

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt
operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Auswirkungen eines Protokolls zur Analgosedierung
auf der Intensivstation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Nikolaus Rebohle

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. M. Schäfer
 2. Prof. Dr. med. T. Volk
 3. Prof. Dr. med. J. Weimann

Datum der Promotion: 23.06.2013

INHALTSVERZEICHNIS

<u>ABKÜRZUNGEN</u>	5
<u>1. EINLEITUNG</u>	6
1.1 ENTWICKLUNG DER PROTOKOLLGESTEUERTEN ANALGOSEDIERUNG	7
1.2 MESSINSTRUMENTE ZUM MONITORING DER ANALGOSEDIERUNG	13
1.3 HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG	14
<u>2. PATIENTEN UND METHODIK</u>	16
2.1 PATIENTEN	16
2.2 METHODIK	17
2.2.1 DATENERHEBUNG	19
2.2.1.1 ERHEBUNGSBOGEN 1	19
2.2.1.2 ERHEBUNGSBOGEN 2	20
2.2.1.3 ERHEBUNGSBOGEN 3	22
2.2.2 PROTOKOLL ZUR ANALGOSEDIERUNG	23
2.2.2.1 ANALGESIE	24
2.2.2.1.1 MONITORING DER ANALGESIE	24
2.2.2.1.2 ANALGESIE-ALGORITHMEN	26
2.2.2.2 SEDIERUNG	29
2.2.2.2.1 MONITORING DER SEDIERUNG	29
2.2.2.2.2 SEDIERUNGS-ALGORITHMUS	32
2.2.2.3 DELIR-ALGORITHMUS	34
2.2.2.4 MUSKELRELAXANTIEN	36
2.2.3 SCHULUNG DES PERSONALS	36
2.2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
<u>3. ERGEBNISSE</u>	39
3.1 PATIENTEN	39
3.2 DEMOGRAPHISCHE DATEN	39
3.3 PRIMÄRE OUTCOME-VARIABLEN	40
3.3.1 BEATMUNGSDAUER	40
3.3.1.1 GESAMTBEATMUNGSDAUER	40
3.3.1.2 KONTROLLIERTE BEATMUNG	42
3.3.1.3 ASSISTIERTE BEATMUNG	43
3.3.1.4 MASKEN-CPAP-BEATMUNG	45
3.3.2 AUFENTHALTSDAUER AUF DER INTENSIVSTATION	47
3.3.3 VERBRAUCH VON ANALGOSEDATIVA	49

3.3.3.1	VERBRAUCH VON ANALGOSEDATIVA OHNE BESCHRÄNKUNG AUF DIE ÜBERLEBENDEN PATIENTEN	49
3.3.3.2	VERBRAUCH VON ANALGOSEDATIVA MIT BESCHRÄNKUNG AUF DIE ÜBERLEBENDEN PATIENTEN	51
3.4	SEDIERUNGSTIEFE UND ANZAHL DER RSS-WERT-BESTIMMUNGEN	52
3.5	KOMPLIKATIONEN	54
3.5.1	AKZIDENTELLE EXTUBATION	54
3.5.2	EITRIGE TRACHEOBRONCHITIS (ETB)	54
3.5.3	SEKUNDÄR ERWORBENE PNEUMONIE	55
3.5.4	SEKUNDÄR ERWORBENE SEPSIS	56
3.6	MORTALITÄT	56
<u>4.</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>58</u>
4.1	BEATMUNGSDAUER	60
4.2	AUFENTHALTSDAUER AUF DER INTENSIVSTATION	66
4.3	VERBRAUCH VON ANALGOSEDATIVA	69
4.4	KOMPLIKATIONEN	71
4.5	MORTALITÄT	71
4.6	ANWENDER-COMPLIANCE	72
<u>5.</u>	<u>METHODENKRITIK</u>	<u>74</u>
<u>6.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>76</u>
<u>7.</u>	<u>ANHANG</u>	<u>78</u>
7.1	PROTOKOLL ZUR ANALGOSEDIERUNG	78
7.2	ERHEBUNGSBOGEN 1	83
7.3	ERHEBUNGSBOGEN 2	85
7.4	ERHEBUNGSBOGEN 3	88
<u>8.</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>92</u>

Abkürzungen

A		kum.	kumulativ
Abb.	Abbildung	M	
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation	MAAS	Motor Activity Assessment Scale
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	MS	Magensonde
B		N	
BIS	Bispektraler Index Score	NRS	Numerische Rating Skala
BMI	Body Mass Index	P	
BPS	Behavioral Pain Scale	PCIA	Patientenkontrollierte Intravenöse Analgesie
BPS-NI	Behavioral Pain Scale für nicht intubierte Patienten	p.o.	per os
bzw.	beziehungsweise	R	
C		RASS	Richmond Agitation-Sedation-Scale
ca.	circa	RSS	Ramsay-Sedation-Scale
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit	S	
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	SAT	Spontaneous Awakening Trial
D		SBT	Spontaneous Breathing Trial
DDS	Delirium-Detection-Score	SD	Standardabweichung
DS	Duodenalsonde	SHT	Schädel-Hirn-Trauma
E		SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
ETB	Eitrige Tracheobronchitis	sog.	so genannte
G		T	
GCS	Glasgow Coma Scale	TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
ggf.	gegebenenfalls	V	
I		vgl.	vergleiche
insbes.	insbesondere	Z	
IOP	Interdisziplinäre Operative Intensivstation	z.B.	zum Beispiel
i.v.	intravenös	ZNS	Zentrales Nervensystem
K			
KG	Körpergewicht		

1. Einleitung

Eine Befragung von Ärzten auf 647 Intensivstationen in 16 europäischen Ländern ergab, dass die Mehrzahl der beatmeten Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, Medikamente zur Analgesie und Sedierung erhalten [1]. Die Analgosedierung stellt einen wesentlichen Bestandteil der intensivmedizinischen Therapie dar [2]. Die Befragung zeigte jedoch, dass sich die Durchführung der Analgosedierung auf verschiedenen Intensivstationen erheblich unterscheidet. Allgemeines Ziel der Analgosedierung auf der Intensivstation ist nach der S3-Leitlinie zu Analgesie, Sedierung und Delir-Management in der Intensivmedizin, den kritisch kranken Patienten von Schmerzen zu befreien, ihn vor den multiplen Stressoren auf einer Intensivstation zu schützen sowie die maschinelle Beatmung zu erleichtern [3]. Angestrebt wird ein wacher, kooperativer Patient, der die intensivmedizinischen Maßnahmen gut toleriert [3].

Eine prospektive klinische Studie von *Kollef* und Kollegen aus dem Jahr 1998 sowie eine randomisierte kontrollierte klinische Studie von *Kress* und Kollegen aus dem Jahr 2000 zeigten, dass eine übermäßige Sedierungstiefe und eine prolongierte intravenöse Applikation von Analgosedativa die Dauer der Beatmung, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus verlängern [4, 5]. Mit zunehmender Beatmungsdauer sowie Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation steigt das Risiko für Infektionen [6]. In einer 1998 veröffentlichten Untersuchung auf 16 kanadischen Intensivstationen entwickelten 177 von 1.014 Patienten (= 17,5 %) eine ventilatorassoziierte Pneumonie. Dabei stieg das kumulative Risiko für eine Pneumonie mit zunehmender Beatmungsdauer [7]. Eine im Jahr 2006 veröffentlichte Untersuchung auf fünf amerikanischen Intensivstationen ergab, dass eine tiefe Sedierung und der Gebrauch von Muskelrelaxantien unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie sind. Die Pneumonierate stieg in dieser Untersuchung von 24 % an Tag 1 auf 48 % an Tag 3 [8]. Eine im Jahr 2008 veröffentlichte Untersuchung auf 71 italienischen Intensivstationen zeigte, dass von 9.493 Patienten 1.083 (= 11,4 %) im Laufe ihres Aufenthalts auf der Intensivstation eine Infektion erwarben. Davon erkrankten 511 Patienten (= 47,2 %) an einer Pneumonie [9]. Darüber hinaus zeigten die Veröffentlichungen von *Lütz* und Kollegen [10], *Morandi* und Kollegen [11] sowie *McGrane* und Kollegen [12], dass sowohl eine Unter- als auch eine Überdosierung von Analgosedativa das Risiko für ein Delir erhöhen.

Die Analgosedierung kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend gewandelt. Noch zu Beginn der 1980er Jahre wurde eine möglichst tiefe Sedierung angestrebt. So fand *Merriman* 1981 in einer Umfrage auf 34 britischen Intensivstationen heraus, dass die Mehrheit eine tiefe Sedierung des Patienten und seine vollständige Abschirmung von der Umgebung auf der Intensivstation anstrebte [13]. Es herrschte die Meinung vor, dass eine zu flache und nicht eine zu tiefe Sedierung das Patientenwohl beeinträchtigt. Gleichwohl gab es bereits damals erste Berichte über aufgetretene Desorientiertheit nach der Gabe von Lorazepam und Diazepam, insbesondere bei älteren Patienten [13]. In einer Umfrage von *Bion* und *Ledingham* aus dem Jahr 1987 zur Sedierungspraxis ebenfalls auf britischen Intensivstationen gab die Mehrheit der behandelnden Ärzte (69 %) als Sedierungsziel nicht mehr einen tief sedierten, sondern einen schlafenden, aber leicht erweckbaren Patienten an [14].

Im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Untersuchungen zur Analgosedierung kritisch kranker Patienten stand zunächst die Medikamentenwahl. Eine Reihe von Untersuchungen verglich die Eigenschaften verschiedener Sedativa miteinander [15, 16, 17]. Ziel war es, das Sedativum zu finden, das den Anforderungen an eine Sedierung kritisch kranker Patienten am besten gerecht wird. Es zeigte sich jedoch, dass es das eine, ideale Medikament zur Sedierung nicht gibt [2, 18]. Daher rückten zunehmend Konzepte zur Analgosedierung in den Fokus der wissenschaftlichen Auseinandersetzung, die sich nicht allein auf die Medikamentenwahl konzentrierten.

1.1 Entwicklung der protokollgesteuerten Analgosedierung

Mascia und Kollegen untersuchten im Jahr 1995, ob die Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung zu einer Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie zu einer Verringerung des Verbrauchs von Medikamenten zur Analgosedierung führt [19]. Das von ihnen entwickelte Protokoll bestand aus einem Analgesie- und einem Sedierungs-Algorithmus. Beide Algorithmen enthielten Empfehlungen zum Monitoring der Analgosedierung, zur Auswahl der zu verwendenden Medikamente und ihrer Dosierung. Im Vordergrund der Untersuchung standen Gesichtspunkte der Kosteneffizienz. Durch die Einführung der protokollgestützten Analgosedierung konnte die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation um 9,2 Tage

verkürzt und die durchschnittliche Beatmungsdauer von 317 auf 167 Stunden reduziert werden. Die durchschnittlichen Medikamentenkosten verringerten sich in allen untersuchten Medikamentengruppen [19].

Ely und Kollegen untersuchten im Jahr 1996 die Auswirkungen protokollbasierter Spontanatmungsversuche auf die Dauer der Beatmung [20]. Ihr Protokoll bestand darin, die Patienten in der Interventionsgruppe täglich auf ihre Fähigkeit zur Spontanatmung zu untersuchen. Patienten, die eine Spontanatmung zeigten, wurden einem zweistündigen Spontanatmungsversuch unterzogen. Der behandelnde Arzt wurde über das Ergebnis unterrichtet. Ihm blieb die Entscheidung über eine Extubation vorbehalten. Die Einführung protokollbasierter Spontanatmungsversuche führte zu einer Verkürzung der durchschnittlichen Beatmungsdauer um 1,5 Tage ($p = 0,003$). In der Tendenz verringerte sich auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus, ohne dass diese Verringerung statistische Signifikanz erreichte. Ferner konnten *Ely* und Kollegen eine statistisch signifikante Reduktion beatmungsassoziierter Komplikationen zeigen. So verringerte sich die Anzahl der Reintubationen um sechs Prozent ($p = 0,04$) und die Anzahl der Fälle, in denen eine Langzeitbeatmung (> 21 Tage) erforderlich war, um sieben Prozent ($p = 0,04$) [20].

Kollef und Kollegen verglichen im Jahr 1998 die Auswirkungen einer kontinuierlichen intravenösen Applikation von Analgosedativa gegenüber einer diskontinuierlichen bolusweisen Gabe oder keiner Gabe von Analgosedativa. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die kontinuierliche intravenöse Gabe von Medikamenten zur Analgosedierung mit einer Verlängerung der Beatmungsdauer, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Krankenhausverweildauer assoziiert war [4]. So betrug die durchschnittliche Beatmungsdauer bei Patienten mit kontinuierlicher intravenöser Analgosedierung 185 (± 190) Stunden, während die durchschnittliche Beatmungsdauer bei Patienten mit diskontinuierlicher oder keiner Analgosedierung 55,6 ($\pm 75,6$) Stunden betrug ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzte sich von 13,5 ($\pm 33,7$) Tagen bei Patienten mit kontinuierlicher intravenöser Analgosedierung auf 4,8 ($\pm 4,1$) Tage bei Patienten mit diskontinuierlicher oder keiner Analgosedierung ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus reduzierte sich von 21,0 ($\pm 25,1$) Tagen auf 12,8 ($\pm 14,1$) Tage ($p < 0,001$).

Brook und Kollegen verglichen im Jahr 1999 in einer randomisierten klinischen Studie die Auswirkungen der Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung auf die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauer [21]. Das von ihnen entwickelte Protokoll fasste die Bereiche Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung in einem einzigen Algorithmus zusammen. Der Algorithmus enthielt eine Zielvorgabe zur Sedierungstiefe sowie Empfehlungen zur Auswahl und Dosierung der für die Analgosedierung zu verwendenden Medikamente. Durch Einführung des Protokolls verkürzte sich die durchschnittliche Beatmungsdauer von 124,0 ($\pm 153,6$) Stunden in der Kontrollgruppe auf 89,1 ($\pm 133,6$) Stunden in der Interventionsgruppe ($p = 0,003$). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation reduzierte sich von 7,5 ($\pm 6,5$) Tagen in der Kontrollgruppe auf 5,7 ($\pm 5,9$) Tage in der Interventionsgruppe ($p = 0,013$). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus verkürzte sich von 19,9 ($\pm 24,2$) Tagen auf 14,0 ($\pm 17,3$) Tage ($p < 0,001$).

Kress und Kollegen untersuchten im Jahr 1999, ob eine tägliche Unterbrechung der Zufuhr von Analgosedativa die Beatmungsdauer sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus verkürzt [5]. Sie konnten durch Einführung eines täglichen Aufwachversuchs eine Verkürzung der Beatmungsdauer im Median von 7,3 auf 4,9 Tage zeigen ($p = 0,004$). Der Median der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation reduzierte sich von 9,9 auf 6,4 Tage ($p = 0,02$). Für die Krankenhausaufenthaltsdauer konnte keine statistisch signifikante Verkürzung gezeigt werden.

Im Jahr 2004 werteten *Schweickert* und Kollegen die in der Untersuchung von *Kress* erhobenen Daten retrospektiv unter dem Gesichtspunkt der Häufigkeit bestimmter Komplikationen aus [22]. Dabei stellten sie fest, dass sich Komplikationen wie ventilatorassoziierte Pneumonien, Barotraumata und Bakteriämien durch die Einführung eines täglichen Aufwachversuchs verringerten. Die Gesamtzahl der untersuchten Komplikationen war in der Interventionsgruppe mit täglichem Aufwachversuch statistisch signifikant niedriger ($p = 0,04$).

Egerod und Kollegen konnten in einer Untersuchung zu Entwicklungen der Sedierungspraxis auf dänischen Intensivstationen im Vergleich der Jahre 1997 und 2003 eine Entwicklung hin zu einer flacheren Sedierung ausmachen [23]. Ferner konnten sie eine statistisch signifikante Zunahme in der Nutzung von Scoring-Systemen zur Bestimmung

der Sedierungstiefe sowie einen zunehmenden Ersatz von Benzodiazepinen durch Propofol als Sedativum der Wahl zeigen. Noch keine signifikanten Veränderungen gab es laut *Egerod* in der Anwendung von Analgosedierungs- und Weaning-Protokollen.

Seit den Untersuchungen von *Mascia* im Jahr 1995 und *Brook* im Jahr 1999 hat eine Reihe weiterer Untersuchungen die Auswirkungen einer protokollgestützten Analgosedierung auf die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauer analysiert [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Elliott und Kollegen untersuchten in den Jahren 2002 bis 2004 die Auswirkungen der Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung auf einer australischen Intensivstation [26]. Dabei verwendeten sie einen Algorithmus, der sich im Wesentlichen an dem von *Brook* und Kollegen entworfenen Algorithmus orientierte. Sie passten ihre Vorgaben lediglich hinsichtlich der zu verwendenden Analgosedativa an die Gegebenheiten auf einer australischen Intensivstation an (Verwendung von Midazolam statt Lorazepam). Anders als *Brook* und Kollegen konnten sie keine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigen. Der Median der Beatmungsdauer verlängerte sich vielmehr von 4,8 Tagen in der Gruppe vor Einführung des Protokolls auf 5,6 Tage in der Gruppe nach Einführung des Protokolls ($p = 0,99$). Der Median der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation erhöhte sich statistisch signifikant von 7,1 Tagen in der Gruppe vor Einführung des Protokolls auf 8,2 Tage in der Gruppe nach Einführung des Protokolls ($p = 0,04$).

Bucknall und Kollegen untersuchten im Jahr 2008 die Auswirkungen der Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung ebenfalls auf einer australischen Intensivstation [27]. Auch ihr Algorithmus lehnte sich an den von *Brook* und Kollegen entworfenen an. Sie konnten weder eine Verkürzung der Beatmungsdauer noch der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder der Krankenhausverweildauer zeigen.

Robinson und Kollegen untersuchten im Jahr 2008 auf einer traumatologischen Intensivstation in den USA die Auswirkungen eines von ihnen entworfenen Protokolls zur Analgosedierung [28]. Das Protokoll enthielt Algorithmen zur Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung. In der Untersuchung wurden validierte Messinstrumente zur Erfassung von Schmerz, Sedierungstiefe und Delir verwendet. Untersucht wurden die Aus-

wirkungen auf die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Krankenhausverweildauer. Der Median der Beatmungsdauer verringerte sich von 3,2 Tagen auf 1,2 Tage ($p = 0,027$). Der Median der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sank von 5,9 Tagen auf 4,1 Tage, ohne dass die Verkürzung statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,21$). Der Median der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus verringerte sich von 18 Tagen auf 12 Tage ($p = 0,036$).

Abanador-Kamper und Kollegen führten im Jahr 2008 auf einer kardiologischen Intensivstation in Deutschland ein Protokoll zur Analgosedierung bei Patienten nach überlebtem plötzlichen Herztod ein. Das Protokoll orientierte sich an den S2-Leitlinien zur Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie an dem von *Brook* entwickelten Analgosedierungs-Algorithmus. *Abanador-Kamper* und Kollegen konnten für das gesamte Patientenkollektiv keine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigen. Für eine Subgruppe von Patienten mit APACHE II-Werten [30] zwischen 25 und 29 zeigte sich eine Verlängerung der durchschnittlichen Beatmungsdauer von 116,5 Stunden in der Prä-Interventionsgruppe auf 199,4 Stunden in der Post-Interventionsgruppe ($p = 0,008$). Für diese Subgruppe zeigte sich auch eine Verlängerung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Diese erhöhte sich von 7,8 Tagen in der Prä-Interventionsgruppe auf 14,7 Tage in der Post-Interventionsgruppe ($p < 0,001$).

Die zunehmende Verbreitung von Protokollen zur Analgosedierung spiegelte auch eine Untersuchung von *Martin* und Kollegen wider [31]. Diese beleuchteten die Veränderungen im Management der Analgosedierung auf deutschen Intensivstationen im Zeitraum von 2002 bis 2006. Neben einer Zunahme bei der Anwendung von Scoring-Systemen zur Bestimmung der Sedierungstiefe (8 % in 2002 vs. 51 % in 2006, $p < 0,001$) stellten sie insbesondere auch eine verstärkte Nutzung von Protokollen zur Analgosedierung fest (21 % in 2002 vs. 46 % in 2006, $p < 0,001$).

Die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Anwendung von Protokollen zur Analgosedierung waren Ausgangspunkt einer multizentrischen Studie von *Girard* und Kollegen [32]. Diese untersuchten in den Jahren 2003 bis 2006, ob eine Kombination von täglichen Aufwachversuchen und Spontanatmungsversuchen im Vergleich zu einer protokollge-

stützten Analgosedierung nur mit Spontanatmungsversuchen vorteilhafter ist. In einem 28-tägigen Beobachtungszeitraum konnten *Girard* und Kollegen durch die Kombination von täglichen Aufwach- und Spontanatmungsversuchen eine Verkürzung der durchschnittlichen Beatmungsdauer um 3,1 Tage zeigen ($p = 0,02$). Der Median der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sank von 12,9 Tagen in der Kontrollgruppe auf 9,1 Tage in der Interventionsgruppe ($p = 0,01$). Der Median der Krankenhausverweildauer verringerte sich von 19,2 Tagen auf 14,9 Tage ($p = 0,04$). Die Untersuchung bezog jedoch keine operativen Intensivpatienten ein. Insoweit regten die Autoren eine gesonderte Untersuchung an.

Skrobik und Kollegen untersuchten in den Jahren 2003 bis 2005 die Auswirkungen der Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung, welches Algorithmen zur Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung enthielt. Teil des Protokolls war die Verwendung validierter Scores zur Erfassung von Schmerz, Sedierungstiefe und Delir. Durch die Anwendung des Protokolls reduzierte sich die durchschnittliche Beatmungsdauer von 7,51 Tagen auf 5,93 Tage ($p = 0,01$). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verringerte sich von 6,32 Tagen auf 5,35 Tage ($p = 0,009$). Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus verkürzte sich von 55,0 Tagen auf 27,1 Tage ($p < 0,0001$). In der Untersuchung wurde auch der Verbrauch von Analgosedativa erfasst. Hierbei konnte eine statistisch signifikante Reduktion des durchschnittlichen Verbrauchs von Morphinäquivalenten und Lorazepamäquivalenten gezeigt werden. Der durchschnittliche Propofol-Verbrauch stieg in der Post-Interventionsgruppe an. Die Häufigkeit eines Delirs war in beiden Gruppen nahezu identisch, jedoch zeigte sich eine statistisch signifikant niedrigere Häufigkeit eines subsyndromalen Delirs.

Schweickert und Kollegen untersuchten in den Jahren 2005 bis 2007 in einer randomisierten klinischen Studie die Auswirkungen einer Kombination von täglichem Aufwachversuch und früher Mobilisation von beatmeten Patienten auf Intensivstationen im Vergleich zu einer Therapie, bestehend aus täglichem Aufwachversuch ohne Vorgaben zur Mobilisation [33]. Durch die Kombination aus täglichem Aufwachversuch und früher Mobilisation konnten statistisch signifikant mehr Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus selbständig Aktivitäten des täglichen Lebens verrichten (z.B. sich waschen, kleiden, essen und trinken; $p = 0,02$). Bei Patienten, die während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation ein Delir entwickelten, verkürzte sich die Dauer

des Delirs um zwei Tage ($p = 0,02$). Darüber hinaus reduzierte sich die Beatmungsdauer von 6,1 Tagen auf 3,4 Tage ($p = 0,02$).

1.2 Messinstrumente zum Monitoring der Analgosedierung

Die vorgenannten Untersuchungen haben gezeigt, dass Protokolle zur Analgosedierung insbesondere dann erfolgreich waren, wenn sie reliable und validierte Messinstrumente zur Bestimmung von Analgesie, Sedierungstiefe und Delir verwendeten. Das Monitoring von Analgesie, Sedierung und Delir ist heute eine Grundlage jeder intensivmedizinischen Behandlung [10, 11, 12, 34, 35]. Zur Bestimmung der Sedierungstiefe setzte sich zunächst die Ramsay-Sedation-Scale (RSS) durch (vgl. 2.2.2.2.1). Die Ramsay-Sedation-Scale beschreibt sechs verschiedene Stadien der Sedierung (RSS 1 – 6) [36]. Die Stadien 1 – 3 beziehen sich auf einen wachen, die Stadien 4 – 6 auf einen schlafenden Patienten. Seit ihrer ersten Beschreibung im Jahr 1974 hat sie verschiedene Modifikationen erfahren [37]. Obwohl sie über Jahre das am weitesten verbreitete Messinstrument war, sind die Validität und Reliabilität dieses Scores nicht hinreichend erwiesen [38]. Zudem kann die Ramsay-Sedation-Scale nicht zwischen unterschiedlichen Agitationszuständen differenzieren [38].

Mit der zunehmenden Fokussierung auf eine patientenadaptierte Sedierung, die Gegenstand sämtlicher Protokolle zur Analgosedierung ist, wurde einer möglichst präzisen und verlässlichen Bestimmung der Sedierungstiefe verstärkt Bedeutung beigemessen [10, 12, 35]. Heute werden daher anstelle der Ramsay-Sedation-Scale reliable und validierte Messinstrumente wie die Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS) verwendet. Die Richmond Agitation-Sedation-Scale ist eine 10-Punkte-Skala, mit der in drei Schritten die Sedierungstiefe des Patienten durch klinische Beobachtung bestimmt wird [39]. Im Unterschied zur Ramsay-Sedation-Scale kann mit Hilfe der Richmond Agitation-Sedation-Scale zwischen unterschiedlichen Agitationsstadien differenziert werden [39].

Analog zur Entwicklung reliabler und validierter Skalen zur Bestimmung der Sedierungstiefe wurden auch reliable und validierte Skalen zur Bestimmung der Schmerzintensität und zur Erfassung eines Delirs entwickelt. Bei Patienten, mit denen eine Kommunikation möglich ist, hat sich als Instrument zur Selbsteinschätzung der Schmerzintensität die Numerische Rating Skala (NRS) durchgesetzt (vgl. 2.2.2.1.1). Es handelt

sich um eine validierte Schmerzskala mit Werten zwischen 0 und 10, wobei 0 Schmerzfreiheit und 10 den stärksten vorstellbaren Schmerz beschreibt [40, 41, 42]. Bei Patienten, die zu einer Selbsteinschätzung nicht in der Lage sind, wird eine Fremdbeurteilung der Schmerzintensität mittels der Behavioral Pain Scale (BPS) bzw. der Behavioral Pain Scale für nicht intubierte Patienten (BPS-NI) vorgenommen (vgl. 2.2.2.1.1). Mit der BPS wird die Intensität des Schmerzempfindens anhand des Gesichtsausdrucks des Patienten, der Haltung der oberen Extremitäten und der Compliance mit dem Beatmungsgerät ermittelt. Für jeden dieser drei Bereiche werden vier Stufen der Veränderung vorgegeben, welche eine graduierte Zunahme der Schmerzintensität beschreiben [43, 44]. Zur Erfassung eines Delirs gibt es heute verschiedene reliable und validierte Delir-Scores (z.B. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), Delirium-Detection-Score (DDS)) [10, 11].

