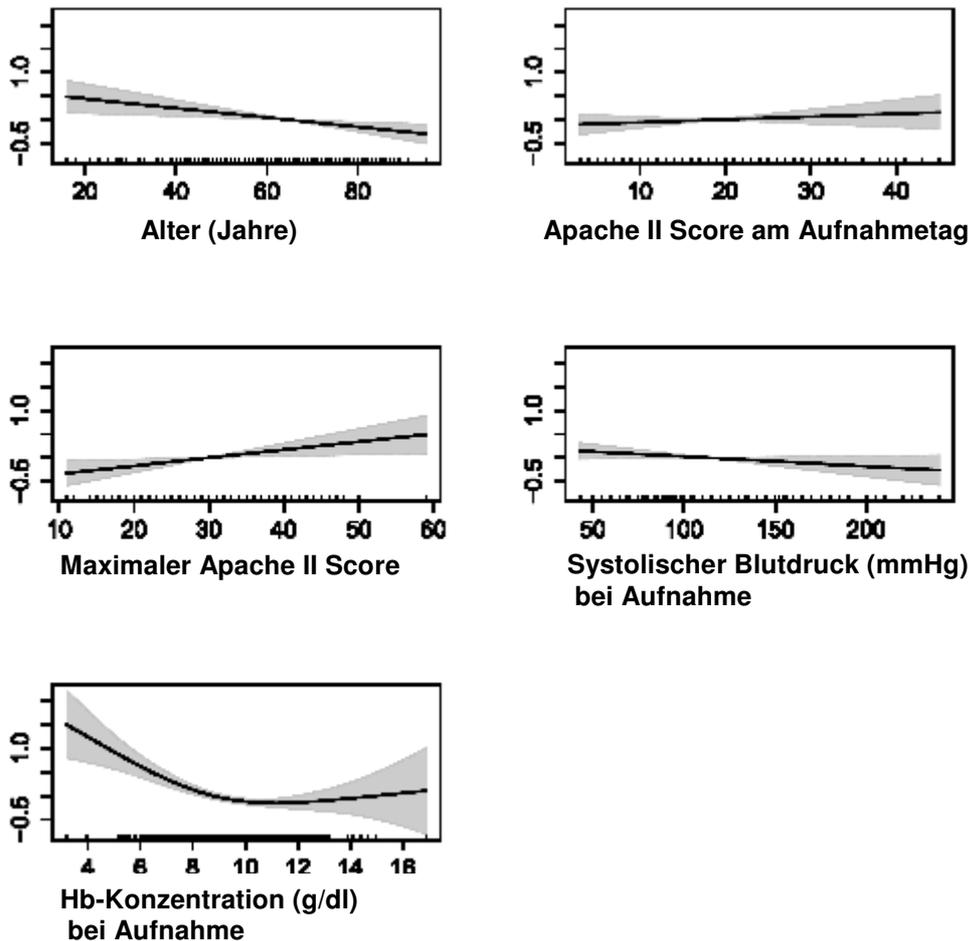
Ergebnisse des Negativ Binominal Modelles (FG = Freiheitsgrad). Der GCV (generalized cross validation) Score belief sich auf 1,0513.

Variable	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>AT III-Therapie</b>	<b>1,317</b>	<b>1,112</b>	<b>0,010</b>
Therapie vor 2002	1,785	1,132	<0,001
Notaufnahme	1,096	1,108	0,372
Maximale Zahl versagender Organe	1,237	1,048	<0,001
Tumor kurativ entfernt	0,863	1,118	0,188
Tumor palliativ entfernt	0,718	1,168	0,034
Pneumonie	1,157	1,116	0,183
Peritonitis	0,934	1,105	0,493
Direkte postoperative Aufnahme	1,111	1,115	0,333
Pilzsepsis	0,794	1,092	0,009
Gefäßchirurgie	0,784	1,145	0,072
Kombinierte Eingriffe	0,454	1,764	0,165
Thoraxchirurgie	0,807	1,170	0,173
Unfallchirurgie	0,776	1,228	0,217
Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes	1,400	1,107	0,001

Variable	geschätz- ter FG	Est.rank	F	p-Wert
s(Alter)	1,000	1	8,334	0,004
s(Apache II Score bei Aufnahme)	1,000	1	0,798	0,372
s(Maximalwert des Apache II Scores während des Aufenthaltes auf der Intensivstation)	1,000	1	6,000	0,015
s(systolischer Blutdruck bei Aufnahme)	1,000	1	2,694	0,101
s(Hb-Konzentration bei Aufnahme)	2,485	4	8,135	<0,001

Abbildung 22:

Graphische Darstellung der geglätteten Funktionen (Negativ Binomial Modell). Die Ordinate stellt den Wert des Logarithmus naturalis des Schätzers dar. Der schattierte Bereich entspricht dem 95 %-Konfidenzintervall.



#### d) Einfluss des Behandlungszeitraums auf die Transfusionsrate

Um dem Einfluss der Variable „Behandlung vor/nach 2002“ Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich ein separates Poisson-Modell nur für die nach 2002 behandelte Patienten angepasst. Dieses Modell basierte auf 135 Beobachtungen und entsprach ansonsten dem Quasi-Poisson-Modell von oben.

Bei den Ergebnissen war bemerkenswert, dass die Stärke der Assoziation des Medikamentes mit der Zielgröße noch einmal deutlich zunimmt. Ferner war die Überdispersion deutlich reduziert und nahm nun den Wert 2,1277 an.

Tabelle 30:

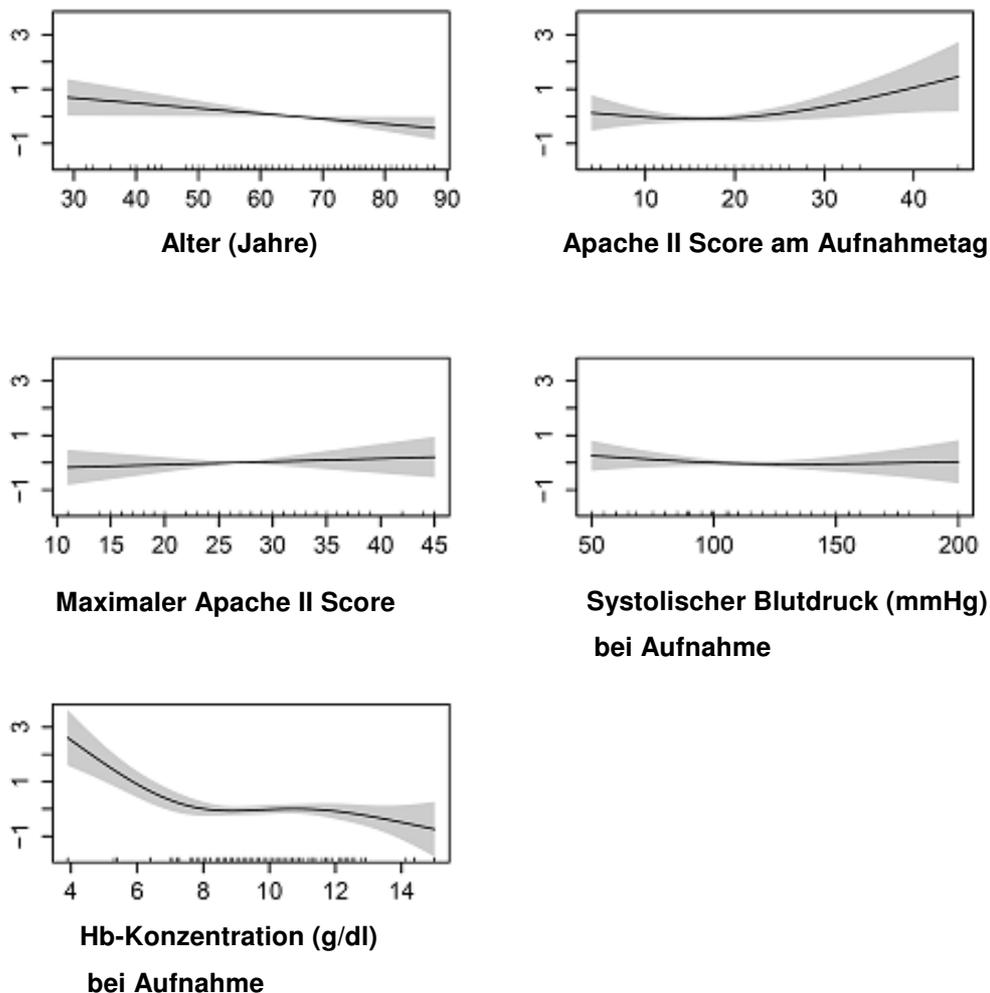
Ergebnisse des separaten Modelles für die nach 2002 behandelten Patienten (FG = Freiheitsgrad). Der GCV (generalized cross validation) Score belief sich auf 2,5597.

Variable	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>AT III-Therapie</b>	<b>2,193</b>	<b>1,296</b>	<b>0,003</b>
Notaufnahme	1,606	1,218	0,018
Maximale Zahl versagender Organe	1,230	1,096	0,026
Tumor kurativ entfernt	0,809	1,259	0,361
Tumor palliativ entfernt	0,598	1,340	0,081
Pneumonie	1,269	1,314	0,384
Peritonitis	0,490	1,262	0,003
Direkte postoperative Aufnahme	0,860	1,254	0,506
Pilzsepsis	0,880	1,252	0,570
Gefäßchirurgie	0,624	1,383	0,149
Thoraxchirurgie	0,515	1,402	0,051
Unfalchirurgie	0,496	1,432	0,054
Nierenersatztherapie während des Aufenthaltes	1,438	1,249	0,105

Variable	geschätzter FG	Est.rank	F	p-Wert
s(Alter)	1,000	1	4,506	0,036
s(Apache II Score bei Aufnahme)	2,052	4	2,146	0,080
s(Maximalwert des Apache II Scores während des Aufenthaltes auf der Intensivstation)	1,000	1	0,315	0,576
s(systolischer Blutdruck bei Aufnahme)	1,453	3	0,803	0,495
s(Hb-Konzentration bei Aufnahme)	3,276	4	7,975	<0,001

Abbildung 23:

Graphische Darstellung des Quasi-Poisson-Modelles für die nach 2002 behandelten Patienten. Die Ordinate stellt den Wert des Logarithmus naturalis des Schätzers dar. Der schattierte Bereich entspricht dem 95 %-Konfidenzintervall.



### e) Zero-Inflated-Poisson-Modell

Das Zero-Inflated-Poisson-Modell basiert auf einer anderen Software (VGAM), so dass sich die Darstellung der Ergebnisse und die Grafiken leicht von denen der obigen Modelle unterscheiden. Für die Freiheitsgrade der glatten Terme erfolgte eine Orientierung nach den Schätzungen des Quasi-Poisson-Modells. Da VGAM keine automatische Glättungsparameterwahl leistet, wurden die geschätzten Freiheitsgrade des Quasi-Poisson-Modells verwendet. Für die Interpretation der p-Werte ist zu beachten, dass auch im Zero-Inflated-Poisson-Modell weiter Überdispersion vorlag,

allerdings wurde kein Überdispersionsparameter geschätzt. Die Standardfehler waren in der Folge tendenziell zu gering.