Heute hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass nicht eine protokollgestützte Analgosedierung oder ein täglicher Aufwach- oder Spontanatmungsversuch jeweils für sich genommen den entscheidenden Outcome-Vorteil für den Patienten bewirken, sondern vielmehr eine Kombination aus sämtlichen dieser Ansätze. So gilt nach heutigem Stand ein Gesamtkonzept, das neben einer protokollgestützten Analgosedierung auch Aufwachversuche (Spontaneous Awakening Trial, SAT), Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trial, SBT), die Koordination von SAT und SBT (Coordination), die Nutzung von validierten Delir-Messinstrumenten sowie die frühe Mobilisation (Early Mobilisation) umfasst („ABCDE-Bundle“), als der vielversprechendste Ansatz, um die unerwünschten Folgen der Analgosedierung kritisch kranker Patienten zu minimieren [10, 11, 12, 45].

1.3 Herleitung der Aufgabenstellung

Mit zunehmender Beatmungsdauer sowie Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation steigt das Risiko für Infektionen [6, 7, 8, 9]. Darüber hinaus erhöht sowohl eine Unter- als auch eine Überdosierung von Analgosedativa das Risiko für ein Delir [10, 11, 12]. Seit Mitte der 1990er Jahre wurden verschiedene Konzepte entwickelt, welche die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzen sollten. Die Suche nach dem Konzept, das am besten geeignet ist, die unerwünschten Folgen der Analgosedierung zu minimieren, dauert bis heute an. Zu Beginn der vorliegenden Un-

tersuchung stand insbesondere die protokollgesteuerte Analgosedierung im Fokus der wissenschaftlichen Auseinandersetzung. Die Untersuchungen von *Mascia* [19] und *Brook* [21] hatten gezeigt, dass die Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauer statistisch signifikant verkürzen kann. Die Untersuchung von *Mascia* zeigte darüber hinaus eine statistisch signifikante Reduktion des Verbrauchs von Analgosedativa und Muskelrelaxantien.

Vor Beginn dieser Untersuchung wurde die Analgosedierung auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin nach Erfahrungswerten gesteuert. Die empirische Vorgehensweise bezog sich dabei sowohl auf die Auswahl als auch auf die Dosierung der zur Analgosedierung verwendeten Medikamente. Es gab keine Algorithmen zur Steuerung der Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung. Zur Bestimmung der Sedierungstiefe wurde eine modifizierte Ramsay-Sedation-Scale (RSS, vgl. 2.2.2.2.1) benutzt. Es wurde jedoch kein Zielwert für die Sedierungstiefe vorgegeben. Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob die Einführung eines für die Intensivstation entwickelten Protokolls zur Analgosedierung, das Algorithmen zur Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung enthält und patientenadaptierte Zielwerte für die Analgesie und Sedierungstiefe vorgibt, die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzen sowie den Verbrauch von Medikamenten zur Analgosedierung reduzieren kann.

2. Patienten und Methodik

Die Untersuchung wurde mit Einverständnis der Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin durchgeführt. Die Fallzahlabeschätzung orientierte sich an den Studien von *Brook* und Kollegen [21] sowie *MacLaren* und Kollegen [46]. *Brook* und Kollegen untersuchten im Jahr 1999 in den USA die Auswirkungen der Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung auf die Beatmungsdauer (primäre Outcome-Variable) sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauer (sekundäre Outcome-Variablen). Das Patientenkollektiv in der Untersuchung von *Brook* war in Hinblick auf das durchschnittliche Lebensalter, den durchschnittlichen APACHE II-Wert [30] und die Geschlechtsverteilung vergleichbar mit dem Patientenkollektiv der Intensivstation, auf der die vorliegende Untersuchung durchgeführt wurde. Nach der Fallzahlabeschätzung von *Brook* und Kollegen war eine Gruppengröße von 143 Patienten je Gruppe erforderlich, um mit einer 80-prozentigen Wahrscheinlichkeit eine Verringerung der Beatmungsdauer um 1,5 Tage festzustellen. *MacLaren* und Kollegen untersuchten im Jahr 2000 ebenfalls in den USA die Unterschiede einer empirischen gegenüber einer protokollgestützten Analgosedierung hinsichtlich der Beatmungsdauer, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Dosierung von Analgosedativa. Das Patientenkollektiv war auch hier mit dem der Intensivstation vergleichbar, auf der die vorliegende Untersuchung durchgeführt wurde. Für eine Teststärke von $\epsilon = 0,8$ (Wahrscheinlichkeit von 80 %) bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ berechneten *MacLaren* und Kollegen eine Gruppengröße von 140 Patienten je Gruppe. Ausgehend von diesen Fallzahlabeschätzungen wurde die Gruppengröße in der vorliegenden Untersuchung auf 150 Patienten je Gruppe festgelegt. Damit lag die hier gewählte Gruppengröße deutlich oberhalb einiger anderer Untersuchungen (z.B. 72/84 bei *Mascia* und Kollegen [19] und 60/68 bei *Kress* und Kollegen [5]).

2.1 Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Untersuchung folgende Kriterien erfüllten:

- Vollendung des 18. Lebensjahrs,

- Behandlung für mindestens 24 Stunden intubiert und beatmet auf der interdisziplinären operativen Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin,
- Applikation von Medikamenten zur Analgosedierung,
- keine Schwangerschaft.

Vor Aufnahme in die Untersuchung wurde die schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. des gesetzlichen Vertreters zu der mit der Untersuchung verbundenen Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Daten eingeholt. Sofern bei einem nicht einwilligungsfähigen Patienten zum Zeitpunkt der Entscheidung über die Aufnahme in die Erhebung weder ein gesetzlicher Betreuer bestellt noch ein naher Angehöriger zeitgerecht erreichbar war, wurde der mutmaßliche Wille des Patienten unter Hinzuziehung eines Konsilarztes ermittelt.

2.2 Methodik

Die Untersuchung wurde als prospektive Observationsstudie im Prä-Interventions-/Post-Interventionsdesign angelegt. Die Intervention bestand in der Einführung eines algorithmusbasierten Analgosedierungsprotokolls. Dieses wurde vor Beginn der Datenerhebung eigens für diese Untersuchung entworfen. Das Protokoll enthielt getrennte Algorithmen zur Durchführung der Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung. Der Sicherstellung einer suffizienten Analgesie wurde in dem Protokoll Vorrang eingeräumt. Dies äußerte sich in der Voranstellung des Analgesie-Algorithmus vor den Sedierungs- und Delir-Algorithmus. Darüber hinaus bestand der erste Schritt des Sedierungs-Algorithmus in der Kontrolle einer suffizienten Analgesie. In dieser klaren Trennung zwischen Analgesie-, Sedierungs- und Delir-Algorithmus unter Voranstellung des Analgesie-Algorithmus unterscheidet sich das Analgosedierungsprotokoll der vorliegenden Untersuchung von den Protokollen in den Untersuchungen von *Mascia* und Kollegen [19], *Brook* und Kollegen [21] sowie *MacLaren* und Kollegen [46]. Die Trennung ermöglichte es dem Anwender, gezielter und differenzierter auf die individuelle Situation des Patienten einzugehen. Dadurch sollte sich auch die Anwender-Compliance erhöhen.

Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase (Januar 2002 bis August 2002) wurde die damalige Praxis der Analgosedierung auf der Intensivstation

prospektiv dokumentiert. Hierfür wurden die Daten von 151 Patienten erhoben (Gruppe vor Protokoll). Die Datenerhebung wird im Einzelnen nachfolgend unter 2.2.1 beschrieben. Nach der damaligen Praxis wurde die Analgosedierung auf der Intensivstation nach Erfahrungswerten gesteuert. Diese empirische Vorgehensweise bezog sich sowohl auf die Auswahl als auch auf die Dosierung der zur Analgosedierung verwendeten Medikamente. Algorithmen zur Steuerung der Analgesie, Sedierung oder Delir-Behandlung kamen nicht zur Anwendung. Zur Bestimmung der Sedierungstiefe wurde bereits eine modifizierte Ramsay-Sedation-Scale (RSS, vgl. 2.2.2.2.1) verwendet, jedoch ohne Vorgabe eines Zielwerts für die Sedierungstiefe. Der Bispektrale Index Score (BIS, vgl. 2.2.2.2.1) wurde nicht regelhaft verwendet.

Dem sequentiellen Ablauf der Studie entsprechend, folgte auf die erste Phase der Datenerhebung (Januar 2002 bis August 2002) eine dreimonatige Schulung des ärztlichen Personals und des Pflegepersonals der Intensivstation auf das Studienprotokoll (August 2002 bis November 2002, vgl. 2.2.3).

In der zweiten Phase der Datenerhebung (November 2002 bis August 2003) wurde die Analgosedierung anhand des Studienprotokolls durchgeführt. In dieser Phase wurden die Daten von 153 Patienten prospektiv erhoben (Gruppe nach Protokoll).

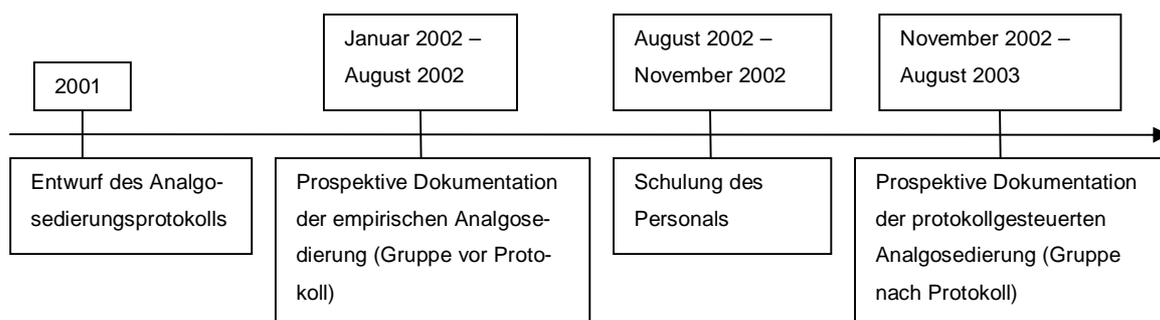


Abbildung 1: Darstellung des sequentiellen Studienverlaufs

Die Daten beider Gruppen wurden hinsichtlich der Beatmungsdauer, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, des Verbrauchs von Medikamenten zur Analgosedierung und des Auftretens von Komplikationen miteinander verglichen.

2.2.1 Datenerhebung

Für die Datenerhebung wurden spezielle Erhebungsbögen entwickelt. Die Erhebungsbögen bestanden aus drei Teilen: Aufnahme in die Studie (Erhebungsbogen 1), täglicher Verlauf (Erhebungsbogen 2) und Entlassung aus der Studie (Erhebungsbogen 3).

2.2.1.1 Erhebungsbogen 1

Der Erhebungsbogen 1 (vgl. Anhang 7.2) wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten in die Untersuchung ausgefüllt. Dem Patienten wurden eine Erhebungs- und eine laufende Nummer zugeteilt. Für den Fall einer Wiederaufnahme erhielt der Patient eine neue Erhebungsnummer, während die laufende Nummer gleich blieb. Erfasst wurden die demographischen Daten des Patienten (Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Alter), das Datum der Krankenhausaufnahme und der Aufnahme auf die Intensivstation sowie die zuweisende Fachrichtung. Ferner wurde die Vormedikation des Patienten dokumentiert. Es wurde erhoben, ob die Aufnahme geplant oder als Notfall erfolgte und ob es sich um eine Übernahme von einer anderen Intensivstation oder um eine Wiederaufnahme handelte. In Fällen einer Übernahme von einer anderen Intensivstation oder einer Wiederaufnahme wurden die Anzahl der Intensivstationsaufenthalte während des aktuellen Krankenhausaufenthalts und die jeweilige Liegedauer auf der Intensivstation in Tagen erfasst. Erhoben wurde zudem, ob der Patient bei der aktuellen Aufnahme auf die Intensivstation intubiert und beatmet war. Bei intubierten Patienten wurde zwischen Tubus und Trachealkanüle unterschieden. Bei beatmeten Patienten wurde die Sedierungstiefe mittels Ramsay-Sedation-Scale (RSS, vgl. 2.2.2.2.1) bestimmt. Bei nicht analgosedierten Patienten wurde der Glasgow Coma Scale-Wert (GCS-Wert) bestimmt. Mit der Glasgow Coma Scale (GCS) wird die Bewusstseinslage eines Patienten beurteilt. Die GCS unterteilt sich in drei Kategorien, die mit Punkten bewertet werden: Augenöffnen, verbale Antwort und motorische Reaktion. Dabei fließt jeweils das beste Ergebnis in die Bewertung ein. Die maximale Punktzahl beträgt 15, die minimale Punktzahl drei [47]. Dokumentiert wurde darüber hinaus der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) Score. Der APACHE II Score dient der Prognose der Überlebenschancen von Intensivpatienten. Er setzt sich zusammen aus drei Teilscores: dem Acute Physiology Score, den Age Points und den Chronic Health Points [30]. Die Werte dieser Teilscores werden über 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation ermittelt. Die jeweils schlechtesten Werte werden zur Bestimmung

des APACHE II-Werts herangezogen [30]. Ferner wurde der Therapeutic Intervention Scoring System (TISS)-Wert bei Aufnahme auf die Intensivstation erhoben. Der TISS-Wert wird über 24 Stunden bestimmt und setzt sich aus verschiedenen Einzelpunkten zusammen, die der Abschätzung des Pflegeaufwands für Intensivpatienten dienen [48].

2.2.1.2 Erhebungsbogen 2

Der Erhebungsbogen 2 (Verlaufsbogen, vgl. Anhang 7.3) wurde für jeden Patienten, für jeden Tag des Aufenthalts auf der Intensivstation ausgefüllt. Erfasst wurden die Erhebungsnummer des Patienten, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Tagen und Stunden, die Art der Intubation (oral, nasal oder Tracheostoma), der Beatmungsmodus (kontrolliert, assistiert oder Masken-CPAP) und die Dauer der Beatmung in Stunden im jeweiligen Beatmungsmodus sowie im Fall einer Masken-CPAP-Beatmung die Anzahl der Anwendungen.

Des Weiteren wurde der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score erhoben. Der SOFA Score dient der quantitativen Beurteilung verschiedener Organdysfunktionen. Erfasst werden sechs Organsysteme: Zentrales Nervensystem, Herz-Kreislaufsystem, Lungenfunktion, Leberfunktion, Nierenfunktion und Gerinnungssystem. Entsprechend dem Schweregrad der jeweiligen Dysfunktion wird für jedes Organsystem ein Punktwert zwischen 1 und 4 vergeben [49]. Die tägliche Erhebung des SOFA Scores dient der strukturierten Erfassung des Organstatus über den intensivstationären Aufenthalt.

Erfasst wurde darüber hinaus, ob der Patient Stuhlgang hatte und ob dafür eine Darmstimulation notwendig war.

Die Sedierungstiefe wurde anhand der Ramsay-Sedation-Scale (RSS, vgl. 2.2.2.2.1) bestimmt. Die Ramsay-Sedation-Scale war zum Zeitpunkt der Untersuchung die auf der Intensivstation etablierte Methode zur Bestimmung der Sedierungstiefe. In der Gruppe vor Einführung des Protokolls wurde nicht vorgegeben, wie oft die Sedierungstiefe pro Schicht zu bestimmen ist. In der Gruppe nach Einführung des Protokolls war durch das Studienprotokoll mindestens eine Bestimmung pro Schicht vorgesehen. Parallel hierzu wurde die Tiefe der Sedierung in der Gruppe nach Einführung des Protokolls kontinuier-

lich mittels des Bispektralen Index Scores (BIS, vgl. 2.2.2.2.1) der Firma Aspect Medical Systems gemessen.

Es wurde dokumentiert, welche Medikamente zur Analgosedierung der Patient in welcher Menge erhielt. Dabei wurde der Verbrauch rückblickend für die jeweils letzten 24 Stunden erfasst. In die Datenerhebung wurden folgende Medikamente einbezogen:

Analgetika:

- Opiode, insbesondere Fentanyl, Remifentanyl, Morphin, Piritramid, Pethidin und Tramadol
- Nicht-Opiode, insbesondere S-Ketamin, Diclofenac, Metamizol und Paracetamol
- Lokalanästhetika, insbesondere Lidocain

Sedativa:

- Benzodiazepine, insbesondere Oxazepam, Midazolam, Lorazepam, Diazepam, Flunitrazepam und Dikaliumchlorazepat
- Sonstige Hypnotika, insbesondere Propofol, Etomidat, Methohexital, Thiopental und Hydroxy-Buttersäure

Zusatzmedikation:

- Clonidin
- Trizyklische Antidepressiva
- Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
- Neuroleptika, insbesondere Haloperidol, Promethazin, Promazin und Clomethiazol
- Antiepileptika

Sofern Muskelrelaxantien verabreicht wurden, wurden auch diese erfasst.

Für den Fall, dass Patienten mit einem Periduralkatheter versorgt wurden, wurde dokumentiert, ob die Anlage präoperativ oder auf der Intensivstation erfolgte. Für die Periduralanästhesie wurden folgende Medikamente erfasst: Bupivacain, Ropivacain, Morphin, Fentanyl und Clonidin.

Bei sämtlichen Medikamentenapplikationen wurde unterschieden zwischen einer intermittierenden Bolusgabe, einer dauerhaften Gabe mittels Perfusor und einer fest angesetzten Gabe nach Schema.

2.2.1.3 Erhebungsbogen 3

Der Erhebungsbogen 3 (vgl. Anhang 7.4) wurde zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. Verlegung des Patienten von der Intensivstation ausgefüllt.

Es wurden die Haupt- und Nebendiagnosen abschließend dokumentiert. Für eine leichtere statistische Auswertung wurden die häufigsten Diagnosen kategorisiert. Lag die entsprechende Diagnose vor, wurde dies durch Ankreuzen vermerkt. Diagnosen, die nicht den vorgegebenen Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden in Freitextfeldern erfasst. Da auch mehrere Hauptdiagnosen möglich waren, wurde für die Auswertung nachträglich eine führende Hauptdiagnose bestimmt.

Dokumentiert wurde ferner die Medikation bei Verlegung. Dabei wurden die gleichen Medikamentengruppen erfasst wie in Erhebungsbogen 2. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Tage mit Stuhlgang und Darmstimulation dokumentiert.

Im Fall des Todes eines Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation wurde – sofern möglich – die Todesursache bestimmt bzw. das Organsystem, dessen Versagen primär todesursächlich war.

Bei der Entlassung von der Intensivstation wurde festgehalten, ob der Patient auf die Medizinische Intensivstation, die Chirurgische Wachstation, eine periphere Normalstation oder in eine externe Klinik verlegt wurde. Hinsichtlich des Zeitpunkts der Verlegung wurde differenziert zwischen der theoretischen Verlegbarkeit und der tatsächlichen Verlegung des Patienten. Die theoretische Verlegbarkeit wurde angenommen, wenn der Patient folgende Kriterien erfüllte:

- keine Katecholamintherapie,
- keine Atemunterstützung,
- maximale Sauerstoffinsufflation von vier Litern pro Minute,
- kein oder seltenes endotracheales Absaugen,

- keine ausgeprägten Volumenumsätze.

Fielen der Zeitpunkt der theoretischen Verlegbarkeit und der Zeitpunkt der tatsächlichen Verlegung auseinander, wurden die Ursachen hierfür dokumentiert (organisatorische Gründe seitens der interdisziplinären operativen Intensivstation, organisatorische Gründe seitens der aufnehmenden Station, Organisation des Transports bei Verlegung in eine externe Klinik, sonstige Gründe).

Die Funktion von Herz, Lunge, Leber, Niere, Darm, Zentralem Nervensystem (ZNS) und Motorik wurde auf einer Skala von 0 bis 3 bestimmt (0 = restitutio ad integrum, 1 = leichte Einschränkung (passager), 2 = leichte Einschränkung (bleibend), 3 = schwere Einschränkung).

Es wurde vermerkt, ob während des Aufenthalts auf der Intensivstation eine oder mehrere der folgenden Komplikationen aufgetreten sind: akzidentelle Extubation, eitrige Tracheobronchitis, sekundäre Pneumonie, sekundäre Sepsis oder Delir. Bei der statistischen Auswertung wurde die Komplikation Delir aufgrund einer initial nicht hinreichend präzisen Definition nicht weiter berücksichtigt.

Das Krankenhausentlassungsdatum wurde dokumentiert. Die Dauer der kontrollierten und der assistierten Beatmung während des Aufenthalts auf der Intensivstation wurden abschließend berechnet. Als zusätzliche Information wurden die Art und die Anzahl der Operationen während des Aufenthalts auf der Intensivstation erfasst.

2.2.2 Protokoll zur Analgosedierung

Es wurde ein Protokoll zur Analgosedierung entwickelt, das aus vier Säulen bestand: dem Monitoring der Analgesie und einem Analgesie-Algorithmus, dem Monitoring der Sedierung und einem Sedierungs-Algorithmus, dem Ziel der Vermeidung von Muskelrelaxierung sowie einem Algorithmus zur Delir-Therapie.

2.2.2.1 Analgesie

2.2.2.1.1 Monitoring der Analgesie

Ausgangspunkt des Protokolls zur Analgosedierung war die Bestimmung des Ist-Status in Bezug auf das Schmerzempfinden des Patienten. Hierzu wurden zwei verschiedene Scores angewandt, die Numerische Rating Skala (NRS) und die Behavioral Pain Scale (BPS). Der NRS- bzw. BPS-Wert sollte in Ruhe und in Mobilisation ermittelt werden. Gefordert war eine Dokumentation mindestens einmal pro Schicht, d.h. mindestens einmal alle acht Stunden.

Numerische Rating Skala (NRS)

Bei kontaktierbaren und adäquat reagierenden Patienten wurde die Schmerzintensität mittels einer Numerischen Rating Skala (NRS) ermittelt. Die NRS ist eine gängige Methode zur Ermittlung der subjektiven Schmerzintensität eines Patienten [40]. Es handelt sich um eine validierte Schmerzskala mit Werten zwischen 0 und 10 [41, 42]. Der untere Endpunkt, NRS-Wert = 0, steht für Schmerzfreiheit. Der obere Endpunkt, NRS-Wert = 10, steht für die stärksten vorstellbaren Schmerzen. Der NRS-Wert sollte sowohl in Ruhe als auch in Mobilisation ermittelt werden. Hierzu wurde folgende standardisierte Frage gestellt:

„Bitte teilen Sie uns zunächst mit, wie stark Ihr Schmerz in Ruhe ohne jegliche Bewegung auf einer Skala von 0 bis 10 ist. 0 bedeutet, Sie haben derzeit keine Schmerzen; 10 bedeutet, Sie haben derzeit die stärksten Schmerzen, die Sie sich überhaupt nur vorstellen können. Und nun, wie sieht es mit Ihren Schmerzen bei Bewegung oder bei anderen Manipulationen auf einer Skala von 0 bis 10 aus?“

Zusätzlich oder alternativ wurde den Patienten eine vergrößerte, laminierte Skala vorgehalten (vgl. nachfolgende Abb. 2). Der Patient erhielt so die Möglichkeit, den aktuellen NRS-Wert auf der Skala anzuzeigen. Diese Methode hat sich in einer Untersuchung von *Chanque* und Kollegen als gut geeignet erwiesen, um die Schmerzintensität von kontaktierbaren Patienten auf einer Intensivstation zu ermitteln [50]. Die NRS zeigte in einem Vergleich verschiedener Skalen zur Ermittlung der Schmerzintensität eine gute Compliance in verschiedenen Patientenpopulationen (akuter, chronischer oder Tumorschmerz) [51]. Ziel in der vorliegenden Untersuchung war ein NRS-Wert ≤ 3 .

Numerische Rating Skala (NRS)										
Einsatz bei										
a) kontaktierbaren, adäquat reagierenden Patienten zur Schmerz- Selbsteinschätzung des Patienten										
b) extubierten Patienten, die aber nicht adäquat reagieren, zur Schmerz- Fremdeinschätzung durch die Pflegekräfte oder das ärztliche Personal										
Kein Schmerz										Stärkster Schmerz
NRS-Ruhe (NRS-R)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NRS-Bewegung / Mobilisation / (Absaugen) (NRS-M)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Abbildung 2: Numerische Rating Skala (NRS)

Behavioral Pain Scale (BPS)

Die Behavioral Pain Scale (BPS) wurde zur Bestimmung der Schmerzintensität von nicht kontaktierbaren, beatmeten Patienten benutzt. Mit der BPS wird die Intensität des Schmerzempfindens anhand des Gesichtsausdrucks des Patienten, der Haltung der oberen Extremitäten und der Compliance mit dem Beatmungsgerät ermittelt. Für jeden dieser drei Bereiche werden vier Stufen der Veränderung vorgegeben, welche eine graduierte Zunahme der Schmerzintensität beschreiben [43, 44]. In der auf der operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin verwendeten BPS wurden die einzelnen Bereiche in Stufen zwischen 0 und 3 unterteilt. Null stand jeweils für die geringste und 3 für die höchste Schmerzintensität. Im Bereich Gesichtsausdruck wurde die Stufe 0 mit „entspannt“, die Stufe 1 mit „teilweise gespannt (z.B. Runzeln der Augenbrauen)“, die Stufe 2 mit „komplett gespannt (z.B. Zusammenkneifen des Auges)“ und die Stufe 3 mit „ausgeprägtes Grimassieren“ beschrieben. Im Bereich Haltung der oberen Extremitäten wurden die vier Stufen wie folgt beschrieben: Stufe 0 „entspannt“, Stufe 1 „phasenweise gebeugt“, Stufe 2 „häufig völlig gebeugt, Finger zusammengekniffen“ und Stufe 3 „Arme kontinuierlich angezogen“. Im Bereich Compliance mit dem Be-

atmungsgerät stand „toleriert Bewegungen des Beatmungssystems“ für Stufe 0, „Husten, Tolerierung der Beatmung während der meisten Zeit“ für Stufe 1, „Kampf gegen das Beatmungsgerät“ für Stufe 2 und „Unmöglichkeit der Beatmung“ für Stufe 3. Am Ende der Evaluierung wurde die Summe aus allen Teilbereichen gebildet. Diese ergab den BPS-Wert, der von 0 bis 9 reichen konnte. Ziel war ein BPS-Wert ≤ 3 und in keinem Teilbereich ein Punktwert > 1 .