Tabelle 31:  
Ergebnisse des Zero-Inflated-Poisson-Modelles

Variable	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>AT III-Therapie</b>	<b>1,262</b>	<b>1,049</b>	<b>&lt;0,001</b>
Therapie vor 2002	1,940	1,068	0,000
Notaufnahme	0,870	1,043	0,001
Maximale Zahl versagender Organe	1,225	1,023	0,000
Tumor kurativ entfernt	0,933	1,048	0,137
Tumor palliativ entfernt	0,865	1,089	0,088
Pneumonie	0,989	1,041	0,785
Peritonitis	1,002	1,042	0,965
Direkte postoperative Aufnahme	0,970	1,045	0,492
Pilzsepsis	0,857	1,036	<0,001
Gefäßchirurgie	0,897	1,058	0,051
Kombinierte Eingriffe	0,784	1,130	0,047
Thoraxchirurgie	0,851	1,070	0,017
Unfallchirurgie	1,105	1,081	0,101
Nierenersatztherapie während des stationären Aufenthaltes	1,320	1,042	0,00

Variable	Df Npar	Df Npar	Chi.sq	p-Wert
s(Alter)	1	1	5,949	0,015
s(Apache II Score am Aufnahmetag)	1	3	49,889	0,000
s(Maximalwert des Apache II Scores während des Aufenthaltes auf der Intensivstation)	1	2	22,724	0,000
s(Hb-Konzentration bei Aufnahme)	1	2	61,59	0,000

Die marginale Verteilung der Zielgröße zeigte einen deutlichen Überschuss an Nullen. Die Tatsache, dass die marginale Verteilung der Zielgröße möglicherweise einer Zero-Inflated-Poisson-Verteilung folgte, rechtfertigt jedoch nicht unbedingt den Schluss, dass die Zielgröße auch nach Adjustierung an die Kovariablen einer Zero-Inflated-Poisson-Verteilung folgen würde. Somit besteht auch bei diesem Modell eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse.

#### 4.5.4 Adjustierung durch Propensity Score

Bei der Adjustierung über den Propensity Score sind alle für die Adjustierung notwendigen Informationen bereits im Propensity Score aggregiert. Es folgen die auf dem Propensity Score beruhenden Ergebnisse aller Modelle.

Tabelle 32:

Auf dem Propensity Score basierende Ergebnisse des Poisson-Modelles (AT III-Effekt auf die Variable „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“) (FG = Freiheitsgrad). S bezeichnet den geglätteten Term des Propensity Scores. Der UBRE (unbiased risk estimator) Score belief sich auf 3,9465.

	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
AT III-Therapie	1,426	1,045	< 0.001

	geschätzter FG	Chi-Quadrat	p-Wert
s(Propensity Score)	8,97	249	<0,001

Tabelle 33:

Auf dem Propensity Score basierende Ergebnisse des Quasi-Poisson-Modelles (AT III-Effekt auf die Variable „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“) (FG=Freiheitsgrad). Der GCV (generalized cross validation) Score belief sich auf 5,1091.

	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
AT III-Therapie	1,437	1,104	< 0,001

	geschätzter FG	F	p-Wert
s(Propensity Score)	2,675	7,516	< 0,001

Tabelle 34:

Auf dem Propensity Score basierende Ergebnisse des Negativ Binominal Modelles (AT III-Effekt auf die Variable „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“) (FG=Freiheitsgrad).

	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
AT III-Therapie	1,551	1,172	< 0,001

	geschätzter FG	F	p-Wert
s(Propensity Score)	1,82	5,667	< 0,001

Für das Zero-Inflated-Poisson-Modell ergeben sich zwei alternative Modelle für den zweiten Teil; der erste Teil (Zählteil) bleibt konstant:

1. Der zweite Teil des Modelles besteht ausschließlich aus dem Intercept.
2. Der zweite Teil des Modelles, über den die überschüssigen Nullen modelliert werden, enthält den Propensity Score als glatten Term.

In beiden Alternativen geht jeweils die Aufenthaltsdauer als Offset in beide Teile des Modelles ein.

Tabellen 35:

Auf dem Propensity Score basierende Ergebnisse des Zero-Inflated-Poisson-Modelles (FG = Freiheitsgrad).

Variante 1: Reines Intercept-Modell

	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
AT III-Therapie	1,435	1,045	< 0,001

	geschätzter FG	F	p-Wert
s(Propensity Score)	1	30,055	< 0,001

Variante 2: Mit Propensity Score als glatter Term

	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
AT III-Therapie	1,421	1,045	< 0,001

	geschätzter FG	F	p-Wert
s(Propensity Score)	2	29,668	< 0,001

In allen Modellen zeigte sich, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen Propensity Score und Zielgröße gibt. Mit höherem Propensity Score (also höherer Wahrscheinlichkeit AT III zu erhalten) erhöht sich auch die logarithmierte erwartete Anzahl an Erythrozytenkonzentraten. Gleichzeitig bestand jedoch auch in allen Modellen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von AT III und der Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate.

#### 4.5.5 Vergleich der Modelle

Es folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Modelle hinsichtlich ihrer Aussage über die Wirkung des Medikamentes AT III auf die Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“. Verglichen werden die Effekte von AT III, die sich aus dem Poisson-, Quasi-Poisson, Negativ Binominal und Zero-Inflated-Poisson (ZIP)-Modell ergaben, wobei Confounder-Effekte multivariat mittels Propensity Score berücksichtigt wurden. Der Schätzer gibt den Faktor an, um den sich unter AT III-Therapie die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (auf logarithmischer Basis) erhöht.

Tabelle 36:

AT III-Effekte auf die Transfusionshäufigkeit nach multivariater Adjustierung bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum (ZIP = Zero-Inflated-Poisson)

Modell	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Poisson	1,369	[1,239 ; 1,511]
Quasi-Poisson	1,253	[1,040 ; 1,310]
Negativ Binominal	1,317	[1,069 ; 1,622]
ZIP	1,262	[1,150 ; 1.386]

Tabelle 37:

AT III-Effekte auf die Transfusionshäufigkeit nach multivariater Adjustierung bezogen auf den Beobachtungszeitraum nach 2002

Modell	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Quasi Poisson	2,193	[1,319 ; 3,646]

Tabelle 38:

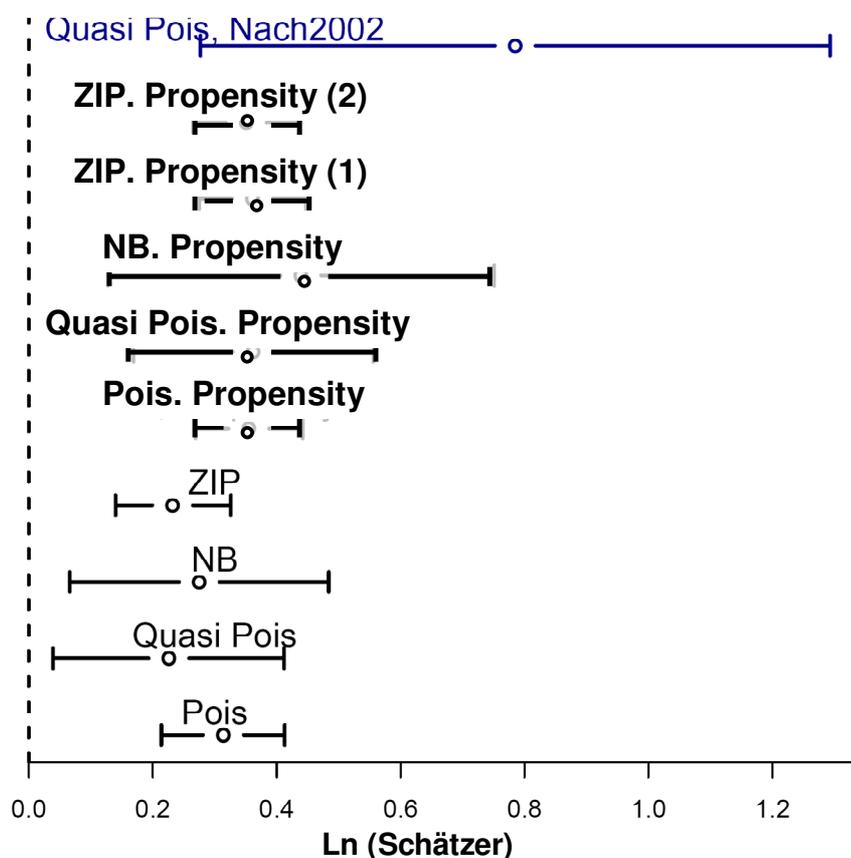
AT III-Effekte auf die Transfusionshäufigkeit nach Adjustierung mittels Propensity Score bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum (ZIP = Zero-Inflated-Poisson)

Modell (Propensity Score)	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Poisson	1,426	[1,308 ; 1,555]
Quasi-Poisson	1,437	[1,184 ; 1,743]
Negativ Binominal	1,551	[1,136 ; 2,119]
ZIP, Variante 1	1,434	[1,316 ; 1,564]
ZIP, Variante 2	1,421	[1,304 ; 1,549]

Abbildung 24 gibt die Ergebnisse nochmals summarisch in graphischer Form wieder. Die Abszisse zeigt den logarithmierten Wert des Schätzers. Obwohl jedes der verwendeten Modelle spezifische Limitierungen und Nachteile aufweist, besteht aufgrund der in der Summe absolut homogenen Effekte eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine direkte Kausalität zwischen AT III-Gabe und Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

Abbildung 24:

Konfidenzintervalle für den logarithmierten Wert des Schätzers hinsichtlich der Interaktion zwischen den Variablen „AT III-Therapie“ und „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“. Die Rohkoeffizienten befinden sich auf einer Ln-Skala und unterliegen dort einer additiven Interpretation. Durch eine Transformation nach  $e^x$  ist die Interpretation multiplikativ (prozentualer Effekt = Schätzer). (ZIP = Zero Inflated Poisson, NB = Negativ Binomial)



Da keines der 95%-Konfidenzintervalle die Null enthielt, war die Variable „AT III-Therapie“ in allen dargestellten Modellen auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  signifikant. Auffällig war, dass der Effekt des Medikamentes in den Propensity Score-Modellen durchgehend stärker war. Ebenso bemerkenswert war, dass in den Negativ Binomial Modellen der Effekt des Medikamentes höher ausfiel als bei allen anderen Modellen. Die Stärke der Assoziation zwischen Medikament und der Zielgröße war dabei für den Behandlungszeitraum nach 2002 am stärksten.