Behavioral Pain Scale (BPS)			
Einsatz bei			
<ul style="list-style-type: none"> • allen <u>intubierten</u>, nicht adäquat reagierenden bzw. nicht kontaktierbaren Patienten zur Schmerz- Fremdeinschätzung durch die Pflegekräfte und das ärztliche Personal 			
Bereich	Beschreibung	BPS Ruhe	BPS Mobil.
Gesichts- ausdruck	Entspannt	0	0
	Teilweise gespannt (z.B. Runzeln der Augenbrauen)	1	1
	Komplett gespannt (z.B. Zusammenkniffen des Auges)	2	2
	Ausgeprägtes Grimassieren	3	3
Haltung der oberen Extremität	Entspannt	0	0
	Phasenweise gebeugt	1	1
	Häufig völlig gebeugt, Finger zusammengekniffen	2	2
	Arme kontinuierlich angezogen	3	3
Compliance mit Beatmungs- gerät	Toleriert Bewegungen des Beatmungssystems	0	0
	Husten, Tolerierung der Beatmung während der meisten Zeit	1	1
	Kampf gegen das Beatmungsgerät	2	2
	Unmöglichkeit der Beatmung	3	3
Summe BPS-R / BPS-M			

Abbildung 3: Behavioral Pain Scale (BPS)

2.2.2.1.2 Analgesie-Algorithmen

Bestand bei einem kontaktierbaren Patienten ein NRS-Wert > 3 bzw. bei einem nicht kontaktierbaren Patienten ein BPS-Wert > 3 , kam der Analgesie-Algorithmus zur Anwendung. Ziel war es, einen NRS- bzw. BPS-Wert ≤ 3 zu erreichen. Bei einem intubierten Patienten wurde der Analgesie-Algorithmus A (vgl. Abb. 4) verwendet, bei einem extubierten Patienten der Analgesie-Algorithmus B (vgl. Abb. 5).

Der Analgesie-Algorithmus A differenzierte zwischen Therapie-Start und laufender Therapie. Bei Therapie-Start sollte zunächst Fentanyl als Bolus titriert werden. Die Dosierung sollte im Rahmen von 0,35 – 1,5 µg/kg Körpergewicht liegen. Wiederholungsdosen waren möglich. Die Summe der Titrationsdosen, die erforderlich waren, um einen NRS- bzw. BPS-Wert ≤ 3 zu erzielen, sollte im Weiteren als Stundendosis via Infusion kontinuierlich verabreicht werden. Bei laufender Therapie wurden zwei Situationen unterschieden: ein NRS- bzw. BPS-Wert in Ruhe > 3 (Situation 1) und ein NRS- bzw. BPS-Wert bei (zu erwartender) Manipulation > 3 (Situation 2). In Situation 1 sollte Fentanyl als Bolus titriert werden. Die Dosierungen wurden zwischen 0,35 und 1,5 µg/kg Körpergewicht vorgegeben. Wiederholungsdosen waren möglich. In einem zweiten Schritt sollte die Laufrate der Fentanyl-Infusion um 25 – 50 % erhöht werden. In Situation 2 sollte als zusätzliches Medikament zur laufenden Schmerztherapie Remifentanyl verabreicht werden. Die Applikation sollte bolusweise circa alle fünf Minuten erfolgen. Als Dosierungen wurden 0,05 – 0,1 mg pro Bolus vorgegeben. Bei der Anwendung des Protokolls wurde für Situation 2 jedoch statt Remifentanyl Fentanyl verwandt. Die nachfolgende Abbildung des Analgesie-Algorithmus A wurde an jedem Bettenplatz ausgehangen.

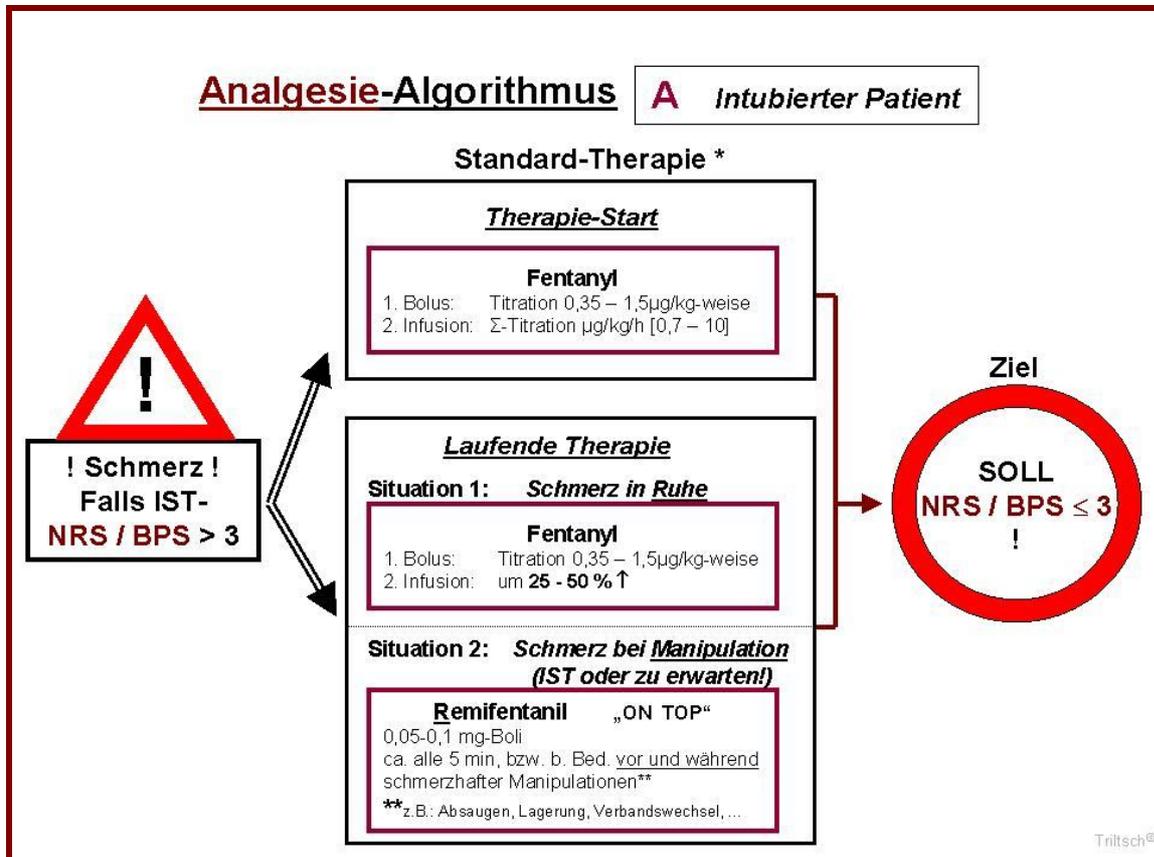


Abbildung 4: Analgesie-Algorithmus A

Der Analgesie-Algorithmus B begann mit einer Bolus-Infusion von 1 g Metamizol als Kurzinfusion über 20 Minuten. Im nächsten Schritt erfolgte eine dauerhafte Therapie mit Metamizol als Infusion. Die Dosierung betrug dann 3 mg/kg Körpergewicht pro Stunde. Möglich war auch eine Metamizolgabe per os. Als alternative periphere Analgetika sah der Algorithmus Paracetamol oder Diclofenac vor. Nun wurde differenziert nach Schmerzen in Ruhe (Situation 1) und Schmerzen bei Manipulation (Situation 2).

Bei Schmerzen in Ruhe (Situation 1) sollte eine bolusweise Titration von Fentanyl erfolgen. Als Dosierung wurden 0,35 – 1,5 µg/kg Körpergewicht vorgegeben. Wiederholungsdosen waren möglich. Bei bereits laufender Infusion von Fentanyl war die Infusionsrate um 25 – 50 % zu steigern. Alternativ konnte Piritramid verwendet werden. Die Dosierung sollte in diesem Fall bei 0,02 – 1,0 mg/kg Körpergewicht pro Bolusgabe liegen. Es bestand die Möglichkeit für eine Piritramidinfusion mit einer Dosierung von 0,75 mg/kg Körpergewicht pro Stunde. Wahlweise konnte mit einer patientenkontrollierten Applikation (PCIA) begonnen werden.

Bei Schmerzen bei Manipulation (Situation 2) sollte Fentanyl titriert werden. Die Dosierung entsprach hierbei der Dosierung aus Situation 1. Als Alternative stand Piritramid zur Verfügung. Die Dosierung entsprach auch hier derjenigen aus Situation 1.

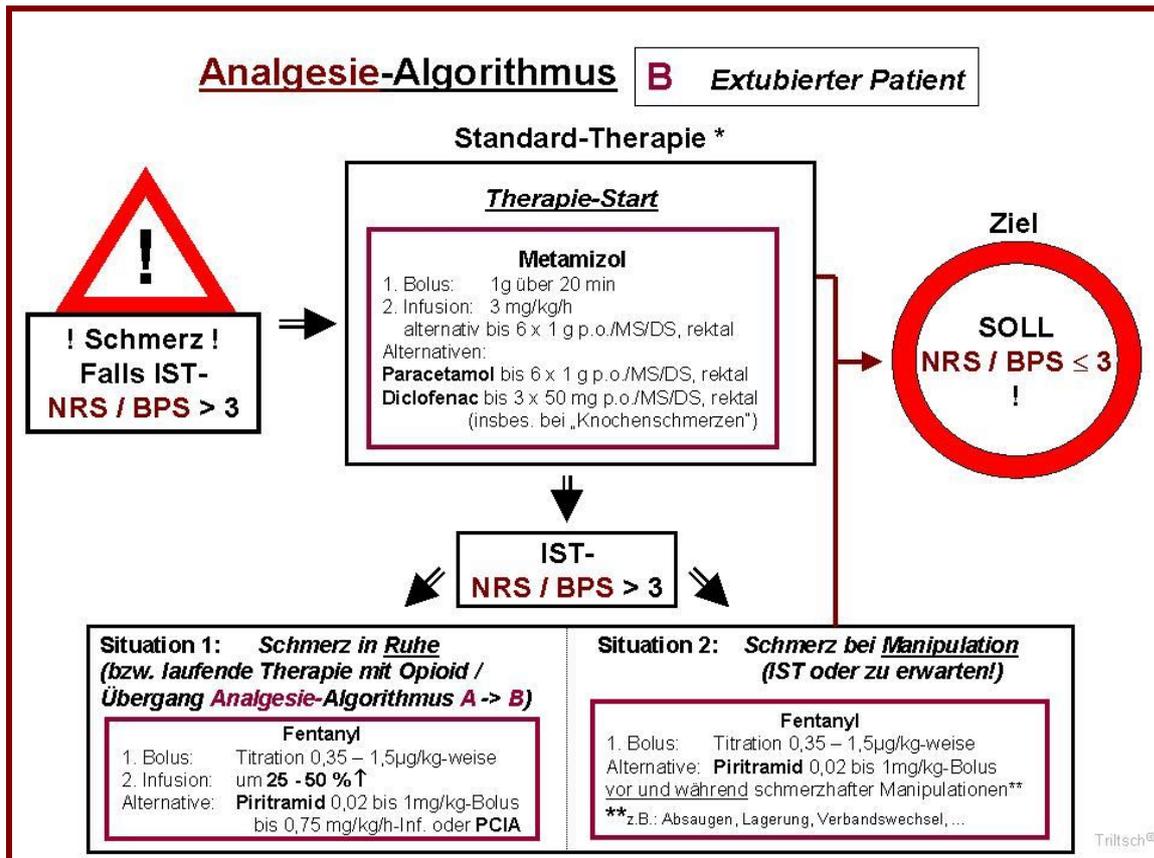


Abbildung 5: Analgesie-Algorithmus B

2.2.2.2 Sedierung

2.2.2.2.1 Monitoring der Sedierung

Zur Einschätzung der Sedierungstiefe wurde sowohl in der Gruppe vor Einführung des Protokolls als auch in der Gruppe nach Einführung des Protokolls eine modifizierte Ramsay-Sedation-Scale (RSS) herangezogen.

Ramsay-Sedation-Scale (RSS)

Die Ramsay-Sedation-Scale war zum Zeitpunkt der Untersuchung das auf der Intensivstation gängige Instrument zur Bestimmung der Sedierungstiefe. Darüber hinaus war sie auch das zu dieser Zeit in Westeuropa am weitesten verbreitete Scoring-System zur Bestimmung der Sedierungstiefe [1]. Die Ramsay-Sedation-Scale beschreibt sechs verschiedene Stadien der Sedierung (RSS 1 – 6) [36]. Die Stadien 1 – 3 beziehen sich auf einen wachen, die Stadien 4 – 6 auf einen schlafenden Patienten. Stadium 1 beschreibt einen ängstlichen und agitierten Patienten. In Stadium 2 ist der Patient kooperativ, orientiert und ruhig. In Stadium 3 zeigt der Patient auf Aufforderung in normaler Lautstärke

eine prompte Reaktion. Stadium 4 beschreibt einen schlafenden Patienten, der auf laute Ansprache und/oder Beklopfen der Stirn eine schnelle Reaktion zeigt. In Stadium 5 zeigt der Patient auf laute Ansprache und/oder Beklopfen der Stirn nur eine langsame Reaktion und in Stadium 6 keine Reaktion. Die Ramsay-Sedation-Scale wird häufig in modifizierter Form angewandt [37]. Zur Verwendung auf der operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin wurde die Skala um ein Stadium 7 ergänzt, das einen Patienten beschreibt, der auch beim endotrachealen Absaugen keine Reaktion zeigt (vgl. nachfolgende Abb. 6).

Ramsay-Sedation-Scale (RSS; UKBF-modifiziert)

Einsatz bei **allen** Patienten, die Analgosedativa erhalten (sonst nur Glasgow Coma Scale, GCS)

Einschätzung des Patienten	RSS
Ängstlich, agitiert	1
<u>Wach</u> , kooperativ, orientiert, ruhig	2
Prompte Reaktion bereits auf Aufforderung (<u>normale Lautstärke</u>), dann <u>wach</u>	3
<u>Schlafend</u> , schnelle Reaktion nur auf <u>laute</u> Ansprache u./o. Beklopfen der Stirn	4
<u>Schlafend</u> , langsame Reaktion nur auf <u>laute</u> Ansprache u./o. Beklopfen der Stirn	5
<u>Schlafend</u> , keine Reaktion auf <u>laute</u> Ansprache u./o. Beklopfen der Stirn, Reaktion beim Absaugen " + "	6
Reaktion beim Absaugen " – "	7

Abbildung 6: Modifizierte Ramsay-Sedation-Scale

Bispektraler Index Score (BIS)

In der Gruppe nach Einführung des Protokolls wurde die Sedierungstiefe zusätzlich mittels Bispektralem Index Score (BIS, vgl. Abb. 7) überwacht. Der BIS sollte insbesondere bei geplanter tiefer Analgosedierung eingesetzt werden. Der BIS ist ein kontinuierlich abgeleiteter EEG-Parameter. Er zeigt auf einer Skala von 0 bis 100 den Aktivitätsgrad des Kortex an [52]. Den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen zufolge entspricht

ein BIS-Wert zwischen 90 und 70 etwa einem RSS-Wert von 2 – 4 und ein BIS-Wert zwischen 70 und 40 etwa einem RSS-Wert von 5 – 6 [53]. Bei der Beurteilung des BIS-Werts ist die Art der zur Analgosedierung verwendeten Substanzen zu berücksichtigen [53, 54]. Bei Verwendung des BIS-Monitorings auf einer Intensivstation bei nicht muskelrelaxierten Patienten ist besonders auf einen ausreichenden Signalqualitätsindex (SQI) und eine niedrige EMG-Aktivität zu achten [55]. Zudem zeigte sich in einigen Untersuchungen eine erhöhte interindividuelle Varianz der BIS-Werte bei zunehmender Sedierungstiefe [54]. Verwendet wurden die Softwareversion 2.0 der Firma Aspect Medical Systems und die BIS Quatro-Sensor-Elektrode. Die Elektroden wurden entsprechend der Herstellervorgabe angebracht und der BIS als integrierter Parameter am Überwachungsmonitor des Bettenplatzes angezeigt. Diese Arbeit hatte nicht zum Ziel, den BIS zu validieren. Der Parameter diente lediglich als zusätzliche Quelle zum Monitoring der Sedierung.

B I S	100	Wach
		Leichte bis moderate Sedierung
	70	Tiefe Sedierung
	60	Allgemeinanästhesie
	40	Tiefes hypnotisches Stadium
	0	EEG-0-Linie

Abbildung 7: Bispektraler Index Score (BIS)

Einsatz in der Gruppe nach Einführung des Protokolls zur Bestimmung der Sedierungstiefe parallel zur RSS-Erhebung bei allen Patienten, die Analgosedativa erhielten.

Die Soll-Sedierungstiefe (RSS-Soll und BIS-Soll) wurde in der Gruppe nach Einführung des Protokolls täglich für jeden Patienten individuell festgelegt. Die Festlegung erfolgte

zunächst bei der Übergabe vom Nachtdienst an die Oberärzte des Frühdienstes (6:30 – 7:00 Uhr). Eine erste Kontrolle von Soll- und Ist-Sedierungstiefe wurde in der Oberarztvisite vorgenommen (11:00 – 14:00 Uhr). Bei der Übergabe der Oberärzte des Frühdienstes an den Stationsarzt im Spätdienst (16:00 – 20:00 Uhr) wurden Soll- und Ist-Sedierungstiefe erneut reevaluiert.

2.2.2.2 Sedierungs-Algorithmus

Zu Beginn des Sedierungs-Algorithmus stand die Sicherstellung einer suffizienten Analgesie durch Erhebung des NRS- bzw. BPS-Werts. Ziel blieb ein NRS- bzw. BPS-Wert ≤ 3 . Bei einem NRS- bzw. BPS-Wert > 3 kam der Analgesie-Algorithmus zur Anwendung. Erst nach Sicherstellung einer suffizienten Analgesie wurde die Standard-Therapie im Sedierungs-Algorithmus eingeleitet. Die Sedierung sollte alternativ mit Midazolam oder Propofol begonnen werden. Propofol sollte bevorzugt werden bei einer potentiell kurzen Beatmungsdauer von weniger als 36 Stunden.

Bei Verwendung von Midazolam sollte zunächst eine Titration in 1 – 5 mg Schritten erfolgen. Ziel dieser Bolusgaben war ein RSS-Wert von 2 – 4 bzw. ein BIS-Wert von 90 – 70. Die Summe der Titrationsdosen sollte in einem zweiten Schritt als Stundendosis kontinuierlich als Infusion verabreicht werden. Dabei wurde ein Dosierungsrahmen von 0,04 – 0,3 mg/kg Körpergewicht pro Stunde vorgegeben.

Bei Verwendung von Propofol sollte zunächst eine 10 – 50 mg-weise Titration erfolgen. Ziel war auch hier ein RSS-Wert von 2 – 4 bzw. ein BIS-Wert von 90 – 70. Nach Erreichen des Soll-RSS-Werts bzw. des Soll-BIS-Werts sollte die Summe der Titrationsdosen als Stundendosis verabreicht werden. Vorgegeben wurde ein Dosierungsrahmen von 0,3 – 4,8 mg/kg Körpergewicht pro Stunde.

In Abhängigkeit vom Krankheitsbild wurde der Soll-RSS-Wert auf > 4 bzw. der Soll-BIS-Wert auf < 70 festgelegt. Dies galt zum Beispiel für Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder bei invasiven Untersuchungen. Wesentlicher Bestandteil des Sedierungs-Algorithmus war eine regelmäßige Überprüfung des tatsächlich bestehenden RSS- bzw. BIS-Werts. Bei einer Abweichung des tatsächlichen Sedierungsniveaus von den Soll-Vorgaben im Sinne einer zu flachen

Sedierung sollte eine Bolusgabe des verwendeten Sedativums erfolgen, bis der Soll-Wert der Sedierungstiefe erreicht wurde. Darüber hinaus sollte die Infusionsrate des Sedativums um 20 – 50 % erhöht werden. Ferner war die Gabe einer Zusatz- bzw. Alternativmedikation zu erwägen. Bei einer Abweichung des Sedierungsniveaus von den Soll-Vorgaben im Sinne einer zu tiefen Sedierung sollte die Infusion der Sedativa pausiert werden, bis das gewünschte Sedierungsniveau erreicht war. Dann sollte die Infusionsrate um 20 – 50 % reduziert werden. Bei bestehender motorischer Unruhe, vegetativen Zeichen (Schwitzen, Tachykardie, Hypertonus, Mydriasis) oder Halluzinationen kam der Delir-Algorithmus zur Anwendung (vgl. 2.2.2.3).

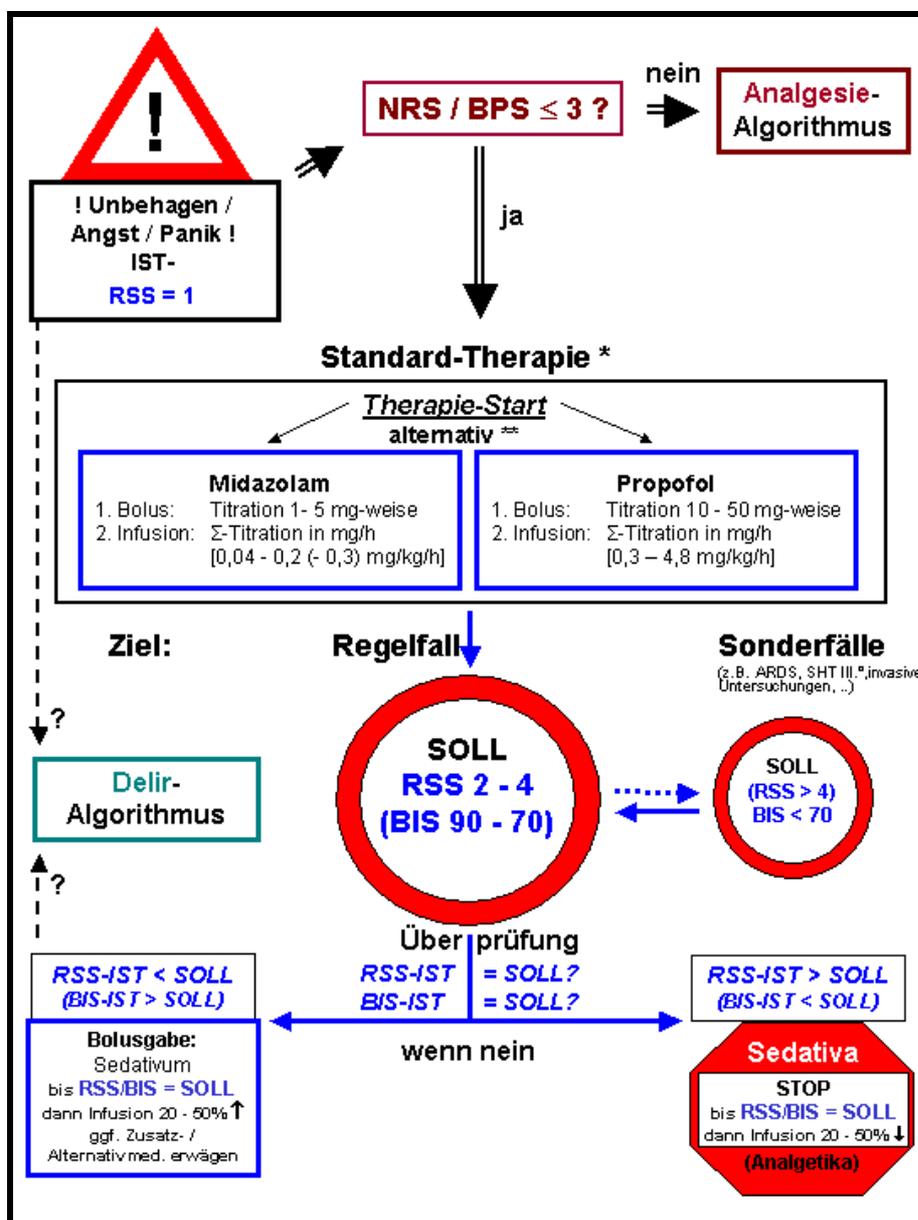


Abbildung 8: Sedierungs-Algorithmus

2.2.2.3 Delir-Algorithmus

Der Delir-Algorithmus kam zur Anwendung, wenn eines der folgenden Symptome vorlag:

- motorische Unruhe,
- vegetative Zeichen (Schwitzen, Tachykardie, Hypertonus, Mydriasis) oder
- Halluzinationen.

Je nach vorherrschendem Symptom, sollte einer der folgenden Therapiepfade eingeschlagen werden:

- a) Bei motorischer Unruhe sollte eine intravenöse Titration von Flunitrazepam erfolgen. Als Dosierung wurden Titrationsschritte von 0,1 – 0,2 mg i.v. alle fünf bis zehn Minuten vorgegeben. Die maximale Titrationsdosis sollte auf 8 mg i.v. begrenzt werden. Eine kontinuierliche Infusion mit Flunitrazepam war möglich. In diesem Fall wurden als Dosis ein Achtel bis die Hälfte der Summe der Titrationsdosen als Stundendosis empfohlen. Die maximale Infusionsdosis wurde ebenfalls auf 8 mg i.v. pro Stunde begrenzt. Bei erneutem Auftreten von motorischer Unruhe konnte eine wiederholte intravenöse Titration in Schritten von 0,1 – 0,2 mg erfolgen. Alternativ war die Gabe von Diazepam oder Lorazepam möglich.
- b) Bei vegetativen Zeichen wurde die intravenöse Titration von Clonidin in Schritten von 37,5 – 150 µg empfohlen. Zwischen den einzelnen Titrationen sollte ein zeitlicher Abstand von 10 – 20 Minuten liegen. Die maximale Titrationsdosis sollte auf 6 µg/kg Körpergewicht begrenzt werden. Eine kontinuierliche Infusion von Clonidin war möglich. Die Initialdosis sollte dann 1 – 2 µg/kg Körpergewicht pro Stunde betragen. Bei Wiederauftreten von vegetativen Zeichen sollte erneut Clonidin in einer Dosis von 37,5 – 150 µg intravenös titriert werden. In diesem Fall sollte die Stundendosis um 75 – 150 µg pro Stunde gesteigert werden. Als maximale Stundendosis wurden 6 µg/kg Körpergewicht pro Stunde vorgegeben.
- c) Im Fall von Halluzinationen sollte Haloperidol bis zur Symptombesserung intravenös titriert werden. Die Dosierung sollte in Schritten von 2,5 – 5 mg alle 10 bis 20 Minuten erfolgen. Die Maximaldosis wurde auf 20 mg begrenzt. Eine dauerhafte Gabe von Haloperidol war möglich. Diese konnte entweder als fest angesetztes Schema

oder als kontinuierliche intravenöse Infusion erfolgen. Die intravenöse Maximaldosis war für beide Applikationsarten auf eine Tagesmenge von 60 mg begrenzt.

Eine Kombination der verschiedenen Medikamente war prinzipiell möglich. Bei einer Kombination von Clonidin und Haloperidol sollte die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins erfolgen, um der Herabsetzung der Krampfschwelle durch Clonidin und Haloperidol zu begegnen.