Der Datensatz wurde auch auf Ausreißer überprüft. Es gibt fünf Patienten, die einen sehr hohen Offset (lange Aufenthaltsdauer) und damit verbunden auch eine große Anzahl an Bluttransfusionen aufwiesen. Das Herauslassen dieser fünf Patienten und die Neuberechnung der Modelle führten zu kleineren Abweichungen, die den Gesamteffekt nicht veränderten und somit vernachlässigt werden konnten.

Abschließend wurden der Modellfit und die Prognosegüte von Quasi-Poisson, Negativ Binomial und Zero-Inflated-Poisson-Modell untersucht (nicht die der Propensity Score Modelle). Auf einen Vergleich mit dem Poisson-Modell wurde verzichtet, da dieses Modell offensichtlich die Daten zu stark anpasste. Der Vergleich des Modellfites erfolgte über den Root Mean Squared Error (RMSE), wobei eine indirekte Korrelation des RMSE mit der Güte der Anpassung besteht. Die Prognosegüte wurde dann anhand einer 50-fachen Kreuzvalidierung (CV 50) überprüft (siehe 3.6.4).

Tabelle 39:

Prognosegüte der Modelle zur Interaktion zwischen Therapie mit AT III und Transfusionshäufigkeit (Root Mean Squared Error, RMSE), und Darstellung des Modellfites (50-fache Kreuzvalidierung, CV 50) (ZIP = Zero-Inflated-Poisson)

Modell	RMSE, Datensatz	RMSE, CV50
Poisson	6,69	12,69
Negativ Binominal	14,75	12,82
ZIP	6,45	9,16

Die Tabelle zeigt zunächst, dass die Prognosegüte aller drei Modelle wenig überzeugend war. Der Grund hierfür war offensichtlich die große Dispersion, die nahezu in allen angepassten Modellen stark präsent war. Dieses Ergebnis überrascht nicht, da – wie bereits zuvor ausgeführt – alle Modelle nur mit Einschränkungen verwendet werden konnten. Hervorzuheben ist jedoch, dass das Zero-Inflated-Poisson Modell bezüglich der Prognosegüte den anderen Modellen deutlich überlegen war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass - im Gegensatz zur Prognose (28-Tagesletalität, 90-Tagesüberlebensdauer) - ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AT III-Therapie und der Anzahl der während des Intensivaufenthaltes

transfundierten Erythrozytenkonzentrate sehr wahrscheinlich ist. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung an die Confounder-Variablen inklusive der Aufenthaltsdauer erhalten. In allen drei getesteten Verteilungsmodellen konnte ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden, unanhängig davon, ob die Confounder individuell betrachtet wurden oder durch Propensity Score-Angleichung. Dieser negative Zusammenhang zwischen der AT III-Therapie und der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate war auch nach 2002 zu beobachten.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Patientengut**

Alle unsere Patienten litten an einer durch eine chirurgische Erkrankung ausgelösten schweren Sepsis in Kombination mit einem signifikanten Organversagen. Die Schwere der Erkrankung zeigt sich bei der 28-Tagesletalität, die bei unseren Patienten im Mittel zwischen 37% und 46% lag. Diese Prozentzahlen sind mit denen vergleichbar, die in der European Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Studie (53) erhoben wurden. Diese Zahlen stimmen auch mit den Beobachtungen überein, die im deutschen Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet) gemacht wurden (54). Die durchschnittliche 28- und 90-Tagesletalität unserer Patientenpopulation war jedoch etwas höher als entsprechende Zahlen in der KyberSept- (10) und PROWESS-Studie (8). Das Durchschnittsalter unserer septischen Patienten (65 Jahre) lag allerdings deutlich über dem Alter der Patienten, die in diese beiden Studien eingeschlossen worden waren (57-60 Jahre). Das höhere Alter unserer Patienten könnte somit für die etwas schlechteren Ergebnisse verantwortlich gewesen sein. Die Studie von Derek et al. über die Epidemiologie der schweren Sepsis in den USA zeigte, dass die Letalität bei schwerer Sepsis mit dem Alter ansteigt (55). So konnte bei Patienten ab einem Alter von 85 Jahren ein Anstieg der Letalität um 38,4% beobachtet werden.

### **5.2 Antithrombin III - Therapie**

Der vermutete therapeutische Nutzen bei der Behandlung der schweren Sepsis mit AT III beruhte auf folgenden molekularbiologischen Hypothesen (56): 1) AT III wirkt durch die Inhibierung von Thrombin antikoagulatorisch und kann somit die Sepsis-assoziierte Hyperkoagulabilität günstig beeinflussen, 2) durch die Bildung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen reduziert AT III auch den proinflammatorischen Effekt des Thrombins, und 3) induziert AT III die endotheliale Prostacyclin-Synthese, indem es an endotheliale Glykosaminoglykane bindet, und so die Anhaftung aktivierter Granulozyten am Endothel gesunder Organe verringert (57).

Nachdem sich in Pilotstudien unserer Klinik (18), sowie von anderen Autoren (17) vielversprechende Effekte einer adjuvanten AT III-Therapie bei septischem Organversagen gezeigt hatten, wurde in unserer Abteilung ab 1993 bei schwerer Sepsis zusätzlich zur Standardtherapie die Substitution von AT III eingeführt. Die AT III-Therapie erfolgte bei allen Patienten mit schwerem septischen Multiorganversagen und erniedrigter AT III-Plasmaaktivität, mit dem Ziel, eine Aktivität von mindestens 100% aufrecht zu erhalten. Die Entscheidung, eine Therapie mit AT III bei einem individuellen Patienten zu beginnen, basierte dabei jedoch auf einer subjektiven Einschätzung des behandelnden Intensivmediziners. Dieser hatte zu entscheiden, ob der aktuelle Gesundheitszustand des Patienten ernst genug war, um eine Therapie mit AT III außerhalb der pharmazeutischen Zulassung (off-label use) zu rechtfertigen. Die Therapie eines Patienten mit AT III wurde nur dann begonnen, wenn das zu erwartende Sterberisiko als außerordentlich hoch eingeschätzt wurde. Die adjuvante AT III-Therapie wurde dann solange fortgeführt, bis die AT III-Plasmaaktivität auch ohne AT III-Substitution dauerhaft im Normbereich blieb, bzw. bis zum Tod des Patienten.

Nach Veröffentlichung der Ergebnisse der KyberSept-Studie 2001 (10), die keinen signifikant positiven Effekt einer AT III-Therapie auf die Überlebenszeit verzeichnen konnte, nahm in unserem Patientenkollektiv die Häufigkeit einer zusätzlichen AT III-Therapie ab. Die adjuvante Therapie mit AT III wurde zu Beginn des Jahres 2005 endgültig eingestellt, nachdem in den Surviving Sepsis Campaign Guidelines (26) von einer Therapie mit AT III bei schwerer Sepsis abgeraten wurde.

### **5.3 Wirksamkeit der AT III-Substitution**

Die optimale Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks stellt einen dynamischen Prozess dar, bei dem jeder einzelne Patient individuell betrachtet werden muss (26). Obwohl in einigen Studien eine hoch dosierte AT III-Therapie bei septischen Patienten die Ausdehnung eines Organversagens aufhalten und die Dauer einer DIG reduzieren bzw. deren Entstehung verhindern konnte, gelang es bisher nicht, eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit durch AT III-Gabe überzeugend nachzuweisen.

Unsere Datenanalyse zeigt, dass auch eine intensive, aktivitätsgesteuerte und langanhaltende AT III-Therapie nicht die Prognose unserer chirurgischen Intensivpatienten mit schwerer Sepsis verbessern konnte. Weder bei der 28-Tagesletalität, noch bei der 90-Tagesüberlebenszeit war ein Effekt nachweisbar, auch nicht unter Berücksichtigung zahlreicher Confounder-Variablen, die individuell oder durch Propensity Score-Angleichung in die Analysen miteingingen. Dabei wurden insgesamt vier verschiedene Modelle zur AT III-Wirkung getestet, die alle ein vergleichbares Ergebnis lieferten. Zusätzlich führten wir eine separate Analyse für den Behandlungszeitraum nach 2002 durch, in dem die Gabe von AT III nicht mehr mit einer thromboprophylaktischen Heparin-Gabe verbunden war. Auch bei dieser Auswertung konnte ein Effekt auf die Sterberate nicht nachgewiesen werden.

Es sollte jedoch angemerkt werden, dass es die Größe unserer Patientenpopulation und die Daten-Variabilität nicht zuließen, einen nur schwach ausgeprägten Effekt der aktivitätsgesteuerten AT III-Therapie auf die Prognose nachzuweisen. Wenn man das 95%-Konfidenzintervall betrachtet, so lässt sich für unser Kollektiv mit relativ hoher Sicherheit ausschließen, dass die adjuvante AT III-Gabe das relative Sterberisiko um mehr als  $\pm 20\%$  veränderte. Geringere Effekte können nicht ausgeschlossen werden, sind aber hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz fragwürdig. Üblicherweise wird eine Änderung des relativen Risikos nur dann als klinisch wichtig angesehen, wenn diese die 15%-Marke übersteigt (10).

Trotz dieser numerischen Unsicherheit stimmen unsere Ergebnisse exakt mit denen der KyberSept-Studie (10) überein, und auch mit den Schlussfolgerungen von Meta-Analysen, die alle verfügbaren Phase-II- und III-Studien zur Effektivität von AT III bei septischen Patienten auswerteten. Diese Metanalysen fanden weder einen signifikanten linearen, noch quadratischen Zusammenhang zwischen dem Risiko zu versterben und der Therapie mit AT III (19). So ergab sich keine Verbesserung der Überlebenszeit für alle Patientengruppen bei ansteigendem Sterberisiko, und auch keine Verbesserung der Überlebenszeit bei bestimmten Patientensubgruppen (solche mit mittlerem Sterberisiko) im Vergleich zu low- und high-risk-Gruppen.

Folgende Hypothesen können diskutiert werden, um die Diskrepanz zwischen den günstigen AT III-Wirkungen, die in zahlreichen experimentellen Studien nachgewie-

sen werden konnten, und den negativen Befunden der klinischen Studien (einschließlich unserer eigenen Analyse) zu erklären:

#### **a) Unzulänglichkeit des Konzeptes der aktivitätsgesteuerten AT III-Substitution**

Das Konzept einer aktivitätsgesteuerten AT III-Therapie entstand durch Erkenntnisse aus früheren Studien, die postulierten, dass körpereigenes AT III bei einer Sepsis-induzierten Aktivierung der Blutgerinnung verbraucht wird, und dass das Ausmaß, um das sich die AT III-Plasmaaktivität daraufhin verringert, zur Einschätzung der Prognose verwertet werden kann.