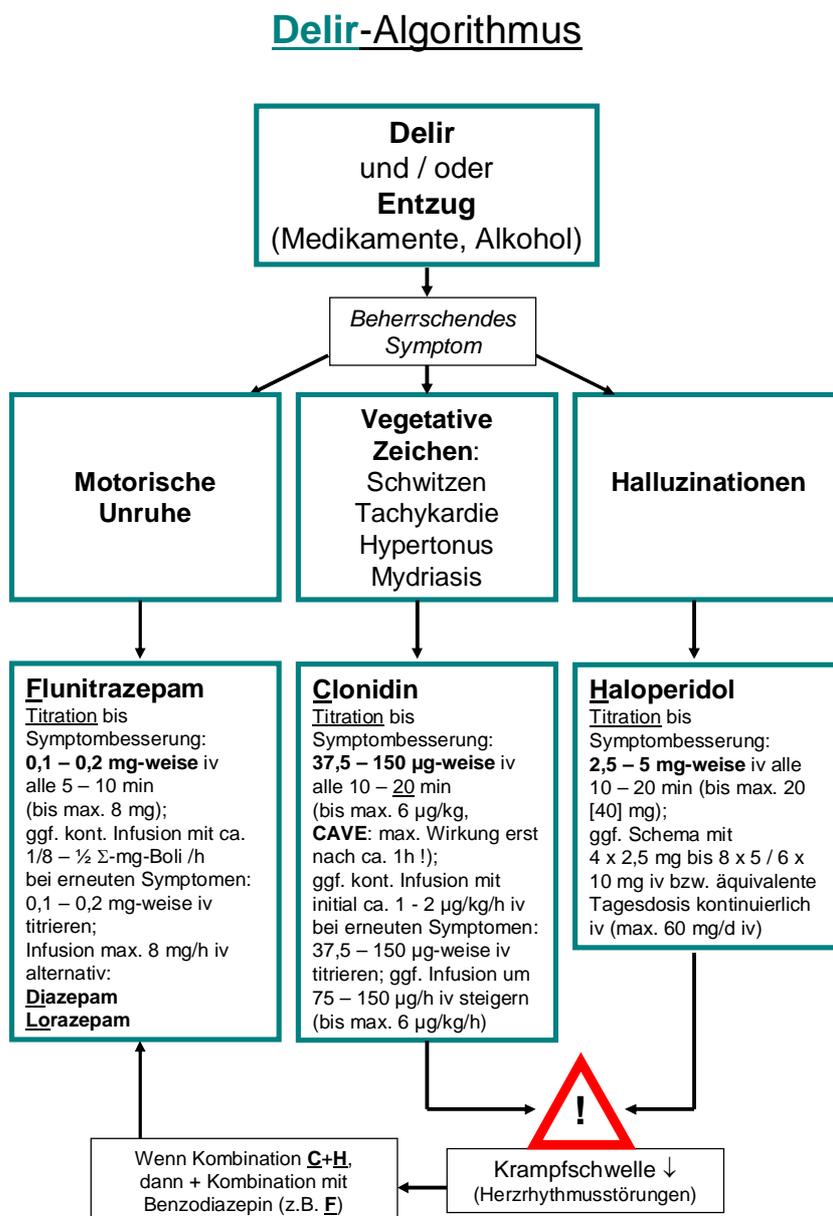


Abbildung 9: Delir-Algorithmus

2.2.2.4 Muskelrelaxantien

Die Verwendung von Muskelrelaxantien war kein fester Bestandteil des Analgosedierungsprotokolls. Vielmehr war es ein Ziel, die kontinuierliche Applikation von Muskelrelaxantien zu vermeiden. Die Verwendung von Muskelrelaxantien bei der Intubation auf der Intensivstation blieb hiervon unberührt.

2.2.3 Schulung des Personals

Im Zeitraum von August 2002 bis November 2002 – nach Abschluss der ersten Phase der Datenerhebung – wurde das ärztliche Personal sowie das Pflegepersonal der operativen Intensivstation mit den Algorithmen zur Analgosedierung und Delir-Therapie vertraut gemacht sowie deren Anwendung geschult. Die Schulungen wurden an Wochentagen vor Beginn des Spätdienstes durchgeführt. Sie dauerten jeweils circa 30 Minuten und wurden mehrfach pro Woche angeboten. Ärztliches Personal und Pflegepersonal, das nach der dreimonatigen Schulungsphase neu auf die Intensivstation kam, wurde nachgeschult.

Zusätzlich wurden mit Beginn der zweiten Phase der Datenerhebung (Gruppe nach Einführung des Protokolls) die Algorithmen an jedem Bettenplatz der Intensivstation ausgehängen.

2.2.4 Statistische Auswertung

Die demographischen Daten (Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index und APACHE II-Wert) sollten bei vorhandener Normalverteilung mittels t-Test ausgewertet werden. Die Geschlechtsverteilung sollte mittels Chi-Quadrat-Test analysiert werden. Zur Auswertung der primären Outcome-Variablen (Beatmungsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Medikamentenverbrauch) sollten bei zu erwartender fehlender Normalverteilung folgende nicht-parametrische Tests herangezogen werden: Die Verlaufsdaten Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sollten mit Verlaufsdatenanalyse (sog. Überlebenszeitanalyse) nach Kaplan-Meier und Signifikanztest nach Breslow (Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen) ausgewertet werden; die Daten zum Medikamentenverbrauch sollten mit Mann-Whitney-U-Test analysiert werden. Der Mann-Whitney-U-Test sollte ebenfalls zur Auswertung des durchschnittli-

chen RSS-Werts sowie der durchschnittlichen Anzahl der RSS-Wert-Erhebungen pro Aufenthaltstag auf der Intensivstation herangezogen werden. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgelegt.

Mit der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der ein interessierendes Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Die hier interessierenden Ereignisse, für die jeweils eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt werden sollte, waren die Beendigung der Beatmung in einem bestimmten Beatmungsmodus, die Beendigung der Beatmung insgesamt und die Verlegung des Patienten von der Intensivstation. Bei der Kaplan-Meier Methode sind die Beobachtungsintervalle nicht fest vorgegeben, sondern werden durch die interessierenden Ereignisse definiert [56]. Mit Eintritt eines interessierenden Ereignisses beginnt jeweils ein neues Beobachtungsintervall. Für jedes Beobachtungsintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit errechnet, mit der die Beatmung des Patienten zum Ende des Intervalls beendet bzw. er von der Intensivstation verlegt wird, wenn er zu Beginn des Beobachtungsintervalls noch beatmet bzw. auf der Intensivstation behandelt wurde. Die Gesamtwahrscheinlichkeit, mit der die Beatmung eines Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt beendet wird bzw. er von der Intensivstation verlegt wird, ergibt sich aus dem Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten. Sofern die Beatmung des Patienten bzw. sein Aufenthalt auf der Intensivstation dadurch beendet wurde, dass der Patient verstorben ist, handelt es sich um ein konkurrierendes Ereignis, das bei der Berechnung der bedingten Wahrscheinlichkeiten für die nachfolgenden Beobachtungsintervalle nicht berücksichtigt, d.h. zensiert werden sollte. Die entsprechenden Zensierungen sollten in den Kaplan-Meier-Kurven jeweils kenntlich gemacht werden.

In die nach Beatmungsarten differenzierte Auswertung (kontrollierte, assistierte und Masken-CPAP-Beatmung) sollten nur die Patienten einbezogen werden, die die jeweilige Beatmungsart erhielten. Ebenso sollte bei der statistischen Auswertung des Medikamentenverbrauchs verfahren werden; auch diese sollte sich nur auf die Patienten erstrecken, die das jeweilige Medikament tatsächlich bekommen haben. So sollte vermieden werden, dass die Ergebnisse dadurch verzerrt werden, dass Patienten, die die jeweilige Beatmungsart bzw. das jeweilige Medikament nicht erhalten haben, mit einer Beatmungsdauer bzw. einem Medikamentenverbrauch von Null eingerechnet werden. Das im Rahmen der Datenerhebung weit gefasste Medikamentenspektrum sollte für

eine bessere Übersichtlichkeit in der statistischen Auswertung auf die am häufigsten verwendeten Medikamente reduziert werden. Diese waren Metamizol, Morphin, Fentanyl, Midazolam, Flunitrazepam, Propofol und Clonidin.

Die Ergebnisse sollten sowohl als Mittelwert mit Standardabweichung (\pm SD) sowie als Median mit 95 %-Konfidenzintervall dargestellt werden. Hierdurch sollte eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen erreicht werden, die ihre Ergebnisse zum Teil als Mittelwert [19, 46], zum Teil als Median [5, 20, 26, 28] und zum Teil sowohl als Mittelwert wie auch als Median [21, 29, 32, 70] darstellten.

Bei der statistischen Auswertung der Daten wurde die Unterstützung von Herrn Dr. Kuhner, Beratung in Statistik und Epidemiologie, Flanaganstraße 41, 14195 Berlin, in Anspruch genommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Im Zeitraum von Januar 2002 bis August 2003 wurden die Daten von insgesamt 304 Patienten konsekutiv auf der Intensivstation erhoben. Die Gruppe vor Einführung des Protokolls bestand aus 151 Patienten, die von Januar 2002 bis August 2002 in die Untersuchung aufgenommen wurden. In der Gruppe nach Einführung des Protokolls wurden von November 2002 bis August 2003 153 Patienten erfasst.

Tabelle 1: Gruppenverteilung

	Erhebungszeitraum	Anzahl der Patienten
Gruppe vor Protokoll	Januar 2002 – August 2002	151
Gruppe nach Protokoll	November 2002 – August 2003	153

3.2 Demographische Daten

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Alters in Jahren, der Körpergröße in Zentimetern, des Körpergewichts in Kilogramm, des Body-Mass-Index (BMI) und des APACHE II-Werts bestanden im Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung

	Gruppe vor Protokoll	Gruppe nach Protokoll	p
Frauen	53	58	0,611
Männer	98	95	
Gesamt	151	153	

P-Wert berechnet mit Chi-Quadrat-Test

Tabelle 3: Demographische Daten

	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	p
Alter [Jahre]	vor Protokoll	151	59,13	15,63	0,68
	nach Protokoll	153	59,16	16,42	
Größe [cm]	vor Protokoll	145	172,85	7,98	0,42
	nach Protokoll	153	172,37	8,62	
Gewicht [kg]	vor Protokoll	149	77,17	17,52	0,69
	nach Protokoll	153	76,35	16,99	
BMI	vor Protokoll	145	25,76	5,32	0,66
	nach Protokoll	153	25,66	5,23	
APACHE II	vor Protokoll	150	23	9	0,75
	nach Protokoll	153	22	9	

P-Wert berechnet mit t-Test

3.3 Primäre Outcome-Variablen

3.3.1 Beatmungsdauer

Für jede Gruppe wurden die Gesamtbeatmungsdauer (Summe aus kontrollierter und assistierter Beatmung) sowie die Dauer der Beatmung in den verschiedenen Beatmungsmodi (kontrolliert, assistiert und Masken-CPAP-Beatmung) ausgewertet.

3.3.1.1 Gesamtbeatmungsdauer

Hinsichtlich der Gesamtbeatmungsdauer ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Gesamtbeatmungsdauer betrug vor Einführung des Protokolls im Mittelwert 468,03 (\pm 74,85) Stunden, nach Einführung des Protokolls 358,27 (\pm 33,07) Stunden. Damit hat sich die Gesamtbeatmungsdauer im Mittelwert um circa 110 Stunden reduziert. Die Reduktion ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,49$). Bei einem Vergleich des Medians zeigt sich für beide Gruppen ein nahezu identisches Ergebnis: In der Gruppe vor Einführung des Protokolls lag der Median bei 192,00 Stunden, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei 195,00 Stunden ($p = 0,49$). 28 Patienten in der Gruppe vor Einführung des Protokolls und 22 Patienten in der Gruppe nach Einführung des Protokolls sind im Verlauf der Untersuchung verstorben. Die Daten dieser Patienten wurden bei der Auswertung der Gesamtbeatmungsdauer anhand der Kaplan-Meier-Methode zensiert (vgl. 2.2.4).

Tabelle 4: Mittelwert und Median der Gesamtbeatmungsdauer in Stunden

Mittelwert (\pm SD)		Median (95 %-Konfidenzintervall)		p
vor Protokoll	nach Protokoll	vor Protokoll	nach Protokoll	
468,03 (\pm 74,85)	358,27 (\pm 33,07)	192,00 (140,62 – 243,38)	195,00 (139,09 – 250,92)	0,49

P-Wert berechnet mit Signifikanztest nach Breslow

Wie sich aus der nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurve ergibt, war die Beatmungsrate in der Gruppe nach Einführung des Protokolls im Bereich oberhalb von circa 900 Stunden Gesamtbeatmungsdauer gegenüber der Gruppe vor Einführung des Protokolls erniedrigt. Zudem zeigt sich, dass die Gesamtbeatmungsdauer in der Gruppe nach Einführung des Protokolls im Maximum circa 1.600 Stunden betrug, während sie in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bis über 3.000 Stunden reichte (vgl. Abb. 10).

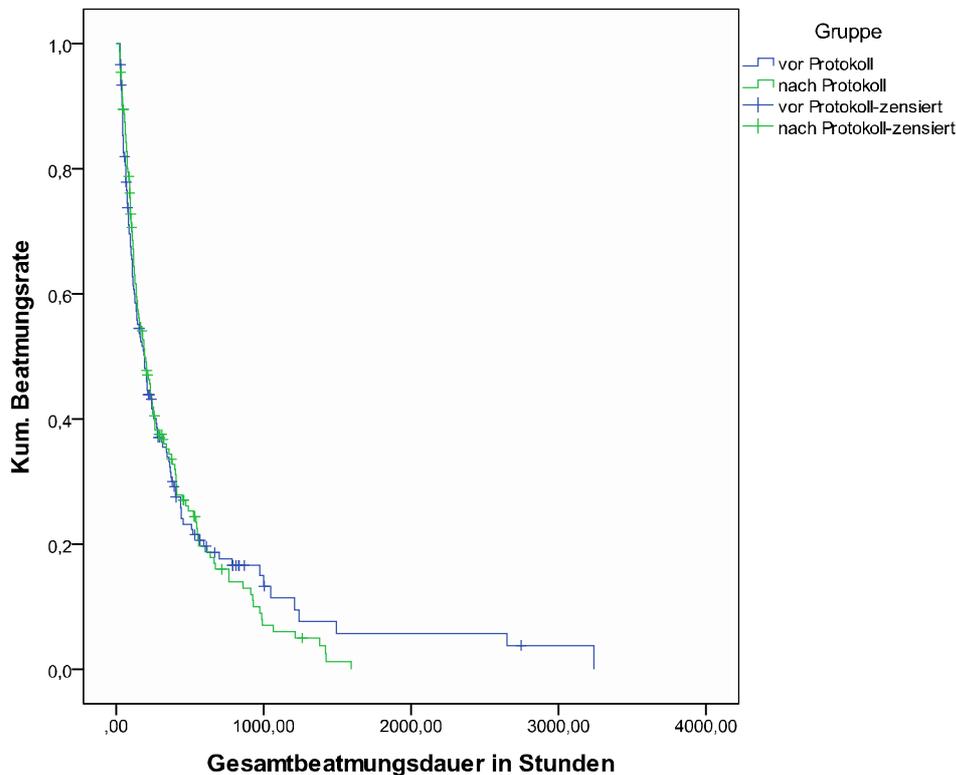


Abbildung 10: Gesamtbeatmungsdauer in Stunden

Der Anteil der Patienten, die über 900 Stunden beatmet wurden, war in der Gruppe nach Einführung des Protokolls geringer als in der Gruppe vor Einführung des Protokolls. Die maximale Beatmungsdauer lag in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei circa 1.600 Stunden, während sie in der Gruppe vor Einführung des Protokolls über 3.000 Stunden betrug. Der Signifikanztest nach Breslow zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,49$).

3.3.1.2 Kontrollierte Beatmung

In der Gruppe vor Einführung des Protokolls wurden 149 Patienten kontrolliert beatmet, von denen 28 im Verlauf der Untersuchung verstorben sind. In der Gruppe nach Einführung des Protokolls wurden 148 Patienten kontrolliert beatmet, von denen 22 verstorben sind. Die Daten der verstorbenen Patienten wurden bei der Auswertung mittels Kaplan-Meier-Methode zensiert (vgl. 2.2.4).

Tabelle 5: kontrollierte Beatmung

Gruppe	Anzahl der Patienten	Anzahl der verstorbenen Patienten (Prozent)
vor Protokoll	149	28 (18,8 %)
nach Protokoll	148	22 (14,9 %)
Gesamt	297	50 (16,8 %)

Die Dauer der kontrollierten Beatmung hat sich nicht statistisch signifikant verändert. Sie betrug vor Einführung des Protokolls im Mittelwert 168,60 (\pm 22,13) Stunden, nach Einführung des Protokolls 141,23 (\pm 19,26) Stunden. Die durchschnittliche Dauer der kontrollierten Beatmung hat sich damit in der Gruppe nach Einführung des Protokolls um circa 27 Stunden verkürzt. Der Median lag in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bei 69,00 Stunden, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei 62,00 Stunden und war damit in der Gruppe nach Einführung des Protokolls sieben Stunden niedriger. Die gezeigten Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,87$).

Tabelle 6: Mittelwert und Median der Dauer der kontrollierten Beatmung in Stunden

Mittelwert (\pm SD)		Median (95 %-Konfidenzintervall)		p
vor Protokoll	nach Protokoll	vor Protokoll	nach Protokoll	
168,60 (\pm 22,13)	141,23 (\pm 19,26)	69,00 (50,07 – 87,93)	62,00 (49,98 – 74,02)	0,87

P-Wert berechnet mit Signifikanztest nach Breslow

Wie die nachfolgende Abbildung zeigt, war die Beatmungsrate in der Gruppe nach Einführung des Protokolls insbesondere bei einer Beatmungsdauer zwischen circa 190 und 600 Stunden kontrollierter Beatmung niedriger als in der Gruppe vor Einführung des Protokolls.

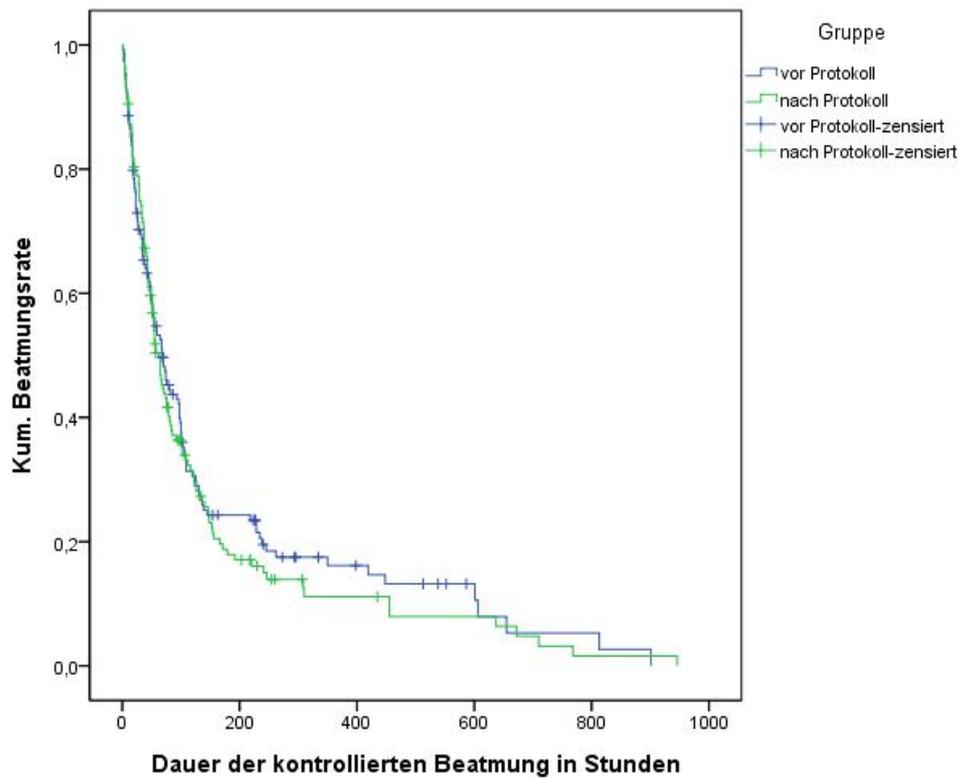


Abbildung 11: Dauer der kontrollierten Beatmung in Stunden

Im Bereich zwischen circa 190 und 600 Stunden kontrollierter Beatmung war der Anteil der beatmeten Patienten in der Gruppe nach Einführung des Protokolls geringer als in der Gruppe vor Einführung des Protokolls. Der Signifikanztest nach Breslow zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,87$).

3.3.1.3 Assistierte Beatmung

In der Gruppe vor Einführung des Protokolls wurden 140 Patienten assistiert beatmet, von denen 21 im Verlauf der Untersuchung verstorben sind. In der Gruppe nach Einführung des Protokolls wurden 144 Patienten assistiert beatmet, von denen 16 im Verlauf der Untersuchung verstorben sind. Die Daten der verstorbenen Patienten wurden bei der Auswertung anhand der Kaplan-Meier-Methode zensiert (vgl. 2.2.4).

Tabelle 7: assistierte Beatmung

Gruppe	Anzahl der Patienten	Anzahl der verstorbenen Patienten (Prozent)
vor Protokoll	140	21 (15,0 %)
nach Protokoll	144	16 (11,1 %)
Gesamt	284	37 (13,0 %)

Die Dauer der assistierten Beatmung hat sich nicht statistisch signifikant verändert. Sie lag vor Einführung des Protokolls im Mittelwert bei 305,36 (\pm 57,55) Stunden. Nach Einführung des Protokolls betrug der Mittelwert 248,07 (\pm 27,77) Stunden. Damit hat sich der Mittelwert der assistierten Beatmung um circa 57 Stunden reduziert. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,58$). Der Vergleich des Medians zeigt eine nahezu identische Beatmungsdauer. Der Median lag in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bei 116,00 Stunden, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei 117,00 Stunden ($p = 0,58$).

Tabelle 8: Mittelwert und Median der Dauer der assistierten Beatmung in Stunden

Mittelwert (\pm SD)		Median (95 %-Konfidenzintervall)		p
vor Protokoll	nach Protokoll	vor Protokoll	nach Protokoll	
305,36 (\pm 57,55)	248,07 (\pm 27,77)	116,00 (81,27 – 150,74)	117,00 (70,11 – 163,89)	0,58

P-Wert berechnet mit Signifikanztest nach Breslow

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Beatmungsrate im Bereich zwischen circa einer und 1.200 Stunden in beiden Gruppen nahezu identisch war. Im Bereich oberhalb von circa 1.200 Stunden zeigt sich dagegen in der Gruppe nach Einführung des Protokolls eine geringere Beatmungsrate (vgl. Abb. 12).

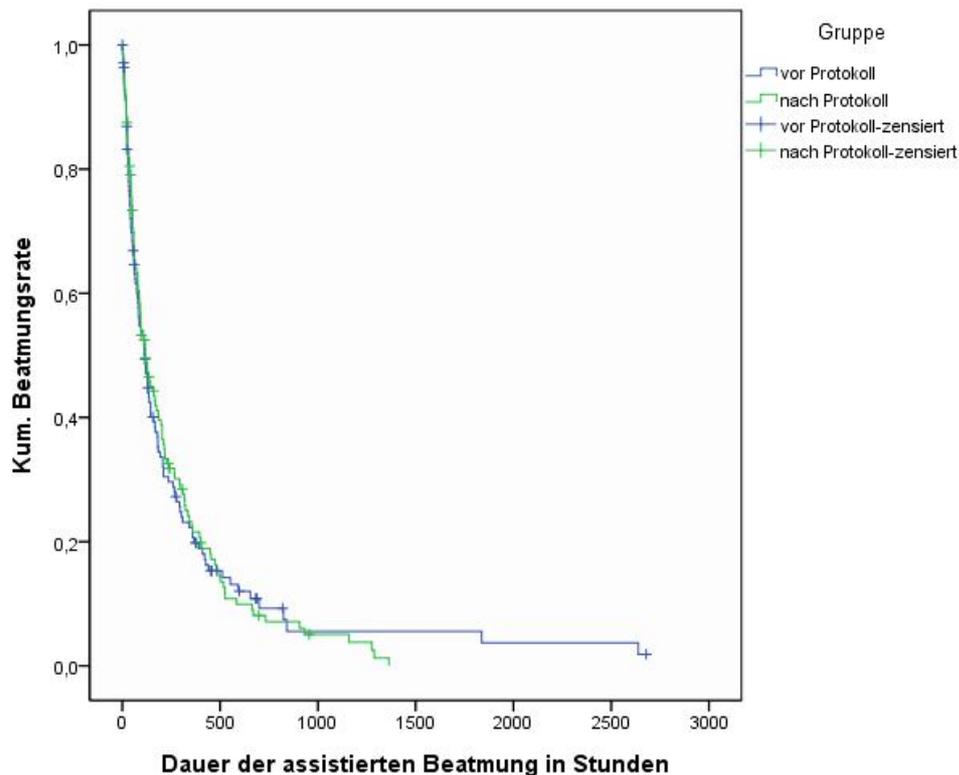


Abbildung 12: Dauer der assistierten Beatmung in Stunden

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt bis zu einer Beatmungsdauer von circa 1.200 Stunden einen nahezu identischen Verlauf. Oberhalb von circa 1.200 Stunden war der Anteil der assistiert beatmeten Patienten in der Gruppe nach Einführung des Protokolls geringer. Der Signifikanztest nach Breslow ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,58$).

3.3.1.4 Masken-CPAP-Beatmung

In der Gruppe vor Einführung des Protokolls erhielten 76 Patienten eine Masken-CPAP-Beatmung, von denen neun im Verlauf der Untersuchung verstorben sind. In der Gruppe nach Einführung des Protokolls erhielten 90 Patienten eine Masken-CPAP-Beatmung, von denen fünf im Verlauf der Untersuchung verstorben sind. Die Daten der verstorbenen Patienten wurden bei der Auswertung mittels Kaplan-Meier-Methode zensiert (vgl. 2.2.4).

Tabelle 9: Masken-CPAP-Beatmung

Gruppe	Anzahl der Patienten	Anzahl der verstorbenen Patienten (Prozent)
vor Protokoll	76	9 (11,8 %)
nach Protokoll	90	5 (5,6 %)
Gesamt	166	14 (8,4 %)

Die Dauer der Masken-CPAP-Beatmung hat sich nicht statistisch signifikant verändert. Sie betrug in der Gruppe vor Einführung des Protokolls im Mittelwert 12,14 (\pm 2,06) Stunden, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls 9,29 (\pm 1,66) Stunden. Der Median lag in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bei 6,33 Stunden, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei 4,00 Stunden. Die gezeigten Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,12$).

Tabelle 10: Mittelwert und Median der Dauer der Masken-CPAP- Beatmung in Stunden

Mittelwert (\pm SD)		Median (95 %-Konfidenzintervall)		p
vor Protokoll	nach Protokoll	vor Protokoll	nach Protokoll	
12,14 (\pm 2,06)	9,29 (\pm 1,66)	6,33 (3,87 – 8,79)	4,00 (2,62 – 5,38)	0,12

P-Wert berechnet mit Signifikanztest nach Breslow

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine niedrigere Beatmungsrate in der Gruppe nach Einführung des Protokolls insbesondere im Bereich zwischen circa fünf und 18 Stunden und zwischen circa 20 und 30 Stunden Masken-CPAP-Beatmung (vgl. Abb. 13).