Beispielsweise zeigte eine Analyse der AT III- und Faktor VIIa-Aktivität bei Patienten mit einer schweren Chemotherapie-induzierten Neutropenie und mit einem daraus resultierenden hohen Risiko, eine Sepsis zu entwickeln, dass sowohl AT III, als auch Faktor VIIa als sensible Marker einer ungünstigen Prognose bewertet werden können (58). Eine andere Studie von Fourrier et al. (59) diente zum Vergleich des prognostischen Wertes von AT III, Protein S und Protein C bei Patienten mit septischem Schock, Multiorganversagen und disseminierter intravaskulärer Gerinnung (DIG). Die Ergebnisse suggerierten, dass die DIG ein starker Prädiktor für das Multiorganversagen und respektive für die Sterblichkeit ist. Eine initiale AT III-Konzentration <50% hatte jedoch den besten prognostischen Wert hinsichtlich der Sterblichkeit, allerdings nur mit einer niedrigen Sensitivität und Spezifität.

Diesen Bewertungen hinsichtlich der prognostischen Güte der AT III-Plasmaaktivität liegen jedoch nur univariate Datenanalysen zugrunde. Aktuellere Studien, die zahlreiche Variablen als potentielle Confounder berücksichtigten, konnten nicht bestätigen, dass die AT III-Aktivität zur Prognose der Letalität verwendet werden kann. Die tägliche Bestimmung der AT III-Aktivität bei einer Kohorte chirurgischer Intensivpatienten zeigte, dass die AT III-Aktivität bei allen Patienten (mit und ohne Sepsis) bei Aufnahme erniedrigt war. Bei der multivariaten statistischen Auswertung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass die AT III-Aktivität einen unabhängigen Prognosefaktor hinsichtlich einer erhöhten Sterblichkeit während des Aufenthaltes auf der Intensivstation darstellte. Allerdings benötigten Patienten mit einer niedrigen AT III-Aktivität mehr Bluttransfusionen und zeigten ein größeres Ausmaß an Organdysfunktionen (60). Auch die Ergebnisse von Pettila et al. unterstützen die Bedeu-

tung der AT III-Aktivität als Prognosevariable nicht (61). Die Autoren konnten ebenfalls nicht zeigen, dass die AT III-Aktivität bei Aufnahme auf die Intensivstation eine unabhängige Determinante für die Krankenhaussterblichkeit darstellte. Deshalb wurde der prognostische Wert der AT III-Plasmaaktivität als nicht ausreichend angesehen ( $p=0,12$ ).

Somit kann man feststellen, dass sich zwar viele Variablen (z.B. Konzentrationen von Laborparametern) zwischen Überlebenden und Verstorbenen statistisch hoch signifikant unterscheiden. Diese Unterschiede müssen jedoch nicht zwingend von klinischer Relevanz sein, sondern stellen oft nur Assoziationen mit anderen, prognostisch viel bedeutenderen Faktoren dar. Die isolierte Betrachtung solcher Variablen ohne die Berücksichtigung von Confounder-Variablen erlaubt somit keine Rückschlüsse auf die prognostische Güte.

### **b) Insuffiziente Dosierung von AT III**

Obwohl wir über keine Daten zur exakten Höhe der AT III-Dosierung bei unseren Patienten verfügen, kann man davon ausgehen, dass die meisten unserer Patienten 70-90 IU AT III pro kg Körpergewicht und Tag über eine kontinuierliche Infusion erhielten (mit dem Ziel, eine AT III-Plasmaaktivität von mindestens 100% - durchschnittlich etwa 120% - aufrecht zu erhalten) (18). Bei einigen Patienten mussten dazu bis zu 120 IU AT III pro kg Körpergewicht und Tag substituiert werden. Patienten der KyberSept-Studie (10) erhielten einen initialen AT III-Bolus von 75-85 IU pro kg Körpergewicht, anschließend folgte über vier Tage die kontinuierliche Infusion derselben Menge jeweils über 24 Stunden. Daher war die maximale initiale AT III-Aktivität bei den Patienten der KyberSept-Studie mit etwa 180% vermutlich höher als bei unseren Patienten. Dennoch war es auch mit der zuletzt genannten AT III-Dosierung nicht möglich, die Aktivierung der Blutgerinnung bei septischen Patienten zu beeinflussen (20).

In beinahe allen experimentellen Studien, die einen positiven Effekt von AT III verzeichnen konnten, lag die AT III-Dosis deutlich höher (zwischen 100 und 250 IU pro kg Körpergewicht als Bolus). Die AT III-Aktivität in einem humanen Endotoxin-Modell ohne begleitende Heparin-Gabe musste auf mehr als 200% des Normwertes erhöht werden, um die Tissue Faktor getriggerte Blutgerinnung und die Interleukin-6-

Freisetzung aus Leukozyten zu inhibieren (7). Bei Affen, die durch eine E. coli-Infektion letal gefährdet waren, konnte das Überleben nur durch die Gabe von drei aufeinanderfolgenden AT III-Bolusinfusionen, von denen jede 470 IU AT III pro kg Körpergewicht enthielt, verbessert werden (62).

Zusätzlich ist möglicherweise auch eine AT III-Aktivität von deutlich über 150% erforderlich, um die volle antiinflammatorische Wirkung von AT III zu erzielen (63). Zu den erhofften antiinflammatorischen Wirkungen zählen dabei die Regulierung der Produktion vasoaktiver Substanzen im vaskulären Epithel und die Regulierung der Leukozyten-Endothelzell-Interaktion. Die Hypothese, dass auch diese antiinflammatorischen Effekte von AT III nur durch eine Plasmaaktivität von über 150% hervorgerufen werden können, konnte durch mehrere Studien belegt werden (5,12,63).

Somit lässt sich feststellen, dass möglicherweise signifikant höhere AT III-Dosen als die bisher verwendeten erforderlich sind (nicht nur initial, sondern auch im Verlauf), um klinisch die Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis zu verbessern.

### **c) Insuffiziente zeitliche Anwendung von AT III**

Fletcher et al. konnten in ihrem Affen-Modell zeigen, dass nicht nur sehr hohe AT III-Konzentrationen erforderlich sind, um einen positiven Effekt zu erhalten, sondern auch, dass nur dann eine volle Wirkung erreicht wird, wenn diese hohen Konzentrationen sehr früh erreicht werden (64). Nur die prophylaktische Substitution großer AT III-Mengen vor der Gabe einer letalen Dosis Endotoxin konnte dabei die Letalität der Tiere reduzieren.

Emerson et al. untersuchten die prophylaktische Gabe von AT III bei einer gramnegativen Infektion mit E. coli in drei verschiedenen Tier-Modellen (65). Dabei wurde zwischen der prophylaktischen AT III-Gabe vor einer Infusion von E. coli, und der Behandlung einer bereits manifestierten Septikämie unterschieden. In einem Ratten-Modell konnte so eine hochdosierte prophylaktische AT III-Substitution von 250 IU/kg vor E.coli-Exposition im weiteren Verlauf eine DIG, sowie eine metabolische Dysfunktion und Organschädigung verhindern. Bei einer AT III-Substitution eine Stunde nach Endotoxin-Gabe war dieser Effekt abgeschwächt und es konnte vor allem keine verbesserte Überlebenszeit nachgewiesen werden. Auch in einem Versuch bei Schafen

verringerte nur die AT III-Prophylaxe den typischen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks und das Ausmaß der pulmonalen Dysfunktion signifikant.

Auch Redens et al. konnten diese Ergebnisse bestätigen: In ihren Ratten-Modell belegten sie, dass eine hoch dosierte AT III-Substitution von 250 IU/kg nach Entwicklung einer Sepsis deutlich weniger effizient war als eine prophylaktische Therapie (66).

Diese Beobachtungen unterstützen somit die Hypothese, dass eine ausreichend hohe AT III-Plasmaaktivität bereits vor Manifestation einer schweren Sepsis erforderlich ist, um die Sterblichkeit zu vermindern. Dies mag eine weitere Erklärung dafür sein, dass AT III bei Patienten mit bereits manifester Sepsis nur eine eingeschränkte Wirkung zeigte. Somit wäre der Gebrauch von AT III auf die Prophylaxe bei Patienten mit einem hohen Sepsis-Risiko beschränkt (64).

#### **d) Gleichzeitige Substitution von Heparin und AT III**

Heparin ist ein kompetitiver Inhibitor des AT III und verhindert dessen lokale antiinflammatorische Wirkung durch die Hemmung der AT III-induzierten Freisetzung von Prostacyclin aus Endothelzellen (7,12). Eine in vitro-Studie von Jordan et al. zeigte, dass Heparin zusätzlich die Inaktivierung von AT III durch Elastase fördert (67). Aufgrund unterschiedlicher Glykosylierung zeigt rekombinantes humanes Antithrombin im Vergleich zu aus Plasma gewonnenem Antithrombin in vitro eine höhere Heparin-Affinität (68). Sowohl in vitro-, als auch in vivo-Modelle bei Tieren konnten einen Antagonismus von AT III und Heparin bestätigen (69,70).

Eine wichtige Rolle für die AT-abhängige, jedoch nicht für die Thrombin-abhängige Produktion von Prostacyclin in menschlichen Endothelzellen spielt der Heparin-like Glykosaminoglykan-Rezeptor (59). In einem Modell mit TNF-aktivierten Endothelzellen menschlicher Umbilicalvenen induzierte AT III einen merklichen Anstieg der Prostacyclin-Synthese. Durch die Zugabe von Heparin wurde die AT-abhängige Prostacyclin-Produktion gehemmt. Auch Hoffmann et al. konnten in einer experimentellen Sepsisstudie sowohl in vitro, als auch in vivo einen relevanten, dem AT III entgegengesetzten Effekt von Heparin auf die Mikrozirkulation, insbesondere auf die Aktivierung von Leukozyten, nachweisen (70). Pulletz et al. untersuchten den Ein-

fluss von Heparin und Hirudin auf die Bindung von AT III an Endothelzellen in vivo (56). Im Gegensatz zu Hirudin verhinderte Heparin die Bindung von AT III an Endothelzell-Oberflächen, und unterband somit dessen antiinflammatorischen Effekt durch eine erniedrigte endotheliale Prostacyclin-Freisetzung. Andererseits zeigte rekombinantes humanes Antithrombin **ohne** eine gleichzeitige Heparin-Therapie in einem experimentellen humanen Endotoxin-Modell dosisabhängige antikoagulatorische und antiinflammatorische Eigenschaften, wobei die Effekte auf die Leukozyten und die Hemmung der Interleukin-6-Freisetzung für rekombinantes humanes Antithrombin spezifisch zu sein schienen (7). In einer zusammenfassenden Literaturliteraturauswertung von verschiedenen in vivo- und in vitro-Studien über AT III konnte belegt werden, dass sogar bei niedriger Heparin-Dosierung die zeitgleiche AT III-Behandlung nicht mehr die Prognose verbessert, sondern nur noch zu einem Anstieg der Blutungskomplikationen führt (69).

Das Konzept, dass die antiinflammatorischen Effekte des AT III von der Wirkung seiner Heparin-bindenden Domäne abhängen, scheint eine plausible Erklärung für die fehlenden positiven Effekte einer AT III-Substitution bei gleichzeitiger Heparin-Therapie zu sein. Auch in niedriger Dosierung kann Heparin eine ausreichende Plasmakonzentration erreichen, um die AT III-Bindungsstellen zu blockieren (71). Diese Hypothese scheint auch durch eine Untergruppenanalyse der KyberSept-Studie unterstützt zu werden: In einer prospektiv definierten Untergruppe von Patienten **ohne** gleichzeitige Heparin-Therapie konnte ein signifikant positiver Effekt der AT III-Substitution auf die Überlebenszeit beobachtet werden (10,72). Die etwa 700 Patienten dieser Untergruppe hatten unter AT III-Therapie eine niedrigere 28-Tagesletalität. Ein statistisch signifikanter positiver Effekt von AT III zeichnete sich jedoch erst hinsichtlich der 90-Tagesüberlebenszeit ab. Dieser signifikante Zusammenhang konnte auch durch eine multiple logistische Regressionsanalyse belegt werden (69).

Das negative Ergebnis der KyberSept-Studie als Ganzes könnte somit dadurch erklärt werden, dass wider Erwarten sogar niedrige Dosierungen von Heparin in der Lage sind, den antiinflammatorischen Effekt von AT III zu blockieren. Dazu kommt, dass in der KyberSept-Studie während des Studienzeitraums die Häufigkeit einer gleichzeitigen Heparin-Therapie zunahm. Auch wenn kein definierter statistischer

Beweis vorliegt, könnte der kontinuierlich ansteigende Gebrauch von Heparin während des Studienzeitraumes dem augenscheinlichen Fehlen eines positiven Effektes von AT III auf die Letalität entsprechen. Zusätzlich wurden bei Patienten mit gleichzeitiger AT III- und Heparin-Therapie vermehrt Blutungskomplikationen verzeichnet. Thromboembolische Komplikationen traten dagegen mit und ohne Heparin gleich häufig auf. Diese Beobachtungen führten zu der Überlegung, ob eine alleinige AT III-Therapie bei schwerer Sepsis ausreichen könnte (72).

Beinahe alle unserer Patienten in der AT III-Gruppe erhielten eine Thromboseprophylaxe, die üblicherweise durch die Gabe kleiner Mengen unfraktionierten Heparins erfolgte (4 IU pro kg Körpergewicht und Stunde). Ein möglicher Antagonismus zwischen Heparin und AT III, der die positiven antiinflammatorischen Effekte und die AT III-Wirkung auf die Mikrozirkulation bei gleichzeitiger Heparin-Gabe aufhebt, wäre somit eine zentrale Hypothese, um die negativen Ergebnisse unserer eigenen Analyse zu erklären. Drei Befunde stehen jedoch in Widerspruch zu dieser Hypothese: 1) Innerhalb der KyberSept-Studie wurde zusätzlich eine Untergruppe von Patienten ausgewertet, die kein Heparin bekommen hatten, und bei denen gleichzeitig auch keine DIG vorlag. Für diese Sub-Subgruppe konnte kein vorteilhafter AT III-Effekt nachgewiesen werden (73). 2) Auch die Patienten unserer Studie, die nach 2002 behandelt wurden (nach Beendigung der gleichzeitigen Heparin-Therapie), profitierten nicht von der AT III-Therapie. Für beide letzteren Subgruppen-Auswertungen gilt jedoch einschränkend, dass die Fallzahlen relativ klein waren. 3) Dieser Kritikpunkt trifft jedoch nicht für eine speziell im Bezug auf diese Fragestellung durchgeführte Meta-Analyse zu, die kürzlich veröffentlicht wurde. Auch hier ließ sich nicht nachweisen, dass eine Heparin-freie AT III-Therapie zu einer Prognoseverbesserung führt (74).

#### **e) Krankheitsspezifische Effekte von AT III**

Aufgrund der Datenlage kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine AT III-Therapie bei septischen Patienten nur dann erfolgreich ist, wenn gleichzeitig eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) vorliegt. Die DIG ist eine schwerwiegende Komplikation der Sepsis, verbunden mit einer hohen Letalität (59,75). Ihre Pathophysiologie hängt stark von der zugrunde liegenden Erkrankung ab; bei einer Sepsis-assoziierten DIG spielen Cytokine in der Pathogenese der Mikrothromben-

Entstehung und des daraus resultierenden Organversagens eine wichtige Rolle (13). In verschiedenen Studien korrelierte der Abfall der AT III-Plasmaaktivität bei Eintreten einer schweren Sepsis mit dem Auftreten einer DIG. In experimentellen Studien konnte eine prophylaktische Therapie mit AT III das Auftreten einer DIG, sowie die damit verbundene Sterblichkeit verhindern (65). Bei einer bereits manifestierten Sepsis mit DIG konnte durch eine AT III-Therapie die Dauer der DIG verkürzt werden (66). Mehrere klinische Studien konnten belegen, dass die Eindämmung einer DIG eine Verbesserung der Organdysfunktion und möglicherweise eine Reduktion der Sterblichkeit bewirken kann (11,17,31,73,75).

Eine post hoc-Analyse der KyberSept-Studie unter Verwendung von Untergruppen kam zu dem Ergebnis, dass die AT III-Substitution bei septischen Patienten ohne DIG keinen Effekt auf die Prognose hatte (73). Im Gegensatz dazu profitierten Patienten mit DIG am meisten von einer adjuvanten AT III-Therapie. Die Hypothese, dass eine AT III-Behandlung bei Patienten mit einer sepsisbedingten DIG effektiver ist, wird durch eine Metaanalyse unterstützt. Dabei wurden alle verfügbaren Studien ausgewertet, in denen AT III zur Behandlung einer Sepsis-assoziierten DIG eingesetzt wurde (76). In dieser Analyse ergab sich eine signifikante Risikoreduktion (short-term-all-cause-Letalität) unter AT III-Therapie (Odds Ratio 0,649, 95%-KI 0,422-0,998). Keine der bisherigen Sepsis-Studien - einschließlich unserer Analyse - berücksichtigte jedoch eine DIG als einen potentiellen Confounder. Bei eventuell ungleicher Verteilung dieser Variable zwischen Therapie- und Kontroll-Gruppe kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass dadurch ein möglicherweise vorteilhafter AT III-Effekt verschleiert wurde.

#### **f) Unsichere molekularbiologische Wirkungen von AT III**

Es gibt Belege dafür, dass in bestimmten Organen auch ohne gleichzeitige Heparin-gabe eine Dissoziation von AT III-assoziierten antithrombotischen und antiinflammatorischen Wirkungen bestehen kann. Eine aktuelle experimentelle Studie zeigte, dass die systemische Anwendung von AT III (250 IU pro kg Körpergewicht) in einem Endotoxin-Modell bei Ratten die bronchoalveoläre Gerinnungsaktivierung signifikant inhibierte. Dieser Effekt kam dadurch zustande, dass durch AT III die LPS-induzierte Bildung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen verringert wurde (77). Es konnte jedoch kein signifikanter AT III-Effekt auf die Produktion pulmonaler Cytokine und

Chemokine oder auf die Migration und Aktivität neutrophiler Granulozyten festgestellt werden.

Ferner ist es möglich, dass eine antithrombotische Therapie mit AT III gerade bei einer Infektion mit gram-negativen Bakterien wenig effektiv ist. Zellmembranen gram-negativer Bakterien enthalten Porine, die die Permeabilität der Zellmembran kontrollieren, indem sie Membrankanäle bilden. Diese Porine können als Nebeneffekt Thrombin aktivieren und die Bildung von Fibrin beschleunigen. Diese spezielle Art der Thrombinaktivierung kann nicht durch AT III gebremst werden, und könnte so bei gram-negativen Infekten die AT III-Wirkung auf die Gerinnung limitieren (78). Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass diese bakteriellen Porine durch ihre prokoagulatorischen Effekte auf Thrombin und Fibrinogen bei bestimmten Patienten auch das Thromboserisiko erhöhen.

Zusätzlich konzeptionell schwierig einzuordnen sind Ergebnisse von experimentellen Studien, die zwar einerseits positive molekulare Effekte von AT III auf die Gerinnungs- und Entzündungsreaktion bei einer Sepsis nachweisen konnten, bei denen es andererseits jedoch nicht gelang, dadurch gestörte Organfunktionen zu verbessern (5).

#### **g) Diskrepanz zwischen Verbesserung der Organfunktion und Outcome**

Zahlreiche kontrollierte klinische Studien konnten belegen, dass verschiedene Formen der adjuvanten Sepsistherapie (AT III-Substitution, aber zum Beispiel auch die NO-Inhalation oder die Substitution von Kortikosteroiden) einzelne Organfunktionen bei septischen Patienten verbessern können (18,79,80). Dennoch konnte in diesen Studien kein signifikanter Zusammenhang mit einer reduzierten Sterblichkeit nachgewiesen werden. Dies impliziert, dass die Verbesserung der Organfunktion eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für eine verbesserte Überlebensrate zu sein scheint. In diesem Zusammenhang spielen wohl zusätzliche Faktoren eine wichtige Rolle, wie gegensätzliche Effekte der Therapie in verschiedenen Organsystemen, ein zeitlich variierendes Eintreten dieser Effekte (zeitlich begrenzt versus konstant, verzögert versus akut), oder Effekte durch unbekanntes Confounder, deren Kontrolle nicht möglich ist.

## 5.4 Erhöhtes Blutungsrisiko

Im Gegensatz zum fehlenden Effekt auf Letalität und Überlebensdauer zeigte die AT III-Therapie bei unserer Analyse eine signifikante Wirkung auf die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate. Insgesamt 9 unterschiedliche statistische Auswertungen ergaben einheitlich einen mit der AT III-Behandlung in Zusammenhang stehenden erhöhten Bedarf an Transfusionen, der sich auch nicht nach dem Weglassen der Heparin-Therapie (nach 2002) signifikant veränderte. Obwohl wir keine Daten bezüglich der genauen Gründe für diese AT III-assoziierte, höhere Transfusionsrate haben, kann man doch davon ausgehen, dass verschiedene Arten von Blutungskomplikationen dafür verantwortlich waren. Diese Erklärung würde auch mit früheren Ergebnissen übereinstimmen.

Auch eine genauere Analyse der Daten der KyberSept Studie zeigte, dass die AT III-Behandlung mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko verbunden war, unabhängig davon, ob Patienten gleichzeitig Heparin erhielten oder nicht (72). Vermehrte Blutungskomplikationen wurden während der vier AT III-Behandlungstage bis 24 Stunden nach Beendigung der AT III-Substitution beobachtet (73). Das Blutungsrisiko scheint bei allen Arten antithrombotischer Therapien erhöht zu sein und ein gesteigerter Transfusionsbedarf wurde auch im Zusammenhang mit der Behandlung durch rhAPC und TFPI beobachtet (19,81).