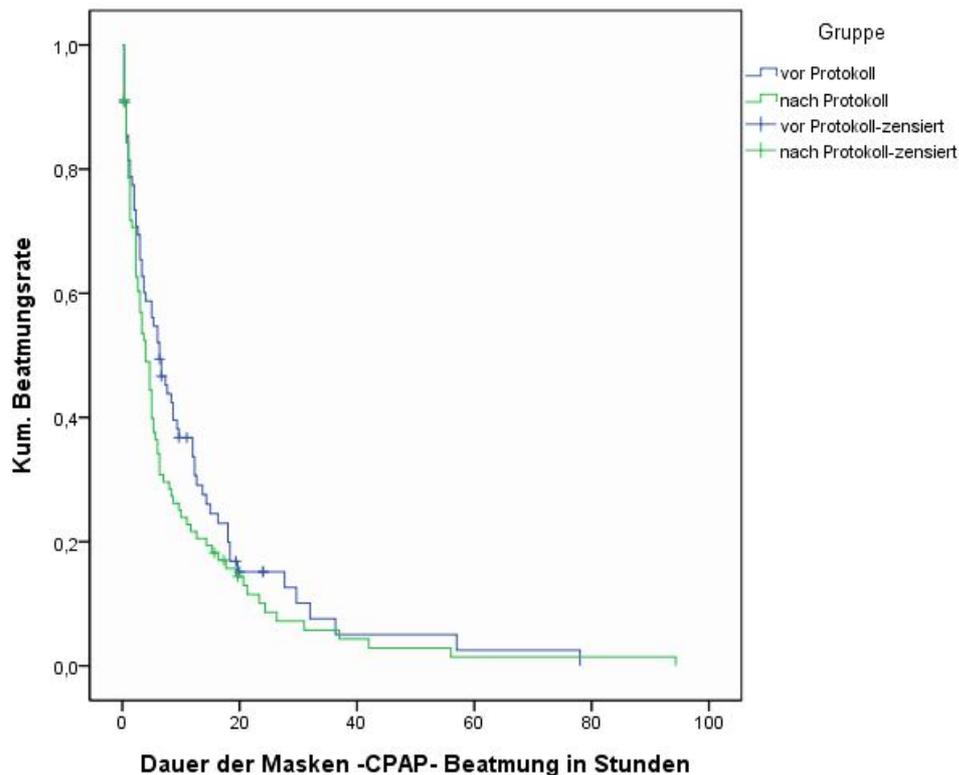


Abbildung 13: Dauer der Masken-CPAP- Beatmung in Stunden

Der Anteil der Patienten mit Masken-CPAP-Beatmung war in der Gruppe nach Einführung des Protokolls insbesondere im Bereich zwischen circa fünf und 18 Stunden und zwischen circa 20 und 30 Stunden geringer. Der Signifikanztest nach Breslow zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,12$).

3.3.2 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

In der Gruppe vor Einführung des Protokolls betrug die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation im Mittelwert 610,23 ($\pm 80,33$) Stunden, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls 581,71 ($\pm 44,08$) Stunden. Damit hat sich die Aufenthaltsdauer im Mittelwert um circa 19 Stunden reduziert. Der Median der Aufenthaltsdauer lag in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bei 309,00 Stunden, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei 407,00 Stunden. Somit hat sich der Median der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in der Gruppe nach Einführung des Protokolls um nahezu 100 Stunden erhöht.

Tabelle 11: Mittelwert und Median der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Stunden

Mittelwert (\pm SD)		Median (95 %-Konfidenzintervall)		p
vor Protokoll	nach Protokoll	vor Protokoll	nach Protokoll	
610,23 ($\pm 80,33$)	581,71 ($\pm 44,08$)	309,00 (240,55 – 377,45)	407,00 (306,50 – 507,51)	0,04

P-Wert berechnet mit Signifikanztest nach Breslow

Aus der Kaplan-Meier-Kurve (vgl. Abb. 14) ist ablesbar, dass es in der Gruppe vor Einführung des Protokolls Ausreißer gab, die den Mittelwert verzerren: In der Gruppe vor Einführung des Protokolls betrug die Aufenthaltsdauer einiger Patienten auf der Intensivstation nahezu 4.500 Stunden, während die maximale Aufenthaltsdauer in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei circa 2.200 Stunden lag. Daher ist der Median hier aussagekräftiger. Bei einem p-Wert von 0,04 kann davon ausgegangen werden, dass die Verlängerung der Aufenthaltsdauer im Median statistisch signifikant ist.

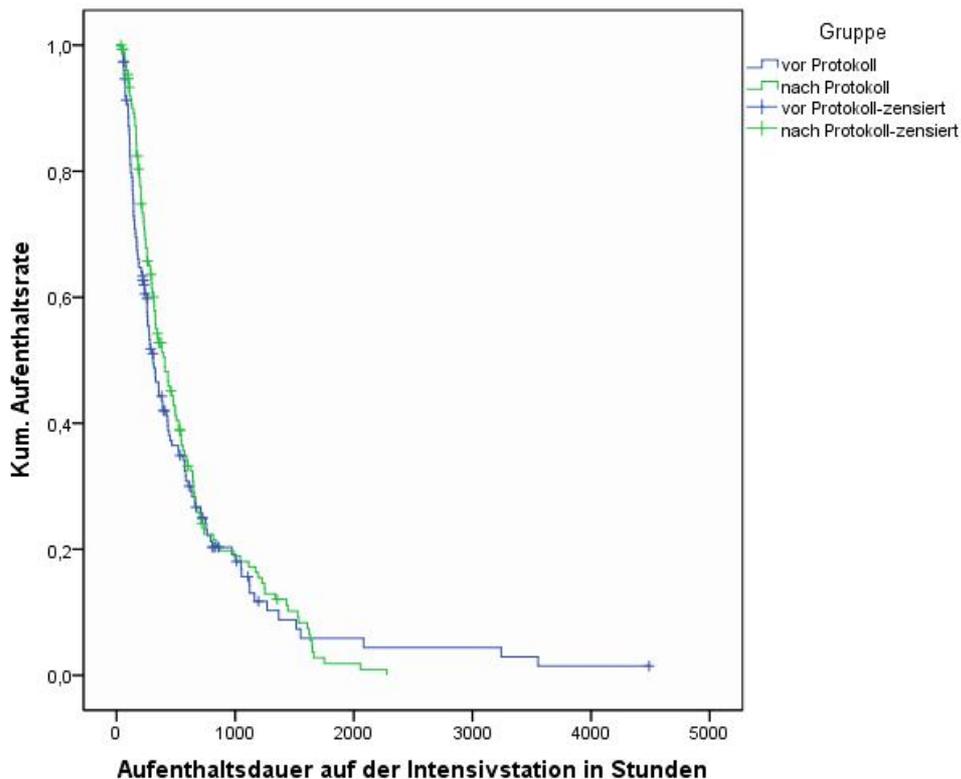


Abbildung 14: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die maximale Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei circa 2.200 Stunden lag, während sie in der Gruppe vor Einführung des Protokolls über 4.500 Stunden betrug. Der Signifikanztest nach Breslow ergab, dass sich die Aufenthaltsdauer in der Gruppe nach Einführung des Protokolls im Median statistisch signifikant verlängert hat ($p = 0,04$, vgl. weitere Ausführungen im Text).

3.3.3 Verbrauch von Analgosedativa

Das im Rahmen der Datenerhebung weit gefasste Medikamentenspektrum wurde für eine bessere Übersichtlichkeit in der statistischen Auswertung auf folgende, am häufigsten verwendete Medikamente reduziert: Metamizol, Morphin, Fentanyl, Midazolam, Flunitrazepam, Propofol und Clonidin.

3.3.3.1 Verbrauch von Analgosedativa ohne Beschränkung auf die überlebenden Patienten

Bei der statistischen Auswertung des Verbrauchs von Analgosedativa wurden nur die Patienten berücksichtigt, die das jeweilige Medikament tatsächlich bekommen haben (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Anzahl der Patienten, die genannte Analgosedativa erhielten

		Gruppe			
		vor Protokoll		nach Protokoll	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Metamizol	gegeben	73	48,3 %	115	75,2 %
	nicht gegeben	78	51,7 %	38	24,8 %
Morphin	gegeben	12	7,9 %	30	19,6 %
	nicht gegeben	139	92,1 %	123	80,4 %
Fentanyl	gegeben	144	95,4 %	151	98,7 %
	nicht gegeben	7	4,6 %	2	1,3 %
Midazolam	gegeben	125	82,8 %	147	96,1 %
	nicht gegeben	26	17,2 %	6	3,9 %
Flunitrazepam	gegeben	44	29,1 %	47	30,7 %
	nicht gegeben	107	70,9 %	106	69,3 %
Propofol	gegeben	126	83,4 %	115	75,2 %
	nicht gegeben	25	16,6 %	38	24,8 %
Clonidin	gegeben	79	52,3 %	77	50,3 %
	nicht gegeben	72	47,7 %	76	49,7 %

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass sich in der Gruppe nach Einführung des Protokolls nur der Verbrauch von Propofol statistisch signifikant verringert hat ($p = 0,003$). Eine mögliche Tendenz hin zu einer Reduktion des Verbrauchs zeigte sich für Fentanyl, Midazolam, Flunitrazepam und Clonidin, ohne dass diese statistische Signifikanz erreichte (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Mittelwerte und Mediane des Verbrauchs von Analgosedativa

	Gruppe				p
	vor Protokoll		nach Protokoll		
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	
Metamizol [mg]	28.470	14.200	26.949	14.460	0,65
Morphin [mg]	493	29	206	40	0,57
Fentanyl [mg]	66	21	60	19	0,73
Midazolam [mg]	914	377	896	286	0,17
Flunitrazepam [mg]	1.071	44	515	31	0,12
Propofol [mg]	4.263	2.193	3.008	1.260	0,003
Clonidin [µg]	14.367	3.582	9.428	3.045	0,57

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test

Die nachfolgende Abbildung 15 veranschaulicht den Median des Propofol-Verbrauchs im Gruppenvergleich.

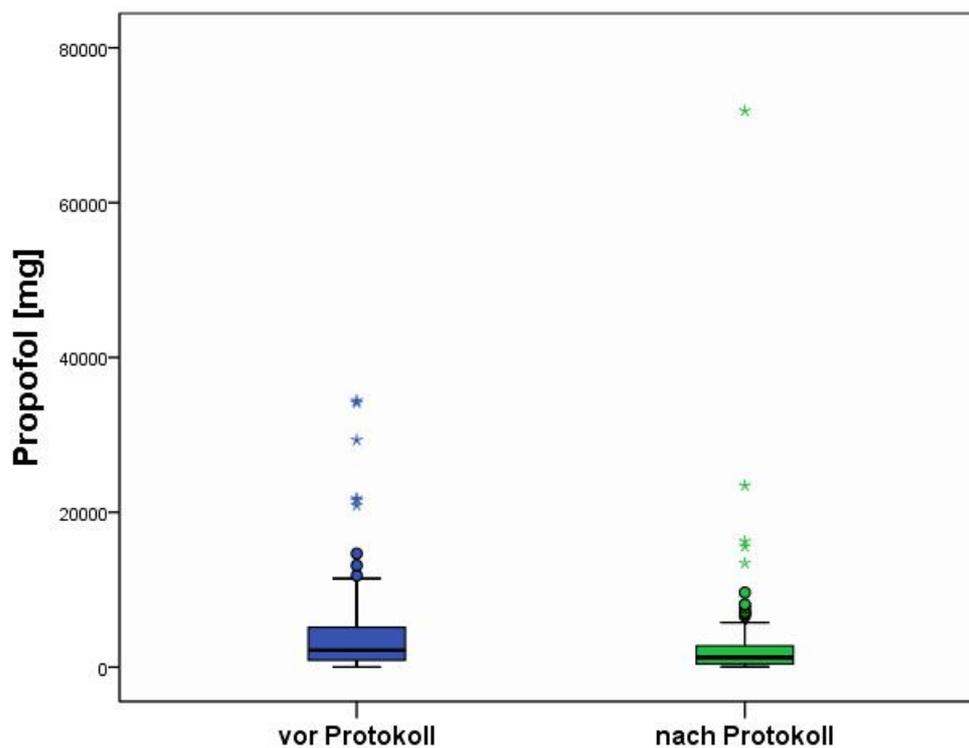


Abbildung 15: Median des Propofol-Verbrauchs im Gruppenvergleich

Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung des Propofol-Verbrauchs in der Gruppe nach Einführung des Protokolls ($p = 0,003$).

3.3.3.2 Verbrauch von Analgosedativa mit Beschränkung auf die überlebenden Patienten

Zur weiteren statistischen Untersuchung erfolgte eine Beschränkung der Auswertung des Verbrauchs von Analgosedativa auf die überlebenden Patienten in beiden Gruppen. Diese zusätzliche Auswertung diente der Absicherung der oben dargestellten Ergebnisse: Es sollten mögliche Verzerrungen erkannt werden, die entstehen können, wenn der Medikamentenverbrauch dadurch reduziert wird, dass die Applikation des jeweiligen Medikaments aufgrund des Todes eines Patienten (vorzeitig) beendet wird.

Auch hier wurden nur die Patienten in die Auswertung einbezogen, die das jeweilige Medikament tatsächlich bekommen haben (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Anzahl der überlebenden Patienten, die genannte Analgosedativa erhielten

		Gruppe			
		vor Protokoll		nach Protokoll	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Metamizol	gegeben	64	52,0 %	107	81,7 %
	nicht gegeben	59	48,0 %	24	18,3 %
Morphin	gegeben	6	4,9 %	26	19,8 %
	nicht gegeben	117	95,1 %	105	80,2 %
Fentanyl	gegeben	118	95,9 %	129	98,5 %
	nicht gegeben	5	4,1 %	2	1,5 %
Midazolam	gegeben	99	80,5 %	125	95,4 %
	nicht gegeben	24	19,5 %	6	4,6 %
Flunitrazepam	gegeben	36	29,3 %	45	34,4 %
	nicht gegeben	87	70,7 %	86	65,6 %
Propofol	gegeben	107	87,0 %	106	80,9 %
	nicht gegeben	16	13,0 %	25	19,1 %
Clonidin	gegeben	72	58,5 %	73	55,7 %
	nicht gegeben	51	41,5 %	58	44,3 %

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass bei einer Beschränkung der statistischen Auswertung auf die überlebenden Patienten eine statistisch signifikante Reduktion ebenfalls nur für den Verbrauch von Propofol bestand ($p = 0,004$). Eine mögliche Tendenz hin zu einer Reduktion des Verbrauchs zeigte sich für Midazolam und Flunitrazepam, ohne

dass diese statistische Signifikanz erreichte. Der Verbrauch von Fentanyl war in beiden Gruppen nahezu identisch.

Tabelle 15: Mittelwerte und Mediane des Verbrauchs von Analgosedativa mit Beschränkung auf die überlebenden Patienten

	Gruppe				p
	vor Protokoll		nach Protokoll		
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	
Metamizol [mg]	28.862	13.755	28.369	16.980	0,81
Morphin [mg]	78	22	211	44	0,98
Fentanyl [mg]	64	18	63	18	0,76
Midazolam [mg]	862	355	939	247	0,23
Flunitrazepam [mg]	1.188	41	534	30	0,11
Propofol [mg]	4.142	2.230	3.114	1.260	0,004
Clonidin [µg]	14.738	2.497	9.687	3.223	0,90

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test

3.4 Sedierungstiefe und Anzahl der RSS-Wert-Bestimmungen

Im Gruppenvergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Sedierungstiefe. Der Median des RSS-Werts (vgl. 2.2.2.2.1) lag in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bei 4,44 und in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei 4,76 ($p = 0,48$, vgl. Tabelle 16). Die Einführung der protokollgestützten Analgosedierung führte folglich nicht zu einer Verringerung der Sedierungstiefe.

Tabelle 16: RSS-Mittelwert und -Median

	Gruppe	Mittelwert	Median	p
RSS	vor Protokoll	4,58	4,44	0,48
	nach Protokoll	4,69	4,76	

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test aus 6.635 Erhebungen

Die Einführung der protokollgesteuerten Analgosedierung führte jedoch zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Anzahl der RSS-Wert-Erhebungen. In der Gruppe vor Einführung des Protokolls wurde der RSS-Wert im Median 0,78-mal pro Tag erhoben, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls 1,52-mal pro Tag ($p < 0,001$, vgl. Tabelle 17). Die Anzahl der RSS-Wert-Erhebungen insgesamt hat sich in der Gruppe nach Ein-

führung des Protokolls mehr als verdoppelt (2.098 Erhebungen vor Protokoll vs. 4.537 Erhebungen nach Protokoll).

Tabelle 17: Anzahl der RSS-Wert-Erhebungen pro Patient und Aufenthaltstag auf der Intensivstation (IOP) sowie Gesamtzahl der RSS-Wert-Erhebungen im Gruppenvergleich

Gruppe	RSS-Wert-Erhebungen pro Patient und IOP-Aufenthaltstag		RSS-Wert-Erhebungen insgesamt	p
	Mittelwert	Median		
vor Protokoll	0,79	0,78	2.098	< 0,001
nach Protokoll	1,65	1,52	4.537	

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test aus 6.635 Erhebungen

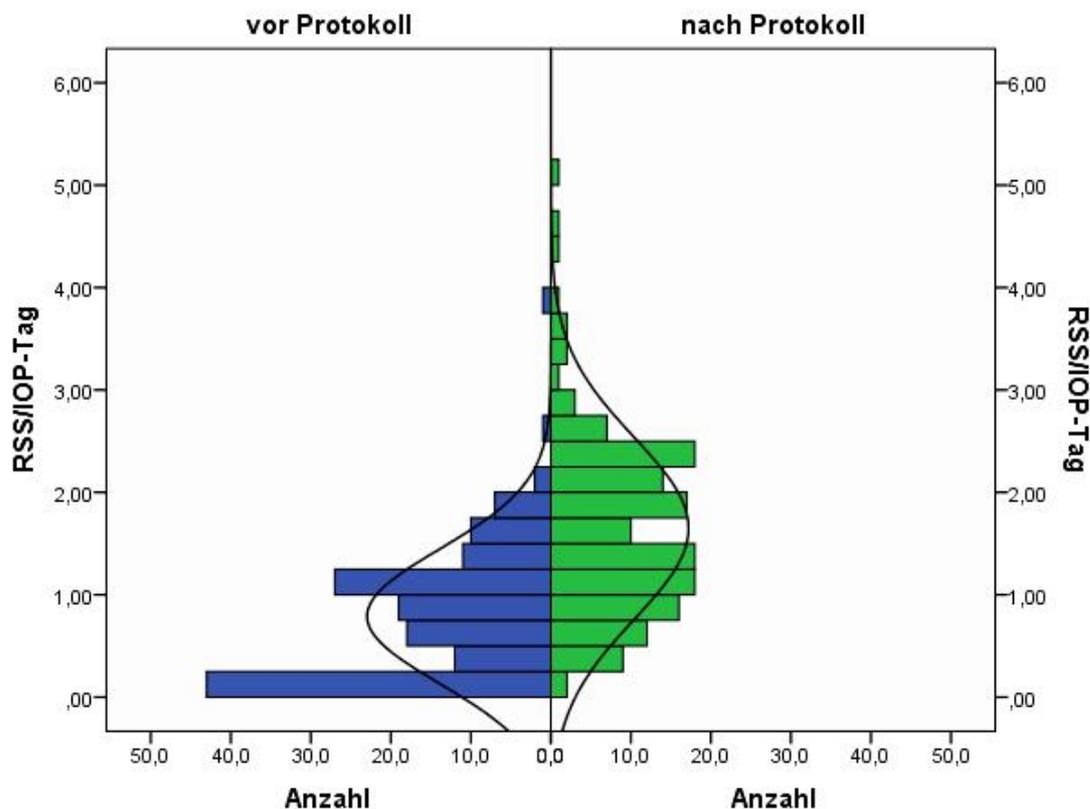


Abbildung 16: RSS-Wert-Erhebungen pro Patient und IOP-Aufenthaltstag im Gruppenvergleich

In der Gruppe vor Einführung des Protokolls wurde in über 40 von 151 Fällen kein RSS-Wert erhoben. In der Gruppe nach Einführung des Protokolls wurde dagegen in über 50 von 153 Fällen mindestens zweimal pro Tag ein RSS-Wert und nur in zwei Fällen kein RSS-Wert erhoben. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte eine statistisch signifikante Zunahme der Häufigkeit der RSS-Wert-Erhebungen in der Gruppe nach Einführung des Protokolls ($p < 0,001$).

3.5 Komplikationen

Untersucht wurde, ob sich das Risiko für folgende Komplikationen nach Einführung des Protokolls verändert hat: akzidentelle Extubation, eitrige Tracheobronchitis, sekundäre Pneumonie und sekundäre Sepsis.

3.5.1 Akzidentelle Extubation

Eine akzidentelle Extubation ist sowohl in der Gruppe vor Einführung des Protokolls als auch in der Gruppe nach Einführung des Protokolls jeweils bei zwei Patienten aufgetreten.

Tabelle 18: Komplikation akzidentelle Extubation

		Gruppe				Gesamt	
		vor Protokoll		nach Protokoll			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
akzidentelle Extubation	aufgetreten	2	1,3 %	2	1,3 %	4	1,3 %
	nicht aufgetreten	149	98,7 %	151	98,7 %	300	98,7 %

Das Risiko für eine akzidentelle Extubation war bei einer Odds ratio von 0,99 in beiden Gruppen nahezu identisch ($p = 0,99$).

Tabelle 19: Odds ratio akzidentelle Extubation

	p	Odds ratio
akzidentelle Extubation	0,99	0,99

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test

3.5.2 Eitrige Tracheobronchitis (ETB)

In der Gruppe vor Einführung des Protokolls ist bei 56 Patienten im Verlauf der Untersuchung eine eitrige Tracheobronchitis aufgetreten. In der Gruppe nach Einführung des Protokolls trat die Komplikation bei 46 Patienten auf.

Tabelle 20: Komplikation eitrig Tracheobronchitis (ETB)

		Gruppe				Gesamt	
		vor Protokoll		nach Protokoll			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ETB	aufgetreten	56	37,1 %	46	30,1 %	102	33,6 %
	nicht aufgetreten	95	62,9 %	107	69,9 %	202	66,4 %

Nach Einführung des Protokolls war das Risiko für eine eitrig Tracheobronchitis um ein 0,73-faches geringer als in der Gruppe vor Einführung des Protokolls. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,20$).

Tabelle 21: Odds ratio eitrig Tracheobronchitis (ETB)

	p	Odds ratio
ETB	0,20	0,73

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test

3.5.3 Sekundär erworbene Pneumonie

Die Komplikation einer sekundär erworbenen Pneumonie ist in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bei 31 Patienten aufgetreten, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei 33 Patienten.

Tabelle 22: Komplikation sekundär erworbene Pneumonie

		Gruppe				Gesamt	
		vor Protokoll		nach Protokoll			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Pneumonie	aufgetreten	31	20,5 %	33	21,6 %	64	21,1 %
	nicht aufgetreten	120	79,5 %	120	78,4 %	240	78,9 %

Das Risiko für eine sekundär erworbene Pneumonie war bei einer Odds ratio von 1,06 in beiden Gruppen nahezu identisch ($p = 0,82$).

Tabelle 23: Odds ratio sekundär erworbene Pneumonie

	p	Odds ratio
Pneumonie	0,82	1,06

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test

3.5.4 Sekundär erworbene Sepsis

Die Komplikation einer sekundär erworbenen Sepsis ist in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bei 17 Patienten aufgetreten, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls bei 14 Patienten.

Tabelle 24: Komplikation sekundär erworbene Sepsis

		Gruppe				Gesamt	
		vor Protokoll		nach Protokoll			
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Sepsis	aufgetreten	17	11,3 %	14	9,2 %	31	10,2 %
	nicht aufgetreten	134	88,7 %	139	90,8 %	273	89,8 %

Das Risiko für eine sekundär erworbene Sepsis war in der Gruppe nach Einführung des Protokolls um ein 0,79-faches geringer als in der Gruppe vor Einführung des Protokolls. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,54$).

Tabelle 25: Odds ratio sekundär erworbene Sepsis

	p	Odds ratio
Sepsis	0,54	0,79

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test

3.6 Mortalität

Erfasst wurde, ob die Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation oder während des nachfolgenden Krankenhausaufenthalts verstorben sind. In der Gruppe vor Einführung des Protokolls sind 28 Patienten verstorben, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls 22 Patienten. Die Mortalitätsrate war damit in der Gruppe nach Einführung des Protokolls circa vier Prozent niedriger.

Tabelle 26: Mortalität im Gruppenvergleich

		Gruppe		Gesamt
		vor Protokoll	nach Protokoll	
Überlebende	Anzahl	123	131	254
	Prozent	81,5 %	85,6 %	83,6 %
Verstorbene	Anzahl	28	22	50
	Prozent	18,5 %	14,4 %	16,4 %
Gesamt	Anzahl	151	153	304
	Prozent	100 %	100 %	100 %

Das Versterbensrisiko war in der Gruppe nach Einführung des Protokolls um ein 0,74-faches geringer als in der Gruppe vor Einführung des Protokolls. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,33$).

Tabelle 27: Odds ratio Mortalität

	p	Odds ratio
Mortalität	0,33	0,74

P-Wert berechnet mit Mann-Whitney-U-Test

4. Diskussion

Die überwiegende Anzahl der beatmeten Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, erhalten Medikamente zur Analgesie und Sedierung [1]. Ziele einer adäquaten Analgesie und Sedierung sind nach der S3-Leitlinie zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (S3-Leitlinie) die bestmögliche Reduktion von Schmerzen, die schnelle Entwöhnung von der Beatmung und, daraus folgend, eine frühzeitige Extubation und eine verkürzte intensivmedizinische Behandlungsdauer [3]. Eine unzureichende Analgosedierung birgt die Gefahr von Schmerzwahrnehmungen, Agitation und psychischen Belastungen des Patienten [35, 57, 58]. Eine zu tiefe Analgosedierung kann zu einer verlängerten Beatmungszeit mit daraus resultierendem erhöhten Risiko für respiratorische Infektionen, zu einer prolongierten Weaning-Phase von Analgosedierung und Beatmung sowie zu einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation führen [4, 5, 21, 35, 59]. Zudem sind sowohl eine unzureichende Analgesie als auch eine Übersedierung präzipitierende Faktoren für die Entwicklung eines Delirs [3, 10, 60]. Dieses ist mit einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus [61] sowie mit einer bis zu dreifach erhöhten 6-Monats-Mortalität assoziiert [10, 62]. Daher ist ein individuelles, patientenadaptiertes Analgosedierungskonzept notwendig [2, 45, 63, 64, 65, 66].