Dennoch stimmen unsere Ergebnisse nicht vollständig mit denen der KyberSept-Studie überein. In jener Studie und einer ihrer Untergruppen (geschätztes Mortalitätsrisiko 30-60%) wurden chirurgische Patienten gesondert analysiert. Die Auswertung zeigte, dass das relative Blutungsrisiko in der AT III-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in der chirurgischen Untergruppe nicht anstieg (10,82). Möglicherweise können Unterschiede in der kumulativen AT III-Dosis und Dauer der Substitution die Diskrepanz zu unseren Ergebnissen erklären.

Obwohl wir über keine genauen Daten verfügen, ist es sehr wahrscheinlich, dass der Großteil unserer chirurgischen Patienten AT III über einen Zeitraum von mehr als vier Tagen erhalten hat. Eine spontane Normalisierung einer erniedrigten AT III-Plasmaaktivität bei Patienten mit schwerer Sepsis kann mehr als zwei Wochen in

Anspruch nehmen (60), und somit ist auch bei einigen unserer Patienten eine derartig lange Dauer der AT III-Therapie anzunehmen. Somit könnten unsere Patienten im Durchschnitt auch eine höhere kumulative AT III-Gesamtdosis als die Patienten in der KyberSept-Studie erhalten haben. Diese höhere kumulative Dosis könnte daher für den Anstieg des Blutungsrisikos auch bei chirurgischen Intensivpatienten verantwortlich gewesen sein. Unsere Ergebnisse legen es auch nahe, dass bei zukünftigen Studien, die höhere AT III-Dosen als die bisher getesteten verwenden, Blutungskomplikationen besonders zu beachten sind.

Darüber hinaus kann man nicht ausschließen, dass solche spezifischen, AT III-bedingten Blutungskomplikationen die Prognose verschlechtern könnten und dadurch günstige AT III-Wirkungen antagonisiert haben könnten. Verschiedene Studien weisen auf schädliche Nebeneffekte hin, die bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auftreten können. Diese Nebenwirkungen ergeben sich aus der gleichzeitigen Transfusion von Spender-Leukozyten, bzw. können durch Freisetzung toxischer Substanzen aus gelagerten Erythrozytenkonzentraten hervorgerufen werden (83-87). Neben der klassischen Transfusionsreaktion kann so durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch eine Entzündungsreaktion ausgelöst werden (85).

Es zeigte sich auch, dass die initiale Transfusionstherapie in den ersten 24 Stunden nach einem chirurgischen Trauma ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Multiorganversagens (MOV) ist, abhängig von der Anzahl der transfundierten Konzentrate und deren Alter. Erythrozytenkonzentrate sind in der Lage Leukozyten und pulmonale Endothelzellen zu aktivieren. Die inflammatorische Potenz von Erythrozytenkonzentraten steigt dabei mit der Dauer ihrer Lagerung an. Über 14 Tage gelagerte Konzentrate können über eine vermehrte Freisetzung von Interleukin-8 und Phospholipase A<sub>2</sub> aus aktivierten Leukozyten die Entstehung eines MOV begünstigen (84,85).

## 5.5 Einschränkungen der Studie

Die Ergebnisse unserer Analyse können nicht verallgemeinert werden, denn sie repräsentieren nur die Erfahrung eines einzelnen Zentrums mit einem speziellen Patientengut, sowie einem individuellen Behandlungskonzept. Da unsere Analyse keine Daten von Patienten nach herzchirurgischen oder neurochirurgischen Eingriffen enthält, können unsere Ergebnisse nicht einheitlich auf andere chirurgische Patientenkohorten übertragen werden.

Aufgrund der Modalitäten der AT III-Applikation (keine Verblindung) kann eine arztbezogene Beeinflussung, die eine bessere Prognose der Patienten in der AT III-Gruppe favorisieren würde (Untersucher-Effekt), nicht ausgeschlossen werden. Allerdings würde sich daraus nur eine zu optimistische Beurteilung der AT III-Wirkung ergeben. Unsere Auswertungen ergaben jedoch keinen Hinweis für einen AT III-Effekt jeder Art. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass diese Ergebnisse ohne den Untersucher-Effekt für die AT III-Therapie noch ungünstiger gewesen wären (Erhöhung der Letalität).

Darüber hinaus konnten wir auch nicht Effekte von Confounder-Variablen berücksichtigen, die sich auf Ereignisse während des Intensiv Aufenthaltes bezogen (wie beispielsweise zusätzliche chirurgische Eingriffe). Vor allem intraoperative Confounder bei Revisionseingriffen, wie das Ausmaß des chirurgischen Traumas oder das Ausmaß des Blutverlustes, mögen zusätzlich für die Prognose wichtig gewesen sein, und waren unter Umständen nicht gleich verteilt. Andererseits konnten wir den Krankheitsschweregrad bei Aufnahme auf die Intensivstation, der ja eines der entscheidenden Prognosekriterien darstellt, sehr genau als Confounder-Variable berücksichtigen. So wurden anamnestische Basischarakteristika und das Ausmaß des Organversagens sehr sorgfältig als Confounder in die Analyse miteinbezogen. Wir sind davon überzeugt, dass zumindest diese Major-Effekte in Form der Aufnahme-Variablen als die wichtigsten Prognosefaktoren bei der Analyse der Wirksamkeit einer AT III-Therapie berücksichtigt wurden.

## 6. Zusammenfassung

Bisherige Phase-III-Studien konnten durch Substitution des natürlichen Gerinnungsinhibitors Antithrombin III (AT III) keine Prognoseverbesserung bei schwerer Sepsis erreichen. Dabei wurden jedoch Ausmaß und Dauer des aktuellen AT III-Defizits bei der AT III-Dosierung nicht mitberücksichtigt. Ziel unserer Analyse war es, zu untersuchen, ob Patienten mit schwerer chirurgischer Sepsis von einer **aktivitätsgesteuerten** Substitution mit AT III profitierten. In unserer Institution wurde die Gabe von AT III zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis 1993 eingeführt, nachdem sich in mehreren Phase-II-Studien bei septischem Organversagen vielversprechende Effekte einer adjuvanten AT III-Therapie gezeigt hatten.

Kandidaten für eine Off-Label Gabe von AT III waren septische Patienten mit besonders hohem Sterberisiko und erniedrigter AT III-Plasmaaktivität. Die Entscheidung zum tatsächlichen Einsatz dieses Medikamentes wurde dabei nach subjektiver Einschätzung durch den behandelnden Intensivmediziner getroffen. Bei den septischen Patienten, die AT III erhielten, erfolgte die Steuerung der AT III-Dosis nach der individuellen Plasmaaktivität. Angestrebt wurde, eine Aktivität von mindestens 100% aufrecht zu erhalten. Die Therapie wurde erst eingestellt, wenn die AT III-Plasmaaktivität ohne gleichzeitige AT III-Substitution konstant im Normbereich lag, oder wenn der Patient verstarb.

Die vorliegende retrospektive Auswertung einer 1993 prospektiv angelegten Datenbank wurde auf der Chirurgischen Intensivstation des Klinikums der LMU München Campus Großhadern durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 1.3.1993 bis zum 28.2.2005. Einschlusskriterien waren chirurgische Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und mit einer Verweildauer auf der Chirurgischen Intensivstation von mehr als zwei Tagen. Moribunde Patienten wurden ausgeschlossen. Neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht und Aufnahmezustand des Patienten wurde eine Reihe von Confounder-Variablen, wie beispielsweise der Krankheitsschweregrad bei Aufnahme auf die Intensivstation, das Ausmaß der Organdysfunktion, die chirurgische Fachrichtung und die Lokalisation des septischen Fokus registriert. Auch der Behandlungszeitraum (vor/nach 2002) ging als Confounder-Variable in die Auswertung mit ein.

Untersucht wurden AT III-Effekte im Hinblick auf drei abhängige Variablen (28-Tagesletalität, 90-Tagesüberlebenszeit, Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Chirurgischen Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate). Zur Berücksichtigung der Confounder-Effekte kamen multivariate generalisierte additive Modelle (GAMs), Cox-type additive Hazard Regressionsmodelle und Propensity Score-Adjustierungen zur Anwendung.

Das Gesamtkollektiv umfasste 545 postoperative chirurgische Patienten, von denen 315 eine Standardtherapie und 230 eine zusätzliche Therapie mit Antithrombin III erhielten. Die Patienten, die zusätzlich mit AT III behandelt wurden, waren deutlich kränker als die Patienten mit Standardtherapie. Dieser Sachverhalt spiegelte sich in einem signifikant höherem Apache II Score bei Aufnahme auf die Intensivstation wieder ( $19,8 \pm 7,3$ ,  $p < 0,005$  versus  $17,9 \pm 7,1$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)). Dementsprechend war die 28-Tagesletalität in der ATIII-Gruppe höher als in der Kontroll-Gruppe (46,3%,  $p < 0,03$  versus 36,9%). Auch die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate war unter der Therapie mit AT III deutlich erhöht ( $21,5 \pm 26,7$ ,  $p < 0,001$  versus  $9,3 \pm 12,1$ ).

Multivariate Analysen unter Berücksichtigung von Confounder-Variablen zeigten keinen signifikanten Effekt von AT III auf die 28-Tagesletalität (GAM: Odds Ratio 1,012, 95%-Konfidenzintervall 0,651-1,573,  $p = 0,957$ ) und auf die 90-Tagesüberlebenszeit (Cox-type additive Hazard Regression: Hazard Ratio 1,034, 95%-Konfidenzintervall 0,779-1,387,  $p = 0,794$ ). Allerdings war die AT III-Therapie mit einem signifikant erhöhten Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten verknüpft (GAM/Zero-Inflated-Poisson: Schätzer 1,26, 95%-Konfidenzintervall 1,15-1,39,  $p < 0,001$ ).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass auch eine aktivitätsgesteuerte, adjuvante Therapie der schweren chirurgischen Sepsis mit AT III anscheinend keinen relevanten Einfluss auf die Prognose chirurgischer Patienten mit schwerer Sepsis hat. Zudem ist die AT III-Therapie mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Als mögliche Erklärung für den fehlenden AT III-Effekt kommen in Frage: a) eine grundsätzlich unbedeutende Rolle der Gerinnungsinhibitoren für das Überleben, b) eine zu niedrige AT III-Dosis oder zeitlich zu späte Gabe von AT III, c) eine zeitgleiche Thromboseprophylaxe mit unfraktioniertem Heparin, welches antiinflammatorische AT III-Effekte

antagonisieren kann, d) eine selektive AT III-Wirkung nur bei bestimmten Patientensubgruppen (Patienten mit mit schwerer Sepsis und gleichzeitig disseminierter intravasaler Gerinnung) und e) eine Antagonisierung günstiger AT III-Effekte durch die vermehrt notwendige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