Vor Beginn dieser Untersuchung wurde die Analgosedierung auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin nach Erfahrungswerten gesteuert. Die empirische Vorgehensweise bezog sich sowohl auf die Auswahl als auch auf die Dosierung der zur Analgosedierung verwendeten Medikamente. Es gab keine Algorithmen zur Steuerung der Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung. Zur Bestimmung der Sedierungstiefe wurde eine modifizierte Ramsay-Sedation-Scale (RSS, vgl. 2.2.2.2.1) benutzt. Es wurde jedoch kein Zielwert für die Sedierungstiefe vorgegeben. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die Einführung eines Protokolls, das Algorithmen zur Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung enthält, zu einer Verkürzung der Beatmungszeiten, einer Verringerung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie einer Reduzierung des Verbrauchs von Analgosedativa führt.

Das hier verwendete Protokoll zur Analgosedierung bestand aus vier Säulen: (1.) dem Monitoring der Analgesie und einem Analgesie-Algorithmus, (2.) dem Monitoring der Sedierung und einem Sedierungs-Algorithmus, (3.) dem Ziel der Vermeidung von Muskelrelaxierung durch Optimierung der Analgosedierung sowie (4.) einem Algorithmus zur Delir-Therapie. Ein wesentlicher Bestandteil des Protokolls war die tägliche Festlegung eines Zielwerts für die Sedierungstiefe jedes einzelnen Patienten sowie der regelmäßige Abgleich von Soll- und Ist-Niveau der Analgesie und Sedierung mindestens einmal pro Schicht, d.h. mindestens einmal alle acht Stunden.

Die Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung führte in der vorliegenden Untersuchung zu keiner statistisch signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Es zeigte sich eine mögliche Tendenz hin zu einer Verringerung des Verbrauchs von Fentanyl, Midazolam, Flunitrazepam und Clonidin, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Eine statistisch signifikante Reduktion konnte nur für den Verbrauch von Propofol gezeigt werden. Durch die Einführung des Protokolls zur Analgosedierung wurde die Sedierungstiefe statistisch signifikant häufiger bestimmt. Das Risiko für das Auftreten einer akzidentellen Extubation, einer eitrigen Tracheobronchitis, einer sekundär erworbenen Pneumonie und einer sekundär erworbenen Sepsis hat sich statistisch nicht signifikant verändert.

Verschiedene Studien der letzten Jahre haben untersucht, ob die Einführung von Algorithmen zur Analgesie und Sedierung die Beatmungsdauer sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzen und die Menge der benötigten Medikamente zur Analgosedierung reduzieren kann [19, 21, 24, 26, 28, 29]. Den dort verwendeten Algorithmen ist überwiegend gemein, dass sie einen Zielwert sowohl für die Analgesie als auch die Sedierungstiefe vorgeben. Für die Erfassung des Schmerzniveaus wurden verschiedene Scoring-Systeme verwendet. Gemeinsames Ziel war ein für den Patienten tolerables Schmerzniveau. Auch für die Bestimmung der Sedierungstiefe wurden unterschiedliche Instrumente benutzt, insbesondere die Ramsay-Sedation-Scale (RSS), die Motor Activity Assessment Scale (MAAS) und die Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS). In der vorliegenden Untersuchung wurde eine modifizierte Ramsay-Sedation-Scale verwendet. Diese war das zum Zeitpunkt der Untersuchung auf der Intensivstation etablierte Instrument zur Bestimmung der Sedierungstiefe.

Sämtliche der oben genannten Studien strebten einen wachen, kooperativen Patienten an. Dies deckt sich sowohl mit dem Sedierungsziel der vorliegenden Untersuchung als auch mit dem Sedierungsziel der S3-Leitlinie [3]. Dabei handelte es sich jeweils nicht um eine starre Vorgabe. Die Sedierungstiefe wurde für jeden Patienten individuell festgelegt und an seine klinische Situation adaptiert. So sah der Sedierungsalgorithmus der vorliegenden Untersuchung für Krankheitsbilder wie Schädel-Hirn-Trauma und Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) sowie bei invasiven Untersuchungen eine tiefere Sedierung (RSS > 4) vor.

Die Untersuchungen wählten zum Teil einen unterschiedlichen Aufbau für den Analgosedierungs-Algorithmus. In der vorliegenden Untersuchung war jeder Teilbereich der Analgosedierung (Analgese, Sedierung, Delir-Behandlung) Gegenstand eines gesonderten Algorithmus, der jeweils auf einer separaten Seite dargestellt wurde. In anderen Untersuchungen wurden dagegen alle Teilbereiche in einem einzigen Algorithmus zusammengefasst [21, 25, 26, 27, 28, 29]. Vorteil der hier gewählten Darstellungsform ist zum einen, dass sich durch die Trennung von Analgesie- und Sedierungs-Algorithmus und die Voranstellung des Analgesie-Algorithmus der inhaltliche Vorrang der Analgesie vor der Sedierung im Aufbau klar widerspiegelt. Zum anderen erhält der Analgesie-Algorithmus in der optischen Darstellung mehr Raum. Dies ermöglicht es, innerhalb des Algorithmus differenzierter auf die individuelle Schmerzsituation des Patienten einzugehen, etwa durch die Unterscheidung zwischen intubierten und extubierten Patienten. Durch die Trennung von Analgesie-, Sedierungs- und Delir-Algorithmus wird zudem die Übersichtlichkeit erhöht. Dies kann sich positiv auf die Anwender-Compliance auswirken.

Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen zeigen in Bezug auf die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und den Verbrauch von Medikamenten zur Analgosedierung kein einheitliches Bild.

4.1 Beatmungsdauer

In der vorliegenden Untersuchung führte die Einführung der protokollgestützten Analgosedierung zu keiner statistisch signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer. Die Gesamtbeatmungsdauer (Summe aus kontrollierter und assistierter Beatmungszeit) hat

sich im Mittelwert um circa 110 Stunden reduziert (Gruppe vor Protokoll = 468,03 (\pm 74,85) Stunden, Gruppe nach Protokoll = 358,27 (\pm 33,07) Stunden). Der Median blieb jedoch in beiden Gruppen nahezu identisch (Gruppe vor Protokoll = 192,00 Stunden, Gruppe nach Protokoll = 195,00 Stunden). Die Reduktion im Mittelwert kann darauf zurückgeführt werden, dass es vor Einführung des Protokolls drei Patienten mit einer Beatmungsdauer von über 2.500 Stunden gab, während die maximale Beatmungsdauer nach Einführung des Protokolls 1.596 Stunden betrug.

Im Rahmen der Untersuchung wurde nicht nur die Gesamtbeatmungsdauer im Gruppenvergleich ausgewertet, sondern darüber hinaus auch die Beatmungsdauer in kontrollierter, assistierter und Masken-CPAP-Beatmung. Die Dauer der kontrollierten Beatmung hat sich in der Gruppe nach Einführung des Protokolls sowohl im Mittelwert als auch im Median verkürzt (Mittelwert vor Protokoll = 168,60 (\pm 22,13) Stunden, Mittelwert nach Protokoll = 141,23 (\pm 19,26) Stunden; Median vor Protokoll = 69,00 Stunden, Median nach Protokoll = 62,00 Stunden). Die Verkürzung der Dauer der kontrollierten Beatmung war bei einem p-Wert von 0,87 jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Dauer der assistierten Beatmung hat sich im Mittelwert um circa 57 Stunden reduziert (Gruppe vor Protokoll = 305,36 (\pm 57,55) Stunden, Gruppe nach Protokoll = 248,07 (\pm 27,77) Stunden). Der Median war dagegen in beiden Gruppen nahezu identisch (Gruppe vor Protokoll = 116,00 Stunden, Gruppe nach Protokoll = 117,00 Stunden). Die statistisch nicht signifikante Verkürzung im Mittelwert kann auch hier darauf zurückgeführt werden, dass es vor Einführung des Protokolls zwei Patienten gab, die über 2.500 Stunden assistiert beatmet wurden, während die maximale Dauer der assistierten Beatmung nach Einführung des Protokolls 1.363 Stunden betrug.

Die Dauer der Masken-CPAP-Beatmung hat sich sowohl im Mittelwert als auch im Median verkürzt (Mittelwert vor Protokoll = 12,14 (\pm 2,06) Stunden, Mittelwert nach Protokoll = 9,29 (\pm 1,66) Stunden; Median vor Protokoll = 6,33 Stunden, Median nach Protokoll = 4,00 Stunden). Die Verkürzung war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,12$).

Die Einführung der protokollgestützten Analgosedierung führte damit in der vorliegenden Untersuchung zu keiner statistisch signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer.

Bei der kontrollierten Beatmung und der Masken-CPAP-Beatmung ist ein möglicher Trend zu einer kürzeren Beatmungsdauer erkennbar.

Andere Untersuchungen konnten hingegen eine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer durch die Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung zeigen [19, 21, 24, 25, 28]. So führte die prospektive Untersuchung von *Mascia* und Kollegen mit 72 Patienten in der Kontrollgruppe und 84 Patienten in der Interventionsgruppe zu einer Verkürzung der durchschnittlichen Beatmungsdauer von 317 Stunden in der Kontrollgruppe auf 167 Stunden in der Interventionsgruppe [19]. Bei der Untersuchung handelte es sich um eine Kosten-Nutzenanalyse, die zeitgleich auf einer operativen und auf einer internistischen Intensivstation durchgeführt wurde. *Mascia* stellte insbesondere eine statistisch signifikante Reduktion in der Häufigkeit der Anwendung von Muskelrelaxantien fest. Dies bietet einen möglichen Erklärungsansatz für die gezeigte Verkürzung der Beatmungszeiten. Die kontinuierliche oder wiederholte Gabe von Muskelrelaxantien kann insbesondere bei Intensivpatienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion zu einer Kumulation mit daraus resultierender verlängerter Wirkdauer führen [67, 68, 69]. Die verlängerte Wirkdauer der Muskelrelaxantien kann in der Folge eine Verlängerung der Beatmungszeiten bedingen [68]. Auf der Intensivstation der vorliegenden Untersuchung kamen Muskelrelaxantien bereits vor Einführung des Protokolls nahezu ausschließlich im Rahmen der Intubation zur Anwendung. Ein regelhafter Gebrauch zur Erleichterung der Beatmung fand nicht statt. Hierin liegt ein wesentlicher Unterschied zu den Gegebenheiten auf den Intensivstationen in der Untersuchung von *Mascia*. Ein weiterer Unterschied besteht in der Zusammensetzung der Patientenkollektive. Während es sich in der Untersuchung von *Mascia* um ein gemischtes Patientenkollektiv aus internistischen und operativen Intensivpatienten handelte, bestand das Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung aus operativen Intensivpatienten. Die Ergebnisse von *Mascia* und Kollegen sind daher nur begrenzt auf die vorliegende Untersuchung übertragbar.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie *Mascia* kamen auch *Brook* und Kollegen [21]. Diese verglichen bei 332 Patienten einer Medizinischen Intensivstation in einer randomisierten klinischen Studie die Auswirkungen einer protokollgestützten Analgosedierung insbesondere auf die Beatmungsdauer. Das Protokoll sollte durch die Pflegekräfte der Intensivstation angewandt werden. In der Patientengruppe mit protokollgestützter Analgose-

dierung fand sich eine statistisch signifikant kürzere Beatmungsdauer (Mittelwert = 124 Stunden in der nicht protokollgestützten Gruppe vs. 89,1 Stunden in der protokollgestützten Gruppe, $p = 0,003$). Darüber hinaus waren auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ($p = 0,013$) sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer ($p < 0,001$) statistisch signifikant verkürzt. *Brook* und Kollegen führten dies unter anderem auf eine schnellere Entscheidungsfindung am Patientenbett und eine daraus resultierende verkürzte kontinuierliche Zufuhr von Analgosedativa zurück. Nach *Brook* besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Dauer der kontinuierlichen Zufuhr von Analgosedativa und der Beatmungsdauer. *Brook* selbst sieht eine begrenzte Übertragbarkeit seiner Ergebnisse auf andere Intensivstationen, insbesondere, wenn diese über eine kontinuierliche Präsenz von Intensivmedizinern verfügen. Diese kontinuierliche Präsenz kann nach *Brook* unter Umständen ähnliche Ergebnisse bewirken, wie die durch ein Protokoll möglicherweise erzielte schnellere Entscheidungsfindung am Patientenbett. Auf der Intensivstation, auf der die vorliegende Untersuchung durchgeführt wurde, waren in der Zeit von 6:30 Uhr bis 16:00 Uhr ein Oberarzt der operativen Intensivstation sowie von 14:00 Uhr bis 23:00 Uhr ein Facharzt für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin präsent. Zwischen 23:00 Uhr und 6:30 Uhr bestand eine Rufbereitschaft für den Facharzt. Darüber hinaus gab es eine 24-stündige Präsenz von Assistenzärzten der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin auf der Intensivstation. Somit war eine schnelle Entscheidungsfindung über notwendige Veränderungen der Sedierungstiefe jederzeit möglich. Dies kann erklären, weshalb die Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung in der vorliegenden Untersuchung nicht die gleichen Ergebnisse zeigte wie in der Untersuchung von *Brook*.

In der Untersuchung von *Brook* wurde zudem erst mit Etablierung des Protokolls zur Analgosedierung eine Zielsedierungstiefe vorgegeben (Ziel-Ramsay-Wert = 3). Diese Vorgabe eines Zielwerts für die Sedierungstiefe hat nach Auffassung von *Brook* wahrscheinlich zu den Ergebnissen seiner Untersuchung beigetragen. Auf der Intensivstation der vorliegenden Untersuchung wurde bereits vor Einführung des Protokolls die Ramsay-Sedation-Scale zur Bestimmung der Sedierungstiefe benutzt. Diese vorbestehende Verwendung der Ramsay-Sedation-Scale hat möglicherweise dazu beigetragen, dass eine patientenorientierte Steuerung der Sedierungstiefe bereits vor Einführung des Protokolls Praxis auf der Intensivstation war. Dies kann ein weiterer Erklärungsansatz

für die im Vergleich zur *Brook*-Studie unterschiedlichen Ergebnisse der Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung sein.

Keine Verkürzung der Beatmungsdauer konnte eine Untersuchung von *Elliott* und Kollegen zeigen [26]. Diese führten auf einer australischen Intensivstation einen Algorithmus zur Analgosedierung ein, der im Wesentlichen der oben genannten Untersuchung von *Brook* entnommen wurde. Der Algorithmus wurde lediglich in Bezug auf die verwendeten Sedativa an die lokalen Gegebenheiten angepasst (Midazolam statt Lorazepam). Das Setting der Studie war in Bezug auf Erhebungszeitraum und Gruppengröße nahezu identisch mit dem Setting der vorliegenden Untersuchung. Über einen Zeitraum von zehn Monaten wurden die Daten von 159 Patienten in einer Kontrollgruppe erhoben. Nach Einführung des Analgosedierungs-Algorithmus wurden die Daten von 163 Patienten in der Interventionsgruppe über einen Zeitraum von zwölf Monaten erfasst. Im Unterschied zu der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten, die während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation verstarben, sowie ein Langlieger aus der statistischen Auswertung ausgenommen. Die Auswertung bezog sich damit auf je 145 Patienten in der Kontroll- und in der Interventionsgruppe. Im Ergebnis zeigte die Untersuchung von *Elliott* eine Verlängerung der Beatmungsdauer im Median von 4,8 auf 5,6 Tage ($p = 0,99$). Dies wurde darauf zurückgeführt, dass die Beatmungszeiten bereits vor Einführung des Protokolls zur Analgosedierung kurz waren und daher wenig Spielraum für eine weitere Absenkung durch eine protokollgestützte Analgosedierung blieb. *Elliott* verweist zudem auf die unterschiedlichen Rahmenbedingungen auf einer australischen Intensivstation, die zu den im Vergleich zu der Untersuchung von *Brook* abweichenden Ergebnissen bei der Anwendung einer protokollgestützten Analgosedierung geführt haben könnten. Dies ist auch der Erklärungsansatz von *Bucknall* und Kollegen, die ebenfalls die Auswirkungen einer protokollgestützten Analgosedierung auf einer australischen Intensivstation mit einem gemischten Kollektiv aus operativen und internistischen Patienten untersuchten [27]. Auch dort zeigte die Einführung eines Protokolls keine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer. Im Unterschied zu den Untersuchungen von *Elliott* und *Bucknall*, die beide im Wesentlichen den von *Brook* entwickelten Algorithmus übernommen haben, wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Algorithmus speziell für die Bedingungen auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin entwickelt. Eine eingeschränkte Übertrag-

barkeit des Protokolls eignet sich hier folglich nicht als Erklärung für die ausgebliebene Verkürzung der Beatmungsdauer.

Ebenfalls keine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer zeigte die Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung auf einer kardiologischen Intensivstation im Helios Klinikum Wuppertal. Diese war Gegenstand einer Untersuchung von *Abanador-Kamper* und Kollegen, die von 2007 bis 2009 durchgeführt wurde [29]. Die Untersuchung schloss 100 Patienten ein, die nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation auf die kardiologische Intensivstation aufgenommen wurden. Der verwendete Algorithmus lehnte sich ebenfalls an den von *Brook* entwickelten Algorithmus an. Eine Verkürzung der Beatmungsdauer konnte nur für eine Untergruppe von Patienten mit einem APACHE II-Wert unter 25 Punkten gezeigt werden (Median in der Kontrollgruppe = 173 Stunden, in der Interventionsgruppe = 110 Stunden, $p = 0,25$). In der Gruppe mit einem APACHE II-Wert zwischen 25 und 29 Punkten kam es hingegen zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Beatmungsdauer (Median in der Kontrollgruppe = 92 Stunden, in der Interventionsgruppe = 185 Stunden, $p = 0,008$). Bei Betrachtung der Gruppen insgesamt ergab sich eine Verlängerung der Beatmungsdauer von 102 Stunden in der Kontrollgruppe auf 160 Stunden in der Interventionsgruppe ($p = 0,196$). Die ausgebliebene Verkürzung der Beatmungsdauer nach Einführung des Protokolls zur Analgosedierung wurde auch damit begründet, dass höhere APACHE II-Werte und höheres Lebensalter der Patienten zu einer verlängerten Beatmungsdauer führen können. Der durchschnittliche APACHE II-Wert betrug in der Untersuchung von *Abanador-Kamper* 24,5 Punkte in der Kontrollgruppe und 26,4 Punkte in der Interventionsgruppe. Damit war er in beiden Gruppen höher, als der durchschnittliche APACHE II-Wert in der Untersuchung von *Brook* (APACHE II-Wert = 23,2 Punkte in der Kontrollgruppe und 23,1 Punkte in der protokollgesteuerten Gruppe), die eine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer nach Einführung des Protokolls zeigen konnte [21]. *Abanador-Kamper* folgert hieraus, dass ältere Patienten mit höheren APACHE II-Werten nicht von der Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung profitieren.

Einen Zusammenhang zwischen dem Erfolg eines Protokolls zur Analgosedierung und APACHE II-Werten und Lebensalter der Patienten stellten auch *Robinson* und Kollegen her [28]. Diese verglichen auf einer traumatologischen Intensivstation in den USA die Auswirkungen eines Analgosedierungsprotokolls auf Beatmungsdauer, Aufenthaltsdauer

er auf der Intensivstation, Krankenhausaufenthaltsdauer und Medikamentenverbrauch. Dort fand sich ein junges Patientenkollektiv mit niedrigen APACHE II-Werten (Alter im Median = 35 Jahre in der Kontrollgruppe vs. 37 Jahre in der Protokollgruppe; APACHE II-Wert im Median = 14 sowohl in der Kontroll- als auch in der Protokollgruppe). Die Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung führte bei diesem Patientenkollektiv zu einer statistisch signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer um zwei Tage ($p = 0,027$). Der Erfolg des Protokolls in einem Patientenkollektiv mit niedrigem Lebensalter und niedrigen APACHE II-Werten spricht für den von *Abanador-Kemper* postulierten Zusammenhang zwischen APACHE II-Wert, Lebensalter und Beatmungsdauer. Der durchschnittliche APACHE II-Wert in der vorliegenden Untersuchung lag mit 23 Punkten in der Gruppe vor Einführung des Protokolls und 22 Punkten in der Gruppe nach Einführung des Protokolls deutlich über den APACHE II-Werten in der Untersuchung von *Robinson* und Kollegen. Auch das Durchschnittsalter war mit 59,13 Jahren in der Gruppe vor Einführung des Protokolls und 59,16 Jahren in der Gruppe nach Einführung des Protokolls erheblich höher. Folglich könnten APACHE II-Werte und Lebensalter in der vorliegenden Untersuchung eine mögliche Ursache für die ausgebliebene Verkürzung der Beatmungsdauer darstellen. Hiergegen spricht jedoch, dass in der Untersuchung von *Brook* die Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung bei vergleichbaren APACHE II-Werten und vergleichbarem Lebensalter zu einer Verkürzung der Beatmungsdauer führte [21].

In keiner der vorgenannten Untersuchungen wurde zwischen verschiedenen Beatmungsmodi differenziert. Es kann daher keine Aussage darüber getroffen werden, ob sich die in der vorliegenden Untersuchung gezeigte mögliche Tendenz hin zu einer Verkürzung der Dauer der kontrollierten Beatmung auch in anderen Untersuchungen gezeigt hat.

4.2 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Die Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung führte in der vorliegenden Untersuchung nicht zu einer Verkürzung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. In der Gruppe vor Einführung des Protokolls betrug die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation im Mittelwert 610,23 ($\pm 80,33$) Stunden, in der Gruppe nach Einführung des Protokolls 581,71 ($\pm 44,08$) Stunden. Damit hat sich die Aufenthaltsdauer im Mittelwert

zwar um circa 19 Stunden reduziert. Der Median der Aufenthaltsdauer lag in der Gruppe nach Einführung des Protokolls jedoch um nahezu 100 Stunden oberhalb des Medians vor Einführung des Protokolls (Gruppe vor Protokoll = 309,00 Stunden, Gruppe nach Protokoll = 407,00 Stunden). Die Reduktion im Mittelwert ist darauf zurückzuführen, dass es in der Gruppe vor Einführung des Protokolls drei Patienten gab, die über 3.000 Stunden auf der Intensivstation behandelt wurden, während die maximale Aufenthaltsdauer in der Gruppe nach Einführung des Protokolls 2.279 Stunden betrug. Ohne die drei Ausreißer läge der Mittelwert in der Gruppe vor Einführung des Protokolls bei 484,68 Stunden und wäre damit ebenfalls um nahezu 100 Stunden niedriger als der Mittelwert nach Einführung des Protokolls (581,71 Stunden).

Dieses Ergebnis steht in Kontrast zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die eine statistisch signifikante Verkürzung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigen konnten [5, 19, 21, 24]. In der Untersuchung von *Mascia* und Kollegen führte die Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung zu einer Verkürzung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 19,1 Tagen auf 9,9 Tage [19]. *Brook* und Kollegen konnten durch eine protokollgestützte Analgosedierung eine Verkürzung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von 7,5 Tagen auf 5,7 Tage erreichen [21]. In der Untersuchung von *Kress* und Kollegen kam es durch die Einführung eines täglichen Aufwachversuchs bei Patienten auf einer internistischen Intensivstation zu einer Reduktion der Aufenthaltsdauer von 9,9 Tagen auf 6,4 Tage (Median) [5]. Die Intervention bestand bei *Kress* nicht in der Implementierung eines Protokolls zur Analgosedierung, sondern in der geplanten täglichen Unterbrechung der Zufuhr von Analgosedativa bis der Patient erwachte oder Zeichen von Agitation zeigte. Anschließend wurde die Analgosedierung in reduzierter Laufrate wieder begonnen. Die von *Kress* und Kollegen durchgeführte Intervention unterscheidet sich damit deutlich von dem hier gewählten Ansatz. Fraglich ist zudem, ob sich die Ergebnisse aus einem rein internistischen Patientenkollektiv wie bei *Kress* und *Brook* bzw. einem gemischten Patientenkollektiv von internistischen und operativen Intensivpatienten wie bei *Mascia* auf die vorliegende Untersuchung auf einer interdisziplinären operativen Intensivstation übertragen lassen. Insbesondere die tägliche Unterbrechung der Zufuhr von Analgetika erscheint bei Patienten mit oftmals akuten post-operativen Schmerzen nicht immer eine praktikable Vorgehensweise [28]. Schmerzen des postoperativen Intensivpatienten können eine intravenöse Applikation von hochpotenten Opioiden (z.B. Fentanyl) auch nach der Extubati-

on erfordern. Die intravenöse Applikation hochpotenter Opiode sowie eine komplexe Schmerzsituation des Patienten können einer Verlegung von der Intensivstation entgegenstehen. Dies hat in der vorliegenden Untersuchung möglicherweise zu einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation beigetragen.

In der Untersuchung von *Elliott* und Kollegen verlängerte sich die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach Einführung des Analgosedierungs-Algorithmus statistisch signifikant von 7,06 Tagen in der Kontrollgruppe auf 8,16 Tage in der Interventionsgruppe (Median, $p = 0,04$) [26]. *Elliott* und Kollegen erklärten die Verlängerung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation mit einer im Vergleich zur Kontrollgruppe tieferen Sedierung der Patienten in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe war der am häufigsten erhobene Ramsay-Wert 2 (40 %). In der Interventionsgruppe hingegen war der am häufigsten bestimmte Ramsay-Wert 3 (31 %). Für diesen Erklärungsansatz spricht auch eine Untersuchung von *MacLaren* und Kollegen [46]. Dort kam es nach Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung ebenfalls zu einer Zunahme der Sedierungstiefe (RSS-Wert = 4 in 17,2 % der Erhebungen in der Kontrollgruppe vs. 29,6 % in der Interventionsgruppe, $p < 0,01$) und zu einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (Mittelwert = 223,1 Stunden vs. 267,3 Stunden). In der vorliegenden Untersuchung war die Sedierungstiefe in beiden Gruppen nahezu identisch (RSS-Wert Median = 4,44 vor Protokoll vs. 4,76 nach Protokoll, $p = 0,48$). Die ausgebliebene Verkürzung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lässt sich hier folglich nicht mit einer tieferen Sedierung der Patienten in der Interventionsgruppe erklären.

Auch in der Untersuchung von *Abanador-Kamper* und Kollegen ergab sich eine Verlängerung der Aufenthaltsdauer (von 12,1 auf 13,2 Tage, $p = 0,055$) [29]. *Abanador-Kamper* führt dies auf die höheren APACHE II-Werte und das höhere durchschnittliche Lebensalter ihres Patientenkollektivs, insbesondere in der Interventionsgruppe zurück. Sie begründet dies anhand einer Auswertung von nach APACHE II-Werten differenzierten Sub-Gruppen. Die Sub-Gruppe mit hohen APACHE II-Werten (25 – 29 Punkte) zeigte hierbei eine statistisch signifikante Verlängerung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach Einführung des Protokolls zur Analgosedierung (von 7,8 Tagen auf 14,7 Tage, $p < 0,001$). In der Sub-Gruppe mit niedrigeren APACHE II-Werten (< 25 Punkte) zeigte sich dagegen in der Tendenz eine Verkürzung der

durchschnittlichen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (von 13,9 Tagen auf 9,7 Tage, $p = 0,66$).