## 7. Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Acute Physiology Score (APS)	15
Tab. 2:	Bewertung des Patientenalters für den Apache II Score	16
Tab. 3:	Chronic Health Evaluation (CHE), Definition der schweren Organ- dysfunktion	16
Tab. 4:	Kriterien für das Organversagen	17
Tab. 5:	Patientenkollektiv	34
Tab. 6:	Lokalisation des Sepsisherdes	35
Tab. 7:	Erkrankungsschweregrad bei Aufnahme auf die Intensivstation	35
Tab. 8:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses einzelner Variablen auf die 28-Tagesletalität (nicht adjustiertes Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall (KI))	38
Tab. 9:	$\mu^2$ -Prüfgröße mit zugehörigem p-Wert (FG=Freiheitsgrad)	39
Tab. 10:	Einfluss der metrischen Variablen auf die 28-Tagesletalität (Mittelwerte und Standardabweichungen)	40
Tab. 11:	Finales GAM für die 28-Tagesletalität (selektierte Variablen)	43
Tab. 12:	Konfidenzintervalle für den Schätzer von „AT III-Therapie“ mit der Zielgröße 28-Tagesletalität	44
Tab. 13:	Finales GAM für die 28-Tagesletalität, Ergebnis für die vor 2002 behandelten Patienten	47
Tab. 14:	Konfidenzintervalle für den Schätzer von „AT III-Therapie“ (Patienten, die vor 2002 behandelt wurden)	48
Tab. 15:	Finales GAM für die 28-Tagesletalität, Ergebnis für die nach 2002 behandelten Patienten	50
Tab. 16:	Konfidenzintervalle für den Schätzer von „AT III-Therapie“ (Patienten, die nach 2002 therapiert wurden)	50
Tab. 17:	Finales GAM zur Erstellung des Propensity Scores bezüglich der Zielgröße „AT III-Therapie ja/nein“	52
Tab. 18:	Klassifikationsergebnisse des Propensity Scores	55
Tab. 19:	Modellkoeffizienten für „AT III-Therapie“ und den geglätteten Term (s) des Propensity Scores	55

Tab. 20:	Finales, Cox-ähnliches multivariates Modell zum <i>Zeit-unabhängigen</i> Einfluss der Variable „AT III-Therapie“ auf die 90-Tagesüberlebenszeit	57
Tab. 21:	Finales, Cox-ähnliches multivariates Modell zum <i>Zeit-variierenden</i> Einfluss der Variable „AT III-Therapie“ auf die 90-Tagesüberlebenszeit	61
Tab. 22:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“, aufgespalten nach den binären Variablen	66
Tab. 23:	Korrelation der metrischen Variablen mit der Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“	68
Tab. 24:	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Einflusses der binären Variablen auf die „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ (Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall)	69
Tab. 25:	$\mu^2$ -Prüfgröße für kategoriale Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen mit zugehörigem p-Wert (FG=Freiheitsgrad)	71
Tab. 26:	Mittelwerte und Standardabweichungen bezüglich der Zielgröße „AT III-Therapie“, aufgespalten nach den metrischen Variablen	73
Tab. 27:	Ergebnisse des Poisson-Modelles (FG=Freiheitsgrad). Der URBE (unbiased risk estimator) Score belief sich auf 2,3967.	79
Tab. 28:	Ergebnisse des Quasi-Poisson-Modelles (FG = Freiheitsgrad). Der GCV (generalized cross validation) Score belief sich auf 4,116.	82
Tab. 29:	Ergebnisse des Negativ Binominal Modelles (FG = Freiheitsgrad). Der GCV (generalized cross validation) Score belief sich auf 1,0513.	85
Tab. 30:	Ergebnisse des separaten Modelles für die nach 2002 behandelten Patienten (FG = Freiheitsgrad). Der GCV Score belief sich auf 2,5597.	88
Tab. 31:	Ergebnisse des Zero-Inflated-Poisson-Modelles	90
Tab. 32:	Auf dem Propensity Score basierende Ergebnisse des Poisson-Modelles (AT III-Effekt auf die Variable „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“) (FG=Freiheitsgrad). S bezeichnet den	

	geglätteten Term des Propensity Scores. Der URBE (unbiased risk estimator) Score belief sich auf 3,9465.	91
Tab. 33:	Auf dem Propensity Score basierende Ergebnisse des Quasi-Poisson-Modelles (AT III-Effekt auf die Variable „Anzahl der Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“) (FG=Freiheitsgrad). Der GCV (generalized cross validation) Score belief sich auf 5,1091.	92
Tab. 34:	Auf dem Propensity Score basierende Ergebnisse des Negativ Binominal Modelles (AT III-Effekt auf die Variable „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“) (FG=Freiheitsgrad).	92
Tab. 35:	Auf dem Propensity Score basierende Ergebnisse des Zero-Inflated-Poisson-Modelles (FG = Freiheitsgrad) Variante 1: Reines Intercept-Modell Variante 2: Mit Propensity Score als glatter Term	93
Tab. 36:	AT III-Effekte auf die Transfusionshäufigkeit nach multivariater Adjustierung bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum (ZIP = Zero-Inflated-Poisson)	94
Tab. 37:	AT III-Effekte auf die Transfusionshäufigkeit nach multivariater Adjustierung bezogen auf den Beobachtungszeitraum nach 2002	94
Tab. 38:	AT III-Effekte auf die Transfusionshäufigkeit nach Adjustierung mittels Propensity Score bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum (ZIP = Zero-Inflated-Poisson)	95
Tab. 39:	Prognosegüte der Modelle zur Interaktion zwischen Therapie mit AT III und Transfusionshäufigkeit (Root Mean Squared Error, RMSE) und Modellfit (50-fache Kreuzvalidierung, CV 50) (ZIP = Zero-Inflated-Poisson)	97

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Aktivierung der Blutgerinnung bei schwerer Sepsis	3
Abb. 2:	Mechanismen der septischen Mikrozirkulationsstörung	4
Abb. 3:	Einfluss von Antithrombin auf die Lungenfunktion bei schwerer Sepsis (Horowitz-Quotient = $P_aO_2/F_iO_2$ )	8
Abb.4:	90-Tages-Überlebenskurve (nach Aufnahme auf die chirurgische Intensivstation) ohne Confounder-Adjustierung bei Patienten, die eine Standardtherapie (durchgehende Linie), bzw. eine zusätzliche AT III-Therapie (gestrichelte Linie) erhielten (Kaplan Meier-Kurve, $p < 0,001$ ).	36
Abb. 5:	Einfluss der metrischen Variablen auf die 28-Tagesletalität. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Odds Ratio dar. Die gestrichelten Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.	42
Abb. 6:	Einfluss der metrischen Variablen auf die 28-Tagesletalität bei den vor 2002 behandelten Patienten. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Odds Ratio dar. Die gestrichelten Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.	46
Abb. 7:	Einfluss der metrischen Variablen auf die 28-Tagesletalität bei den nach 2002 behandelten Patienten. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Odds Ratio dar. Die gestrichelten Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.	49
Abb.8:	Geglättete Funktionen der Variablen „Alter“ und „Apache II Score am Aufnahmetag“ hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, mit AT III behandelt zu werden. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Odds Ratio dar. Die punktwisen 95%-Konfidenzintervalle sind schattiert dargestellt.	53
Abb. 9:	Propensity Score der 28-Tagesletalität. Die Patienten sind entsprechend ihres Behandlungsdatums dargestellt. Die vertikale Linie markiert das Frühjahr 2002.	54
Abb. 10:	<i>Zeit-unabhängiger</i> Einfluss der Variable „Pilzsepsis“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95%-Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard	

- Ratios dar. 58
- Abb. 11: *Zeit-unabhängiger* Einfluss der Variable „Peritonitis“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95%-Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar. 59
- Abb.12: Einfluss der Variable „Apache II Score am Aufnahmetag“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95%-Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar. 60
- Abb. 13: *Zeit-variierender* Einfluss der Variable „AT III-Therapie“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95%-Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar. 62
- Abb. 14: *Zeit-variierender* Einfluss der Variable „Pilzsepsis“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95%-Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar. 63
- Abb.15: *Zeit-variierender* Einfluss der Variable „Peritonitis“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95%-Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar. 64
- Abb. 16: Einfluss der Variable „Apache II Score am Aufnahmetag“ auf die 90-Tagesüberlebensdauer. Eine Signifikanz besteht zu den Zeiten, an denen das 95%-Konfidenzband (KB) oberhalb der Null-Linie liegt. Die Ordinate stellt den Logarithmus naturalis des Hazard Ratios dar. 65
- Abb. 17: Variable „Therapie vor 2002“ aufgespalten nach der Variable „AT III-Therapie“ 70
- Abb. 18: „AT III-Therapie“ in Abhängigkeit von der maximalen Zahl der versagenden Organe und der chirurgischen Fachrichtung 72
- Abb. 19: Marginale Verteilung der untransformierten Zielgröße „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ und Modellfit aus einem resultierenden Poisson-GAM 75
- Abb. 20: Graphische Darstellung der geglätteten Funktionen (Poisson-Modell).

- Die Ordinate stellt den Wert des Logarithmus naturalis des Schätzers dar. Der schattierte Bereich entspricht dem 95%-Konfidenzintervall. 81
- Abb. 21: Graphische Darstellung der geglätteten Funktionen (Quasi-Poisson-Modell). Die Ordinate stellt den Wert des Logarithmus naturalis des Schätzers dar. Der schattierte Bereich entspricht dem 95%-Konfidenzintervall. 84
- Abb. 22: Graphische Darstellung der geglätteten Funktionen (Negativ Binominal-Modell). Die Ordinate stellt den Wert des Logarithmus naturalis des Schätzers dar. Der schattierte Bereich entspricht dem 95%-Konfidenzintervall. 87
- Abb. 23: Graphische Darstellung des Quasi-Poisson-Modelles für die nach 2002 behandelten Patienten. Die Ordinate stellt den Wert des Logarithmus naturalis des Schätzers dar. Der schattierte Bereich entspricht dem 95%-Konfidenzintervall. 89
- Abb. 24: Konfidenzintervalle für den logarithmierten Wert des Schätzers hinsichtlich der Interaktion zwischen den Variablen „AT III-Therapie“ und „Anzahl der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation transfundierten Erythrozytenkonzentrate“. Die Rohkoeffizienten befinden sich auf einer Ln-Skala und unterliegen dort einer additiven Interpretation. Durch eine Transformation nach  $e^x$  ist die Interpretation multiplikativ (prozentualer Effekt = Schätzer). (ZIP = Zero-Inflated-Poisson, NB = Negativ Binominal) 96

## 8. Literaturverzeichnis

1. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006; 355:1699-713.
2. Matthay MA. Severe sepsis - a new treatment with both anticoagulant and anti-inflammatory properties. *N Engl J Med.* 2001;344:759-62.
3. Aird WC. Vascular bed specific hemostasis. Role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med.* 2001; 29: s28-34.
4. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med.* 2001; 29: s21-27.
5. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Nagakari K, Suda M, Yoshikawa S, Ida Y. Anti-thrombin ameliorates endotoxin-induced organ dysfunction more efficiently when combined with danaparoid sodium than with unfractionated heparin. *Intensive Care Med.* 2005; 31:1101-8.
6. 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.
7. Leitner JM, Firbas C, Mayr FB, Reiter RA, Steinlechner B, Jilma B. Recombinant human antithrombin inhibits thrombin formation and interleukin 6 release in human endotoxemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:23-34.
8. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 344:699-709.

9. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:238-47.
10. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286:1869-78.
11. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al: Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomised, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomised, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 663-72.
12. Jochum M. Influence of high-dose antithrombin concentrate therapy on the release of cellular proteinases, cytokines, and soluble adhesion molecules in acute inflammation. *Semin Hematol*. 1995; 32:19-32.
13. Okajima K, Uchiba M. The anti-inflammatory properties of antithrombin III: new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost*. 1998; 24:27-32.
14. Harada N, Okajima K, Uchiba M, Kushimoto S, Isobe H. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats by activation of cyclooxygenase-1. *Thromb Haemost*. 2004; 92:550-8.
15. Lindemann S, Gierer C, Darius H. Prostacyclin inhibits adhesion of polymorphonuclear leukocytes to human vascular endothelial cells due to adhesion molecule independent regulatory mechanisms. *Basic Res Cardiol*. 2003; 98:8-15.
16. Hagiwara S, Iwasaka H, Matsumoto S, Noguchi T. High dose antithrombin III inhibits HMGB1 and improves endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Intensive Care Med*. 2007; 361-7.

17. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest*. 1993;104:882-8.
18. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Muhlbauer D, Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock*. 1997; 8:328-34.
19. Minneci PC, Deans KJ, Cui X, Banks SM, Natanson C, Eichacker PQ. Antithrombotic therapies for sepsis: a need for more studies. *Crit Care Med*. 2006; 34:538-41.
20. Gonano C, Sitzwohl C, Meitner E, Weinstabl C, Kettner SC. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care*. 2006;10:R160.
21. 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.
22. 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; 194:535-41.
23. Rüttinger D, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch K-W, Hartl W.H. Red cell transfusion: an essential factor for patient prognosis in surgical critical illness? *Shock*. 2007; 28:165-171.
24. Müller M, Moubarak P, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch K-W, Hartl W.H. Independent determinants of early death in critically ill surgical patients. *Shock*. 2008 30: 11-16
25. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ

- failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Med.* 1992; 20:864-874.
26. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32:858-73.
  27. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13:818-29.
  28. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med.* 2000; 26:167-72.
  29. Lowenkron SE, Niederman MS. Definition and evaluation of the resolution of nosocomial pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1992; 7:271-81.
  30. Nathens AB, Rotstein OD. Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am.* 1994; 74:677-92.
  31. Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study. *Thromb Res.* 1985; 39:81-89.
  32. Billing A, Fröhlich D, Mialkowskyj O, Stokstad P, Schildberg FW. [Treatment of peritonitis with staged lavage; prognostic criteria and course of treatment] *Langenbecks Arch Chir.* 1992; 377:305-13.
  33. Van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, de Graf PW, Lamme B, Gerhards MF, Steller EP, van Till JW, de Borgie CJ, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA. Dutch Peritonitis Study Group. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomised trial. *JAMA.* 2007; 298:865-72.

34. 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.
35. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D, Heddle N, Germain M, Goldman M, Toye B, Schweitzer I, vanWalraven C, Devine D, Sher GD; Leukoreduction Study Investigators. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA*. 2003; 289:1941.
36. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359-67.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidi-

- asis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 347:2020-9.
41. 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.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Leisch F. FlexMix: a general framework for finite mixture models and latent class regression. *J. Statist Software* 11 (8): 2004. URL (<http://www.jstatsoft.org/v11/i08/paper>)
  45. <http://www.stat.uni-muenchen.de/~bayesx/bayesxdownload.html> (last access 10/07)
  46. Brezger, A, Kneib, T, Lang, S BayesX: Analysing Bayesian structured additive regression models. 14(11); 2005 URL (<http://www.jstatsoft.org/v14/i11/paper>)
  47. Wood SN. Stable and efficient multiple smoothing parameter estimation for generalized additive models. *J Am Stst Assoc* 2004; 99: 673-86.
  48. Wood SN. Modelling and smoothing parameter estimation with multiple quadratic penalties. *J R Statist Soc* 2000; B 62 Part 2: 413-28.

49. Wood SN. Generalized additive models. Chapman&Hall, Boca Raton 2006, pp145-220.
50. Kneib, T, Fahrmeir, L. A mixed model approach for geospatial hazard regression. *Scand J Stat* 2007; 34: 207-28.
51. Greene W. Functional form and heterogeneity in models for count data. *Foundations and Trends® in Econometrics* 1: 113-218, 2007.
52. Sylvestre MP, Huszti E, Hanley JA. Do OSCAR winners live longer than less successful peers? A reanalysis of the evidence. *Ann Intern Med.* 2006; 145:361-3.
53. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006; 34:589-97.
54. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007; 33:606-18.
55. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29:1303-10.
56. Pulletz S, Lehmann C, Volk T, Schmutzler M, Ziemer S, Kox WJ, Scherer RU. Influence of heparin and hirudin on endothelial binding of antithrombin in experimental thrombinemia. *Crit Care Med.* 2000; 28:2881-6.

57. Horie S, Ishii H, Kazama M: Heparin-like glycosaminoglycan is a receptor for antithrombin III-dependent but not for thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells. *Thromb Res.* 1990; 59:895-904.
58. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood.* 1996; 88:881-6.
59. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992; 101:816-23.
60. Sakr Y, Reinhart K, Hagel S, Kientopf M, Brunkhorst F. Antithrombin levels, morbidity, and mortality in a surgical intensive care unit. *Anesth Analg.* 2007; 105:715-23.
61. Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2002; 30:271-5.
62. Minnema MC, Chang AC, Jansen PM, Lubbers YT, Pratt BM, Whittaker BG, Taylor FB, Hack CE, Friedman B. Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with *Escherichia coli*. *Blood.* 2000; 95:1117-23.
63. Iba T, Kidokoro A. High dose antithrombin therapy for sepsis: mechanism of action. *Shock.* 2002; 18:389-94.
64. Taylor FB Jr, Emerson TE Jr, Jordan R, Chang AK, Blick KE. Antithrombin III prevents the lethal effects of *Escherichia coli* infusion in baboons. *Circ Shock.* 1988; 26:227-35.

65. Emerson TE, Fournel MA, Redens TB, Taylor FB. Efficacy of antithrombin III supplementation in animal models of fulminant *E. coli* endotoxemia or bacteremia. *Am J Med.* 1989; 87(suppl 3B):27s-33s.
66. Redens TB, Emerson TE. Antithrombin III treatment limits disseminated intravascular coagulation in endotoxemia. *Circ Shock.* 1989; 28:49-58.
67. Jordan RE, Kilpatrick J, Nelson RM. Heparin promotes the inactivation of antithrombin by elastase. *Science.* 1987; 237:775-7.
68. Edmunds T, Van Patten SM, Pollock J, Hanson E, Bernasconi R, Higgins E, et al. Transgenically produced human antithrombin: structural and functional comparison to human plasma-derived antithrombin. *Blood.* 1998; 91:4561-71.
69. Opal SM, Kessler CM, Roemisch J, Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med.* 2002; 30(5 Suppl):s325-31.
70. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Kaneider NC, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ, Romisch J, Schildberg FW, Menger MD. Adverse effect of heparin on antithrombin action during endotoxemia: microhemodynamic and cellular mechanisms. *Thromb Haemost.* 2002; 88:242-52.
71. Oelschläger C, Römisch J, Staubitz A, Stauss H, Leithäuser B, Tillmanns H, Hölschermann H. Antithrombin III inhibits nuclear factor kappaB activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood.* 2002; 99:4015-20.
72. Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, Strauss R, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost.* 2006; 95:850-6.
73. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe

- sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:90-7.
74. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2007; 334:1248-51.
  75. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 1996; 75:224-8.
  76. Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006; 17:521-6.
  77. Choi G, Vlaar AP, Schouten M, Van't Veer C, van der Poll T, Levi M, Schultz MJ. Natural anticoagulants limit lipopolysaccharide-induced pulmonary coagulation but not inflammation. *Eur Respir J.* 2007; 30:423-8.
  78. Di Micco B, Di Micco P, Lepretti M, Stiuso P, Donnarumma G, Iovene MR, Pappas R, Tufano MA. Hyperproduction of fibrin and inefficacy of antithrombin III and alpha2 macroglobulin in the presence of bacterial porins. *Int J Exp Pathol.* 2005; 86:241-5.
  79. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007; 334:779-87.
  80. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358:111-24.

81. Freeman BD, Zehnbaauer BA, Buchman TG. A meta-analysis of controlled trials of anticoagulant therapies in patients with sepsis. *Shock*. 2004; 21:5-9.
82. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept Investigators. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med*. 2006; 34:285-92.
83. Silliman CC, Moore EE, Johnson JL, Gonzalez RJ, Biffi WL. Transfusion of the injured patient: proceed with caution. *Shock*. 2004; 21:291-9.
84. Hensler T, Heinemann B, Sauerland S, Lefering R, Bouillon B, Andermahr J, Neugebauer EA. Immunologic alterations associated with high blood transfusion volume after multiple injury: effects on plasmatic cytokine and cytokine receptor concentrations. *Shock*. 2003; 20:497-502.
85. Zallen G, Moore EE, Ciesla DJ, Brown M, Biffi WL, Silliman CC. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA<sub>2</sub>. *Shock*. 2000; 13:29-33.
86. Aiboshi J, Moore EE, Ciesla DJ, Silliman CC. Blood transfusion and the two-insult model of post injury multiple organ failure. *Shock*. 2001; 15:302-6.
87. Prins HA, Houdijk AP, Nijveldt RJ, Teerlink T, Huygens P, Thijs LG, van Leeuwen PA. Arginase release from red blood cells: possible link in transfusion induced immune suppression? *Shock*. 2001; 16:113-5.

## **9. Danksagung**

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

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

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

## 10. Lebenslauf

Name: Susanne Zilker

Geboren: am 15.02.1979 in Freising

Familienstand: getrennt lebend

1985-1989: Grundschule Neustift Freising

1989-1998: Dom-Gymnasium Freising

1998-2005: Studium der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität München

2004-2005: Praktisches Jahr

Frauenklinik der LMU München (Gynäkologie und Geburtshilfe)

Krankenhaus München Schwabing (Innere Medizin)

Klinikum Landshut (Chirurgie)

2006-2008: Tätigkeit als Assistenzärztin in der Chirurgie im Klinikum Freising

März 2008: Tätigkeit als Assistenzärztin in der Inneren Medizin Klinik Wartenberg

Seit Sept. 2008: Tätigkeit als Assistenzärztin in der Chirurgie im Klinikum Freising