In der vorliegenden Untersuchung war der durchschnittliche APACHE II-Wert in beiden Gruppen kleiner als 25 Punkte und lag in der Gruppe nach Einführung des Protokolls unterhalb des Werts in der Gruppe vor Einführung des Protokolls, so dass sich der Erklärungsansatz von *Abanador-Kemper* nicht auf die vorliegende Untersuchung übertragen lässt.

4.3 Verbrauch von Analgosedativa

Die kontinuierliche intravenöse Applikation von Analgosedativa kann zu einer Verlängerung der Beatmungsdauer sowie des Aufenthalts auf der Intensivstation führen [4, 5, 24]. Untersucht wurde daher auch, ob die Einführung eines Protokolls zur Analgosedierung den Verbrauch von Analgosedativa reduziert.

In die statistische Auswertung des Verbrauchs von Analgosedativa wurden folgende Medikamente einbezogen: Metamizol, Morphin, Fentanyl, Midazolam, Flunitrazepam, Propofol und Clonidin. Um zu vermeiden, dass die Höhe des durchschnittlichen Medikamentenverbrauchs fälschlich dadurch reduziert wird, dass auch Patienten, die das Medikament nicht bekommen haben, mit einem Verbrauch von null Milligramm eingerechnet werden, wurden bei der statistischen Auswertung nur die Patienten berücksichtigt, die das jeweilige Medikament tatsächlich erhielten (vgl. Tabelle 12).

Nach der Einführung des Protokolls zur Analgosedierung zeigte sich eine mögliche Tendenz hin zu einer Reduktion des Verbrauchs von Fentanyl (Median = 21 mg vs. 19 mg, $p = 0,73$), Midazolam (Median = 377 mg vs. 286 mg, $p = 0,17$), Flunitrazepam (Median = 44 mg vs. 31 mg, $p = 0,12$), und Clonidin (Median = 3.582 μg vs. 3.045 μg , $p = 0,57$). Eine statistisch signifikante Verringerung konnte jedoch nur für den Verbrauch von Propofol gezeigt werden (Median = 2.193 mg vs. 1.260 mg, $p = 0,003$).

Dieses Ergebnis stimmt in Teilen mit den Untersuchungsergebnissen von *Mascia* und Kollegen überein [19]. Diese untersuchten die Auswirkungen eines Analgosedierungs-Algorithmus auf die Kosten der Analgosedierung. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis,

dass die Einführung des Algorithmus zu einer Reduktion der durch Analgosedativa und Muskelrelaxantien verursachten Kosten geführt hat. Der Kostenreduktion lag offenbar ein reduzierter Medikamentenverbrauch zugrunde. In der Auswertung des Medikamentenverbrauchs differenziert die Untersuchung von *Mascia* zwischen verschiedenen Medikamentengruppen (Opioide, Benzodiazepine, Propofol und Muskelrelaxantien). Eine Kostenreduktion zeigte sich für sämtliche Medikamentengruppen [19].

In der Untersuchung von *Kress* und Kollegen führte die tägliche Unterbrechung der Zufuhr von Medikamenten zur Analgosedierung zu einer statistisch signifikanten Verringerung der verabreichten Menge von Midazolam (425,5 mg in der Kontrollgruppe vs. 229,8 mg in der Interventionsgruppe, $p = 0,05$) [5]. Bei gemeinsamer Verabreichung von Midazolam und Morphin zeigte sich auch eine statistisch signifikante Reduktion des Morphin-Verbrauchs (481 mg in der Kontrollgruppe vs. 205 mg in der Interventionsgruppe, $p = 0,009$). Bei der Verabreichung von Propofol bestand eine Tendenz zu einem verringerten Verbrauch, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (17.588 mg in der Kontrollgruppe vs. 15.150 mg in der Interventionsgruppe, $p = 0,54$). Wurden Propofol und Morphin gemeinsam verabreicht, zeigte sich eine Verringerung des Morphin-Verbrauchs, ohne statistische Signifikanz zu erreichen (382 mg in der Kontrollgruppe vs. 352 mg in der Interventionsgruppe, $p = 0,33$) [5].

Die tägliche Unterbrechung der Zufuhr von Medikamenten zur Analgosedierung ist insbesondere auf einer operativen Intensivstation nicht immer mit den Bedürfnissen der Patienten vereinbar. *Robinson* und Kollegen versuchten deshalb, die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation durch eine protokollgestützte Analgosedierung zu verkürzen, ohne dabei einen täglichen Aufwachversuch durchzuführen [28]. In dieser Studie wurde auch der Verbrauch von Medikamenten zur Analgosedierung untersucht. Nach Einführung des Protokolls zeigte sich ein Trend hin zu einem verringerten Verbrauch von Fentanyl und Lorazepam. Eine statistisch signifikante Reduktion wurde nur bei dem Verbrauch von Propofol erreicht (19.232 mg in der Kontrollgruppe vs. 10.057 mg in der Interventionsgruppe, $p = 0,01$).

Das Ergebnis von *Robinson* deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, die eine statistisch signifikante Reduktion ebenfalls nur für den Verbrauch von

Propofol darlegen konnte (2.193 mg in der Kontrollgruppe vs. 1.260 mg in der Interventionsgruppe (Median), $p = 0,003$).

4.4 Komplikationen

Die Einführung des Protokolls zur Analgosedierung hat das Risiko für die hier untersuchten Komplikationen statistisch nicht signifikant verändert. Das Risiko für eine akzidentelle Extubation war in beiden Gruppen identisch ($n = 2$ in beiden Gruppen; Odds ratio = 0,99, $p = 0,99$). Das Risiko für eine eitrige Tracheobronchitis hat sich statistisch nicht signifikant verringert (Gruppe vor Protokoll: $n = 56$, Gruppe nach Protokoll: $n = 46$; Odds ratio = 0,73, $p = 0,20$). Eine sekundär erworbene Pneumonie kam in beiden Gruppen nahezu gleich häufig vor (Gruppe vor Protokoll: $n = 31$, Gruppe nach Protokoll: $n = 33$; Odds ratio = 1,06, $p = 0,82$). Das Risiko für eine sekundär erworbene Sepsis hat sich statistisch nicht signifikant verringert (Gruppe vor Protokoll: $n = 17$, Gruppe nach Protokoll: $n = 14$; Odds ratio = 0,79, $p = 0,54$).

Die oben genannten Untersuchungen haben nur zum Teil das Komplikationsrisiko analysiert. *Kress* und Kollegen untersuchten die Häufigkeit einer akzidentellen Extubation und stellten im Gruppenvergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied fest ($n = 4$ in der Kontrollgruppe vs. $n = 2$ in der Interventionsgruppe; $p = 0,88$) [5]. Ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit einer akzidentellen Extubation zeigte die Untersuchung von *Elliott* und Kollegen ($n = 2$ in beiden Gruppen) [26]. In der Untersuchung von *De Jonghe* und Kollegen kam es zu vier akzidentellen Extubationen in der Kontrollgruppe und einer in der Interventionsgruppe ($p = 0,4$). Dort zeigte sich außerdem ein Trend zu einer geringeren Anzahl ventilator-assoziiertes Pneumonien. Dieser erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($n = 11$ in der Kontrollgruppe vs. $n = 4$ in der Interventionsgruppe, $p = 0,10$) [25]. Damit decken sich die Ergebnisse von *Kress*, *Elliott* und *De Jonghe* mit denen der vorliegenden Untersuchung.

4.5 Mortalität

Die Krankenhausmortalität ist in der Gruppe nach Einführung des Protokolls von 18,5 % auf 14,4 % gesunken. Damit zeigte sich ein möglicher Trend zu einer Verringerung der Mortalität, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,33$). Zu einem ver-

gleichbaren Ergebnis kamen auch die Untersuchungen von *Kress* (Kontrollgruppe = 46,7 %, Interventionsgruppe = 36,0 %; $p = 0,25$) [5], *Brook* (Kontrollgruppe = 35,9 %, Interventionsgruppe = 30,3 %; $p = 0,34$) [21] und *Robinson* (Kontrollgruppe = 17,6 %, Interventionsgruppe = 14,7 %; $p = 0,64$) [28]. Zu einem statistisch nicht signifikanten Anstieg der Mortalität kam es hingegen in den Untersuchungen von *Mascia* (Kontrollgruppe = 16,7 %, Interventionsgruppe = 17,6 %; $p = 0,89$) [19] und *Bucknall* (Kontrollgruppe = 22 %, Interventionsgruppe = 25 %; $p = 0,51$) [27]. Auch in den Untersuchungen, die eine Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigen konnten, führte die Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung damit nicht zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Krankenhausmortalität [5, 19, 21, 28].

4.6 Anwender-Compliance

Nach Implementierung der protokollgestützten Analgosedierung wurde im Rahmen der täglichen Oberarztvisiten auf die Einhaltung einer protokollkonformen Vorgehensweise geachtet. Ein spezifisches Instrument zur Messung der Anwender-Compliance war in der vorliegenden Untersuchung nicht vorgesehen. *Elliott* und Kollegen überprüften die Anwender-Compliance anhand der Anzahl der dokumentierten RSS-Werte in den Tagsschichten an zufällig ausgewählten Tagen [26]. Ziel ihres Protokolls war eine Dokumentation für jeden Patienten alle vier Stunden während der Tagsschichten. Dieses Ziel wurde in 50 % der Fälle in der Interventionsgruppe erreicht. *Elliott* und Kollegen gingen daher von einer zufriedenstellenden Anwender-Compliance aus [26]. In der vorliegenden Untersuchung kann die Anwender-Compliance anhand eines Vergleichs der Anzahl der erhobenen RSS-Werte vor und nach Einführung des Protokolls bewertet werden. Ziel war die Erhebung des RSS-Werts mindestens einmal pro Schicht, d.h. mindestens einmal alle acht Stunden. Vor Einführung des Protokolls wurde der RSS-Wert durchschnittlich 0,78-Mal pro Patient und Tag erhoben. Durch die Einführung des Protokolls zur Analgosedierung kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme der RSS-Wert-Erhebungen auf 1,65 Erhebungen pro Patient und Tag ($p < 0,001$). Das Ziel einer RSS-Wert-Erhebung mindestens alle acht Stunden wurde damit zwar auch in der Gruppe nach Einführung des Protokolls nicht erreicht, jedoch hat sich die Häufigkeit der Erhebungen mehr als verdoppelt. Dies gilt auch für die absolute Anzahl der RSS-Wert-Erhebungen, die von 2.098 Erhebungen in der Gruppe vor Einführung des Protokolls

auf 4.537 Erhebungen in der Gruppe nach Einführung des Protokolls gestiegen ist. Diese Zunahme der RSS-Wert-Erhebungen spricht für eine zufriedenstellende Anwender-Compliance.

5. Methodenkritik

Die Untersuchung wurde als prospektive Observationsstudie angelegt. Dabei handelte es sich um eine einfach geblindete Untersuchung. Eine doppelte Blindung, bei der weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte Kenntnis über die Zuordnung des Patienten zur Kontroll- oder Interventionsgruppe haben, ist bei dieser Form der Untersuchung nicht möglich. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der behandelnden Ärzte und des Pflegepersonals über die Zuordnung des Patienten die Ergebnisse der Untersuchung beeinflusst haben.

Eine Randomisierung der Patienten war aufgrund des Betreuungsverhältnisses von Pflegekraft zu Patienten (1:2) sowie des Untersuchungsdesigns (baseline, follow-up) nicht umsetzbar. Eine Randomisierung hätte bedeutet, dass eine Pflegekraft möglicherweise gleichzeitig einen Patienten der Kontroll- und einen Patienten der Interventionsgruppe betreut hätte. Eine klare Trennung von nicht protokollgestützter und protokollgestützter Analgosedierung wäre in einer solchen Konstellation praktisch unmöglich.

Die bei einem Personalbestand von insgesamt circa 22 Ärzten und 75 Pflegekräften natürliche Fluktuation des Personals auf der Intensivstation kann die Anwendung des Protokolls zur Analgosedierung beeinträchtigt haben. Trotz der dreimonatigen Schulung im Zeitraum von August 2002 bis November 2002 sowie regelmäßiger Nachschulungen kann nicht ausgeschlossen werden, dass insbesondere neu hinzukommendes Personal nicht immer hinreichend mit dem Studienprotokoll vertraut war.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine protokollgestützte Analgosedierung auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin eingeführt. Schon vor Einführung des Protokolls war die Bestimmung der Sedierungstiefe durch eine modifizierte Ramsay-Sedation-Scale gängige Praxis. Die Validität und Reliabilität dieses Scores sind nicht hinreichend erwiesen. Darüber hinaus kann der Score nicht zwischen verschiedenen Agitationszuständen des Patienten unterscheiden. Er genügt daher nicht den Anforderungen an ein validiertes Messinstrument zur Bestimmung der Sedierungstiefe [3]. Heute wird deshalb, der derzeit gültigen S 3-Leitlinie entsprechend, die Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS) zur Bestimmung der Sedierungstiefe auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des

Campus Benjamin Franklin verwendet. Für das Monitoring der Analgesie wurde in der Untersuchung die Numerische Rating Skala (NRS) bzw. die Behavioral-Pain-Scale (BPS) verwendet. Bei beiden Messinstrumenten handelt es sich um validierte Scoring-Systeme, deren Anwendung auch heute noch von der S 3-Leitlinie empfohlen wird [3].

Bei der initialen Definition des Delirs wurden nur agitierte Patienten einbezogen. Darüber hinaus wurde das Delir nicht mittels eines validierten Messinstruments erfasst. Zum Zeitpunkt der Untersuchung stand auf der Intensivstation noch kein Scoring-System zur Verfügung, mit dem eine validierte Evaluierung eines Delirs hätte vorgenommen werden können. Aufgrund der nach heutigen Erkenntnissen unzureichenden Definition des Delirs wurde auf die Auswertung der diesbezüglich im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten verzichtet.

Der zusätzliche Einsatz eines apparativen Messinstruments (BIS) hat nicht zu einer Verringerung der Sedierungstiefe beigetragen. Dies spricht dafür, das Monitoring der Sedierung auf den Einsatz konventioneller, validierter Scoring-Systeme zu beschränken, die weniger aufwändig und kostenintensiv sind.

Die protokollgestützte Analgosedierung ist nach heutigem Stand nur ein Teil eines Gesamtkonzepts zur Behandlung kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation [10, 11, 12, 45]. Zu diesem Gesamtkonzept gehören neben einer protokollgestützten Analgosedierung auch Aufwachversuche (Spontaneous Awakening Trial, SAT), Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trial, SBT), die Koordination von SAT und SBT (Coordination), die Nutzung von validierten Delir-Messinstrumenten sowie die frühe Mobilisation (Early Mobilisation). Dieses „ABCDE-Bundle“ wird komplettiert durch eine bedarfsadaptierte Analgesie. Nach heutiger Erkenntnis führt insbesondere die Anwendung dieses Gesamtkonzepts – und nicht nur einzelner Bausteine hieraus – zu signifikanten Outcome-Vorteilen für den Patienten [10, 11, 12, 45, 70, 71, 72].

6. Zusammenfassung

Mit zunehmender Beatmungsdauer sowie Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation steigt das Risiko für Infektionen [6, 7, 8, 9]. Darüber hinaus erhöht sowohl eine Unter- als auch eine Überdosierung von Analgosedativa das Risiko für ein Delir [10, 11, 12]. Seit Mitte der 1990er Jahre wurden verschiedene Konzepte entwickelt, welche die Beatmungs- und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzen sollten. Die Untersuchungen von *Mascia* [19] und *Brook* [21] aus den Jahren 1995 und 1999 haben gezeigt, dass die Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauer statistisch signifikant verkürzen kann.

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob die Einführung eines für die operative Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin entwickelten Protokolls zur Analgosedierung die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzen sowie den Verbrauch von Analgosedativa reduzieren kann. Die Untersuchung wurde als prospektive Observationsstudie im Präinterventions-/ Postinterventionsdesign angelegt. Die Intervention bestand in der Einführung eines Analgosedierungsprotokolls, das Algorithmen zur Analgesie, Sedierung und Delir-Behandlung enthielt und patientenadaptierte Zielwerte für die Analgesie und Sedierungstiefe vorgab. Die Datenerhebung wurde in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase (Januar 2002 bis August 2002) wurde die damalige Praxis einer empirischen Analgosedierung auf der Intensivstation prospektiv dokumentiert. Hierfür wurden die Daten von 151 Patienten erhoben (Gruppe vor Protokoll). Anschließend folgte eine dreimonatige Schulung des ärztlichen Personals und des Pflegepersonals der Intensivstation auf das Studienprotokoll. In der zweiten Phase der Datenerhebung (November 2002 bis August 2003) wurde die Analgosedierung anhand des Studienprotokolls durchgeführt. In dieser Phase wurden die Daten von 153 Patienten prospektiv erhoben (Gruppe nach Protokoll).

Die Einführung einer protokollgestützten Analgosedierung führte zu keiner statistisch signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Eine statistisch signifikante Reduktion des Verbrauchs von Analgosedativa konnte nur für Propofol gezeigt werden. Das Risiko für das Auftreten einer akzidentellen Extubation, einer eitrigen Tracheobronchitis, einer sekundär erworbenen Pneumonie

und einer sekundär erworbenen Sepsis sowie die Mortalität haben sich nicht statistisch signifikant verändert. Durch die Einführung des Protokolls zur Analgosedierung wurde die Sedierungstiefe statistisch signifikant häufiger bestimmt.

Die Untersuchungsergebnisse stehen zum Teil in Kontrast zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen. So konnten *Mascia* und Kollegen eine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Verbrauchs von Analgosedativa und Muskelrelaxantien zeigen [19]. Ein regelhafter Gebrauch von Muskelrelaxantien zur Erleichterung der Beatmung fand auf der Intensivstation der vorliegenden Untersuchung bereits vor Beginn der Studie nicht statt. Dies ist eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse. *Brook* und Kollegen konnten ebenfalls eine statistisch signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation darstellen [21]. Ihr Protokoll sollte durch die Pflegekräfte der Intensivstation angewendet werden. *Brook* selbst sieht eine begrenzte Übertragbarkeit seiner Ergebnisse auf Intensivstationen, die über eine kontinuierliche Präsenz von Intensivmedizinern verfügen, wie dies auf der Intensivstation der vorliegenden Untersuchung der Fall war.

Eine Reihe anderer Studien kommt zu vergleichbaren Ergebnissen wie die vorliegende Untersuchung. So konnten *Elliott* und Kollegen durch die Einführung einer protokollbasierten Analgosedierung ebenfalls keine Verkürzung der Beatmungsdauer zeigen [26]. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verlängerte sich sogar statistisch signifikant. *Elliott* begründete dies damit, dass die Beatmungszeiten auf der Intensivstation in ihrer Untersuchung bereits vor Einführung des Protokolls zur Analgosedierung kurz gewesen seien und daher wenig Spielraum für eine weitere Absenkung blieb. *Abanador-Kamper* und Kollegen konnten ebenfalls keine Verkürzung der Beatmungsdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigen [29]. Sie führten dies insbesondere auf höhere APACHE II-Werte und ein höheres durchschnittliches Lebensalter der Patienten in der Interventionsgruppe zurück.

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung unterstützt die Erkenntnis, dass die Etablierung einer protokollbasierten Analgosedierung nur ein Teil eines Gesamtkonzepts zur Analgosedierung sein kann („ABCDE-Bundle“).

7. Anhang

7.1 Protokoll zur Analgosedierung

Monitoring der Analgesie

I. Numerische Rating Skala (NRS) (Einsatz bei kontaktierbaren Patienten)

Standardisierte Frage: „Bitte teilen Sie uns zunächst mit, wie stark Ihr Schmerz **in Ruhe** ohne jegliche Bewegung auf einer Skala von 0 bis 10 ist. 0 bedeutet, Sie haben derzeit keine Schmerzen; 10 bedeutet, Sie haben derzeit die stärksten Schmerzen, die Sie sich überhaupt nur vorstellen können. Und nun, wie sieht es mit Ihren Schmerzen **bei Bewegung oder bei anderen Manipulationen** auf einer Skala von 0 bis 10 aus? “

kein Schmerz											stärkster Schmerz
NRS-Ruhe (NRS-R)											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
NRS-Bewegung / Mobilisation / (Absaugen) (NRS-M)											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

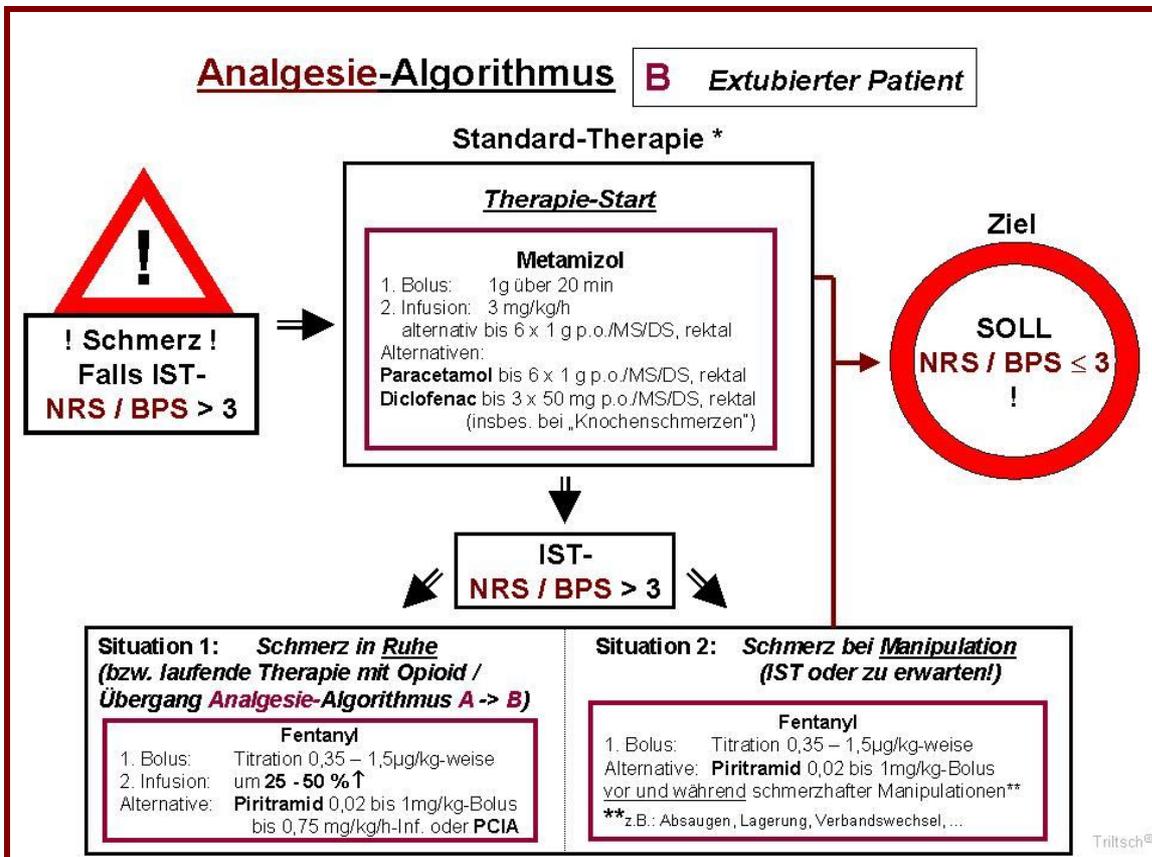
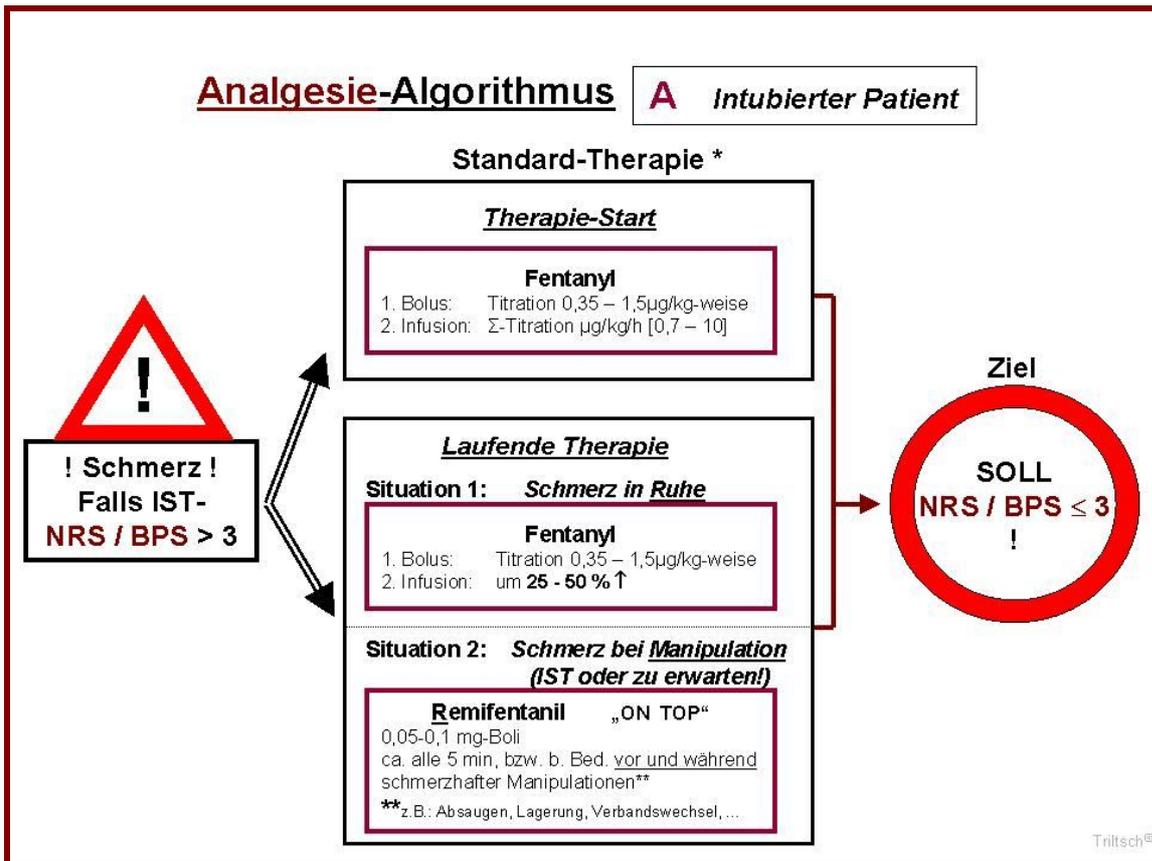
Bitte die Werte **NRS-R** und **NRS-M** mindestens einmal pro Schicht in CareVue dokumentieren (Ärzte, Pflege).

II. Behavioral Pain Scale (BPS) (Einsatz bei nicht kontaktierbaren, beatmeten Patienten)

Bereich	Beschreibung	BPS Ruhe	BPS Mobil.
Gesichtsausdruck	Entspannt	0	0
	Teilweise gespannt (z.B. Runzeln der Augenbrauen)	1	1
	Komplett gespannt (z.B. Zusammenkniffen des Auges)	2	2
	Ausgeprägtes Grimassieren	3	3
Haltung der oberen Extremitäten	Entspannt	0	0
	Phasenweise gebeugt	1	1
	Häufig völlig gebeugt, Finger zusammengekniffen	2	2
	Arme kontinuierlich angezogen	3	3
Compliance mit dem Beatmungsgerät	Toleriert Bewegungen des Beatmungssystems	0	0
	Husten, Tolerierung der Beatmung während der meisten Zeit	1	1
	Kampf gegen das Beatmungsgerät	2	2
	Unmöglichkeit der Beatmung	3	3
Summe BPS-R / BPS-M			

Bitte die Werte **BPS-R** und **BPS-M** mindestens einmal pro Schicht in CareVue dokumentieren (Ärzte, Pflege).

Ziel: **BPS** ≤ 3 und in keinem Bereich > 1 Punkt!



Monitoring der Sedierung

I. Die modifizierte Ramsay-Sedation-Scale / Version UKBF (RSS)

Einschätzung des Patienten	RSS
Ängstlich, agitiert	1
Wach, kooperativ, orientiert, ruhig	2
Prompte Reaktion bereits auf Aufforderung (<u>normale Lautstärke</u>), dann <u>wach</u>	3
<u>Schlafend</u> , schnelle Reaktion nur auf <u>laute</u> Ansprache u./o. Beklopfen der Stirn	4
<u>Schlafend</u> , langsame Reaktion nur auf <u>laute</u> Ansprache u./o. Beklopfen der Stirn	5
<u>Schlafend</u> , keine Reaktion auf <u>laute</u> Ansprache u./o. Beklopfen der Stirn, Reaktion beim Absaugen " + "	6
Reaktion beim Absaugen " – "	7

Bitte den RSS-Wert mindestens einmal pro Schicht in CareVue dokumentieren (Ärzte, Pflege).

II. Der Bispektrale Index (BIS)

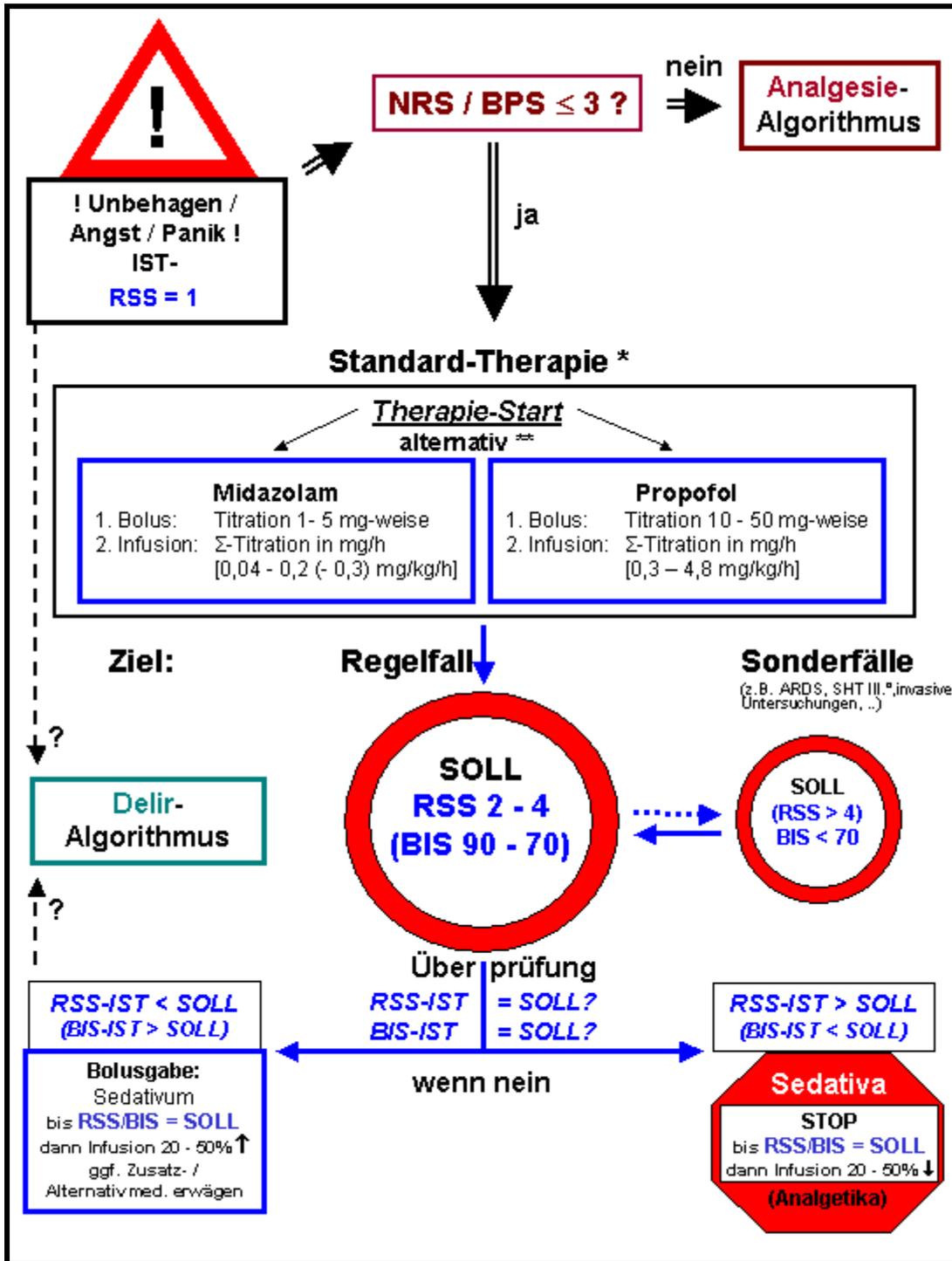
B I S	100	Wach
		Leichte bis moderate Sedierung
	70	Tiefe Sedierung
	60	Allgemeinanästhesie
	40	Tiefes hypnotisches Stadium
	0	EEG-0-Linie

Der BIS ist ein abgeleiteter EEG-Parameter und zeigt den Aktivitätsgrad des Kortex (Hirnrinde) und auch tieferer Zentren (z.B. Thalamus) an.

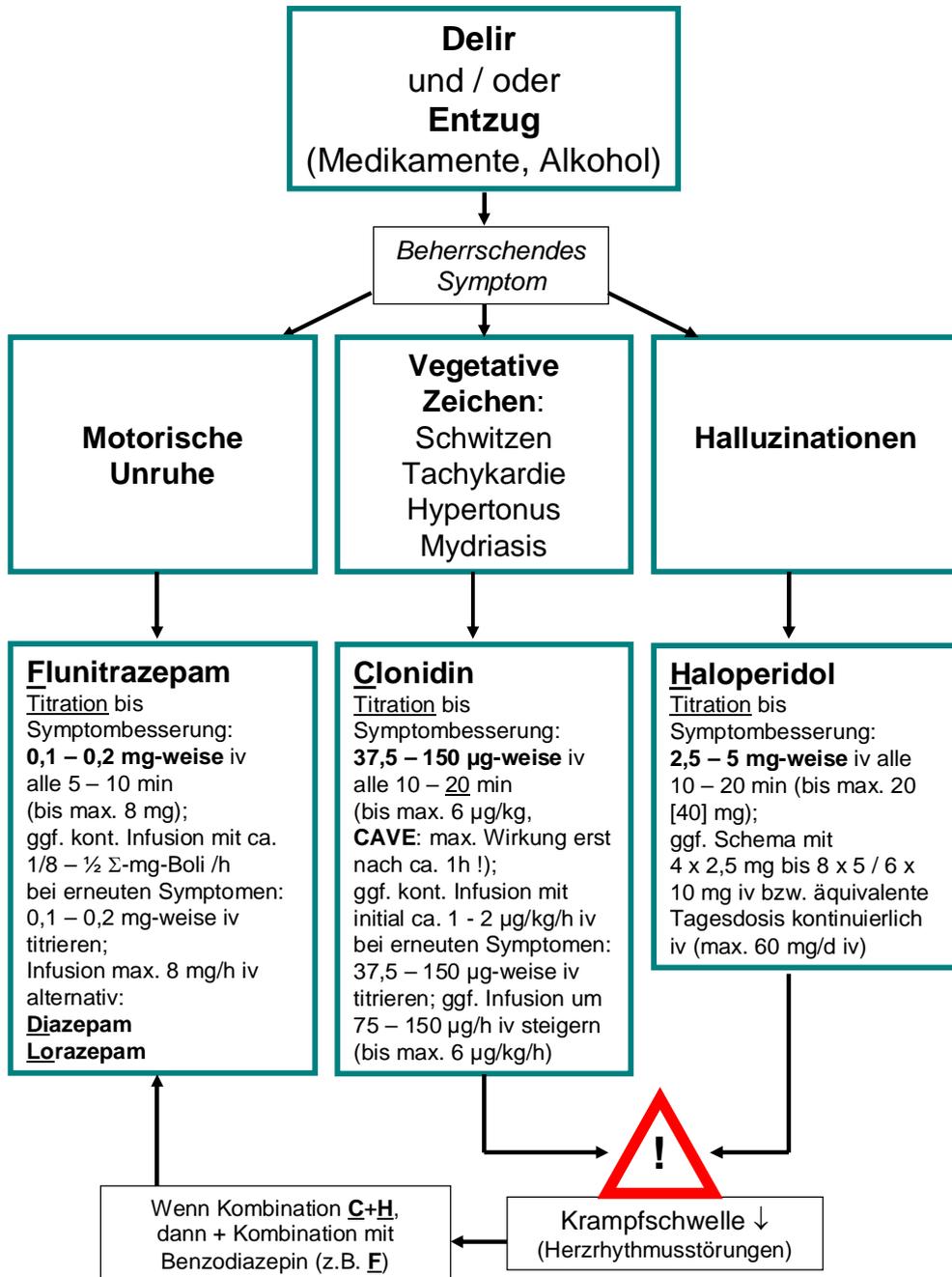
Nach bisherigen Erkenntnissen entspricht unter „normalen“ Bedingungen ein BIS 90 – 70 etwa einem RSS 2 – 4, ein BIS 70 – 40 etwa einem RSS 5 – 6, ein BIS < 40 etwa einem RSS 7; wobei die Art der zur Analgosedierung verwendeten Substanzen zu berücksichtigen ist.

Kommt es zu diskrepanten Ergebnissen zwischen RSS und BIS sollte folgender Parameter zur Einschätzung bevorzugt werden:
bei eher flacher Sedierung: primär RSS
bei eher tiefer Sedierung: primär BIS.

Sedierungs-Algorithmus



Delir-Algorithmus



7.2 Erhebungsbogen 1

ERHEBUNGSBOGEN 1

Laufende-Nr.:

männlich/weiblich:

Größe:

Gewicht:

Klinikankunft:

Aufnahme ITS:

zuweisende Fachrichtung:

Patienten-
Klebchen

Erhebungs-
Nr.

Gruppe

VORMEDIKATION

Opioide
β - Blocker
andere KL
nicht bekannt

Psychopharmaka
Digitalis
andere

Antiepileptika
Antiarrhythmika
keine

AUFNAHMEART

1 = elektiv
4 = externe ITS

2 = Notfall
5 = Wiederaufnahme

3 = Med. ITS
9 = sonstiges

ITS-Liegezeit bei Voraufenthalt (bei 3, 4 oder 5):

Anzahl der Voraufenthalte:

(Anzahl der ITS-Aufenthalte während des aktuellen KH-Aufenthalts)

ZUSTAND BEI AUFNAHME

0 = nicht intubiert

1 = intubiert

2 = Trachealkanüle

GCS:

APACHE II:

TISS:

RSS:

(ohne Analgosedierung 99, mit Analgosedierung, aber keine Bestimmung 88)

Tag	1	2	3	4
Datum				
Formular/D.bank	EWK EWA EWP EB2	EB2	EB2	EB2
Initialen				
Unterschrift				

Tag	LETZTER Tag:
Datum	
Formular/D.bank	EB2 EB3 TISS/SOFA & BACKUP URSS & BACKUP
Initialen	
Unterschrift	

Gruppe

Name

**Erhebungs-
Nr.**

Tag	5	6	7	8	9
Datum					
Formular/ Datenbank	EB2	EB2	EB2	EB2	EB2
Initialen					
Unterschrift					

Tag	0	1	2	3	4
Datum					
Formular/ Datenbank	EB2	EB2	EB2	EB2	EB2
Initialen					
Unterschrift					

Tag	5	6	7	8	9
Datum					
Formular/ Datenbank	EB2	EB2	EB2	EB2	EB2
Initialen					
Unterschrift					

Tag	0	1	2	3	4
Datum					
Formular/ Datenbank	EB2	EB2	EB2	EB2	EB2
Initialen					
Unterschrift					

Seite:

7.3 Erhebungsbogen 2

ERHEBUNGSBOGEN 2

Aufenthaltsdauer (Std.):

Intubationsart: oral nasal **Tracheostoma**
(Trachealkanüle)

Dauer kontr. Beatmung (Std.):
(VK, DK, DR-VK, SIMV wenn keine Atemanstrengungen: SIMV-Frequenz = Atemfrequenz)

Dauer assist. Beatmung bei intub. Patienten (Std.):
(SIMV bei eigenen Atemanstrengungen, DU, CPAP)

Dauer assist. Beat. bei extub. Pat.: kont. (Std.) inter. (Anzahl)
(Masken-CPAP)

Organdysfunktion	Schweregrad			
	1	2	3	4
• Respiratorische Insuffizienz - p_aO_2/F_iO_2 (mmHg)	<input type="radio"/> < 400	<input type="radio"/> < 300	<input type="radio"/> < 200	<input type="radio"/> < 100
• Störungen der Hämostase - Thrombozyten ($\times 10^3/\mu l$)	<input type="radio"/> < 150	<input type="radio"/> < 100	<input type="radio"/> < 50	<input type="radio"/> < 20
• Leberdysfunktion - Bilirubin (mg/dl)	<input type="radio"/> 1,2 - 1,9	<input type="radio"/> 2,0 - 5,9	<input type="radio"/> 6,0 - 11,9	<input type="radio"/> > 12
• Kreislaufinsuffizienz* - Hypotension (mmHg)	<input type="radio"/> MAP < 70	<input type="radio"/> Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jede Dosis)	<input type="radio"/> Dopamin >5 oder Adrenalin $\leq 0,1$ oder Noradrenalin $\leq 0,1$	<input type="radio"/> Dopamin >15 oder Adrenalin >0,1 oder Noradrenalin >0,1
• Störungen des ZNS - Glasgow Coma Score	<input type="radio"/> 13 - 14	<input type="radio"/> 10 - 12	<input type="radio"/> 6 - 9	<input type="radio"/> < 6
• Niereninsuffizienz - Serumkreatinin (mg/dl)	<input type="radio"/> 1,2 - 1,9	<input type="radio"/> 2,0 - 3,4	<input type="radio"/> 3,5 - 4,9	<input type="radio"/> > 5
- Urinproduktion (ml/Tag)			<input type="radio"/> < 500	<input type="radio"/> < 200

*Katecholamine ($\mu g/kg/min$ für mindestens 1h)

Stuhlgang: **Darm-Stimulation:**

RSS:

BIS:

EMG:

SQI:

BPS r/m

NRS r/m

BIS \emptyset : _____

EMG \emptyset : _____

Hautveränderungen:

ANALGESIE

Fentanyl (mg)	Bolus:		Perf.:	
Remifentanyl (mg)	Bolus:		Perf.:	
Morphin (mg)	Bolus:		Perf.:	
Piritramid (mg)	Bolus:		Perf.:	
Pethidin (mg)	Bolus:		Perf.:	
Tramadol (mg)	Bolus:		Perf.:	
andere Opioide (mg)				
S-Ketamin (mg)	Bolus:		Perf.:	
Diclofenac (mg)	Bolus:			
Metamizol (mg)	Bolus:		Perf.:	
Paracetamol (mg)	Bolus:			
andere Nicht-Opioide (mg)				
Lidocain (mg)	Bolus:			
andere Analgetika (mg)				

SEDIERUNG

Oxazepam (mg)	Bolus:		Perf.:	
Midazolam (mg)	Bolus:		Perf.:	
Lorazepam (mg)	Bolus:		Perf.:	
Diazepam (mg)	Bolus:		Perf.:	
Flunitrazepam (mg)	Bolus:		Perf.:	
Dikaliumchlorazepat (mg)	Bolus:		Perf.:	
andere Benzodiazepine (mg)				
Propofol (mg)	Bolus:		Perf.:	
Etomidat (mg)	Bolus:		Perf.:	
Methohexital (mg)	Bolus:		Perf.:	
Thiopental (mg)	Bolus:		Perf.:	
andere Hypnotika (mg)				

ZUSATZMEDIKATION

Clonidin (µg) Bolus: [] Perf.: [] enteral: []

TZAD (mg) []

SSRI (mg) []

andere Antidepressiva (mg) []

Haloperidol (mg) Bolus: [] Perf.: []

Promethazin (mg) Bolus: [] Perf.: []

Promazin (mg) Bolus: [] Perf.: []

Clomethiazol (mg) Bolus: []

andere Neuroleptika (mg) []

Phenytoin (mg) Bolus: []

andere Antiepileptika (mg) []

MUSKELRELAXANTIEN

Art (mg): [] Bolus: [] Perf.: []

Art (mg): [] Bolus: [] Perf.: []

PDK

Prä-op.: [] auf ITS: [] Katheter: [] ohne Katheter: []

Bupivacain (mg) Bolus: [] Perf.: []

Ropivacain (mg) Bolus: [] Perf.: []

Morphin (mg) Bolus: [] Perf.: []

Fentanyl (mg) Bolus: [] Perf.: []

Clonidin (µg) Bolus: [] Perf.: []

andere (mg) []

7.4 Erhebungsbogen 3

ERHEBUNGSBOGEN 3

Erh.-Nr.:

HAUPTDIAGNOSEN

Polytrauma ohne SHT
Sepsis

Polytrauma mit SHT
MOV (> 3 Organe)

zerebr. Bltg.
SHT > I° iso.

zerebr. Tm.
Apoplex

SHT I° iso.
NCH sonst.

HNO/MKG Tm.

HNO/MKG sonst.

Pulmo Tm.

Pulmo Pneumonie

Pulmo sonst.

HRST (neu)
Cor. sonst.

Cor. Insuff.
BAA

Cor. Infarkt (neu)
sonst. art. Gefäße

Abdomen Tm.
Abdomen Leber

Abdomen Ileus
Abdomen sonst.

Abdomen Peritonitis

Uro. ANV
Gyn. Tm.

Uro. Tm.
Gyn. Eklamp./HELLP

Uro. sonst.
Gyn. sonst.

Tra. obere Extr.
Tra. Abdomen stumpf
Tra. sonst.

Tra. untere Extr.
Tra. Abdomen penetr.
Sonstiges

Tra. Thorax
Tra. Becken

NEBENDIAGNOSEN

KHK

Hypertonus

pAVK

DM

COLD

Pul. sonst.

Apoplex

Epilepsie

SHT

Abusus Alkohol
Abusus Drogen

Abusus Nikotin
Abusus Benzodiazepine

Opioid bei CS

Psych.

Karzinom

Leber

Niere

Sonstiges

MEDIKATION BEI VERLEGUNG (Dosis und Route)

Analgesie
Sedierung
Zusatzmedikation
Neuroleptika
Antidepressiva
Lokalanästhetika
Antiepileptika
andere

Stuhlgang (Tage):
(Anzahl der Tage mit Stuhlgang)

Stimulation (Tage):
(Anzahl der Tage mit Darmstimulation)

Erh.-Nr.:

VERSTORBENE PATIENTEN (Todesursache):

nicht beurteilbar
Lunge
Leber

Darm
ZNS
Niere

SIRS
Sepsis
Blutung

ENTLASSENE PATIENTEN

Ziel (Station/externes KH):

Zeitpunkt der theoretischen Verlegbarkeit (99 falls nicht gegeben):

(keine Katecholamine, keine Atemunterstützung, max. 4 l O₂/min., kein o. seltenes endotracheales Absaugen, keine ausgeprägten Volumenumsätze)

Unterschied zwischen tatsächlicher Verlegbarkeit und theoretischer Verlegbarkeit:

0 = kein Unterschied

1 = Organisation IOP

2 = Organisation Abnahmestation

3 = Transport in ext. KH

9 = sonstiges

<u>ORGANZUSTAND</u>	Herz	Lunge	Leber	Niere	Darm	ZNS	Motorik
0 = restitutio ad integrum							
1 = leichte Einschränkung (passager)							
2 = leichte Einschränkung (bleibend)							
3 = schwere Einschränkung							

KOMPLIKATIONEN

akz. Extub. __

Eitrige Tracheobronchitis __

sek. Pneumonie __

sek. Sepsis __

Delir/Entzug __

SAP DATEN

DRG-Punktwert:

KH-Entlassungsdatum:

Dauer kont. Beatmung (Std.)

Dauer assist. Beatmung (Std.):
(bei intub. Patienten)

ITS OPERATIONEN

1:

2:

3:

4:

5:

6:

Erh.-Nr.:

Tag	TISS		Dauer kont. Beat.	Dauer assist. Beat.
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				

8. Literaturverzeichnis

- 1 Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001;87:186-192.
- 2 Gehlbach BK, Kress JP. Sedation in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:290-298.
- 3 Martin J, Heymann A, Bäsell K, et al. S3-Leitlinie zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin – Langfassung. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>.
- 4 Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous iv sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.
- 5 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;342:1471-1477.
- 6 Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care* 2010;14:R30.
- 7 Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-440.
- 8 Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, Stewart BJ, Oliver DA, Kollef MH. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: Frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med* 2006;34:1007-1015.
- 9 Malacarne P, Langer M, Nascimben E, et al. Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: Findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med* 2008;36:1105-1113.
- 10 Lütz A, Spies C. Das Delir – Konsequenzen für die Analgosedierung kritisch kranker Patienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011;46:568-572.
- 11 Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'AB-CDE' approach. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:43-49.
- 12 McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:369-380.
- 13 Merriman HM. The techniques used to sedate ventilated patients. *Intensive Care Med* 1981;7:217-224.

-
- 14** Bion JF, Ledingham IM. Sedation in intensive care – a postal survey. *Intensive Care Med* 1987;13:215-216.
- 15** Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993;103:557-564.
- 16** Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989;704-709.
- 17** Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996;24:932-939.
- 18** Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit – A systematic review. *JAMA* 2000;283:1451-1459.
- 19** Mascia MF, Koch M, Medicis JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 2000;28:2300-2306.
- 20** Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864-1869.
- 21** Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-2615.
- 22** Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:1272-1276.
- 23** Egerod I, Christensen BV, Johansen L. Trends in sedation practices in Danish intensive care units in 2003: a national survey. *Intensive Care Med* 2006;32:60-66.
- 24** Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002;324:1386-1389.
- 25** De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 2005;33:120-127.
- 26** Elliott R, McKinley S, Aitken LM, Hendrikz J. The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006;32:1506-1514.

-
- 27** Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:1444-1450.
- 28** Robinson BRH, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008;65:517-526.
- 29** Abanador-Kamper N, Kamper L, Wolfertz J, Dinh W, Thürmann P, Seyfarth M. Influence of algorithm-based analgesia and sedation in patients after sudden cardiac arrest. *Clin Res Cardiol* 2012;101:175-183.
- 30** Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
- 31** Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C. Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care* 2007;11:R124.
- 32** Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-134.
- 33** Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-1882.
- 34** Schweickert WD, Kress JP. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care* 2008;12:S6.
- 35** Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12:S2.
- 36** Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alpha-xalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-659.
- 37** Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC. Beyond the Ramsay scale: Need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:732-733.
- 38** Martin J, Bäsell K, Bürkle H, et al. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin – Kurzversion, S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2005;46:1-20.

-
- 39** Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients – Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-2991.
- 40** Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986;27:117-126.
- 41** Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:17-24.
- 42** Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing* 2005;14:798-804.
- 43** Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001;29:2258-2263.
- 44** Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2005;101:1470-1476.
- 45** Patel SB, Kress JP. Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:486-497.
- 46** MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, Rocker GM, Patrick WD, Hall RI. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000;20:662-672.
- 47** Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness – A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
- 48** Sarwar H, Barash P, Kerstein M, Camp K, Koss N. Objective assessment of the trauma patient in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 1977;17:367-372.
- 49** Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710.
- 50** Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al. The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010;151:711-721.
- 51** Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: A systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:1073-1093.

-
- 52** De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998;24:1294-1298.
- 53** Mondello E, Siliotti R, Noto G, et al. Bispectral index in ICU: Correlation with Ramsay score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput* 2002;17:271-277.
- 54** Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewer N. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002;28:178-183.
- 55** Nasraway SA, Wu EC, Kelleher RM, Yasuda CM, Donnelly AM. How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002;30:1483-1487.
- 56** Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e36-e38.
- 57** Woods JC, Mion LC, Connor JT, et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med* 2004;30:1066-1072.
- 58** Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:651-659.
- 59** Freire AX, Afessa B, Cawley P, Phelps S, Bridges L. Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and relationships with outcome. *Crit Care Med* 2002;30:2468-2472.
- 60** Schiemann A, Hadzidiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:131-140.
- 61** Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001;27:1892-1900.
- 62** Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753-1762.
- 63** Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:40-46.
- 64** Sessler CN, Wilhelm W. Analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview of the issues. *Crit Care* 2008;12:S1.

-
- 65** Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R, on behalf of the Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c3704.
- 66** Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh T. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Crit Care* 2010;14:R59.
- 67** Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992;327:524-528.
- 68** Schneider G. Muskelrelaxantien, Anwendung bei Intensivpatienten – Indikationen und Risiken. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009;44:358-364.
- 69** Segredo V, Caldwell JE, Wright PM, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Do the pharmacokinetics of vecuronium change during prolonged administration in critically ill patients? *Br J Anaesth* 1998;80:715-719.
- 70** Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010;111:451-463.
- 71** King MS, Render ML, Ely EW, Watson PL. Liberation and animation: Strategies to minimize brain dysfunction in critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:87-96.
- 72** Lütz A, Goldmann A, Weber-Carstens S, Spies C. Weaning from mechanical ventilation and sedation. *Curr Opin Anesthesiol* 2012;25:164-169.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Andreas Triltsch, der diese Arbeit in allen Phasen konstruktiv und geduldig begleitet hat. Seine Ideen und Anregungen haben maßgeblich zur Entstehung der Arbeit beigetragen.

Darüber hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Schäfer für die konstruktive und motivierende Begleitung und Korrektur dieser Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich den Kolleginnen und Kollegen der damaligen Stationen 60a und 60b des Campus Benjamin Franklin der Charité für ihre Aufgeschlossenheit gegenüber dem Studienprotokoll und dessen gewissenhafte Anwendung.

10. Lebenslauf

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

Erklärung

„Ich, Sebastian Nikolaus Rebohle, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‚Auswirkungen eines Protokolls zur Analgosedierung auf der Intensivstation‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift