

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch
Medizinische Fakultät der Universität zu Lübeck

Vergleich von computer-gesteuerter, protokollbasierter Entwöhnung
mit arztgesteuerter, nicht-protokollbasierter Entwöhnung
vom Beatmungsgerät bei chirurgischen Intensivpatienten.
Eine randomisierte, kontrollierte Studie.



Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

vorgelegt von
Christian Stahl
aus Essen

Lübeck 2008

1. Berichtstatterin: Prof. Dr. med. Elke Muhl

2. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Schumacher

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.07.2008

Gez. Prof. Dr. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Für meinen Bruder Uli

* 25.3.1981 † 6.1.2002

*„Nur sehr wenige Menschen sind wirklich je lebendig,
und die, die es sind, sterben nie;
es zählt nichts, dass sie nicht mehr da sind.
Niemand, den man liebt, ist jemals tot.“*

Ernest Hemingway

1	EINLEITUNG	6
1.1	Bedeutung der Entwöhnung in der Beatmungstherapie	6
1.2	Definition von Entwöhnung	7
1.3	Methoden der Entwöhnung	10
1.4	Fragestellung	15
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	Ziele der Studie	17
2.2	Studiendesign	18
2.3	Studienzulassung	18
2.4	Studienteilnahme	18
2.5	Einschlusskriterien	19
2.6	Studienablauf	20
2.6.1	Zeitspanne bis zum Beginn der Entwöhnung	20
2.6.2	Entwöhnung nach automatisierter und konventioneller Methode	21
2.6.2.1	Struktur-, Beobachtungs- und Behandlungsgleichheit	21
2.6.2.2	Durchführung der Entwöhnung	22
2.6.2.3	Abbruch der Entwöhnung	22
2.6.3	Beendigung des Weaning und Nachbeobachtung	23
2.7	Zielkriterien	24
2.7.1	Definition von Haupt- und Nebenzielkriterien	24
2.7.2	Definition von Therapieerfolg, -versagen und -herausfall	27
2.8	Fallzahlbestimmung	27
2.9	Randomisierung und Stratifizierung	28
2.9.1	Erzeugung der Behandlungsfolge	28
2.9.2	Geheimhaltung der Behandlungsfolge	28
2.9.3	Durchführung	28
2.10	Verblindung	29
2.11	Statistische Methoden	30
2.12	Änderungen des Studienprotokolls	31
2.12.1	Anzahl der Entwöhnungsversuche	31
2.12.2	Anzahl der Studienteilnehmer	32
2.12.3	Fallzahlrekalkulation	33
3	ERGEBNISSE	35

3.1	Studienzeitraum	35
3.2	Ein- und Ausschlüsse	35
3.3	Stratifizierungsfehler bei Studieneinschluss	37
3.4	Patientencharakteristika zu Studienbeginn	38
3.4.1	Demographische Patientencharakteristika	38
3.4.2	Kontrollierte Beatmungsdauer vor Studienbeginn	38
3.4.3	Krankheitsschwere vor Studienbeginn	39
3.5	Therapieherausfaller, Therapieversager und Therapieerfolge	40
3.6	Ergebnisse der Datenanalyse	43
3.6.1	Hauptzielkriterium Entwöhnungsdauer	43
3.6.2	Nebenzielkriterien	45
3.6.2.1	Häufigkeit von Reintubationen	45
3.6.2.2	Arbeitsbelastung	46
3.6.2.3	Gesamt-Beatmungsdauer	48
3.6.2.4	Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer	49
3.6.3	Zeitspanne zwischen 1. und 2. Entwöhnungsversuch	50
3.7	Zusätzliche Analysen	52
3.7.1	Subgruppenanalysen des Hauptzielkriteriums	52
3.7.1.1	Alter < oder > 60 Jahre	54
3.7.1.2	Beatmungsdauer < oder > 5 Tage	56
3.7.1.3	Alter < 60 Jahre und Beatmungsdauer < 5 Tage	58
3.7.1.4	Alter < 60 Jahre und Beatmungsdauer > 5 Tage	59
3.7.1.5	Alter > 60 Jahre und Beatmungsdauer < 5 Tage	60
3.7.1.6	Alter > 60 Jahre und Beatmungsdauer > 5 Tage	61
3.7.2	Subgruppenanalysen der Nebenzielkriterien	62
3.7.2.1	Häufigkeit der Reintubationen	62
3.7.2.2	Arbeitsbelastung	64
3.7.2.3	Gesamt-Beatmungsdauer	65
3.7.2.4	Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer	68
3.7.3	Therapieversager	71
3.7.4	Therapieherausfaller	72
3.7.5	Unerwünschte Ereignisse (Todesfälle)	74
3.8	Probleme bei automatisierter Entwöhnung	77
4	DISKUSSION	78
5	ZUSAMMENFASSUNG	84
6	LITERATURVERZEICHNIS	85
7	ANHANG	91
8	DANKSAGUNGEN	95

1 EINLEITUNG

1.1 Bedeutung der Entwöhnung in der Beatmungstherapie

Mechanische Beatmung, also die künstliche Unterstützung oder der Ersatz unzureichender oder nicht vorhandener Spontanatmung, kann mit Komplikationen verbunden sein. Neben den bei jeder Beatmungseinleitung bestehenden Risiken, hängt die weitere Komplikationsrate aber insbesondere von der Beatmungsdauer ab:

Komplikationen treten bei kurzfristiger Beatmung nur selten auf. Zunehmende Beatmungsdauer erschwert allerdings die spätere Trennung eines Patienten vom Beatmungsgerät. Das Risiko einer Abhängigkeit des Patienten vom Ventilator steigt. In der Literatur wird bei einer Beatmungsdauer über 24 Stunden bereits von „Ventilator-Abhängigkeit“ gesprochen.¹ Mögliche Ursachen der Ventilator-Abhängigkeit sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Ursachen für die Abhängigkeit eines Patienten vom Beatmungsgerät
(modifiziert nach MacIntyre, 2001, Table 2)

Ursachen	Beschreibung
Neurologische Funktionen	Gestörter zentraler Atemantrieb; periphere Neuropathie
Respiratorisches System	Atemmechanik: Compliance ↓; Resistance ↑ Gasaustausch: Ventilation-Perfusions-Missverhältnisse; Diffusionskapazität ↓ Atemmuskulatur: Atrophie + Remodeling; Überlastung + Erschöpfung; Elektrolyt-Störungen; Protein- Katabolismus, O ₂ -Versorgung + O ₂ -Aufnahme ↓ Lungenvolumina: Totraum ↑, Funktionelle Residualkapazität ↓
Kardiovaskuläres System	Ischämie → Infarkt → Herzversagen bei verminderter Toleranz, wenn O ₂ -Bedarf ↑, venöser Rückstrom ↑, linksventrikulärer Afterload ↑
Psyche	Stress, Angst vor Verlust der Atmungsunterstützung

Zur Abhängigkeit kann auch die künstliche Beatmung in Form einer direkten Lungenschädigung durch Baro- und Volutrauma (ventilator-induced lung injury)²⁻⁴ oder durch nosokomiale Infektionen in Form der ventilator-assoziierten Pneumonie⁵⁻⁷ beitragen. Für letztere konnte eine erhöhte Mortalitätsrate nachgewiesen werden.⁸ Indirekt fördert langfristige Beatmung die Inaktivität der Atemmuskulatur und führt zu Atrophie und Muskelumbau.⁹

Ein wichtiger Behandlungsgrundsatz ist daher neben der adäquaten und zügigen Therapie der zur Beatmung führenden Erkrankung die schnellstmögliche Beendigung der künstlichen Beatmung. Die Phase der Entwöhnung (engl. Weaning) vom Respirator macht nach Schätzungen bis zu ca. 40% der Gesamtbeatmungsdauer aus.¹⁰ Das Ziel der Entwöhnung ist die langfristig erfolgreiche Trennung des Patienten vom Ventilator.

Allerdings ist die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes zur Trennung eines Patienten vom Ventilator schwierig. Erfolgt die Trennung zu früh, können Erschöpfung der Atemmuskulatur und Gasaustauschstörungen die Folge sein und eine Reintubation notwendig machen. Dabei besteht wiederum die Gefahr von Atemwegsverletzungen oder Aspiration,¹¹ die die Beatmung dann weiter verlängern. Insgesamt erhöht sich das Mortalitätsrisiko durch Reintubationen 6- bis 12-fach.¹²⁻¹⁵ Umgekehrt fördert unnötig lange Beatmung die Abhängigkeit vom Beatmungsgerät, so dass der Bestimmung des richtigen Extubationszeitpunktes große Bedeutung zukommt.¹⁶

1.2 Definition von Entwöhnung

In der Literatur werden sowohl der Beginn als auch das Ende der Entwöhnung uneinheitlich definiert, was sich aus dem Ablauf der mechanischen Beatmung erklären lässt:¹⁷

Beatmung beginnt mit der Intubation bei absehbarem oder manifestem akutem Atemversagen und endet mit der Extubation. Dazwischen wird, in Abhängigkeit von der Dauer der kontrollierten Beatmung, in mehreren oder weniger Schritten die zunehmend eigene Atemarbeit des Patienten gefordert und gefördert. Die Spontanatmung setzt eine Abnahme der Belastung durch die zur Beatmung führende Erkrankung und die wiederkehrenden respiratorischen Fähigkeiten des Patienten voraus (siehe Abb. 1 und Tab. 1).

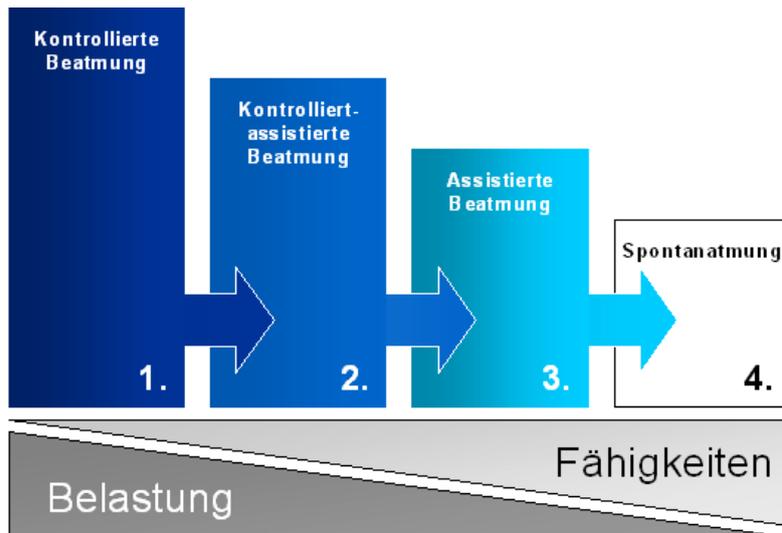


Abbildung 1: Ablauf langfristiger mechanischer Beatmung (modifiziert nach MacIntyre, 2004, Fig.1)

Die einzelnen Schritte der Beatmung bedürfen näherer Erläuterung:

1. Bei akutem Atemversagen muss die Atmung eines Patienten künstlich ersetzt werden. Die Beatmung erfolgt kontrolliert, d.h. mit einem vom Arzt vorgegebenem Volumen oder Druck in einer bestimmten Frequenz. Für die Toleranz dieser Maßnahme ist eine ausreichend tiefe Analgosedierung und eventuell sogar die Muskelrelaxierung notwendig. Die Länge dieser Phase hängt von der Schwere der zur Beatmung führenden Erkrankung ab. **2.** Mit beginnender Gesundung des Patienten wird auf kontrolliert-assistierte Beatmung übergegangen, wofür ein Ausschleichen der Analgosedierung und evtl. Relaxierung notwendig ist. Der nun wach werdende Patient kann und soll, neben kontrolliert verabreichten Atemzügen, selbst atmen. Das Beatmungsgerät erkennt die Einatembemühungen des Patienten und unterstützt diese. **3.** Zeigt der Patient einen regelmäßigen Atemrhythmus, kann auf die kontrolliert verabreichten Atemstöße verzichtet werden und die Beatmung erfolgt nur noch assistiert. Meist wird hierfür die druckunterstützte Beatmung (engl. PSV = Pressure Support Ventilation; oder auch ASB = Assisted Spontaneous Breathing) verwendet. Der Grad der Druckunterstützung kann individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Um die zügige Extubation zu ermöglichen, sollte die Druckunterstützung schnellstmöglich reduziert werden. **4.** Das Potential zur Trennung vom Beatmungsgerät wird dann meist mit einem mehrminütigen bis mehrstündigen Spontanatemversuch (engl. SBT = spontaneous breathing trial) überprüft. Dieser erfolgt entweder mit minimaler Druck-

unterstützung (z.B. 5-7 cm H₂O PSV) , positivem endexpiratorischem Druck (engl. PEEP = positive end expiratory pressure; z.B. 5 cm H₂O PEEP) oder komplett ohne jeden äußeren Druckaufbau. Alle 3 Varianten sind als gleichwertig einzustufen.^{14, 18} Bei erfolgreichem Spontanatemversuch, für den bestimmte Kriterien erfüllt sein müssen, ist in mindestens 74% der Fälle die dauerhafte Extubation zu erwarten.^{12, 14, 16, 19, 20}

Dieser vielschrittige Ablauf kommt besonders bei langfristig (über 24 Stunden) beatmeten Patienten zur Anwendung. Wurde ein Patient nur kurz (unter 24 Stunden) beatmet, kann unter Umständen auf Schritt 2 und / oder 3 verzichtet werden.

Für manche Autoren markieren in diesem Ablauf die ersten eigenen Atemzüge des Patienten den Beginn der Entwöhnung (siehe 2.). Diese nachvollziehbare Ansicht basiert auf dem von Bendixen et al 1965 erstmalig formulierten und noch heute gültigem Grundprinzip der Entwöhnungstherapie: "As a rule, weaning should start as soon as possible".²¹ Andere Autoren definieren den Entwöhnungsbeginn wiederum als die Fähigkeit des Patienten, assistiert atmen zu können (siehe 3). Uneinigkeit herrscht auch bezüglich des Entwöhnungsendes, worunter manche Autoren die Extubation und andere die Spontanatmung mit oder ohne künstlichen Luftweg verstehen. Auch hinsichtlich des Begriffs „Entwöhnungserfolg“ gehen die Meinungen auseinander.¹⁷

In der vorliegende Studie wurde unter Entwöhnung in beiden Studienarmen (computer-gesteuertes vs. konventionell arztgesteuertes Entwöhnungsverfahren) folgendes verstanden:

Entwöhnung beginnt zu dem Zeitpunkt, an dem die rein assistierte Beatmung möglich ist und endet mit der Extubation des Patienten.

Die in dieser Studie gültige Definition des Begriffs „Entwöhnungserfolg“ ist dem Kapitel 2.5.1 zu entnehmen.

1.3 Methoden der Entwöhnung

Im Jahr 1999 beauftragte die US-amerikanische Behörde für Gesundheitsfragen (AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality) die McMaster University in Ontario, Kanada mit einem systematischen Review zum Thema Entwöhnung. Aus den gewonnenen Erkenntnissen¹⁷ wurden dann im Jahre 2001 von einer Expertenkommission evidenzbasierte Richtlinien für die Entwöhnung (aufgrund von Atemversagen) beatmeter Patienten entwickelt.¹ Diese galten für die Entwöhnung aller beatmeten Patienten, unabhängig von der Länge der vorherigen Beatmungsdauer. Die Empfehlungen behalten auch 2007 ihre Gültigkeit,²² werden aber kontrovers diskutiert.^{23, 24} Besonders hinsichtlich der Strategie bei langfristig beatmeten Patienten, die nur schwer vom Beatmungsgerät zu entwöhnen sind, gehen die Meinungen auseinander.

In den Richtlinien¹ wird für die zügige Entwöhnung beatmeter Patienten folgendes Procedere vorgeschlagen:

Bei einem hinreichend gesunden und spontan atmenden Patienten soll das Potential zur Trennung vom Beatmungsgerät durch einen 30-120-minütigen Spontanatemversuch (SBT) überprüft werden. Hinreichend gesund bedeutet dabei, dass ein Rückgang der zur Beatmung führenden Erkrankung erkennbar ist und adäquate Oxygenation des Blutes, sowie hämodynamische Stabilität bestehen. Bei guter Toleranz des SBT, angezeigt u.a. durch adäquaten Gasaustausch, soll dann zunächst die Unterstützung der Beatmung beendet werden. Die Extubation wird nachfolgend bei frei durchgängigem Atemweg und der Fähigkeit des Patienten, ausreichend husten und schlucken zu können, empfohlen.

In Abhängigkeit von der vorherigen kontrollierten Beatmungsdauer und der Geschwindigkeit, mit der die einzelnen Schritte der mechanischen Beatmung bis zur Durchführbarkeit eines Spontanatemversuchs erfolgen, ist ein erfolgreicher erster Spontanatemversuch allerdings vor allem bei kurzfristig, also unter 24 Stunden, beatmeten Patienten zu erwarten.

Bei langfristig beatmeten Patienten schlägt der initiale Spontanatemversuch häufig fehl. Dies erklärt sich aus der meist bestehenden Abhängigkeit der Patienten vom Ventilator. Aber ein Versagen des SBT ist auch dann umso wahrscheinlicher,

wenn die einzelnen Entwöhnungsschritte zuvor zu schnell durchlaufen wurden. Die Beatmung muss bei diesen Patienten dann weiter fortgesetzt werden. Die Richtlinien¹ empfehlen in diesem Fall die Suche nach den möglichen Ursachen für das Versagen des SBT und deren adäquate Behandlung. Mit Beseitigung der Ursachen soll dann die Trennung vom Ventilator durch weitere SBT im 24-Stunden-Rhythmus geprüft werden. Bis dahin soll der Patient in seiner Spontanatmung, sofern vorhanden, unterstützt werden, ohne dabei zu ermüden. Für die Unterstützung stehen verschiedene Beatmungsformen zur Verfügung. Grundsätzlich kann zwischen kontrolliert-assistierten (z.B. (S)IMV = (synchronized) intermittend mandatory ventilation) oder rein assistierten Beatmungsmodi (z.B. PSV = pressure support ventilation) gewählt werden.

Mehrere Studien konnten nachweisen, dass assistierte Beatmungsformen hier vorteilhaft sind.^{20, 25-27} Assistierte Beatmung kann wiederum in zwei Formen angewendet werden: Als konstante oder als schrittweise reduzierte Unterstützung. Beide Methoden weisen Vor- und Nachteile auf:¹

Für konstante Druckunterstützung spricht das geringere Risiko, eine Muskelererschöpfung zu erleiden und die Entlastung des Arztes. Dagegen spricht allerdings die erschwerte Extubation wegen der meist höheren Stufe der Unterstützung. Schrittweise Reduktion der Druckunterstützung kann auf der anderen Seite eine Gewöhnung und Kräftigung der Atemmuskulatur bewirken. Hier ist die Extubation von einer niedrigeren Stufe der Druckunterstützung wahrscheinlicher. Durch zu schnelle Reduktion der Unterstützung kann aber auch eine Erschöpfung der Atemmuskulatur resultieren. Es ist ferner eine erhöhte ärztliche Arbeitsbelastung zu erwarten.

Es stellt sich also die Frage, ob assistierte Beatmung bei schwierig zu entwöhnen- den Patienten kontinuierlich appliziert oder schrittweise reduziert werden soll.

MacIntyre et al¹ kommen zu dem Ergebnis, dass die kontinuierliche Unterstützung zu bevorzugen ist.

Diese Einschätzung stützt sich auf die Ergebnisse der Studie von Esteban und Kollegen. Deren randomisierte Studie²⁰ wies nach, dass Patienten mit konstanter Unterstützung und einmal täglich durchgeführtem Spontanatemversuch schneller vom Beatmungsgerät getrennt werden konnten als mit 2 Methoden, die die Unterstützung sukzessive reduzierten und jeweils keinen täglichen Spontanatemver-

such beinhalteten. Von diesen beiden Methoden war die druckunterstützte Beatmung (PSV = assistierter Beatmungsmodus) wiederum der intermittierenden mandatorischen Beatmung (IMV = kontrolliert-assistierter Beatmungsmodus) überlegen.

Eine randomisierte Studie von Brochard et al²⁵ hatte zuvor 3 stufenweise Methoden miteinander verglichen. Dabei ging PSV mit kürzeren Beatmungsdauern einher als SIMV (SIMV = kontrolliert-assistierter Beatmungsmodus) oder ein dritter Modus, der kontinuierlich zunehmende Perioden spontaner Atmung zwischen kontrolliert-assistierter Beatmung vorsah. PSV war auch in zwei anderen Studien mit einer kürzeren Beatmungsdauer verbunden als IMV.^{26, 27}

Zusammenfassend wird die von den Richtlinien empfohlene konstante Druckunterstützung in Kombination mit einmal täglich durchgeführtem Spontanatemversuch nur durch eine randomisierte, nicht-verblindete Studie begründet. Schrittweise reduzierte Druckunterstützung hatte sich im direkten Vergleich als nachteilig erwiesen, war aber wiederum in mehreren anderen Studien die Methode der Wahl zur Entwöhnung von Patienten mit gescheitertem Spontanatemversuch.

Die Implementierung von druckunterstützter Beatmung in ein computer-gesteuertes System stellte eine Weiterentwicklung der schrittweisen Entwöhnung dar: Dieses von Dojat et al^{28, 29} konstruierte, wissensbasierte System passt die Druckunterstützung automatisch an den Patientenbedarf an. Dafür wird anhand von Atemfrequenz, Tidalvolumen und endtidaler CO₂-Konzentration die Atmung des Patienten in Echtzeit klassifiziert. Die Klassifikation erfordert den Vergleich aktueller Messwerte mit im System hinterlegten Grenzwerten. Liegt beispielsweise die Atemfrequenz des Patienten tiefer als der untere Grenzwert, die endtidale CO₂-Konzentration höher als der obere Grenzwert und das Tidalvolumen im Normbereich, erkennt das System eine Hypoventilation und hebt die Druckunterstützung an. Das Hauptziel des Systems ist allerdings die sukzessive Reduktion der Druckunterstützung. Diese erfolgt in bestimmten zeitlichen Abständen in kleineren Schritten von 2 oder in größeren Schritten von 4 cm H₂O. In welchem zeitlichen Abstand das System welchen Schritt wählt, hängt vom zurückliegenden Entwöhnungsverhalten ab. Beginnt die Entwöhnung mit einer hohen Druckunterstützung, muss vor Reduzierung des Drucks eine ausreichend lange stabile Phase beste-

hen, da hohe Druckunterstützung vom System als geringe Fähigkeit des Patienten zur selbständigen Spontanatmung interpretiert wird. Bei bestehender hoher Druckunterstützung wählt das System große Schritte von 4 cm H₂O, bei niedriger Druckunterstützung kleine Schritte von 2 cm H₂O. Dies Prinzip gilt sowohl für die Reduktion als auch für die Anhebung der Druckunterstützung. Vorübergehende Instabilitäten im Atmungsverhalten des Patienten werden toleriert, sofern diese eine bestimmte Häufigkeit nicht überschreiten.

Klinische Untersuchungen des oben beschriebenen Systems zeigten, dass bei dessen Verwendung eine längerfristige erhöhte Belastung der Atemmuskulatur vermieden werden konnte.^{19, 30} Das Risiko einer muskulären Erschöpfung sank.

Eine weitere Empfehlung der evidenz-basierten Richtlinien¹ ist die Nutzung von Entwöhnungsprotokollen, mit deren Hilfe auch das nicht-ärztliche medizinische Personal (z.B. Krankenschwestern/-pfleger) in den Entwöhnungsprozess eingebunden werden kann. Entwöhnungsprotokolle basieren auf zeitlich festgelegten therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen mit dem Ziel, die Entwöhnungsdauer weitestgehend zu verkürzen. Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass durch Anwendung eines Protokolls die Beatmungsdauer, die Komplikationsrate und die Kosten signifikant reduziert werden konnten.^{16, 31-35}

Ziel des oben beschriebenen computer-gesteuerten Systems^{28, 29} ist die schrittweise Reduktion der Druckunterstützung. Diese wird bis zum Erreichen eines minimalen Druckniveaus (9 cm H₂O bei oraler oder nasaler Intubation; 5 cm H₂O bei Tracheotomie) durchgeführt. Daran schließt sich eine Beobachtungsphase an, die einem Spontanatemversuch entspricht. Muss die Druckunterstützung während der Beobachtungsphase nicht erhöht werden, zeigt das System eine Meldung an, mit der die Trennung des Patienten vom Ventilator vorgeschlagen wird.

Durch die Kombination der (therapeutischen) sukzessiven Druckreduzierung mit einem (diagnostischen) Spontanatemversuch wurde also ein Protokoll in das automatisierte Verfahren integriert, was potentielle Vorteile gegenüber üblichen „Protokollen von Hand“ bietet:

(1) Die Umsetzung von nicht-automatisierten Protokollen ist durch die notwendige Instruktion von ärztlichem und pflegerischem Personal zeitaufwendig und damit im

klinischen Alltag häufig nicht adäquat durchführbar.³⁶⁻³⁹ (2) Protokolle werden nicht immer adäquat eingehalten; auf chirurgischen Intensivstationen laut einer Untersuchung nur in ca. 60 %.³⁶ (3) Protokolle wurden v.a. in den USA auf der Basis eines anderen Gesundheitssystems entwickelt, das speziell ausgebildete Fachkräfte (RCPs = respiratory care practitioners) und damit zusätzliche Kapazitäten zur Protokollumsetzung vorhält. (4) Durch die kontinuierliche Messung von beatmungsrelevanten Messgrößen (Atemfrequenz, Tidalvolumen und endtidaler CO₂-Konzentration) und die damit erfolgende Klassifikation der Atmung des Patienten erscheint eine engmaschigere Überwachung gegeben. (5) Durch Nutzung eines automatisierten Entwöhnungssystems wäre damit auch eine Entlastung des medizinischen Personals vorstellbar. (6) Ferner zeigte sich, dass auf personell gut besetzten Intensivstationen womöglich ganz auf „Protokolle von Hand“ verzichtet werden kann.⁴⁰

Das computer-gesteuerte System stellt in Zusammenfassung aller bisher geschilderten Sachverhalte - zumindest theoretisch - einen interessanten Therapieansatz zur Entwöhnung langfristig beatmeter Patienten dar. Es stellt sich jedoch die Frage nach dem Wert der Methode im klinischen Alltag. Lellouche und Kollegen⁴¹ sind dieser Frage in einer randomisierten Multicenter-Studie nachgegangen: Inhalt der Studie war der Vergleich der automatisierten mit konventionell arztgesteuerter Entwöhnung auf Protokollbasis bei mindestens 24 Stunden beatmeten Intensivpatienten. Beide Verfahren nutzten schrittweise reduzierte, druckunterstützte Beatmung (PSV), auf deren Tolerabilität alle Patienten vor Studienbeginn untersucht wurden. Bei den arztgesteuert behandelten Patienten variierte die Durchführung der PSV-Reduktion zwischen den 5 Studienzentren. Es lag aber überall ein Basis-Protokoll vor, das mindestens einmal täglich die Prüfung bestimmter Kriterien vorsah, bei deren Vorliegen ein Spontanatemversuch zu erfolgen hatte. Nach erfolgreichem SBT wurden die Patienten dann auf Grundlage einheitlicher Kriterien extubiert.

Insgesamt nahmen 147 Patienten an der Studie teil. Die mediane Beatmungsdauer vor Entwöhnungsbeginn betrug in der Therapiegruppe 3,5 Tage (Quartilsabstand 2-6 Tage), in der Vergleichsgruppe 4,0 Tage (Quartilsabstand 3-7 Tage).

Das Hauptergebnis der Studie war eine signifikant reduzierte Entwöhnungsdauer in der Gruppe der automatisiert entwöhnten Patienten im Vergleich zu den konventionell entwöhnten Patienten ($p = 0,01$). Automatisierte Entwöhnung war auch mit einer signifikant verminderten totalen Beatmungsdauer ($p = 0,003$) und einem signifikant kürzerem Gesamtaufenthalt auf der Intensivstation ($p = 0,02$) verbunden. Die Reintubationsraten unterschieden sich hingegen nicht signifikant (23 vs. 16 %, $p = 0,40$) zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe.⁴¹

Das ursprünglich von Dojat et al^{28, 29} entwickelte wissenschaftsbasierte, computer-gesteuerte System wird seit 2003 auch kommerziell unter der Bezeichnung SmartCare™/PS als Software-Applikation für das Beatmungsgerät Evita XL von der Firma Dräger (Dräger Medical, Lübeck) angeboten.⁴²

1.4 Fragestellung

Beatmete Patienten sollten so schnell wie möglich vom Beatmungsgerät entwöhnt werden.²¹ Neben einer möglichst kurzen Entwöhnungsphase sollte diese auch zum richtigen Zeitpunkt beendet werden, da sowohl vorzeitige Extubation als auch verlängerte Beatmung mit Komplikationen einhergehen können.

Besonders langfristig beatmete Patienten lassen sich nur schwer vom Beatmungsgerät entwöhnen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollten, wie bei der Studie von Lellouche und Kollegen,⁴¹ 2 Verfahren miteinander verglichen werden, deren Grundlage die schrittweise Entwöhnung mithilfe druckunterstützter Beatmung (PSV = Pressure Support Ventilation) war: Die protokollbasierte automatisierte und die nicht-protokollbasierte konventionell arztgesteuerte Methode.

Dabei sollte die Wiederholbarkeit der von Lellouche und Kollegen beobachteten Ergebnisse an einem breiten, chirurgischen Patientenkollektiv überprüft werden. Zusätzlich stellte sich die Frage nach der Arbeitsbelastung in Therapie- und Vergleichsgruppe, die bislang noch in keiner Studie untersucht wurde.

Zusammenfassend sollten durch diese Studie die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Verkürzt sich die Entwöhnungsdauer tatsächlich durch den Einsatz eines computer-gesteuerten Entwöhnungsprotokolls?
- Ist automatisierte Entwöhnung wirklich komplikationslos oder besteht ein Unterschied zu arztgesteuerter Entwöhnung, vor allem hinsichtlich der Reintubationsrate?
- Verringert sich die Arbeitsbelastung des Ärzte- und Pflegepersonals durch den Einsatz der automatisierten Entwöhnung und wenn ja wie?
- Reduziert sich durch automatisierte Entwöhnung tatsächlich die Gesamt-Beatmungsdauer und der Gesamt-Aufenthalt auf der Intensivstation?

2 MATERIAL UND METHODEN

Ziele der Studie

Ziel der Studie war der Vergleich des computer-gesteuerten Entwöhnungssystems mit konventioneller, arztgesteuerter Entwöhnung zur Klärung der eingangs gestellten Fragen (siehe Kap. 1.4). Dafür wurden folgende Haupt- und Nebenhypothesen aufgestellt:

Die **Haupthypothese (= H₁)** lautete:

Bei Verwendung eines computer-gesteuerten Entwöhnungssystems unterscheidet sich, im Vergleich zu konventionell arztgesteuerter Methode, die Entwöhnungsdauer intubierter oder tracheotomierter Patienten vom Beatmungsgerät.

Alle weiteren Fragen wurden in Form von **Nebenhypothesen (= H₁)** überprüft:

1. *Die Reintubationsraten,*
2. *die Arbeitsbelastung für das ärztliche und pflegerische Personal*
3. *die Gesamt-Beatmungsdauer und*
4. *die Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer*

unterscheiden sich zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe.

Therapie- und Vergleichsgruppe wurden folgendermaßen definiert:

Therapiegruppe: *Diejenige Patientengruppe, die computer-gesteuert (= automatisiert) vom Beatmungsgerät entwöhnt wird.*

Für die computer-gesteuerte Entwöhnung wurde hier das kommerziell erhältliche Entwöhnungssystem SmartCare™ / PS (Dräger Medical, Lübeck) benutzt.

Vergleichsgruppe: *Diejenige Patientengruppe, die arztgesteuert (=konventionell) vom Beatmungsgerät entwöhnt wird.*

Studiendesign

Zur Prüfung der Hypothesen wurde die vorliegende Studie geplant als:

- Therapeutische Vergleichsstudie.
- Stratifizierte, randomisierte, prospektive und zweiarmige Studie mit 54 Patienten je Behandlungsmethode.
- Kontrollierte Studie.
- Unverblindete Studie.
- Monozentrische Studie mit Durchführung ausschließlich auf der chirurgischen Intensivstation 37a des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.
- den üblichen ethischen und gesetzlichen Grundlagen [Good Clinical Practice - Richtlinien des International Congress of Harmonization⁴³ und Medizin-Produkte-Gesetz⁴⁴] folgende Studie.

Die gesamte biometrische Betreuung der Studie erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

Studienzulassung

Die vorliegende Studie fand, in ihrer ursprünglichen Planung (siehe hierzu auch Kap. 2.12), am 8. Juni 2005 die Zustimmung der Lübecker Ethikkommission und wurde dort unter dem Aktenzeichen 05-079 geführt (siehe Kap. 7).

Nach Studienende wurde außerdem eine internationale Studienregistrierungsnummer bei ClinicalTrials.gov der US National Institutes of Health (NHI) beantragt, die am 04. Februar 2008 vergeben wurde. Die Nummer lautet: NCT00606788.

Studienteilnahme

Die Patienten wurden auf zwei Wegen für die Studie rekrutiert:

Ein Weg war der Einschluss von Patienten, die selbständig über ihre Studienteilnahme entscheiden konnten. Dabei handelte es sich v.a. um nicht-beatmete Intensivpatienten, bei denen aber im weiteren Verlauf eine längere Beatmung absehbar

war. Diese Patienten konnten vorab aufgeklärt werden und entschieden selbst über ihre Studienteilnahme.

Der andere Weg betraf die Patienten, bei denen der Intensivstation-Aufenthalt nicht vorhersehbar war (z.B. Verkehrsverletzte, Notfalloperationen). Sie konnten nicht selbständig über die Studienteilnahme entscheiden. In diesen Fällen wurde, den Empfehlungen von Habermann und Kollegen⁴⁵ folgend, zunächst versucht, im Gespräch mit nächsten Angehörigen (Ehemann/-frau, Kinder etc.) den mutmaßlichen Willen des Patienten zu ermitteln. Stellte sich in diesem Gespräch heraus, dass der Patient wahrscheinlich einer Studienteilnahme zugestimmt hätte, wurde folgendermaßen verfahren:

Es wurde eine beschleunigte vorläufige Bestellung eines Betreuers durch einstweilige Anordnung des Vormundschaftsgerichts erwirkt. Nach Einwilligung des Betreuers wurde, ausreichende Gesundheit des Patienten vorausgesetzt, mit der Studie begonnen.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer dieser Studie wurde durch das zuletzt beschriebene Verfahren rekrutiert.

Einschlusskriterien

Für alle Studienpatienten galten, unabhängig vom Geschlecht, folgende Einschlusskriterien:

- Erfolgte Aufklärung und vorliegende Einverständniserklärung.
- Patientenalter zwischen 18 und 80 Lebensjahren.
- Patientengewicht zwischen 35 und 200 kg Körpergewicht.
- Vorherige kontrollierte Beatmungsdauer von mindestens 24 Stunden.
- Beatmung via Endotrachealtubus oder Tracheotomie.
- Ramsay-Score von maximal 3 (geringe bis keine Sedierungstiefe).
- Spontane Atmung des Patienten bei positivem endexpiratorischem Druck (=PEEP) von weniger als 10 cm H₂O.
- Ausreichende arterielle Oxygenierung:
 - ↳ arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO₂) über 55 mmHg oder
 - ↳ arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO₂) über 90 %bei einer Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffanteils (FiO₂) von ≤ 0,5.

- Vorliegende hämodynamische Stabilität, d.h. Abwesenheit von klinisch bedeutsamer Hypotension und kein Bedarf bzw. allenfalls geringer Bedarf an Vasopressoren, z.B. $<5 \mu\text{g/kg/min}$ Dopamin.
- Körpertemperatur (rectal) von maximal 39° Celsius.
- Hämoglobin-Konzentration von mindestens 7 g/dl .
- pH-Wert über $7,2$.

Studienablauf

Zeitspanne bis zum Beginn der Entwöhnung

Bei Aufnahme eines Patienten auf die Intensivstation erfolgte die Zuteilung auf einen von 15 Beatmungsplätze. An 10 von 15 Plätzen war ein Beatmungsgerät mit der Möglichkeit zur automatisierten Entwöhnung (EvitaXL mit SmartCare™ / PS – Software; Dräger Medical, Lübeck) vorhanden. Zur Angleichung der Studienbedingungen in beiden Gruppen, wurde im Rahmen der Studie auch die konventionelle Entwöhnung nur an diesen 10 Plätzen durchgeführt.

Bei vielen, den EvitaXL-Plätzen zugeteilten Patienten betrug die Beatmungsdauer unter 24 Stunden. Meist handelte es sich um Patienten zur Verlaufsbeobachtung nach OP, die bereits extubiert waren oder frühzeitig nach Aufnahme extubiert werden konnten (siehe Kap. 3.2).

War ein Patient allerdings länger als 24 Stunden beatmungspflichtig, wurde – wegen des aufwändigen juristischen Procedere (siehe Kap. 2.3) - bereits frühzeitig die Möglichkeit zur Studienteilnahme überprüft, auch wenn die Krankheit zu diesem Zeitpunkt noch keine Entwöhnung vom Ventilator erlaubte. Die Fortführung der kontrollierten Beatmung erfolgte aber immer so lange, bis die entsprechende Krankheit erfolgreich behandelt worden war. Die Beurteilung, ab wann bei einem Patienten ein für die Entwöhnung ausreichender Gesundheitszustand vorlag, wurde den behandelnden Ärzten ohne nähere Vorgaben überlassen. Mit Gesundung konnte die Analgosedierung ausgeschlichen werden und der Patient wurde, bei Erfüllung aller Einschlusskriterien, für die Studie randomisiert.

Entwöhnung nach automatisierter und konventioneller Methode

Nach Randomisation erfolgte entweder die automatisierte oder die konventionelle Entwöhnung der Patienten vom Respirator.

Struktur-, Beobachtungs- und Behandlungsgleichheit

Randomisation und Stratifizierung (siehe Kap. 2.7) garantierten homogen zusammengesetzte Patientengruppen mit ähnlichen Charakteristika. Neben einer ähnlichen Struktur von Therapie- und Vergleichsgruppe, wurde mit Entwöhnungsbeginn auch Wert auf weitestmögliche Beobachtungsgleichheit gelegt:

Die Erhebung der Zeit- und Beatmungsparameter während der Entwöhnung erfolgte bei allen Studienteilnehmern durch einen an das Beatmungsgerät Evita XL (Dräger Medical, Lübeck) angeschlossenen Computer. Im Studienzeitraum standen insgesamt 3 Computer zur Verfügung, davon zwei Notebooks (Toshiba Europe, Neuss) als Leihgabe der Firma Dräger, sowie ein privater PC (Fujitsu-Siemens Computers, München). Alle Computer verwendeten das Betriebssystem Windows® XP (Microsoft Deutschland, Unterschleißheim). Zeit- und Beatmungsparameter wurden stets mithilfe der Software VentView® 2.1 (Dräger Medical, Lübeck) ausgelesen und abgespeichert.

Alle weiteren im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden aus den entsprechenden Dokumentationsbögen am Krankenbett kopiert und später per Hand in den Computer übertragen.

In beiden Studienarmen waren für die weitere Behandlung der Patienten während der Entwöhnung folgende Bedingungen vorgegeben:

- Entwöhnung mit dem CPAP-/ASB-Modus der EvitaXL.

CPAP (= Continuous Positive Airway Pressure) entspricht der Verwendung von positivem endexpiratorischem Druck (= PEEP). Dieser wird bei den meisten Intensivpatienten, unabhängig von der Erkrankung, angewendet, um die durch Intubation verminderte funktionelle Residualkapazität (FRC) zu normalisieren.

Oberhalb eines frei wählbaren CPAP/PEEP-Druckes wird dann die Spontanatmung druckunterstützt (ASB = Assisted Spontaneous Breathing, entspricht PSV = Pressure Support Ventilation).

- Aktive Anfeuchtung der Inspirationsluft.
- Aktiviertes endtidales CO₂-Monitoring der EvitaXL.

- Aktivierte Automatische-Tubus-Kompensation mit einem Kompensationsgrad von 100 %.
- Keine Nachruhe, d.h. in beiden Gruppen 24-stündige Entwöhnung pro Tag.
- Kontrolle und Dokumentation der Beatmungsparameter mindestens 2 mal pro Dienstschicht, also 2 mal pro 8 Stunden Schichtlänge.

Alle neben der Entwöhnung durchgeführten medizinischen Maßnahmen (z.B. Absaugung, Lagerung) richteten sich nach der Erkrankung und den daraus resultierenden Bedürfnissen des einzelnen Patienten und konnten aus diesem Grund nicht kontrolliert werden. Diese Maßnahmen stellten somit Störgrößen dar.

Durchführung der Entwöhnung

In der **Therapiegruppe** erfolgte die Entwöhnung auf der Grundlage des im automatisierten System implementierten Protokolls (siehe Kap. 1.3).

In der **Vergleichsgruppe** wurde, wegen potentieller Nachteile eines *nicht-automatisierten* Entwöhnungsprotokolls bzw. „Protokolls von Hand“ (siehe Kap. 1.3), hierauf verzichtet. So war den Ärzten, anders als bei der Lellouche-Studie,⁴¹ kein tägliches Screening nach Kriterien zur Durchführung eines Spontanatemversuchs (SBT), genauso wenig wie der SBT selbst vorgegeben.

Es wurde lediglich festgelegt, dass die Entwöhnung schrittweise, mit dem Ziel der sukzessiven Reduktion der Druckunterstützung zu erfolgen hatte. Dabei sollte die einzelne Veränderung der Druckunterstützung einen Wert von maximal 15 cm H₂O nicht überschreiten. Die arztgesteuerte Entwöhnung erfolgte somit nicht-protokollbasiert.

Abbruch der Entwöhnung

Der Abbruch der Entwöhnung erfolgte in beiden Studienarmen bei Erfordernis der erneuten kontrollierten Beatmung. Die Gründe für den Abbruch konnten insuffiziente Spontanatmung, angezeigt z.B. durch schlechte Sauerstoffsättigung des Blutes, oder atmungsunabhängige Komplikationen (z.B. Nahtinsuffizienz mit Notwendigkeit der erneuten Operation) sein. Zwingende Abbruchkriterien waren:

- Laktatazidose
- ein benötigter Sauerstoff-Anteil der Inspirationsluft (FiO_2) über 50%.

Die Studie sah in diesem Fall ursprünglich den Herausfall aller betroffenen Patienten aus der Studie vor. Es war demnach nur ein Entwöhnungsversuch pro Patient gestattet. Dieses Vorgehen wurde jedoch nach Aufnahme der ersten zehn Patienten in die Studie aus verschiedenen Gründen geändert. Es waren dann, wenn notwendig, 2 Entwöhnungsversuche pro Studienteilnehmer erlaubt (siehe Kap. 2.10).

Kurzfristige Unterbrechungen des Weaning (< 6 Stunden) mit Umstellung auf eine (semi-)kontrollierte Beatmung wurden nicht als Entwöhnungsabbruch gewertet.

Beendigung des Weaning und Nachbeobachtung

Die Entwöhnung wurde in beiden Studienarmen stets so lange fortgeführt, bis bestimmte Extubationskriterien (im Fall von oraler oder nasaler Intubation) oder Diskonnektionskriterien (im Fall von Tracheotomie) vorlagen.

Bei **automatisiertem Weaning** erfolgte die Extubation oral oder nasal intubierter bzw. die Diskonnektion tracheotomierter Patienten (d.h. die Trachealkanüle wurde nicht entfernt) schnellstmöglich nach Anzeigen einer entsprechenden Meldung durch SmartCare™/PS (siehe Kap. 1.3). Allerdings konnte die Entwöhnung auch weiter fortgeführt oder abgebrochen werden, wenn der behandelnde Arzt den Zustand des Patienten anders einschätzte.

Bei **konventionellem Weaning** wurde wieder weitestgehend freier Handlungsspielraum gewährt, der Arzt entschied demnach selbst über den Zeitpunkt der Extubation bzw. Diskonnektion. Der Weg zur Entscheidungsfindung (z.B. Spontanatemversuch) war nicht vorgegeben.

Folgende Extubationskriterien galten jedoch für Therapie- und Vergleichsgruppe:

- Atemfrequenz < 30/Minute.
- $\text{paO}_2 > 50$ mmHg und/oder $\text{SO}_2 > 90\%$.
- Atemwegsprotektion bzw. Sekrete kontrollierbar.
- hämodynamische Stabilität.

Nach Extubation wurden alle Studienteilnehmer zur Beurteilung des Entwöhnungserfolgs (siehe Kap. 2.5.1) 48 Stunden nachbeobachtet. Eine Reintubation oder Rekonnektion innerhalb dieser Frist wurde bei instabiler Atmung eines Patienten vorgenommen, gekennzeichnet durch das Auftreten von einem oder mehreren der folgenden Kriterien:

- Atemfrequenz > 30/Minute.
- Hypoxie mit $\text{paO}_2 \leq 50$ mmHg und / oder $\text{SO}_2 < 90\%$.
- Atemwegsprotektion bzw. Sekrete nicht kontrollierbar.
- hämodynamische Instabilität.

Die Verwendung von nicht-invasiver Beatmung (NPPV = non-invasive positive-pressure ventilation) in der Nachbeobachtungsphase war weder in Therapie- noch in Vergleichsgruppe näher reglementiert.

Eine über die 48 Stunden nach Extubation hinausgehende Beobachtung der Patienten erfolgte zur Beurteilung der Krankenhaus-Mortalität, war für die Beurteilung des Therapieerfolgs allerdings nicht von Bedeutung.

Zielkriterien

Definition von Haupt- und Nebenzielkriterien

Definition des Hauptzielkriteriums Entwöhnungsdauer:

Entwöhnung begann zu dem Zeitpunkt, an dem ein Patient nicht mehr (teil-) kontrolliert beatmet wurde (z.B. BiPAP-/ASB-Modus), sondern alle Atemzüge selbständig verrichten musste und nur noch bei der Einatmung unterstützt wurde, also der Umstellung auf den CPAP-/ASB-Modus. Entwöhnung endete mit der Extubation oder Diskonnektion des Patienten. Der Zeitraum dazwischen entsprach der Entwöhnungsdauer und wurde in Tagen gemessen.

Definition der Nebenzielkriterien:1. Häufigkeit der Reintubationen:

Anteil der Patienten mit Reintubation innerhalb der ersten 48 Stunden nach Extubation an allen extubierten Patienten.

2. Arbeitsbelastung (engl. workload) während der Entwöhnung:

In dieser Studie wurde zwischen der Arbeitsbelastung für die Ärzte und für das Pflegepersonal unterscheiden.

Definition der Arbeitsbelastung für Ärzte:

Als ärztliche Arbeitsbelastung wurden alle Veränderungen der Beatmungseinstellung verstanden. Verändert wurden im Fall der konventionellen Entwöhnung der Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft (FiO_2), der positive endexpiratorische Druck (PEEP) und die Höhe der Druckunterstützung (Δp ASB). Bei der automatisierten Methode wurden lediglich FiO_2 und PEEP verändert. Δp ASB wurde, wie in Kapitel 1 ausführlich beschrieben, ohne menschliches Eingreifen automatisiert reguliert. Für **konventionelle Entwöhnung** ergab sich daher folgende Definition: *Häufigkeit der FiO_2 -, PEEP- und Δp ASB-Einstellungen pro Stunde.*

Und entsprechend für **automatisierte Entwöhnung:**

Häufigkeit der FiO_2 - und PEEP-Einstellungen pro Stunde.

Da ASB bei allen automatisiert entwöhnten Patienten nur einmalig zu Beginn des Weaning eingestellt werden musste, konnten für die Dauer des Weaning in der Therapiegruppe keine ASB-Einstellungen ermittelt werden. Entsprechend betrug die Häufigkeit der ASB-Einstellungen bei allen automatisiert entwöhnten Patienten Null pro Stunde. Alle Einstellungen, die zu Beginn oder zur Beendigung der Entwöhnung sowohl in der Therapie- als auch in der Vergleichsgruppe nötig waren, wurden nicht registriert, da hier in beiden Studienarmen eine gleiche Arbeitsbelastung zu erwarten war.

Definition der Arbeitsbelastung für das Pflegepersonal:

Automatisiertes Weaning erfordert ein kontinuierliches CO₂-Monitoring der Ausatemluft (= endtidales CO₂-Monitoring), das für die Durchführung von arztgesteuerter Entwöhnung aber keine Voraussetzung ist und daher im klinischen Alltag selten verwendet wird. Mit der Anwendung dieses Monitorings geht eine Arbeitsbelastung einher, die in der regelmäßigen Reinigung der CO₂-Meßküvette besteht. Die Reinigung ist besonders im Fall von aktiver Atemluft-Anfeuchtung häufig erforderlich. Das für die Studie verwendete Beatmungsgerät EvitaXL (Dräger Medical, Lübeck) erkennt dabei selbständig und unabhängig von der verwendeten Entwöhnungsmethode, wann eine Reinigung zu erfolgen hat. Reinigungsbedarf wird durch die Meldung „CO₂-Küvette säubern !!!“ angezeigt. Bei automatisierter Entwöhnung wird die Veränderung der Druckunterstützung dann solange ausgesetzt, bis die Reinigung erfolgt ist.

Um weitestgehende Behandlungsgleichheit zu erzielen, wurde im Rahmen der Studie das CO₂-Monitoring auch bei konventioneller Entwöhnung verwendet. Untersucht werden sollte einerseits, wie häufig die Meldung „CO₂-Küvette säubern !!!“ pro Stunde angezeigt wird und ob sich Unterschiede zwischen den Methoden ergeben. Die Alarm-Häufigkeit wurde mit einer Arbeitsbelastung gleichgesetzt, da vorausgesetzt wurde, dass auf jeden Alarm eine Säuberung der Meßküvette durch das Pflegepersonal erfolgte.

Somit wurde die Häufigkeit des Alarm „CO₂-Küvette säubern !!!“ pro Stunde als Arbeitsbelastung für das Pflegepersonal definiert.

3. Definition der Gesamt-Beatmungsdauer:

Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der kontrollierten Beatmung bis zur Extubation, gemessen in Tagen.

Die kontrollierte Beatmung konnte dabei bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation, z.B. bei Intubation durch den Notarzt, oder erst im Laufe

eines Intensivstationaufenthalts begonnen haben, was für die Berechnung der Beatmungsdauer entsprechend berücksichtigt wurde.

4. Definition der Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer:

Die Zeitspanne zwischen der Aufnahme eines Patienten auf die Intensivstation bis zur Entlassung auf eine periphere Station, gemessen in Tagen.

Definition von Therapieerfolg, -versagen und -herausfall

Für die Auswertung der Haupt- und Nebenzielkriterien wurden vor Studienbeginn Therapieerfolg, Therapieversagen und Therapieherausfall definiert:

Definition des Therapieerfolgs:

Alle Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Extubation nicht erneut invasiv beatmet werden mussten oder verstarben.

Die Therapie wurde auch dann als Erfolg gewertet, wenn Patienten nach 48 Stunden reintubiert werden mussten oder verstarben. Die Reintubation wurde in diesen Fällen einem Weaning-unabhängigen Prozess zugeschrieben.

Definition des Therapieversagens:

Alle Patienten, die innerhalb der ersten 48 h nach Extubation erneut invasiv beatmet werden mussten oder verstarben.

Definition des Therapieherausfalls (engl. drop-out):

Alle Patienten, die nicht mit zwei Weaningversuchen extubiert werden konnten.

Fallzahlbestimmung

Das Hauptzielkriterium der Studie in den beiden Therapiearmen war die Entwöhnungsdauer (in Tagen). Diese wurde als nicht-normalverteilt mit gleicher Standardabweichung in beiden Gruppen angenommen. Für die Bestimmung der Fallzahl waren folgende Daten Berechnungsgrundlage:

In der Therapiegruppe eine mittlere Weaning-Dauer von 3 Tagen und in der Kontrollgruppe eine von 5 Tagen bei jeweils gleichen Standardabweichungen von 3,4 Tagen. Unter Berücksichtigung einer drop-out-Rate von 5 % benötigte man bei einer zweiseitigen Fragestellung und einem Signifikanzniveau von 5 % 54 Patienten pro Gruppe, um mit einer Power von 80 Prozent einen Unterschied zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe nachweisen zu können.

Randomisierung und Stratifizierung

Erzeugung der Behandlungsfolge

Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach Alter und Beatmungsdauer. Die beiden stetigen Variablen wurden folgendermaßen dichotomisiert:

1. ≤ 60 Jahre und $\geq 1-3$ Tage Beatmungsdauer.
2. ≤ 60 Jahre und 3-10 Tage Beatmungsdauer.
3. ≤ 60 Jahre und > 10 Tage Beatmungsdauer.
4. > 60 Jahre und $\geq 1-3$ Tage Beatmungsdauer
5. > 60 Jahre und 3-10 Tage Beatmungsdauer.
6. > 60 Jahre und > 10 Tage Beatmungsdauer.

Innerhalb der Strata erfolgte eine permutierte Blockrandomisierung mit einer Blocklänge von vier. Dies bedeutete, dass innerhalb eines Blockes jeweils 2 mal das automatisierte und konventionelle Verfahren vorkamen. Diese Planung erfolgte computergestützt mit der RITA-Software (Randomization In Treatment Arms) Version 1.13a.⁴⁶

Geheimhaltung der Behandlungsfolge

Die zufällige Therapiezuweisung aller Patienten erfolgte per Brief:

Der oben berichteten Stratifizierung folgend, waren vom Institut für medizinische Biometrie und Statistik als unabhängiger Stelle, für jede der 6 möglichen Patientengruppen jeweils 20 nummerierte, versiegelte und blickdichte Umschläge erstellt worden, die die Zuteilung enthielten.

Durchführung

Die Briefe wurden dann auf der chirurgischen Intensivstation 37a deponiert.

Befand sich ein für die Studie geeigneter Patient auf der Intensivstation, wurde, bei Einwilligung zur Studienteilnahme, bis zur Gesundung des Patienten mit Vorliegen aller Einschlusskriterien abgewartet. Deren Prüfung wurde vom jeweiligen diensthabenden Arzt vorgenommen. Der Arzt wählte anschließend einen dem Alter und der vorangegangenen Beatmungsdauer des Patienten entsprechenden

Briefstapel aus. Dann wurde, einer Nummerierung folgend, der Brief mit der zufälligen Therapiezuweisung gezogen.

Um Stratifizierungsfehler so gering wie möglich zu halten, sollte erst die Studienaufnahme eines Patienten in einer Liste (siehe Abb. 2) dokumentiert werden, bevor die Randomisation vorgenommen wurde.

Pat. Nr.	Name d. Pat.	Schichtzugehörigkeit:		Therapie	Randomisiert am	durch
		Alter	Beatmungsdauer			
1	Amann, A.	45	3 Tage	AE	01.05.2005	Brief
2	Bmann, B.	67	17 Tage	KE	06.05.2005	Brief
3	Cmann, C.	77	7 Tage	KE	07.05.2005	Brief
4	Dmann, D.	34	3 Tage	AE	10.05.2005	Brief
...

Legende: AE = Therapiegruppe (Automatisiertes Entwöhnung)
KE = Vergleichsgruppe (Konventionelle Entwöhnung)

Abbildung 2: Patientenliste zur Dokumentation von Studienaufnahme und Zuteilungsergebnis.

Das Randomisationsergebnis wurde dann, erweitert um anonymisierte Patienten- (Namenskürzel, Geschlecht) und Stratifizierungsdaten (Alter des Patienten, exakte Dauer der vorherigen Beatmung) dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik in Faxform mitgeteilt. So war auch eine Verlaufskontrolle möglich.

Verblindung

Eine Verblindung von Ärzten und Pflegeern war nicht möglich, da das Personal bei jedem Patienten die jeweilige Behandlungsmethode kennen musste.

Auch eine Verblindung der Patienten war nicht gegeben, da am Beatmungsgerät Evita XL (Dräger Medical, Lübeck) stets der jeweilige Entwöhnungs-Modus (automatisiert oder konventionell) ablesbar blieb und es sich um wach werdende bzw. wache Patienten (maximal Ramsay-Score 3) handelte.

Statistische Methoden

Da sich keine Normalverteilung der Daten erwarten ließ, wurde die Verteilung der Weaning-Dauern in den beiden Behandlungsgruppen nachfolgend mit dem Mann-Whitney U-Test zum globalen Signifikanzniveau von 5 % verglichen.

Das Hauptzielkriterium dieser Studie war die Entwöhnungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nach Randomisierung. Daraus ergab sich folgende statistische Formulierung der Hypothesen:

$$H_0: F_{AE} = F_{KE}, \quad \text{vs.} \quad H_1: F_{AE} \neq F_{KE},$$

wobei F_{\bullet} die Verteilungsfunktion in der Studiengruppe \bullet bezeichnete.

Die confirmatorischen Auswertungen erfolgten nach dem intention-to-treat-Prinzip: Konnte das Hauptzielkriterium nicht erhoben werden, da ein Patient während der Entwöhnung aufgrund von atmungsassoziierten oder nicht-atmungsassoziierten Komplikationen erneut kontrolliert beatmet werden musste oder verstarb, wurde die Variable auf den ungünstigsten Wert gesetzt, das heißt das Maximum der beobachteten Weaning-Dauer. Zusätzlich erfolgte aber eine explorative Analyse unter Weglassen der Patienten mit einem fehlenden Wert in der Zielvariable, also ohne die Therapieherausfaller. Zusätzlich zum statistischen Test wurden, zur genaueren Beurteilung der Effektgröße, Konfidenzintervalle zur Sicherheit von 95 % angegeben.

Die Ablehnung der Nullhypothese H_0 konnte, unabhängig von der Anzahl der randomisierten Patienten, als Nachweis eines Unterschieds der Entwöhnungsdauer in den beiden Behandlungsarmen interpretiert werden. Umgekehrt konnte die Weaning-Dauer in den Gruppen als gleichwertig erachtet werden, wenn sich kein statistisch signifikanter Unterschied gemäß des oben beschriebenen Tests der Hypothese H_0 nachweisen ließ.

Alle Auswertungen der Nebenzielkriterien wurden im Sinne einer explorativen Datenanalyse verstanden.

Die Unterschiede der Reintubationshäufigkeiten innerhalb der 48-stündigen Nachbeobachtungsphase wurden mit dem zweiseitigen exakten Test von Fisher auf Signifikanz getestet.

Die Gesamt-Beatmungsdauer und der Gesamt-Aufenthalt auf der Intensivstation wurden mit dem zweiseitigen exakten Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen überprüft.

Ebenso wurden die Häufigkeiten der FiO_2 - und PEEP-Einstellungen, sowie die Häufigkeit des Alarms „CO₂-Küvette säubern !!!“ pro Stunde, stellvertretend für die ärztliche und pflegerische Arbeitsbelastung, verglichen. Bei Gegenüberstellung der Δp ASB-Einstellungen pro Stunde wurde von jeweils normalverteilten Stichproben ausgegangen, weil bei automatisierter Therapie keine Arbeitsbelastung vorlag. Als Testverfahren wurde hier der t-Test gewählt.

Therapieherausfaller, Therapieversager, Todesfälle und alle retrospektiv geplanten Subgruppenanalysen (siehe Kap. 3.7) wurden explorativ ausgewertet.

Bei allen Nebenzielkriterien wurden, ebenso wie beim Hauptzielkriterium, zusätzlich Vertrauensbereiche mit einer 95-prozentigen Sicherheit angegeben.

Alle Berechnungen erfolgten mit den Statistik-Programmen SAS (Version 9.1.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) oder StatXact (Version 7, Cytel Inc., Cambridge, MA, USA).

Änderungen des Studienprotokolls

Anzahl der Entwöhnungsversuche

Von den ursprünglichen Studienbedingungen wurde nach Untersuchung der ersten 10 Patienten abgewichen. Diese sahen den Ausschluss von Patienten vor, bei denen der 1. Entwöhnungsversuch abgebrochen werden musste und wäre bei 5 der ersten 10 eingeschlossenen Patienten der Fall gewesen (siehe Kap. 2.4.2.3).

Die 5 Therapieherausfaller verteilten sich annähernd gleichmäßig auf die beiden Gruppen: 3 von 5 Patienten waren zuvor automatisiert und 2 von 5 Patienten konventionell entwöhnt worden. 3 der 5 betroffenen Patienten ließen sich später mit einem zweiten Entwöhnungsversuch extubieren. Die anderen beiden Patienten,

jeweils ein Patient aus Therapie- und Vergleichsgruppe, verstarben im Verlauf. Da beide Patienten überdurchschnittlich alt und krank waren, erschienen die Entwöhnungsmethoden als Todesursache unwahrscheinlich.

Bei Fortsetzung der Studie unter den ursprünglichen Bedingungen wäre also eine hohe Abbruchquote im ersten Entwöhnungsversuch und damit ein hoher Anteil an Therapieherausfallern zu erwarten gewesen. Da die Entwöhnung mit 2 Versuchen jedoch bei den meisten Patienten (8 von 10 Patienten) möglich war, wurden ab dem 11. Patient bei Bedarf zwei Entwöhnungsversuche zugelassen.

Im Falle einer zweiten Entwöhnung wurde ein Patient dann wieder mit der Methode therapiert, für die sie oder er initial randomisiert wurde. Als Entwöhnungsdauer wurde nur die Zeit berechnet, in der ein Patient auch tatsächlich entwöhnt wurde. Bei 2 Entwöhnungsversuchen wurde die zwischen den Versuchen erforderliche (semi-)kontrollierte Beatmung also nicht als Entwöhnung berechnet.

Die Ethikkommission wurde über die oben beschriebene Änderung des Studienprotokolls nach Einschluss des 10. Patienten am 1. März 2006 benachrichtigt.

Anzahl der Studienteilnehmer

Für die Aufnahme von 50 Patienten in die Studie wurde ein Zeitraum von ca. einem Jahr benötigt. Die ursprüngliche Planung sah allerdings die Untersuchung der 108 Patienten in einem halben bis ganzen Jahr vor. Wegen absehbarem Personalmangel und einer Parallelstudie mit ähnlichen Zielkriterien in Kiel wurde eine anfangs nicht festgelegte Zwischenauswertung geplant, die der Ethikkommission nach Einschluss des 50. Patienten am 25. Oktober 2006 mitgeteilt wurde.

Zur Adaptationen des Studiendesigns wurde das von Müller und Schäfer beschriebene Prinzip der „conditional error function“ verwendet.⁴⁷ Die Zwischenauswertung wurde auf der Basis eines gruppensequentiellen statistischen Testvorgehens unter Anwendung einer α -spending Funktion nach Pocock festgelegt. Als Zeitpunkt für die Zwischenauswertung wählte man eine Informationszeit von 0.555 der gesamten Informationszeit. Dieser Zeitpunkt entsprach der Aufnahme des 60. Patienten bei einer Gesamtzahl von 108 Patienten. Für die gruppensequentiellen statistischen Testverfahren ergaben sich bei einem Pocock-Design die der nachfolgenden Tabelle 2 zu entnehmenden Eigenschaften.

Tabelle 2: Daten der Zwischenauswertung.

Auswertung i	Informationszeit	Zeitpunkt	Nominales Niveau α'_i	Kumulatives α
1	0.55	Zwischenauswertung	0.033509	0.033509
2	1	Endauswertung	0.016491	0.05

Nach Einschluss des 60. Patienten in die Studie wurde die Zwischenauswertung entsprechend durchgeführt. Wie in Kapitel 3 ausführlich dargestellt, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Entwöhnungsverfahren gefunden werden. Um zu prüfen, wie viele Patienten zur Feststellung eines signifikanten Unterschieds zwischen beiden Methoden hätten eingeschlossen werden müssen und ob die so ermittelte Anzahl in vertretbarer Zeit hätte rekrutiert werden können, wurde eine Fallzahlrekalkulation durchgeführt.

Fallzahlrekalkulation

Die Fallzahlrekalkulation wurde auf der Basis eines gruppensequentiellen statistischen Testvorgehens unter Anwendung einer α -spending Funktion nach Pocock durchgeführt.

Zur Kombination der p-Werte der ersten und zweiten Stufe im adaptiven Design wurde die inverse Normalmethode verwendet. Bei einem beobachteten einseitigen p-Wert von 0.0835 in der ersten Stufe zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung war, bei zweistufigem Vorgehen, in der zweiten Stufe ein einseitiger p-Wert von 0.0373 zum Nachweis eines Therapieeffektes bei Einhaltung eines globalen Signifikanzniveaus von 5 % erforderlich. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Effektgröße (zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung wurde einen Effektgröße von 0.1671 beobachtet), ergab sich, bei einem globalen Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 80 %, eine Fallzahl von weiteren 522 Patienten je Studienarm.

Auf Grund der sich so ergebenden hohen Fallzahl erschien eine Fortführung der Studie nach Einschluss des 60. Patienten nicht sinnvoll. Denn bei Berücksichti-

gung einer Rekrutierungsdauer von ca. 1,5 Jahren für 60 Patienten wäre mit einer mehrjährigen Fortsetzung der Studie zu rechnen gewesen.

Das Ergebnis der Fallzahlrekalkulation wurde der Ethikkommission zusammen mit der Schlussfolgerung des Studienabbruchs nach Stopp der Rekrutierung, also nach Einschluss des 60. Patienten, am 31. Mai 2007 mitgeteilt.

3 ERGEBNISSE

Studienzeitraum

Der erste Patient wurde am 2. November 2005, der letzte Patient am 21. Januar 2007 in die Studie eingeschlossen. Die 48-stündige Nachbeobachtungsphase des letzten Patienten endete damit am 23. Januar 2007.

Ein- und Ausschlüsse

Insgesamt 479 Patienten wurden im beschriebenen Zeitraum hinsichtlich ihrer Eignung zur Studienteilnahme überprüft. 419 von 479 (87,5 %) Patienten wurden aus verschiedenen Gründen von der Studie ausgeschlossen (siehe Abb. 3).

Der Großteil der Patienten (n = 366) erfüllte dabei nicht die geforderten Einschlusskriterien, z.B. nicht hinsichtlich der Mindest-Beatmungsdauer von 24 Stunden. Die verbliebenen 53 von 419 Patienten erfüllten zwar die Einschlusskriterien, konnten aber aus den nachfolgenden Gründen nicht für die Studie rekrutiert werden:

24 von 53 Patienten oder deren Angehörige lehnten die Studienteilnahme ab. Bei 17 von 53 nach Prüfung der Einschlusskriterien geeigneten Patienten war die Studienteilnahme aus organisatorischen Gründen nicht möglich. Hier kann die mangelnde Erreichbarkeit des zuständigen Amtsrichters, zum Zwecke einer Betreuungseinrichtung, als häufigster Grund genannt werden. Dies war meist am Wochenende der Fall, wenn das zuständige Amt unbesetzt blieb. Fehlende Kapazitäten zur Datenaufzeichnung waren ein anderer möglicher Grund.

12 von 53 Patienten entgingen - trotz erfüllter Einschlusskriterien - der Aufmerksamkeit des Studienpersonals. Es sei hier darauf hingewiesen, dass die Studie in den Routinebetrieb der Intensivstation integriert worden war, ohne dass zusätzliches Personal zur Verfügung stand (siehe Abb. 3).

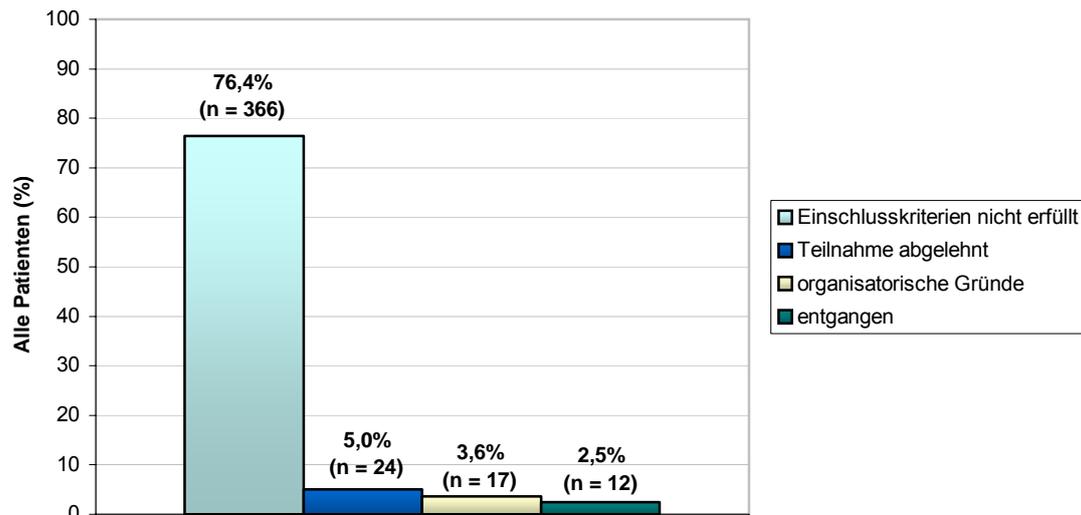


Abbildung 3: Gründe für den Studienausschluss

in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf 479 überprüfte Patienten.

Insgesamt wurden 60 von 479 Patienten (12,5 %) in die Studie eingeschlossen, wobei jeweils 30 Patienten der Therapie- (n = 30) und 30 Patienten der Vergleichsgruppe (n = 30) zugeteilt wurden.

Im Rahmen des Studieneinschlusses wurden bei 3 dieser 60 Probanden (5 %) die Einschlusskriterien in geringerem Maße verletzt:

So entsprach bei allen betroffenen Patienten das tatsächliche Alter nicht dem laut Einschlusskriterien (siehe Kap. 2.3) geforderten Alter von 18 bis 80 Lebensjahren. 2 Patienten waren älter als 80 (hier: 81 und 85 Jahre) und 1 Patient jünger als 18 (hier: 16 Jahre) Lebensjahre. 2 der 3 Patienten (hier: 16 und 85 Jahre alt) wurden in der richtigen Schicht, der verbliebene 81-jährige Patient in der falschen Schicht (siehe Kap. 3.3) randomisiert. Die Zufälligkeit der Zuteilung blieb trotzdem in allen Fällen gewährleistet. Der Unter-60-Jährige wurde dabei der automatisierten, die beiden Über-60-Jährigen der konventionellen Behandlung zugelost. Alle Patienten wurden entsprechend behandelt und später auch ausgewertet.

Weitere, vor allem schwerwiegende Verletzungen der Einschlusskriterien konnten nicht beobachtet werden.

Der Patientenfluss durch die Studie kann auf der folgenden Abbildung 4 nachvollzogen werden:

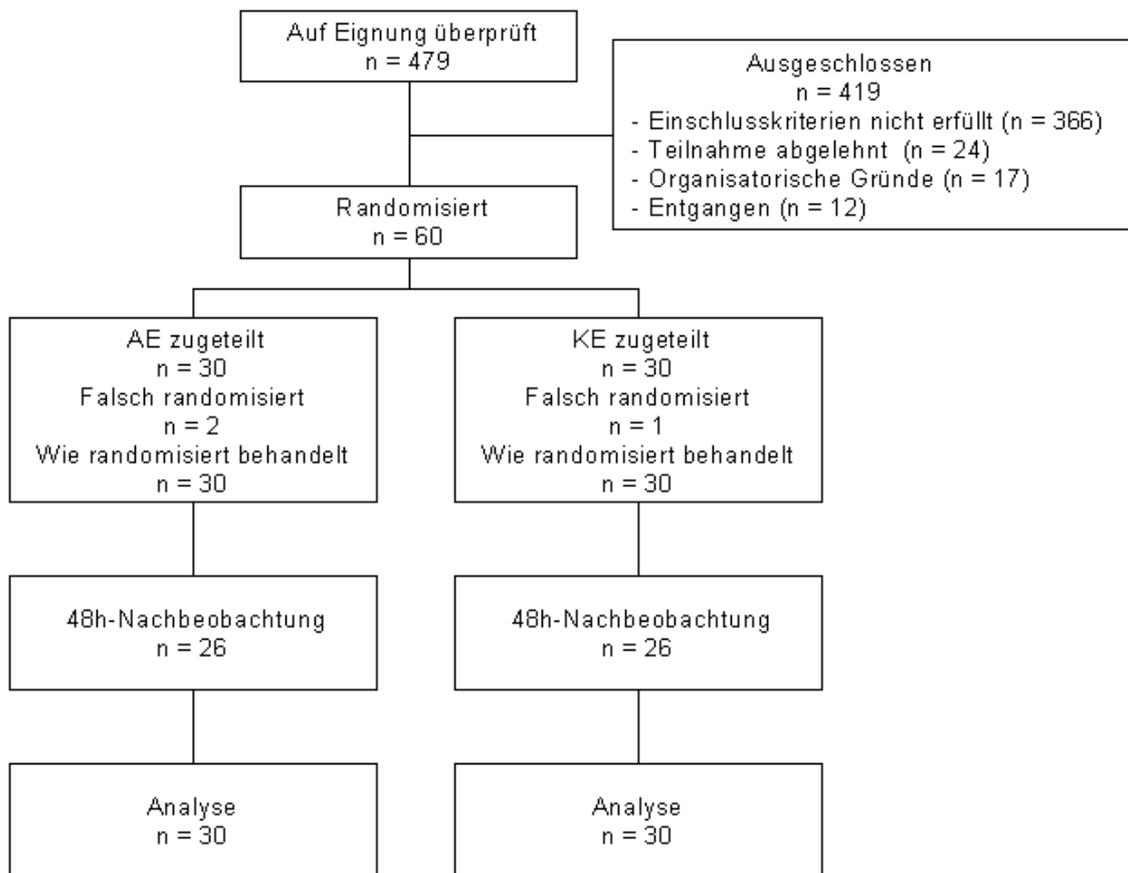


Abbildung 4: Patienten-Fluss-Diagramm

Stratifizierungsfehler bei Studieneinschluss

Insgesamt 3 von 60 (5,0 %) Patienten wurden vor Studienbeginn in falschen Schichten randomisiert. Dies bedeutete, dass Patienten eines bestimmten Alters und einer bestimmten vorherigen Beatmungsdauer nicht in der Schicht randomisiert wurden, die durch eben diese Eigenschaften gekennzeichnet war, sondern in einer diesbezüglich falschen Schicht (siehe auch Kap. 2.7). Die zufällige Zuteilung blieb auch hier unbeeinflusst.

2 der 3 betroffenen Patienten wurden der Therapiegruppe und 1 Patient der Vergleichsgruppe zugeteilt:

In der Therapiegruppe handelt es sich dabei zum einen um einen 76-jährigen Patienten, der zum Studieneinschluss 1,7 Tage kontrolliert beatmet worden war. Dieser Patient wurde fälschlicherweise mit einem Brief aus der Subgruppe „> 60

Jahre und > 10 Tage Beatmung“ randomisiert. Der zweite Patient war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 20 Jahre alt und zuvor 11,2 Tage kontrolliert beatmet worden. Die Randomisation erfolgte hier mit einem Brief der Subgruppe „ \leq 60 Jahre und 3 bis 10 Tage Beatmung“.

In der Vergleichsgruppe war von der falschen Schichtung ein 81-jähriger und 11,3 Tage vorbeatmeter Patient betroffen, der in der Subgruppe „> 60 Jahre und \geq 1 bis 3 Tage Beatmung“ randomisiert wurde.

Alle 3 Patienten wurden im weiteren Studienverlauf, trotz Randomisierung in den falschen Strata, dieser Zuteilung entsprechend behandelt und anschließend auch so ausgewertet.

Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Demographische Patientencharakteristika

Das mediane Durchschnittsalter in der automatisiert entwöhnten Behandlungsgruppe (n = 30) betrug 66 Jahre (Quartilsabstand 44-72 Jahre), in der konventionell entwöhnten Behandlungsgruppe (n = 30) 67 Jahre (Quartilsabstand 42-73 Jahre). Bezüglich des Anteils der Unter-60-Jährigen bzw. der Über-60-Jährigen bestanden exakt gleiche Verhältnisse in beiden Gruppen. 60 % der Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 60 Jahre alt, 40 % der Patienten kleiner gleich 60 Jahre alt (siehe Tab.3).

Das männliche Geschlecht war, wie erwartet,⁴⁸ überrepräsentiert, jedoch annähernd gleich stark auf beiden Seiten verteilt, mit 23 (76,7 %) Männern in der Therapie- und 21 Männern (70,0 %) in der Vergleichsgruppe. Entsprechend gering war der Anteil der eingeschlossenen Frauen, mit 7 Frauen (23,3 %) in der Therapie- und 9 Frauen (30,0 %) in der Vergleichsgruppe (siehe Tab. 3).

Alter und Geschlecht unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Kontrollierte Beatmungsdauer vor Studienbeginn

Der erzeugten Behandlungsfolge entsprechend waren 11 von insgesamt 60 (18,3 %) Studienteilnehmern 1 bis 3 Tage, die Mehrheit mit 35 von 60 (58,3 %) Patienten 3 bis 10 Tage und 14 von 60 (23,3 %) Patienten mehr als 10 Tage kontrolliert

vor Studienbeginn beatmet worden. Therapie- und Vergleichsgruppe wiesen ähnliche Patientenzahlen in den drei Subgruppen auf.

Da die Auswertung weniger Patienten als ursprünglich geplant umfasste (60 vs. 108 Patienten), ergaben sich vor allem für die mehr als 1 bis 3 Tage und die über 10 Tage beatmeten Patienten nur kleine Gruppengrößen.

Aus diesem Grund wurde nach Studienende die Einteilung anhand der vorherigen Beatmungsdauer der geringeren Gesamt-Patientenzahl angepasst. Demnach wurde nur noch unterschieden, ob Patienten mehr oder weniger als 5 Tage kontrolliert beatmet worden waren. Es ergaben sich folgende Zahlen:

In der Therapiegruppe wurden 19 von 30 Patienten (63,3 %) mehr als 5 Tage und 11 von 30 (36,7 %) Patienten weniger als 5 Tage kontrolliert beatmet. In der Vergleichsgruppe verhielt es sich ähnlich, wobei 20 von 30 Patienten (66,6 %) mehr als 5 Tage und 10 von 30 (33,3 %) weniger als 5 Tage beatmet worden waren.

Krankheitsschwere vor Studienbeginn

Die Krankheitsschwere der Studienpatienten wurde durch den Oxygenierungsindex (OI) und den SAPS-II-Score erfasst:

Der Oxygenierungsindex⁴⁹ ist ein Maß für die Oxygenierungsfähigkeit der Lunge und definiert sich als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (paO_2 / FiO_2). Normwerte liegen zwischen 300 und 600. Bei Lungenerkrankungen sinken die Werte in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung auf unter 300 (z.B. ALI = acute lung injury) bis unter 200 (z.B. ARDS = acute respiratory distress syndrome).

Der SAPS-II-Score⁵⁰ dient der Abschätzung der allgemeinen Krankheitsschwere und des Mortalitätsrisikos von Intensivpatienten. Das Score-System erleichtert den Vergleich von Patienten mit verschiedenen Krankheitsdiagnosen durch Erhebung von mehreren leicht messbaren biologischen und klinischen Variablen (z.B. Herzfrequenz etc.).

Im Rahmen der Studie wurden jeweils der schlechteste OI und der schlechteste SAPS-II-Score während der kontrollierten Beatmung, sowie der OI und SAPS-II-Score am letzten Tag der kontrollierten Beatmung vor Studieneinschluss dokumentiert.

Anzumerken ist hier, dass ähnliche OI und SAPS-II-Scores zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe keine Stratifizierungsvariable zu Studienbeginn waren. Erfolgreicherweise konnte in der Analyse nach Studienende jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (siehe Tab. 3).

Tabelle 3: Patientencharakteristika zu Studienbeginn (n = 60)

Variable	AE (n = 30)	KE (n = 30)	p-Wert
Alter, Jahre	66 (44-72)	67 (42-73)	0,7516
≤ 60 Jahre, n (%)	12 (40)	12 (40)	
> 60 Jahre, n (%)	18 (60)	18 (60)	1,0000
Männer, n (%)	23 (77)	21 (70)	
Frauen, n (%)	7 (23)	9 (30)	0,7710
Dauer der KB vor Studieneinschluss, Tage	5,4 (3,3-8,0)	5,9 (4,1-10,8)	0,3153
KB 24 – 72 Stunden, n (%)	7 (23)	4 (13)	
KB 72 – 240 Stunden, n (%)	17 (57)	18 (60)	
KB > 240 Stunden, n (%)	6 (20)	8 (27)	0,5989
KB ≤ 5 Tage, n (%)	11 (37)	10 (33)	
KB > 5 Tage, n (%)	19 (63)	20 (67)	1,0000
paO ₂ / FiO ₂ (= OI) während kontrollierter Beatmung			
Schlechtester Wert	215 (177-264)	202 (166-257)	0,6643
Letzter Wert vor Studieneinschluss	308 (266-339)	301 (260-323)	0,9883
SAPS-II während kontrollierter Beatmung			
Schlechtester Wert	38 (30-45)	39 (27-50)	0,5466
Letzter Wert vor Studieneinschluss	31 (24-38)	32 (24-39)	0,7796

Definition der Abkürzungen: AE = Automatisierte Entwöhnung; KE = konventionelle, arztgesteuerte Entwöhnung; KB = kontrollierte Beatmung; paO₂ = arterieller Sauerstoff-Partialdruck; FiO₂ = Sauerstoff-Anteil der Inspirationsluft; OI = Oxygenierungsindex; SAPS-II = Simplified Acute Physiologic Score II.

Darstellung der Werte: Anzahl (Prozent) oder Median (Quartilsabstand).

Therapieherausfaller, Therapieversager und Therapieerfolge

Jedem Patienten waren, der Änderung des Studienprotokolls entsprechend, 2 Entwöhnungsversuche gestattet, um vom Beatmungsgerät getrennt, d.h. extubiert werden zu können. Dabei konnten hier nach dem 1. Versuch 43 von 60 Patienten (71,7 %) extubiert werden. In der Literatur wird von einem Scheitern des ersten Entwöhnungsversuchs in 20 % der Fälle ausgegangen.⁵¹

Nach dem 2. Entwöhnungsversuch war die Extubation weiterer 9 Patienten möglich, so dass insgesamt 52 von 60 Patienten (86,7 %) mit 2 Versuchen (inklusive der ersten zehn Studienteilnehmer) entwöhnt werden konnten (siehe Abb. 5).

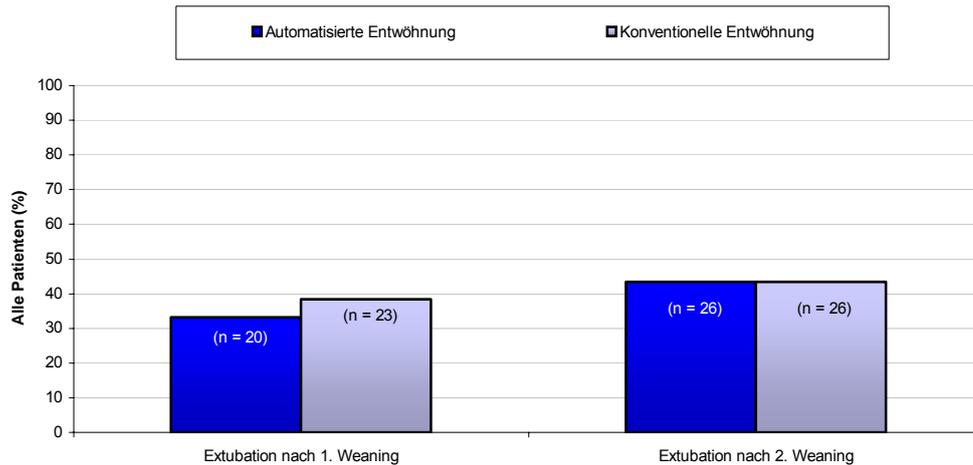


Abbildung 5: Extubationen nach 1. und 2. Weaning in Therapie- und Vergleichsgruppe

in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf alle Patienten (n = 60).

8 von 60 (13,3 %) Patienten waren mit 2 Entwöhnungsversuchen nicht zu extubieren und wurden als Therapieherausfaller gewertet (siehe Abb. 6):

Bei 4 dieser 8 Patienten (50,0 %) musste der 1. Entwöhnungsversuch abgebrochen werden, ohne dass ein 2. Versuch möglich war. Bei den anderen 4 Patienten (50,0 %) war nach abgebrochenem 1. zwar ein 2. Versuch möglich, dieser musste aber erneut abgebrochen und die Patienten dauerhaft oder zeitlich begrenzt kontrolliert beatmet werden (siehe Kap. 3.7.4).

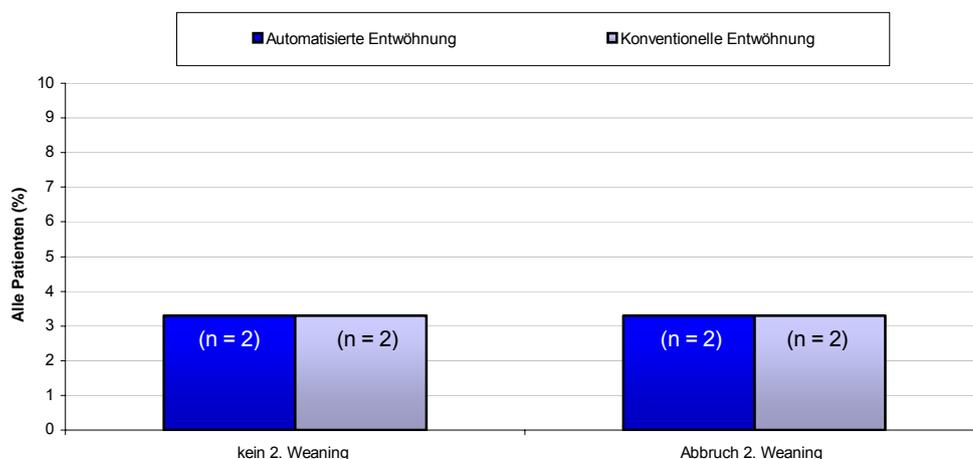


Abbildung 6: Anteil der Therapieherausfaller (n = 8), bei denen kein 2. Weaning möglich war oder bei denen das 2. Weaning abgebrochen werden musste in Therapie- und Vergleichsgruppe

in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf alle Patienten (n = 60).

Wie oben bereits beschrieben, konnten 52 von 60 (86,7 %) Patienten mit einem oder zwei Entwöhnungsversuchen extubiert werden. 14 der 52 (26,9 %) extubierten Probanden mussten aber innerhalb der 48-stündigen Nachbeobachtungsphase reintubiert bzw. rekonnektiert werden und wurden deshalb als Therapieversager gewertet.

8 von 14 (57,1 %) Therapieversagern waren automatisiert, die anderen 6 (42,9 %) Therapieversager konventionell, arztgesteuert entwöhnt worden (siehe Abb. 7). Von den 8 automatisiert behandelten benötigten wiederum 2 (25,0 %) Probanden zwei Entwöhnungsversuche, während die anderen 6 Patienten (75,0 %) mit dem ersten Versuch extubiert werden konnten. In der konventionell behandelten Gruppe konnten alle 6 Patienten (100 %) direkt mit dem ersten Versuch entwöhnt werden.

Es verblieben 38 von 52 (73,1 %) Patienten, die langfristig, also mindestens 48 Stunden, vom Beatmungsgerät getrennt werden konnten und entsprechend als Therapieerfolg gewertet wurden.

18 von 38 (47,4 %) Patienten waren zuvor automatisiert und 20 von 38 (52,6 %) Patienten konventionell therapiert worden (siehe Abb. 7).

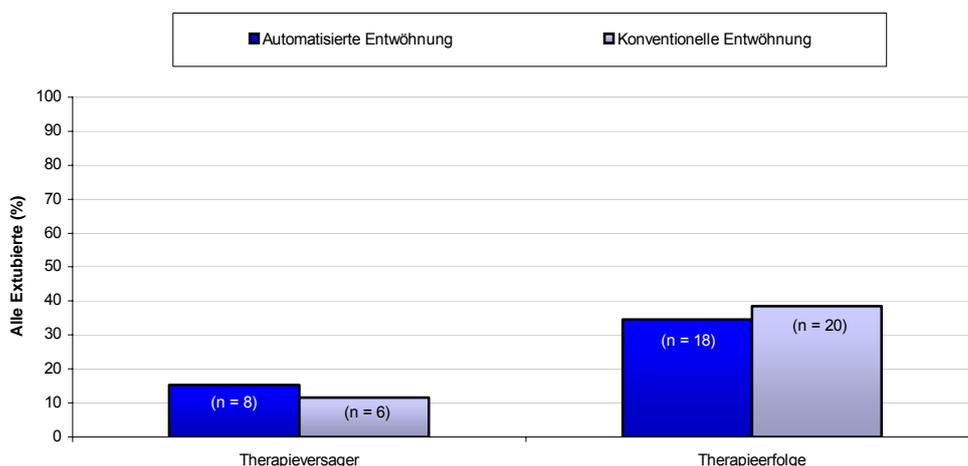


Abbildung 7: Anteil der Therapieversager und -erfolge in Therapie- u. Vergleichsgruppe
in absoluten Patientenzahlen (n) und Prozent (%), bezogen auf alle Extubierten (n = 52).

Eine Übersicht über den Anteil der Therapieerfolge, -versager und -herausfaller an allen Studienpatienten (n = 60), sowie die Aufteilung auf die beiden Behandlungsgruppen verschafft die nachfolgende Abbildung 8:

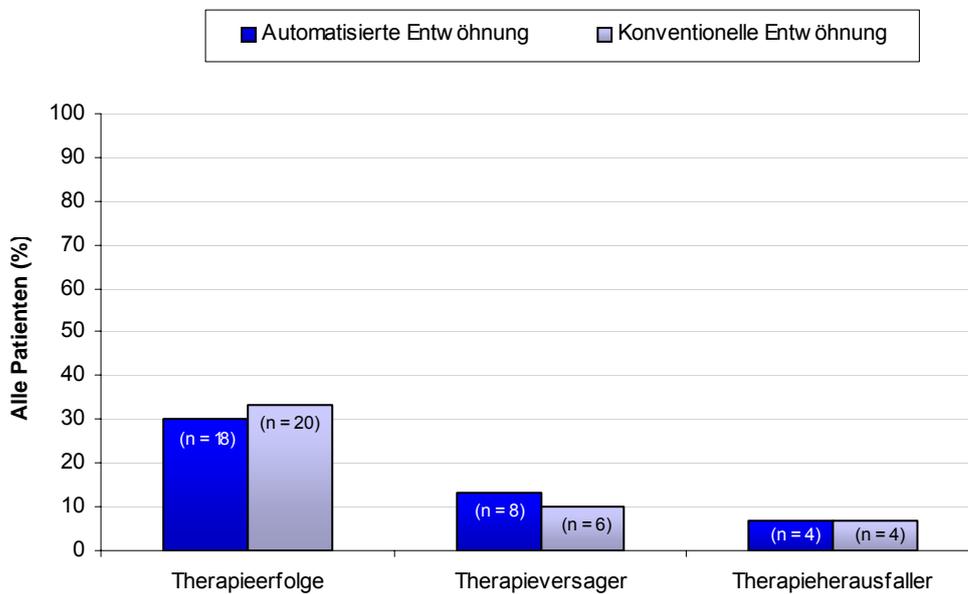


Abbildung 8: Anteil der Therapieerfolge, -versager und -herausfaller in Therapie- und Vergleichsgruppe in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf alle Patienten (n = 60).

Ergebnisse der Datenanalyse

Hauptzielkriterium Entwöhnungsdauer

52 von 60 Patienten ließen sich nach dem 1. oder 2. Entwöhnungsversuch extubieren. 8 von 60 Patienten konnten nicht extubiert werden und wurden als Therapieherausfaller gewertet. Bei diesen 8 Patienten wurde, wie vor Beginn der Studie für die Auswertung festgelegt (siehe Kap. 2.9), die Variable Entwöhnungsdauer auf den ungünstigsten Wert gesetzt, d.h. auf das Maximum der bei den Extubierten beobachteten Entwöhnungsdauer.

Hierunter zeigte sich in der Gruppe der automatisiert entwöhnten Patienten (n = 30) eine mediane Entwöhnungsdauer von 0,6403 Tagen (Quartilsabstand 0,2757-5,8028 Tage), in der Gruppe der konventionell entwöhnten Patienten (n = 30) eine mediane Entwöhnungsdauer von 2,3295 Tagen (Quartilsabstand 0,4951-6,4222 Tage). Unter Anwendung des exakten zweiseitigen Mann-Whitney-U-Tests ergab

sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,1671$) zwischen beiden Gruppen (siehe Abb. 9). Das Konfidenzintervall der Differenz der medianen Behandlungsdauern in den Behandlungsgruppen lag unter einer gegebenen Sicherheit von 95 Prozent zwischen $-0,1035$ und $+2,1549$ Tagen.

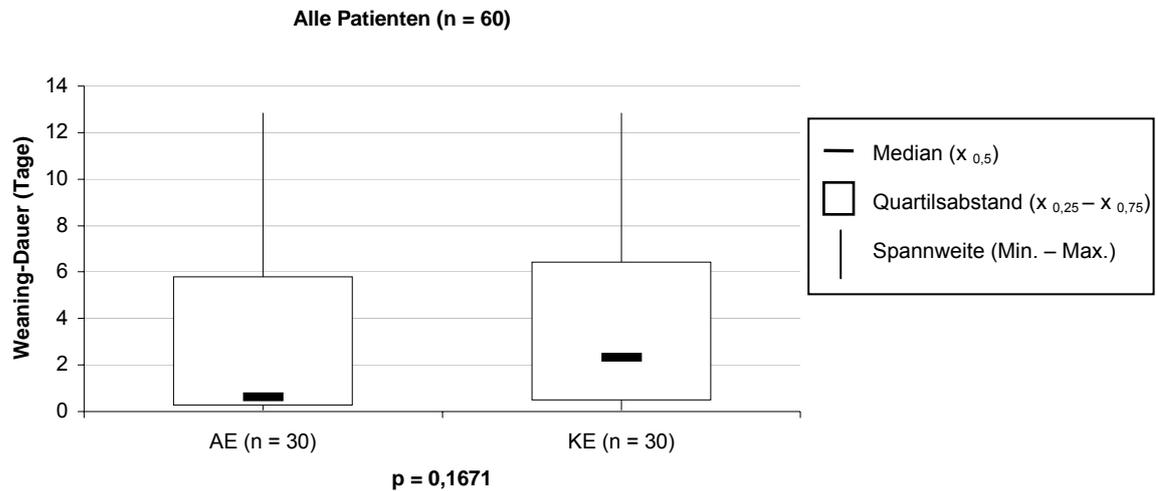


Abbildung 9: Entwöhnungsdauer aller Patienten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE).

Somit ließ sich mit dem statistischen Test kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren nachweisen. Da die automatisierte Entwöhnung, wie anhand des oben beschriebenen Konfidenzbereiches ersichtlich, auch länger als die konventionelle Entwöhnung dauern konnte, wird die Nullhypothese H_0 beibehalten.

Zusätzlich erfolgte noch die Auswertung der Entwöhnungsdauer in beiden Gruppen ohne die Therapieherausfaller ($n = 52$). Der zugrundeliegende Gedanke hierbei war, dass durch Festlegung strengerer Einschlusskriterien vor Studienbeginn die Anzahl der Therapieherausfaller möglicherweise hätte reduziert werden können.

Es ergab sich für die Therapiegruppe ($n = 26$) eine mediane Weaning-Dauer von 0,5517 Tagen (Quartilsabstand 0,2597-1,0354 Tage), für die Vergleichsgruppe eine mediane Weaning-Dauer von 1,6361 Tagen (Quartilsabstand 0,3868-3,9931 Tage). Die Entwöhnungsdauer unterschied sich damit im Vergleich zu obiger Analyse weiterhin nicht signifikant ($p = 0,1038$) (siehe Abb. 10). Bei gleicher gegebener Sicherheit verschob sich die untere Grenze des Konfidenzintervalls auf $-0,0576$ und die obere Grenze auf $+2,0875$.

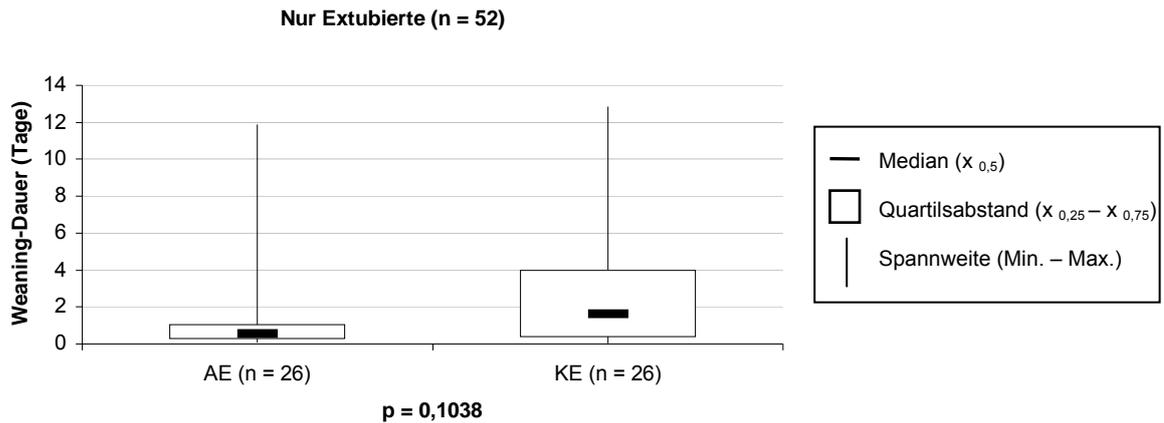


Abbildung 10: Entwöhnungsdauer der Extubierten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE).

Nebenzielkriterien

Häufigkeit von Reintubationen

Reintubationen innerhalb der Kontrollphase von 48 Stunden waren im Rahmen dieser Studie nur bei all den Patienten möglich, die auch extubiert wurden ($n = 52$). Das beobachtete Patientenkollektiv ($n = 60$) reduzierte sich daher um die Therapieherausfaller ($n = 8$). Folgende Beobachtungen waren zu machen:

Von den jeweils 26 mit dem 1. oder 2. Entwöhnungsversuch extubierten Patienten in beiden Gruppen, mussten in der Therapiegruppe 8 von 26 (30,8 %) und in der Vergleichsgruppe 6 von 26 (23,1 %) Patienten innerhalb von 48 Stunden reintubiert werden (siehe Abb. 11). Im zweiseitigen exakten Test nach Fisher zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Reintubationsrate ($p = 0,7554$).

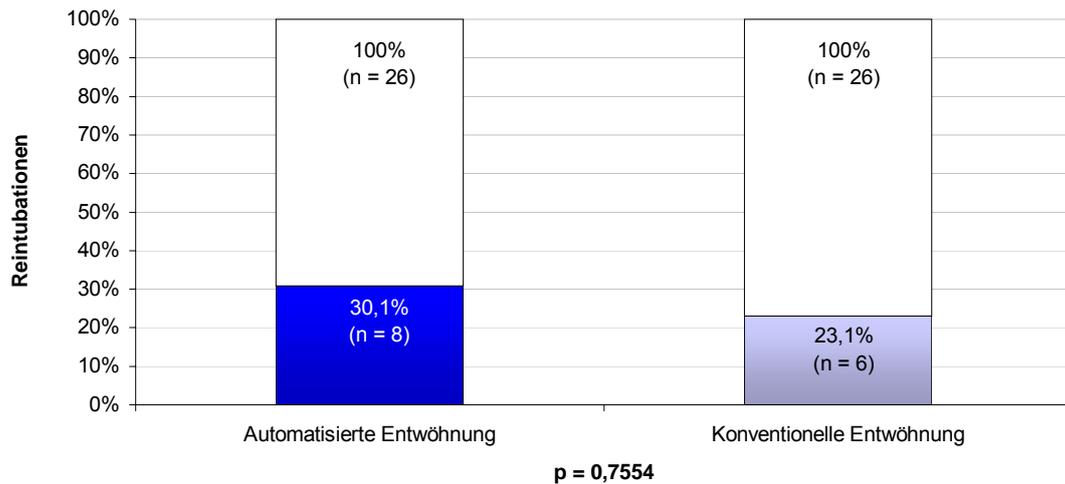


Abbildung 11: Anteil der Reintubationen in Therapie- und Vergleichsgruppe

in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf alle Extubierten der Gruppe (n = 26).

Arbeitsbelastung

Wie bereits in Kapitel 2.5.2 ausführlich geschildert, wurde die Arbeitsbelastung sowohl für die Ärzte als auch für das Pflegepersonal erfasst.

Hierbei wurden als Maß für die ärztliche Arbeitsbelastung die Häufigkeit der FiO₂-, PEEP- und ASB-Veränderungen pro Stunde registriert. Die Arbeitsbelastung für das Pflegepersonal wurde indirekt durch die Häufigkeit des Alarms „CO₂-Küvette säubern“ pro Stunde gemessen, der wiederum eine Säuberung der Küvette implizierte. Ärztliche und pflegerische Arbeitsbelastung wurden an allen Patienten inklusive der Therapieherausfaller (n = 60) jeweils während der gesamten Entwöhnungszeit gemessen.

Die im Rahmen der ärztlichen Arbeitsbelastung durchgeführten medianen Einstellungsveränderungen von FiO₂, PEEP und ASB pro Stunde zeigt die nachfolgende Abbildung 12, getrennt für beide Studienarme. Ausführliche Ergebnisse, d.h. Median, Quartilsabstand, Spannweite, zugehörige p-Werte und Konfidenzintervalle sind im Anhang (siehe Kap. 7) tabelliert.

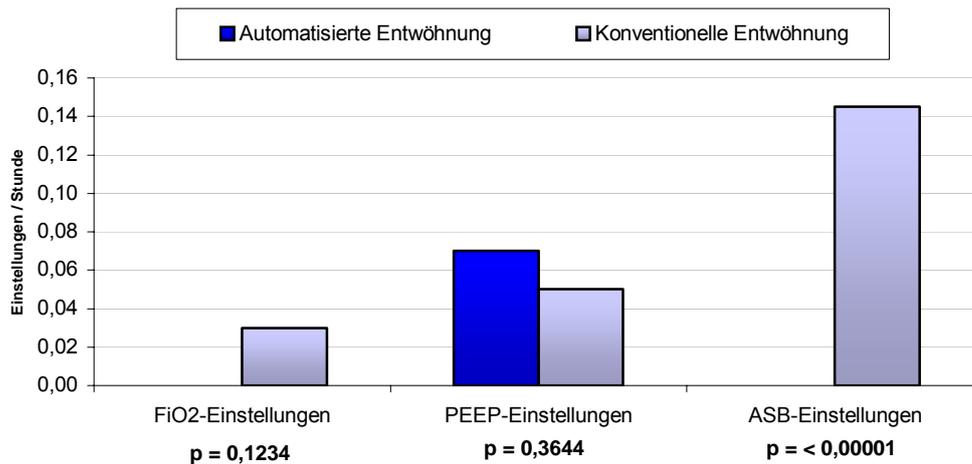


Abbildung 12: Ärztliche Arbeitsbelastung in Therapie- und Vergleichsgruppe.
indirekt angezeigt als Anzahl der Einstellungen pro Stunde, bezogen auf alle Patienten (n = 60).

Der Vergleich der ärztlichen Arbeitsbelastung zwischen beiden Behandlungsgruppen mit dem t-Test ergab einen signifikanten Unterschied der ASB-Einstellungshäufigkeit pro Stunde ($p < 0,0001$). Für die konventionelle Entwöhnung lag hierbei mit 95%-iger Sicherheit der unbekannte wahre Wert der Arbeitsbelastung zwischen +0,11 und +0,18 ASB-Einstellungen pro Stunde. Anders ausgedrückt war in der Vergleichsgruppe eine ASB-Einstellung pro 5,6 bis 9,1 Stunden nötig, während es in der Therapiegruppe während der Entwöhnung keiner Einstellungen bedurfte.

Hinsichtlich der FiO₂- Einstellungen waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen ($p = 0,1234$). Das Konfidenzintervall lag zwischen 0 und 0,05 Einstellungen pro Stunde.

Auch die PEEP-Einstellungen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,3644$). Der Vertrauensbereich wurde nach unten durch $-0,07$ und nach oben durch $+0,02$ Veränderungen pro Stunde begrenzt.

Die pflegerische Arbeitsbelastung, angegeben durch die mediane Häufigkeit des Alarms „CO₂-Küvette säubern“ pro Stunde, war in Therapie- und Vergleichsgruppe ähnlich oft zu messen (siehe Abb. 13). Ein statistisch signifikanter Unterschied der Alarm-Meldungen zwischen den Behandlungsgruppen war demnach auch nicht auszumachen ($p = 0,8308$). Der zugehörige Konfidenzbereich lag zwischen $-0,2$ und $+0,26$ Alarmen pro Stunde.

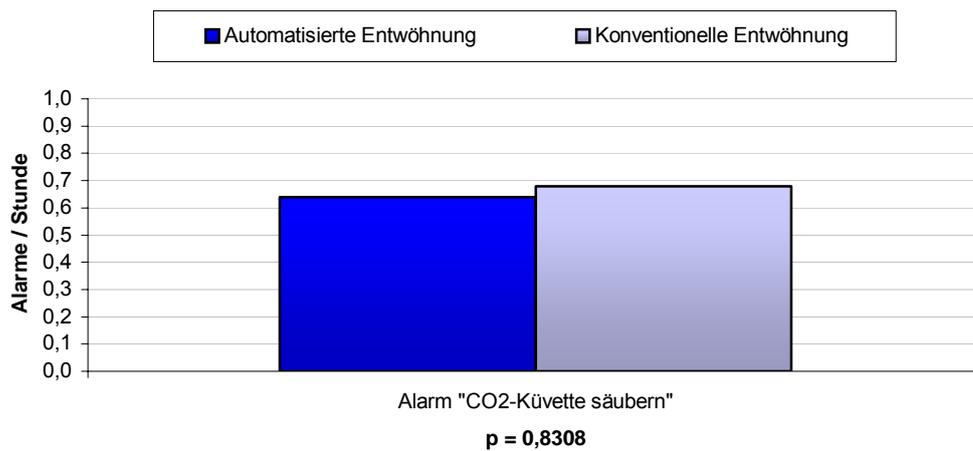


Abbildung 13: Pflegerische Arbeitsbelastung in Therapie- und Vergleichsgruppe.
indirekt angezeigt als Anzahl der Alarmer pro Stunde, bezogen auf alle Patienten (n = 60).

Der Abbildung 13 kann man auch entnehmen, dass, unabhängig von der Therapiemethode, unter aktiver Anfeuchtung ca. alle 1,5 Stunden ein Alarm vorkam bzw. ca. 0,75 Alarmer pro Stunde.

Zusätzlich zur obigen Analyse wurde die Arbeitsbelastung nur bei den extubierten Patienten (n = 52) untersucht, da die Therapieherausfaller (n = 8) möglicherweise mehr Zuwendung bedurften und daraus eine Verfälschung der Werte resultierte: Es stellte sich heraus, dass die Arbeitsbelastung für das Ärzte- und Pflegepersonal im Vergleich nur geringfügig abwich. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand weiterhin nur bei den ASB-Einstellungen pro Stunde. Für die genauen Ergebnisse sei auch hier auf den Anhang (siehe Kap. 7) verwiesen.

Gesamt-Beatmungsdauer

Die Gesamt-Beatmungsdauer wurde definiert als die Zeitspanne vom Beginn der kontrollierten Beatmung bis zur Extubation nach 1. oder 2. Entwöhnungsversuch. Bei Patienten mit zwei Entwöhnungsversuchen wurde auch der gesamte Zeitraum zwischen dem Beginn des 1. und der Extubation nach 2. Weaning zur Gesamt-Beatmungsdauer hinzugerechnet. Bei den 8 Therapieherausfallern war die Gesamt-Beatmungsdauer nicht auswertbar, da keine Extubation im 1. oder 2. Entwöhnungsversuch und damit keine weitere Beobachtung erfolgte. Es verblieben 52 Patienten für die Analyse.

Bei Betrachtung der 52 extubierten Patienten ergab sich für die Therapiegruppe (n = 26) eine mediane Beatmungsdauer von 5,6497 Tagen (Quartilsabstand 3,4667-10,3583 Tage). In der Vergleichsgruppe (n = 26) betrug diese 8,3132 Tage (Quartilsabstand 5,2118-14,9236 Tage). Der zweiseitige U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Methoden (p = 0,1905). Der unbekannte tatsächliche Unterschied in der Beatmungsdauer lag mit 95-prozentiger Sicherheit zwischen -0,7549 und +4,2785 Tagen (siehe Abb. 14).

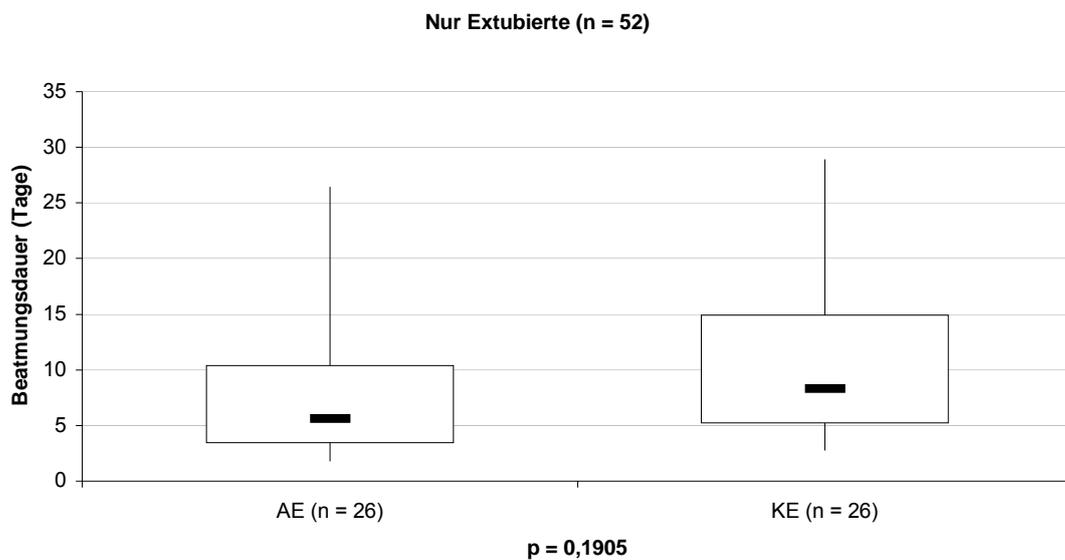


Abbildung 14: Gesamt-Beatmungsdauer der Extubierten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE).
(Legende: siehe Abb. 9+10)

Zusammenfassend war die Gesamt-Beatmungsdauer der Therapiegruppe nur tendenziell kürzer, aber nicht signifikant unterschiedlich.

Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer

Zunächst erfolgte die Analyse aller Studienteilnehmer inklusive der Therapieherausfaller (n = 60):

Betrachtete man diese, so war die durchschnittliche Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer in der Therapiegruppe mit 20,3646 Tagen (Quartilsabstand 11,0000-30,6042 Tage) derjenigen in der Vergleichsgruppe mit 19,6979 Tagen (Quartilsabstand 11,3333-30,7188 Tage) ähnlich. Der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von 0,7798. Das Konfidenzintervall lag zwischen -8,4583 und +5,1042 Tagen.

Es erfolgte dann der Vergleich nur der Extubierten in beiden Gruppen (n = 52), da - wie bereits erläutert - durch strengere Einschlusskriterien die Zahl der Therapieherausfaller möglicherweise hätte reduziert werden können:

Dabei zementierten sich die oben geschilderten Verhältnisse. Für die Therapiegruppe verlängerte sich die mediane Intensivaufenthaltsdauer leicht auf 21,7813 Tage (Quartilsabstand 10,7917-30,6042 Tage) während sich für die Vergleichsgruppe mit 19,6458 Tagen (Quartilsabstand 11,3333-30,3854 Tage) kaum Veränderung ergab. Der p-Wert betrug 0,6956; der Vertrauensbereich verschob sich weiter ins Negative (KI: -10,0208 bis +4,2813 Tage).

Die Ergebnisse der beschriebenen Untersuchungen sind in der folgenden Abbildung 15 zusammengefasst:

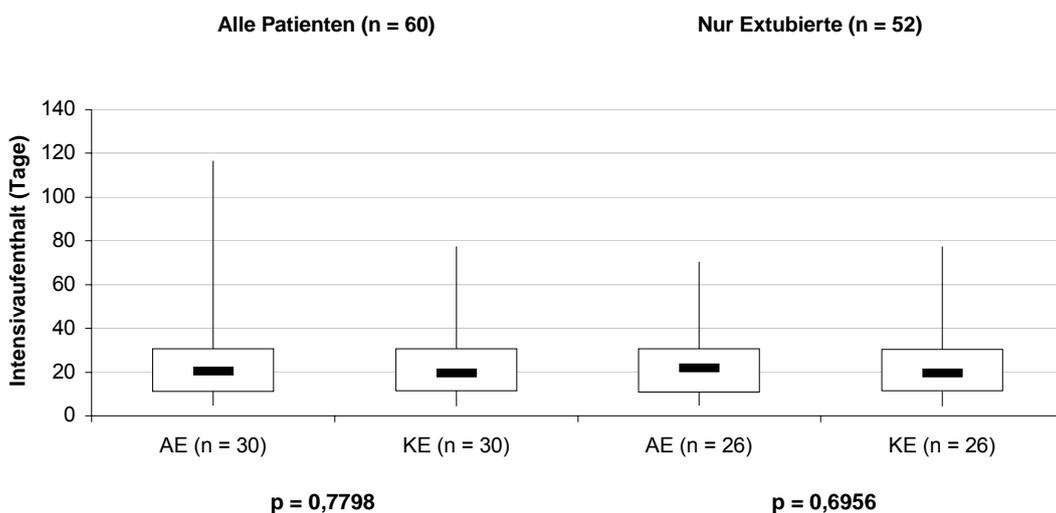


Abbildung 15: Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE). Links: Auswertung aller Patienten. Rechts: Auswertung der Extubierten (Legende: siehe Abb. 9+10).

Zeitspanne zwischen 1. und 2. Entwöhnungsversuch

Die ursprüngliche Studienplanung sah nur einen Entwöhnungsversuch vor. Daher stellte sich nach Änderung der Studienbedingungen die Frage, inwiefern sich bei zwei Entwöhnungsversuchen die kontrollierte Beatmungszeit zwischen beiden Versuchen bei Therapie- und Vergleichsgruppe unterschied. Signifikante Unterschiede in der Beatmungszeit hätten Auswirkungen auf die Gesamt-Beatmungsdauer und könnten auch die Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer in beiden Gruppen

beeinflussen. Die entsprechenden Analysen waren primär nicht geplant und wurden somit nachträglich durchgeführt.

Zunächst galt es, alle Patienten mit 2 Entwöhnungsversuchen zu identifizieren: Bei 17 von 60 Patienten (28,3 %) musste der 1. Entwöhnungsversuch abgebrochen werden. Bei 13 dieser 17 Patienten (76,5 %) konnte ein 2. Versuch unternommen werden, bei 4 der 17 Patienten (23,5 %) war dies nicht möglich. Diese 4 Patienten machten die eine Hälfte der Therapieherausfaller aus (siehe auch Kap. 3.7.4). 9 der 13 Patienten (69,2 %) wiederum konnten dann nach dem 2. Weaning extubiert werden. Bei 4 von 13 Patienten (30,8 %) musste auch der 2. Entwöhnungsversuch abgebrochen werden; womit sich die Anzahl der Therapieherausfaller auf 8 addierte (siehe Kap. 3.7.4).

Eine Zusammenfassung der oben beschriebenen Daten gibt die nachfolgende Abbildung 16:

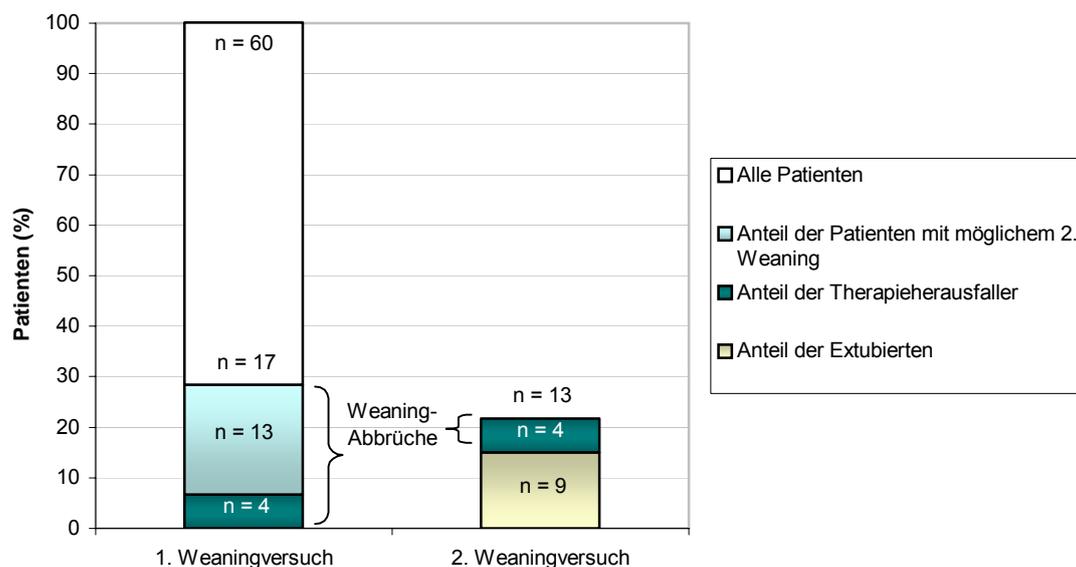


Abbildung 16: Anteil der Patienten mit Abbruch des 1. und 2. Entwöhnungsversuchs
in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf alle Patienten (n = 60).

Als nächstes wurde untersucht, wie sich alle Patienten mit 2 Entwöhnungsversuchen (n = 13) auf Therapie- und Vergleichsgruppe verteilten: So wurden 8 der 13 Patienten (61,5 %) automatisiert und 5 von 13 Patienten (38,5 %) konventionell entwöhnt.

Die mediane zwischenzeitliche Beatmungszeit betrug bei der Therapiegruppe 0,7153 Tage (Quartilsabstand 0,6108-1,9396 Tage) und bei der Vergleichsgruppe 0,9847 Tage (Quartilsabstand 0,6417-2,2222 Tage). Bei einem unter Verwendung des exakten zweiseitigen Mann-Whitney- Tests ermittelten p-Wert von 0,8299 ließ sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied nicht nachweisen (siehe Abb. 17). Der Vertrauensbereich lag zwischen $-1,9514$ und $+2,8528$ Tagen.

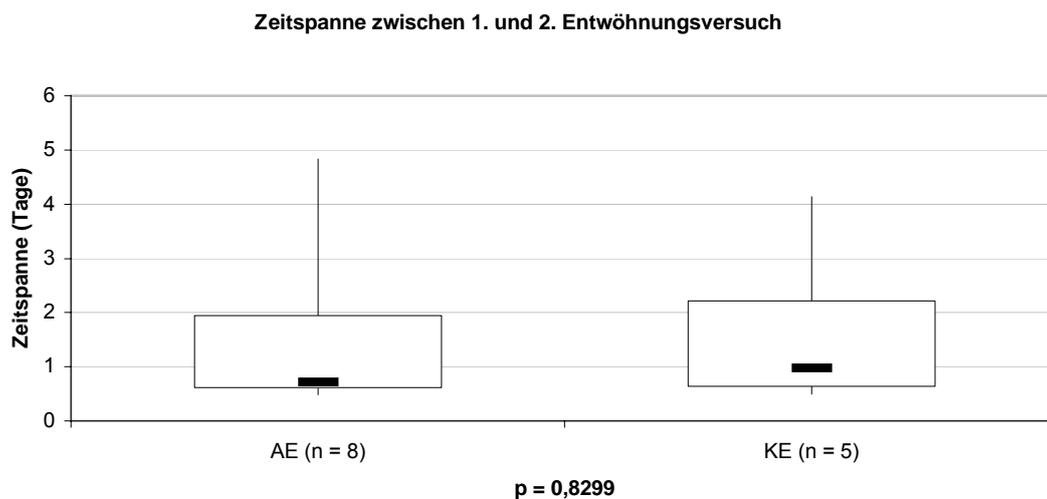


Abbildung 17: Zeitspanne zwischen 1. und 2. Weaningversuch bei Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE). von allen Studienteilnehmern mit 2 Entwöhnungsversuchen (Legende: siehe Abb. 8+9).

Somit waren die Beatmungszeiten zwischen 1. und 2. Entwöhnungsversuch in beiden Gruppen ähnlich lang. Daraus kann geschlossen werden, dass sich auch die Gesamt-Beatmungsdauer und die Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer bei den betroffenen 13 Patienten in gleichem Maße veränderte.

Zusätzliche Analysen

Subgruppenanalysen des Hauptzielkriteriums

Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv umfasste hinsichtlich Alter (Spannbreite: 16–85 Jahre) und vorheriger kontrollierter Beatmungsdauer (Spannbreite: 1,27–21,82 Tage) ein breites Spektrum. Die erhobenen Daten zeigten dabei einen Einfluss von Patientenalter und vorheriger kontrollierter Beatmungsdauer auf die Länge der Entwöhnungsdauer (siehe Abb. 18).

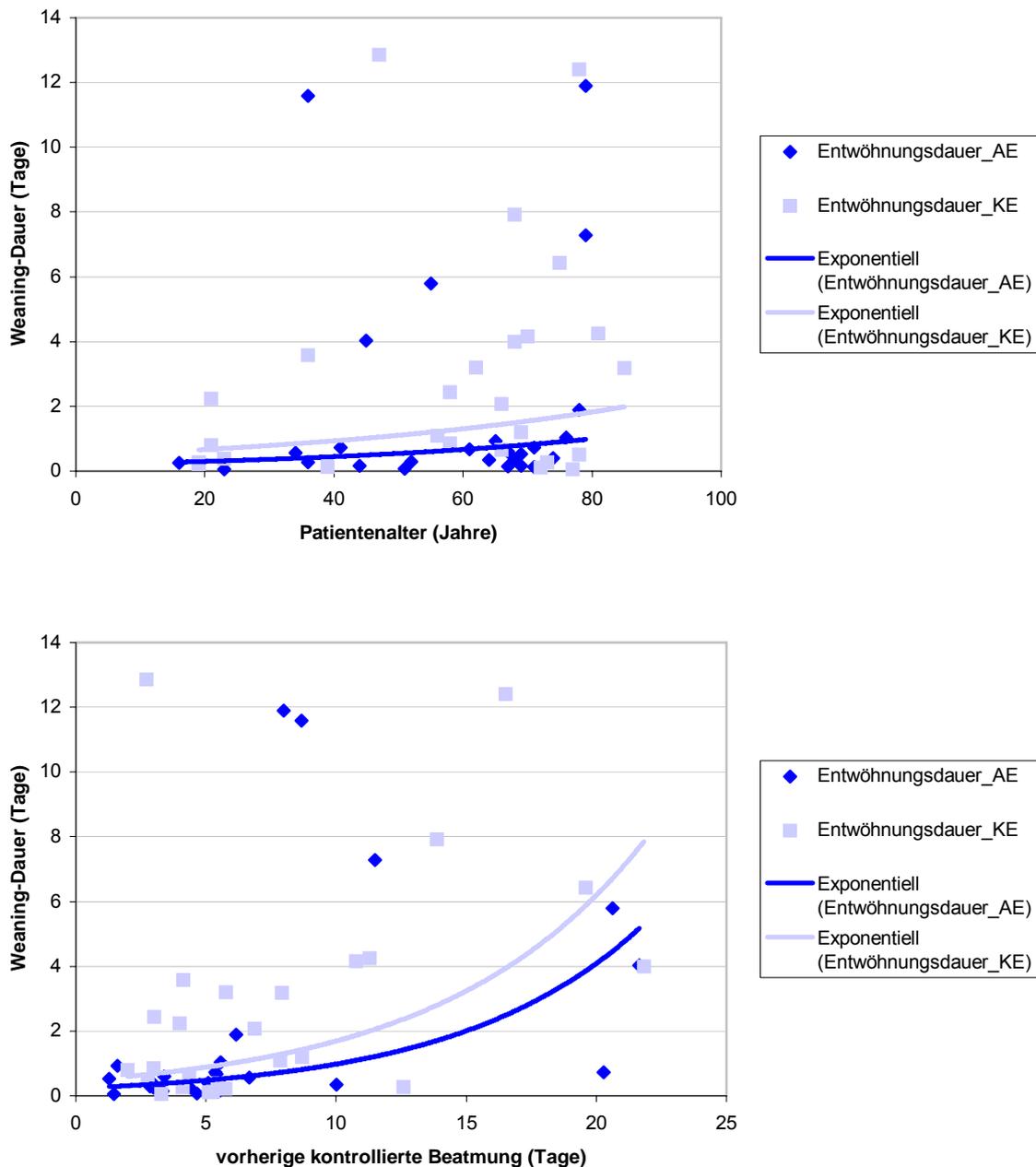


Abbildung 18: Einfluss von Alter und vorheriger Beatmungsdauer auf die Entwöhnungsdauer.
 Darstellung hier ohne Therapieherausfaller (n =52), um Verfälschungen durch Ausreißer zu vermeiden.

Demnach schien mit zunehmendem Patientenalter die Entwöhnungsdauer eher linear zuzunehmen, während mit steigender vorheriger Beatmungslänge die Entwöhnungsdauer eher exponentiell anstieg. Hierbei handelte es sich um ein visuelles Ergebnis, das statistisch nicht näher untersucht wurde.

Es resultierte die Frage, ob sich die Entwöhnungsdauer zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe unterschied, wenn man Alter oder / und Beatmungsdauer beim Vergleich berücksichtigte. Diese Frage war auch von Bedeutung, wenn man die

Charakteristika der hier eingeschlossenen Patienten mit denen der Lellouche-Studie verglich (siehe Kap.4).⁴¹

Deshalb wurden nach Studienende Subgruppenanalysen geplant und durchgeführt. Hierzu wurden die Patienten jeweils getrennt nach Alter (≤ 60 oder > 60 Jahre) oder vorheriger kontrollierter Beatmungsdauer (≤ 5 oder > 5 Tage) und Kombinationen von Alter und Beatmungsdauer (≤ 60 Jahre und ≤ 5 Tage; ≤ 60 Jahre und > 5 Tage; > 60 Jahre und ≤ 5 Tage; > 60 Jahre und > 5 Tage) gruppiert. Anschließend wurde die Entwöhnungsdauer in Therapie- und Vergleichsgruppe miteinander verglichen. Fielen in einer Subgruppe Patienten aus der Studie heraus (siehe Kap. 3.5), wurde bei diesen Patienten die Variable Entwöhnungsdauer, wie bei allen bisherigen Auswertungen, auf den ungünstigsten Wert gesetzt, also auf das Maximum der bei den Extubierten beobachteten Entwöhnungsdauer. Ebenso erfolgte eine Zusatzanalyse ohne die Therapieherausfaller. So sollte überprüft werden, ob bestimmte Subgruppen von einer bestimmten Entwöhnungsmethode profitierten oder benachteiligt wurden.

Berücksichtigt werden muss allerdings, dass vor allem bei kombinierter Betrachtung von Alter und Beatmungsdauer in einigen Subgruppen nur geringe Fallzahlen resultierten, die statistisch signifikante Unterschiede von vornherein unwahrscheinlich machten. Außerdem stieg dadurch die Gefahr eines Fehlers 2. (= Produzentenrisiko) Art, d.h. bei einer Beibehaltung der Hypothese ist die Power zu gering.

Alter \leq oder > 60 Jahre

Bei der Aufteilung aller Studienpatienten ($n = 60$) nach dem Alter ergaben sich weder für das Kollektiv der Unter-60-Jährigen ($n = 24$) noch für das der Über-60-Jährigen ($n = 36$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsmethoden:

So war die mediane Entwöhnungsdauer in der Gruppe der automatisiert entwöhnten Unter-60-Jährigen zwar einerseits kürzer als bei den konventionell behandelten Patienten, aber andererseits streuten die Werte dort auch stärker. Mit dem statistischen Test errechnete sich ein p-Wert von 0,3953 und ein Konfidenzintervall

von $-1,7965$; $+1,9708$ Tage. Beide Therapieformen unterschieden sich nicht signifikant (siehe Abb. 19).

Bei den Über-60-Jährigen streuten die Werte in beiden Behandlungsgruppen ähnlich stark. Wegen der deutlich kürzeren medianen Weaning-Dauer in der Therapiegruppe war hier ein Trend in diese Richtung zu erkennen. Der p-Wert betrug $0,2614$ und der Konfidenzbereich erstreckte sich von $-0,3132$ bis $+3,6382$ Tage (siehe Abb. 19).

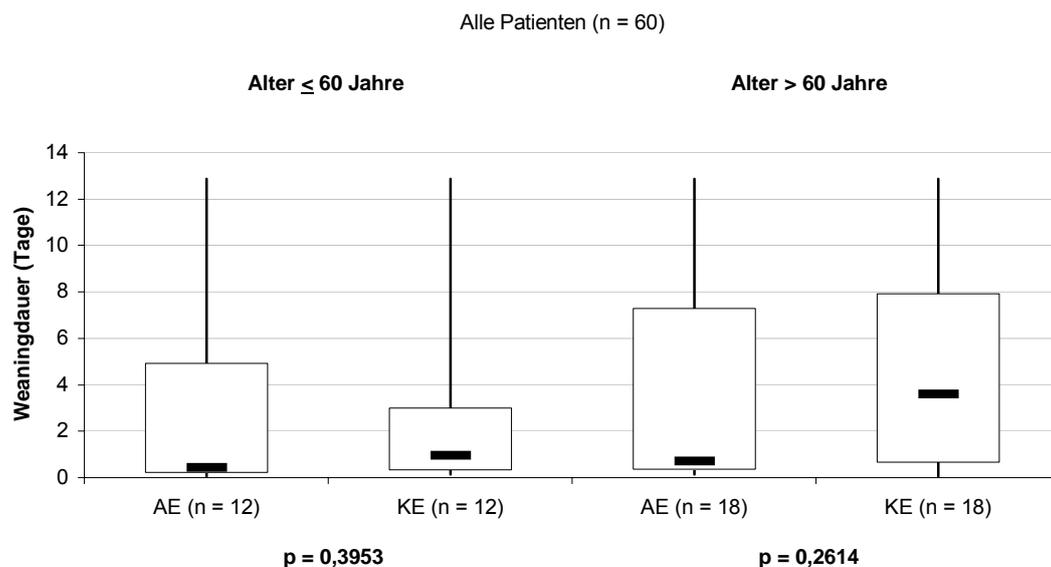


Abbildung 19: Entwöhnungsdauer aller Patienten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) in Abhängigkeit vom Patientenalter.

Links: Auswertung der Unter-60-Jährigen. Rechts: Auswertung der Über-60-Jährigen. (Legende: siehe Abb. 9+10).

Die zusätzlichen Auswertungen ohne die Therapieherausfaller (n = 52) ergaben:

In der Gruppe der Unter-60-Jährigen (n = 22) veränderte sich der p-Wert nur wenig (p = $0,3684$). Der Vertrauensbereich verschob sich in den positiven Bereich (KI: $-0,5903$ bis $+1,9444$ Tage) und zeigte damit nun einen leichten Vorteil des automatisierten Verfahrens an (siehe Abb. 20).

Bei den Über-60-Jährigen (n = 30) wurden die Unterschiede deutlicher. Bei nur wenig verändertem Median, aber deutlich schmalere Quartilsabstand in der Therapiegruppe errechnete sich, im Vergleich zur Voruntersuchung (n = 36), ein geringerer p-Wert (p = $0,1462$). Das zugehörige Konfidenzintervall lag zwischen $-0,1125$ bis $+3,4743$ Tage und bestätigte die automatisierte Entwöhnung als das tendenziell schnellere Verfahren bei diesen Patienten (siehe Abb. 20).

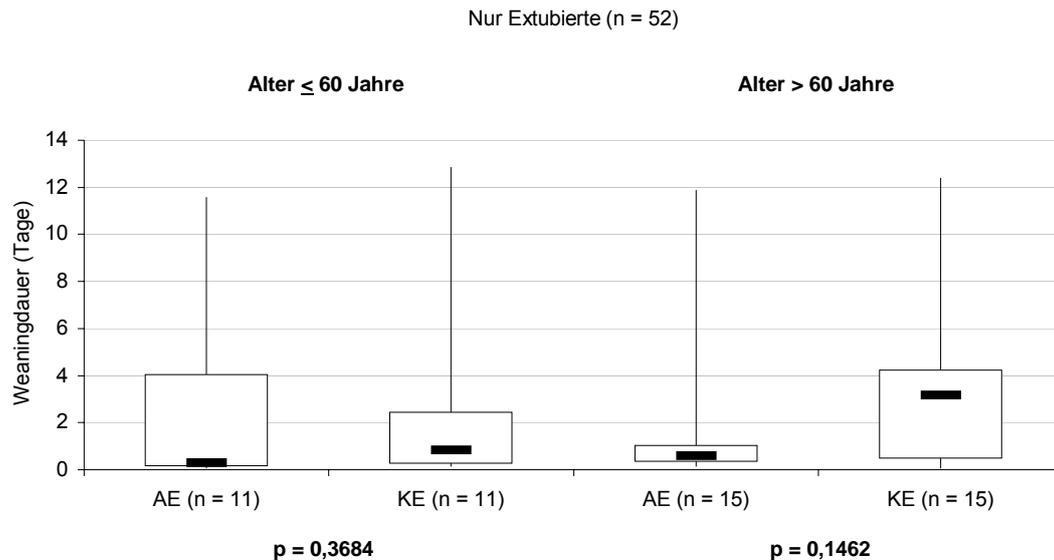


Abbildung 20: Entwöhnungsdauer der Extubierten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) in Abhängigkeit vom Patientenalter.

Links: Auswertung der Unter-60-Jährigen. Rechts: Auswertung der Über-60-Jährigen.
(Legende: siehe Abb. 9+10).

Beatmungsdauer ≤ oder > 5 Tage

Legte man die vorherige Beatmungsdauer als Aufteilungskriterium zugrunde, so ergaben sich im Gesamtkollektiv (n = 60) auch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es fiel jedoch auf, dass bei den Unter-5-Tage-Beatmeten die automatisierte Entwöhnung tendenziell schneller zur Extubation führte. Dieser relativ deutliche, wenn auch nicht signifikante Unterschied zwischen beiden Entwöhnungsformen, spiegelte sich sowohl in einem relativ niedrigen p-Wert ($p = 0,1136$) als auch in einem weitestgehend im positiven Bereich liegenden Konfidenzintervall (KI $-0,0375$ bis $+2,1528$ Tage) wider (siehe Abb. 21).

Bei den Über-5-Tage-beatmeten Patienten waren hingegen keine großen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen erkennbar. Die kürzere mediane Weaning-Dauer bestand zwar in der Therapiegruppe, allerdings streuten die Werte hier wiederum stärker. Mit dem statistischen Test wurde ein p-Wert von $0,5669$ ermittelt. Der Vertrauensbereich fand sich zwischen $-0,8229$ und $+3,2590$ Tage (siehe Abb. 21).

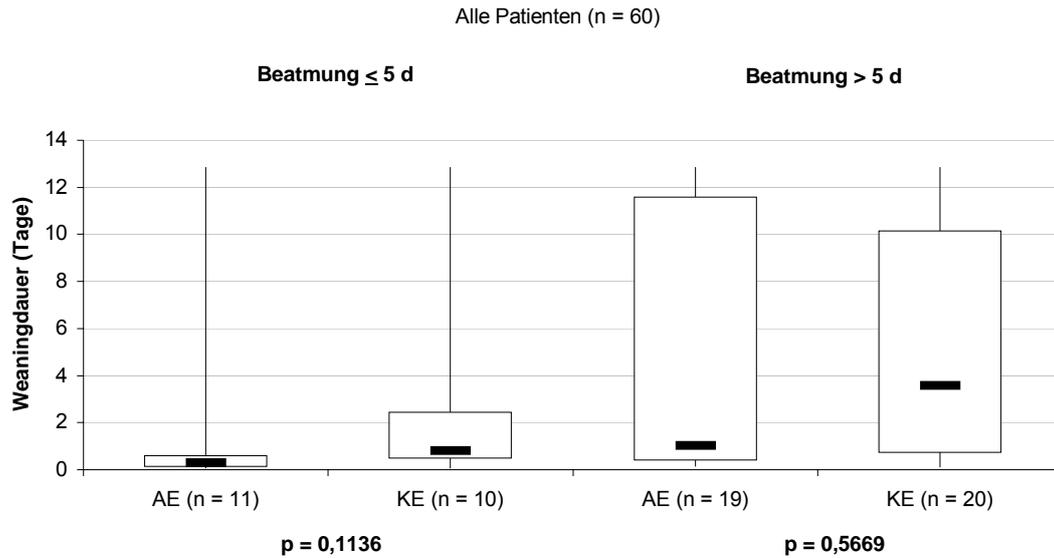


Abbildung 21: Entwöhnungsdauer aller Patienten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) in Abhängigkeit von der vorherigen Beatmungsdauer.

Links: Auswertung der Unter-5-Tage-Beatmeten. Rechts: Auswertung der Über-5-Tage-Beatmeten. (Legende: siehe Abb. 9+10).

Nach Weglassen der Therapieherausfaller (n = 52) errechnete sich bei den Unter-5-Tage-Beatmeten ein p-Wert von 0,0514, der somit nur knapp über dem für explorative Datenanalysen festgelegten Signifikanzniveau von 5 % lag (siehe Abb. 23). Das Konfidenzintervall bekräftigte einen Vorteil des automatisierten Verfahrens: Die untere Grenze lag bei +0,0493 und die obere Grenze bei +2,1694 Tagen. Demnach konnte bei Unter-5-Tage-Beatmeten eine um 0,05 bis 2,17 Tage kürzere Entwöhnungsdauer durch computer-gesteuerte, protokollbasierte Entwöhnung erzielt werden (siehe Abb. 22).

Bei den Über-5-Tage-Beatmeten streuten die Werte ohne die Therapieherausfaller in beiden Gruppen weniger stark. Da sich die Mediane weiter annäherten, war fast kein Unterschied zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe auszumachen. Entsprechend ergab der statistische Test einen p-Wert von 0,6409. Das Konfidenzintervall erstreckte sich von -0,8229 bis +2,8403 Tage (siehe Abb. 22).

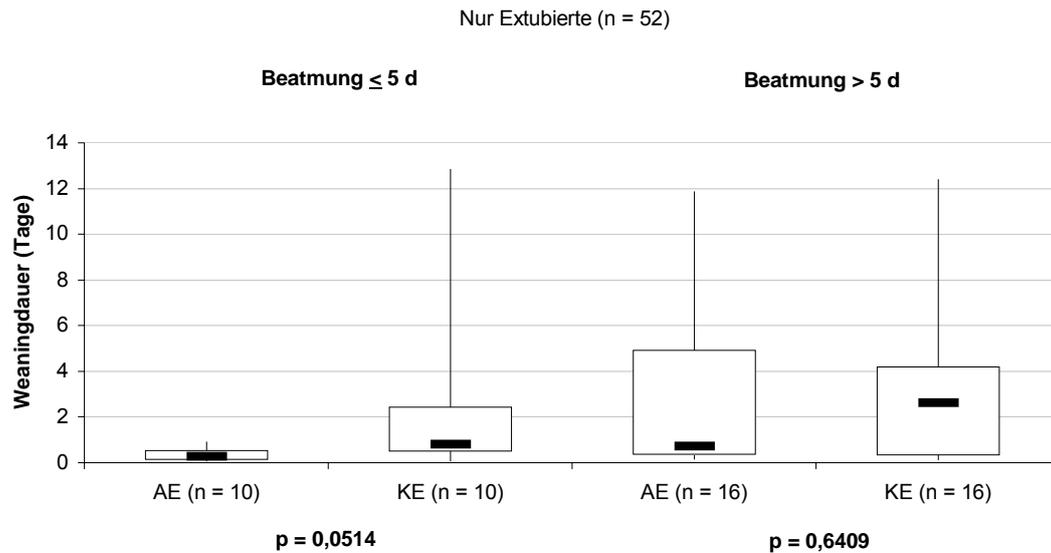


Abbildung 22: Entwöhnungsdauer der Extubierten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) in Abhängigkeit von der vorherigen Beatmungsdauer.

Links: Auswertung der Unter-5-Tage-Beatmeten. Rechts: Auswertung der Über-5-Tage-Beatmeten. (Legende: siehe Abb. 9+10).

Alter \leq 60 Jahre und Beatmungsdauer \leq 5 Tage

Unter allen 4 Kombinationsmöglichkeiten von Alter und vorheriger Beatmungsdauer zeigten sich nur in diesem Kollektiv signifikante Unterschiede zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe. Die Auswertung aller Patienten dieser Subgruppe (n = 11) lieferte folgende Ergebnisse:

Die mediane Entwöhnungsdauer war bei den automatisiert entwöhnten Patienten deutlich kürzer (0,2597 Tage) als bei den artzgesteuert entwöhnten Patienten (2,3295 Tage). Ferner streuten die Werte bei der Therapiegruppe (Quartilsabstand 0,0771-0,2757 Tage) weniger als bei der Vergleichsgruppe (Quartilsabstand 0,8451-3,5813 Tage). Unter Anwendung des zweiseitigen Mann-Whitney-U-Tests ergab sich ein p-Wert von 0,0244. Die Entwöhnung konnte dabei durch das automatisierte Verfahren um mindestens 0,5590 und maximal 12,5875 Tage verkürzt werden (siehe Abb. 23).

Da keine Therapieherausfaller in dieser Subgruppe vorkamen, war eine entsprechende Zusatzanalyse unnötig.

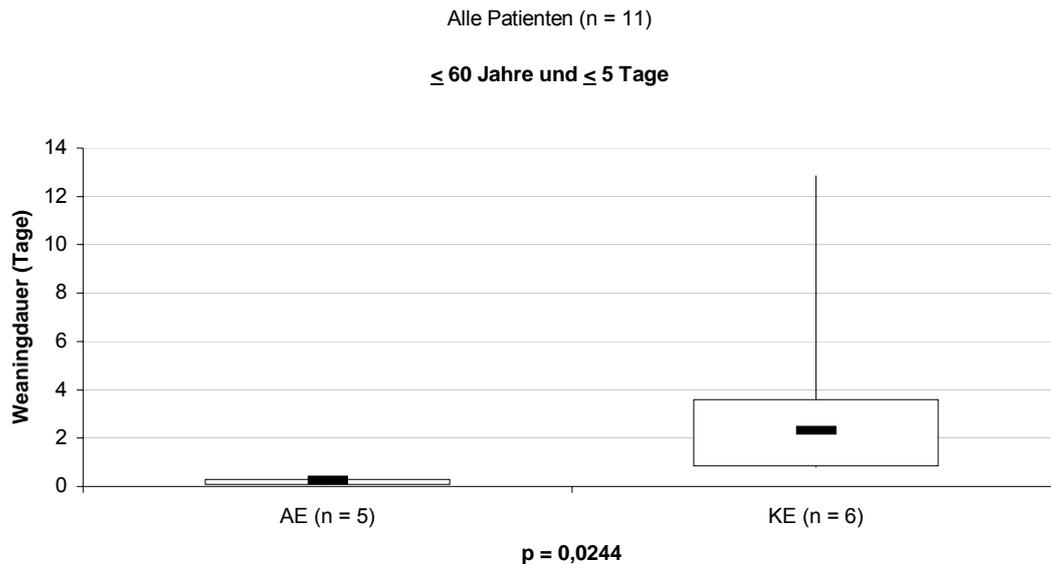


Abbildung 23: Entwöhnungsdauer aller Unter-60-Jährigen-und-Unter-5-Tage-Beatmeten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE).

(Legende: siehe Abb. 9+10).

Alter ≤ 60 Jahre und Beatmungsdauer > 5 Tage

Betrachtete man die Gruppe der Unter-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten, so bestanden nach der explorativen Analyse aller zugehörigen Patienten (n = 13) keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden ($p = 0,2748$). Allerdings dauerte die automatisierte Entwöhnung hier tendenziell länger.

So benötigte das computer-gesteuerte Verfahren im Median 4,0271 Tage bis zur Extubation, während das arztgesteuerte Verfahren die Patienten bereits nach 0,3351 Tagen vom Beatmungsgerät trennen konnte. Auch die Streuung der Werte unterschied sich deutlich, wobei unter SmartCare™/PS der Quartilsabstand 0,5708 bis 11,5938 Tage, bei konventioneller Entwöhnung lediglich 0,2125 bis 1,0854 Tage betrug (siehe Abb. 24). Das Konfidenzintervall erstreckte sich vor allem im negativen Bereich (KI: $-11,3813$ bis $+0,9299$ Tage).

Die Unterschiede wurden nach Analyse ohne die Therapieherausfaller (n = 11) noch deutlicher, wenn auch nicht signifikant (siehe Abb. 24). Der Mann-Whitney-Test ergab dann einen p-Wert von 0,1517 und der Vertrauensbereich verschob sich weiter ins Negative (KI $-11,2069$ bis $+0,2313$ Tage).

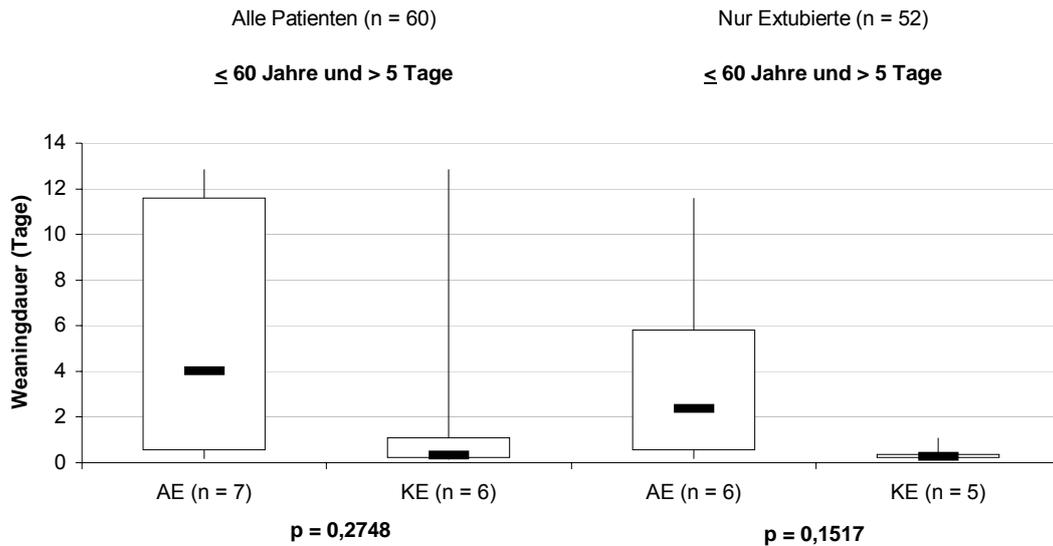


Abbildung 24: Entwöhnungsdauer der Unter-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE).
 Links: Auswertung aller Patienten. Rechts: Auswertung der Extubierten.
 (Legende: siehe Abb. 9+10).

Alter > 60 Jahre und Beatmungsdauer ≤ 5 Tage

Die Entwöhnungsdauer unterschied sich zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe weder nach der Analyse aller Patienten (n = 10) mit einem p-Wert von 0,3624 (KI: -12,3681 bis +0,2882 Tage), noch nach der Analyse ohne die Therapiehe- rausfaller (n = 9) mit einem p-Wert von 0,5573 (KI: -0,6486 bis +0,3583 Tage), signifikant voneinander.

Sowohl in der Therapie- als auch in der Vergleichsgruppe war die Extubation frühzeitig möglich (Mediane Entwöhnungsdauer: 0,57 vs. 0,38 Tage), wobei die Werte auf beiden Seiten nur gering streuten (siehe Abb. 25). Beide Verfahren führten in der vorliegenden Studie ähnlich schnell zur Trennung der entsprechenden Patienten vom Beatmungsgerät.

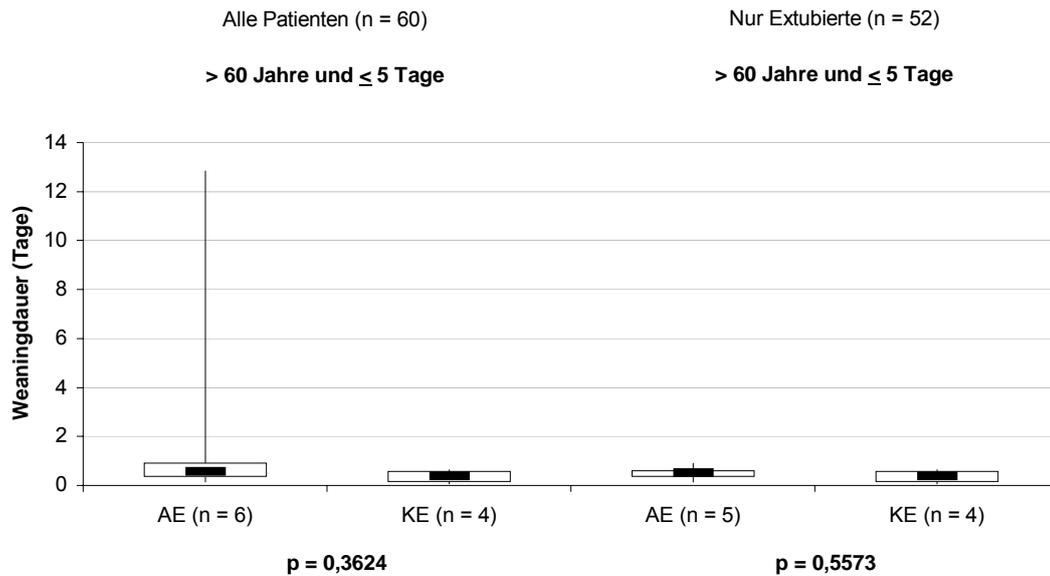


Abbildung 25: Entwöhnungsdauer der Über-60-Jährigen-und-Unter-5-Tage-Beatmeten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE).
 Links: Auswertung aller Patienten. Rechts: Auswertung der Extubierten.
 (Legende: siehe Abb. 9+10).

Alter > 60 Jahre und Beatmungsdauer > 5 Tage

Die Entwöhnungsdauer differierte nach Analyse des Gesamtkollektivs (n = 26) nicht signifikant zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe (p = 0,1280).

Dennoch fiel auf, dass die automatisiert entwöhnten Patienten tendenziell frühzeitiger extubiert werden konnten und zwar war im Median nach 0,8847 Tagen. Bei den arztgesteuert Entwöhnten erfolgte die Extubation im Median nach 4,1965 Tagen. Sowohl in der Therapie- (Quartilsabstand 0,3684-9,5931 Tage) als auch in der Vergleichsgruppe (Quartilsabstand 3,1813-12,4069 Tage) war das Spektrum der beobachteten Weaning-Dauer breit (siehe Abb. 26).

Ohne Therapieherausfaller (n = 21) änderte sich wenig an der medianen Entwöhnungsdauer beider Verfahren. Die Werte streuten jeweils weniger, vor allem auf Seite der Therapiegruppe (siehe Abb. 26). Der statistische Test ergab einen p-Wert von 0,0768 und lag damit eng am festgelegten Signifikanzniveau von 5 %.

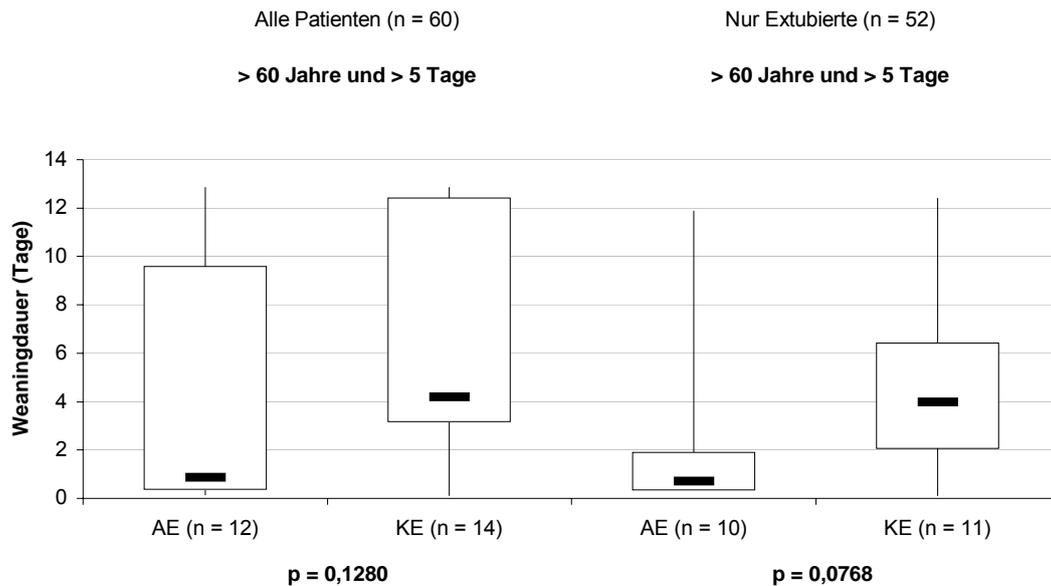


Abbildung 26: Entwöhnungsdauer der Über-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE).
 Links: Auswertung aller Patienten. Rechts: Auswertung der Extubierten.
 (Legende: siehe Abb. 9+10).

Im Vergleich dieser Subgruppe mit der Gruppe der Unter-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten fielen widersprüchliche Ergebnisse auf: War hier das automatisierte Verfahren tendenziell mit einer kürzeren Entwöhnungsdauer verbunden, zeigte sich dort umgekehrt die konventionelle Entwöhnung als überlegen.

Subgruppenanalysen der Nebenzielkriterien

Häufigkeit der Reintubationen

Reintubationen kamen in Therapie- und Vergleichsgruppe bei Analyse aller extubierten Patienten (n = 52) ähnlich oft vor (siehe Kap. 3.6.2.1). Hier sollte nun primär geklärt werden, wie sich die 14 reintubierten Patienten auf die verschiedenen Subgruppen verteilten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Methoden waren, wegen der noch niedrigeren Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen, kaum zu erwarten, erfolgten aber vollständigkeithalber.

Bei separater Betrachtung von Alter und Beatmungsdauer konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

Berücksichtigte man lediglich das Patientenalter, fiel auf, dass 11 der 14 (78,6 %) reintubierten Patienten über 60 Jahre und nur 3 von 14 Patienten unter 60 Jahre alt waren. Bei ausschließlicher Betrachtung der vorherigen Beatmungsdauer waren 6 von 14 (42,9 %) Patienten zuvor weniger als 5 Tage und 8 von 14 (57,1 %) Reintubierten mehr als 5 Tage beatmet worden waren.

Die Reintubationen traten in den 4 Subgruppen ungefähr gleich häufig bei Therapie- und Vergleichsgruppe auf, statistisch signifikante Unterschiede blieben aus. Das Vorkommen von Reintubationen in den einzelnen Subgruppen ist, zusammen mit den zugehörigen p-Werten, der nachfolgenden Abbildung 27 zu entnehmen:

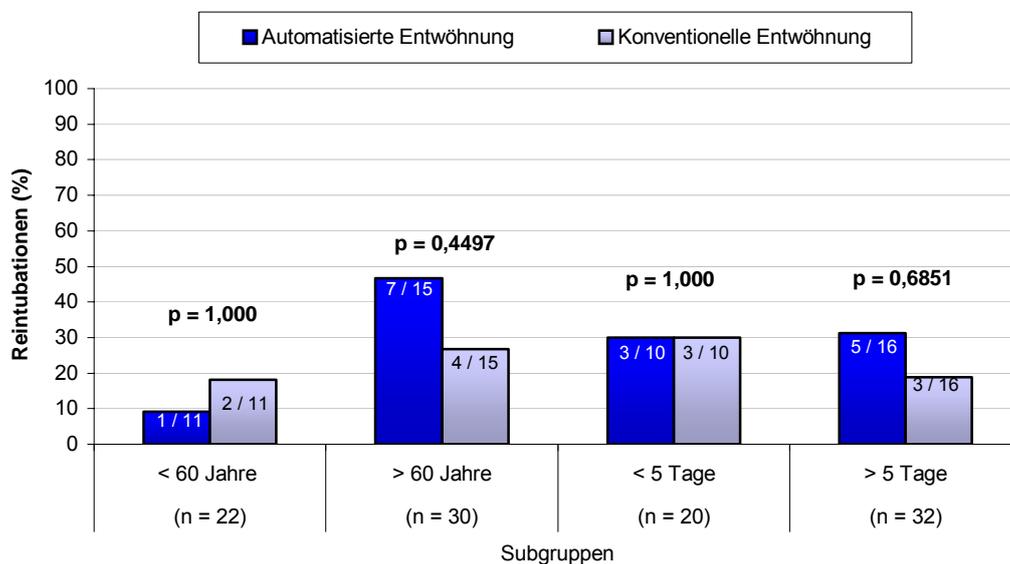


Abbildung 27: Anteil der Reintubationen in Therapie- und Vergleichsgruppe in Abhängigkeit vom Patientenalter oder der vorherigen Beatmungsdauer.

Links: Reintubationen in Abhängigkeit vom Alter. Rechts: Reintubationen in Abhängigkeit von der vorherigen Beatmungsdauer, in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf alle Extubierten der jeweiligen Gruppe.

Bei gemeinsamer Berücksichtigung von Alter und Beatmungsdauer war ein Verteilungsmuster zu beobachten, das der Abbildung 28 entnommen werden kann.

Die Gruppe der Über-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten verdient hier nähere Betrachtung. Dort mussten 5 von 10 (50,0 %) zuvor automatisiert entwöhnten Patienten, aber nur 2 von 11 (18,2 %) konventionell entwöhnten Patienten reintubiert werden. Der durch den exakten Fisher-Test bestimmte zweiseitige p-Wert betrug in dieser Gruppe 0,1827 (siehe Abb. 28). Der Vergleich des Hauptzielkri-

teriums Entwöhnungsdauer hatte in dieser Subgruppe eine tendenziell frühzeitige Extubation bei Verwendung des automatisierten Verfahrens gezeigt (siehe Kap. 3.7.1.6). Demnach war die Entwöhnungsphase durch das computer-gesteuerte System hier zwar tendenziell kürzer, aber auch nur in 50 % der Fälle langfristig erfolgreich.

In allen anderen Subgruppen verteilten sich die reintubierten Patienten annähernd symmetrisch auf Therapie- und Vergleichsgruppe, ohne dass signifikante Unterschiede erkenntlich waren (siehe Abb. 28).

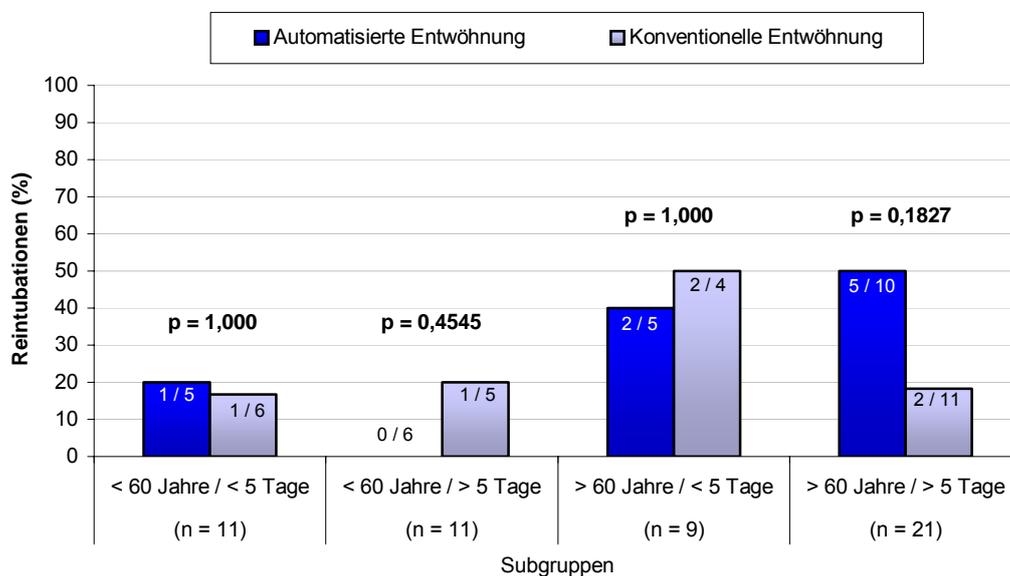


Abbildung 28: Anteil der Reintubationen in Therapie- und Vergleichsgruppe in Abhängigkeit vom Patientenalter und der vorherigen Beatmungsdauer.

Links: Reintubationen bei Unter-60-Jährigen mit mehr oder weniger als 5 Tagen Beatmungsdauer. Rechts: Reintubationen bei Über-60-Jährigen mit mehr oder weniger als 5 Tagen Beatmungsdauer. In absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf alle Extubierten einer Gruppe.

Arbeitsbelastung

Auf die genaue Analyse der ärztlichen und pflegerischen Arbeitsbelastung in den einzelnen Subgruppen wurde verzichtet, da das Verfahren zur Messung der Arbeitsbelastung hier so erstmalig angewendet wurde. Die Beweiskraft war also wegen fehlender Vergleichbarkeit nur schwer einschätzbar, weswegen auf zusätzliche Subgruppenanalysen verzichtet wurde.

Gesamt-Beatmungsdauer

Bei Untersuchung aller Extubierten (n = 52) unterschied sich die Gesamt-Beatmungsdauer nicht signifikant zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe (siehe auch Kap. 3.6.2.3). Für die Subgruppenanalysen wurde die Extubierten zunächst wieder getrennt nach Patientenalter oder Beatmungsdauer analysiert:

Bei Betrachtung der Gesamt-Beatmungsdauer in Abhängigkeit vom Alter ließen sich weder bei den Unter-60-Jährigen (p = 0,7459) noch bei den Über-60-Jährigen (p = 0,1691) signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapieverfahren ausmachen. Das Konfidenzintervall lag in der Gruppe der Unter-60-Jährigen zwischen -8,6604 und +3,2201 Tage und in der Gruppe der Über-60-Jährigen zwischen -0,8729 und +9,4451 Tagen (siehe Abb. 29).

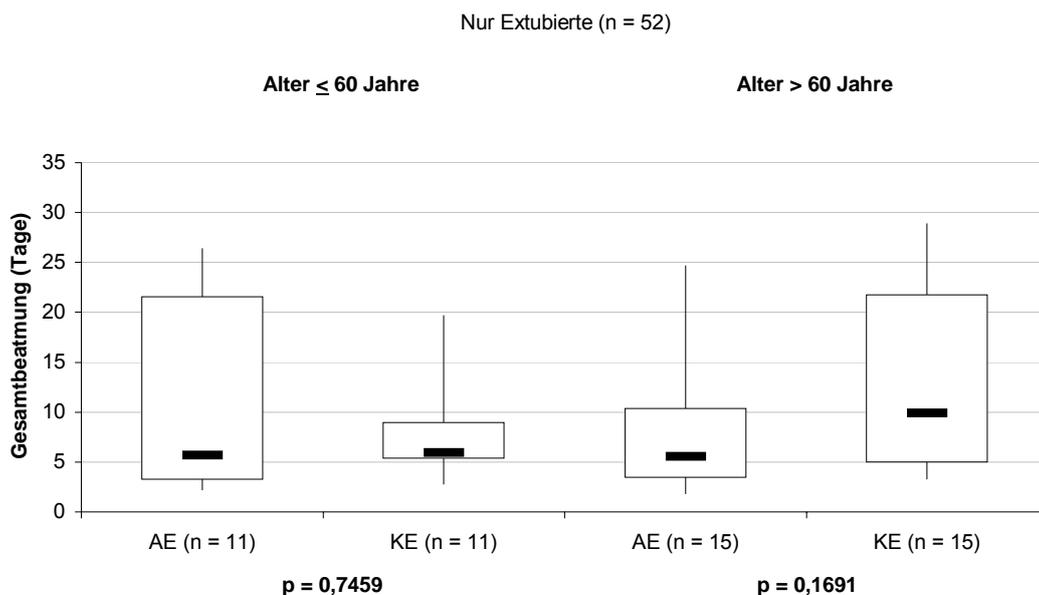


Abbildung 29: Gesamt-Beatmungsdauer in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) in Abhängigkeit vom Patientenalter.

Links: Auswertung der Unter-60-Jährigen. Rechts: Auswertung der Über-60-Jährigen. (Legende: siehe Abb. 9+10).

Legte man die vorherige Beatmungsdauer als Einteilungskriterium zugrunde, ergab sich bei den Unter-5-Tage-Beatmeten ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen. Das automatisierte Verfahren war mit einer kürzeren Gesamt-Beatmungsdauer verbunden. Hier betrug die mediane Beatmungsdauer 3,3049 Tage (Quartilsabstand 2,5215 bis 4,0076 Tage), in der Vergleichsgruppe lag diese bei 4,9066 Tagen (Quartilsabstand 3,3431 bis 6,2333 Tage). Der p-Wert

errechnete sich zu 0,0326 und das Konfidenzintervall erstreckte sich von +0,1764 bis +3,1951 Tage (siehe Abb. 30).

Bei den Über-5-Tage-Beatmeten konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Der statistische Test ergab eine p-Wert von 0,5386 und einen Vertrauensbereich von -4,5160 bis +5,5035 Tage (siehe Abb. 30).

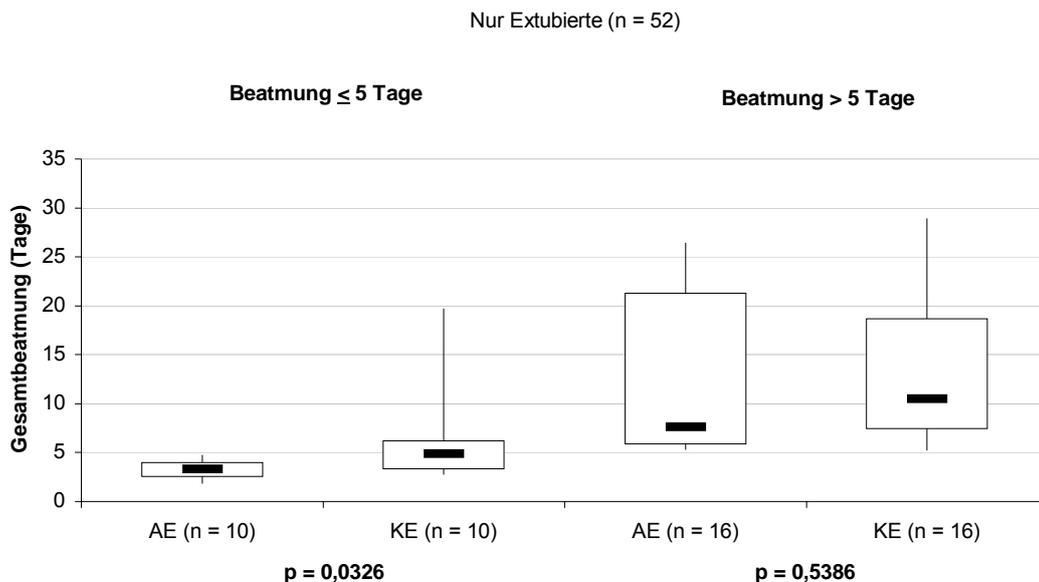


Abbildung 30: Gesamt-Beatmungsdauer in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) in Abhängigkeit von der vorherigen Beatmungsdauer.

Links: Auswertung der Unter-5-Tage-Beatmeten. Rechts: Auswertung der Über-5-Tage-Beatmeten. (Legende: siehe Abb. 9+10).

Teilte man die 52 extubierten Patienten dann auf die 4 Gruppen auf, die Alter und vorherige Beatmungsdauer gemeinsam berücksichtigten, waren keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisbar:

Die größten Differenzen ließen sich noch in der Gruppe der Unter-60-Jährigen- und-Unter-5-Tage-Beatmeten feststellen, wo die automatisierte Entwöhnung mit einer tendenziell kürzeren Beatmungsdauer verbunden war (siehe Abb. 31). Dem entsprechend lag der p-Wert mit 0,0842 relativ dicht an der zuvor definierten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (KI: -0,3507 bis +15,0896 Tage).

Bei den Unter-60-Jährigen-und-Über 5-Tage-Beatmeten bestand ein umgekehrter Trend, d.h. hier war die kürzere Gesamt-Beatmungsdauer eher mit konventioneller Entwöhnung assoziiert (KI: -20,2806 bis +3,2201 Tage). Der statistische Test lieferte einen p-Wert von 0,2628 (siehe Abb. 31).

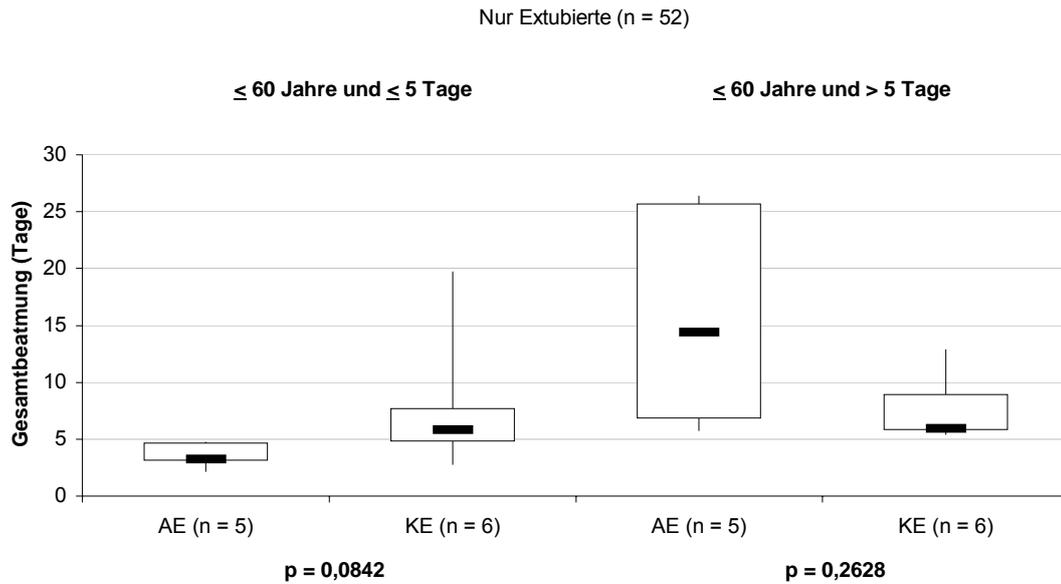


Abbildung 31: Gesamt-Beatmungsdauer in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) bei Unter-60-Jährigen in Abhängigkeit von der vorherigen Beatmungsdauer.

Links: Auswertung der Unter-5-Tage-Beatmeten. Rechts: Auswertung der Über-5-Tage-Beatmeten. (Legende: siehe Abb. 9+10).

Bei den Über-60-Jährigen-und-Unter-5-Tage-Beatmeten dauerte die Gesamt-Beatmung in Therapie- und Vergleichsgruppe ähnlich lang, so dass hier auch die geringsten Unterschiede ($p = 0,4162$) auszumachen waren (siehe Abb. 32). Der Vertrauensbereich lag zwischen $-0,6646$ und $+2,5639$ Tagen.

Die Über-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten profitierten wiederum am ehesten von der automatisierten Methode (siehe Abb. 32). Unter Verwendung des exakten zweiseitigen Mann-Whitney- Tests ließ sich ein p-Wert von $0,1288$ ermitteln. Das Konfidenzintervall betrug $-1,3972$; $+13,7319$ Tage.

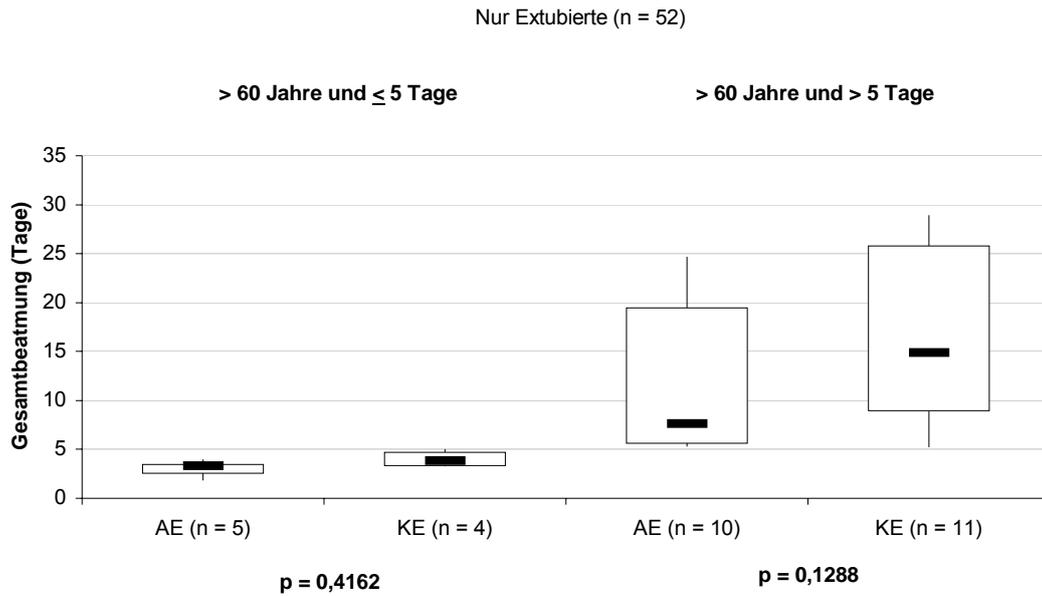


Abbildung 32: Gesamt-Beatmungsdauer in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) bei Über-60-Jährigen in Abhängigkeit von der vorherigen Beatmungsdauer.

Links: Auswertung der Unter-5-Tage-Beatmeten. Rechts: Auswertung der Über-5-Tage-Beatmeten. (Legende: siehe Abb. 9+10).

Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer

Wie in Kapitel 3.6.2.4 bereits näher erläutert, unterschied sich die Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer nicht signifikant zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis konnte sowohl bei Untersuchung aller Patienten inklusive der Therapieherausfaller (n = 60) als auch bei Untersuchung der Extubierten (n = 52) beobachtet werden. Da sich durch die Subgruppenanalysen ähnliche Ergebnisse für die beiden Auswertungen erwarten ließen, wurden die nachfolgenden Daten nur durch Untersuchung der Extubierten (n = 52) gewonnen. Auf eine zusätzliche Analyse aller Patienten (n = 60) wurde also verzichtet.

Hierbei (n = 52) unterschied sich die Länge des Intensivaufenthalts in keiner der 8 Subgruppen signifikant zwischen den beiden Entwöhnungsmethoden:

Sowohl bei Aufteilung der Patienten nach dem Alter als auch bei der Aufteilung nach der vorherigen Beatmungsdauer ähnelten sich die beobachteten Werte in Therapie- und Vergleichsgruppe. Die jeweiligen p-Werte und Konfidenzintervalle wurden in Abbildung 33 dokumentiert. Demnach sind alle beobachteten Unterschiede allenfalls als minimal zu bewerten.

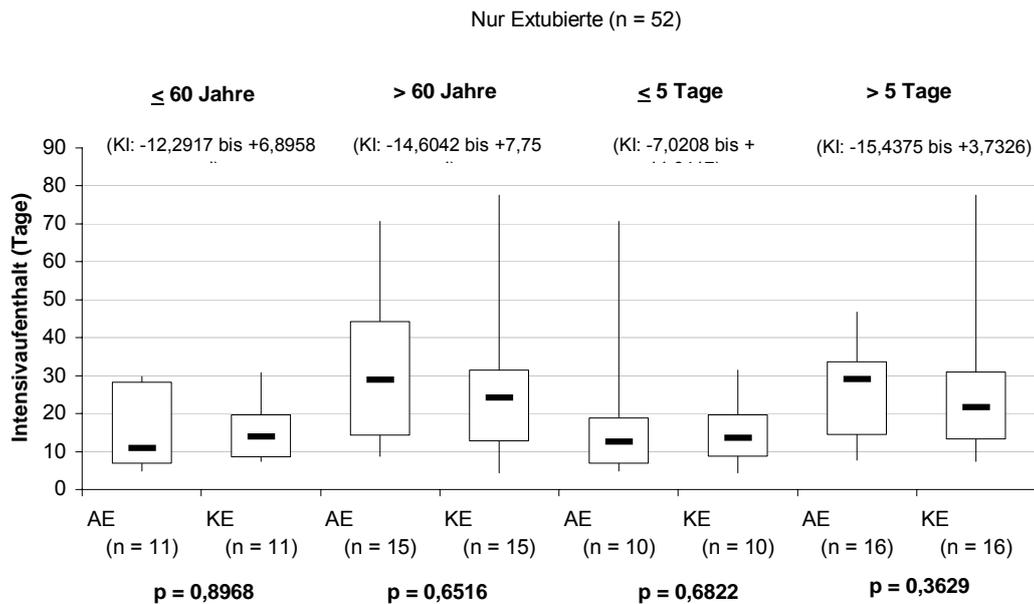


Abbildung 33: Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) in Abhängigkeit vom Patientenalter oder der vorherigen Beatmungsdauer bei den Extubierten.

Links: Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Patientenalter. Rechts: Gesamt-Intensiv-
aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer.
(Legende: siehe Abb. 9+10).

Bei gemeinsamer Betrachtung von Alter und Beatmungsdauer (siehe Abb. 34) waren die beobachteten Unterschiede vor allem bei den Unter-60-Jährigen-und-Unter-5-Tage-Beatmeten ($p = 0,1517$), sowie den Unter-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten ($p = 0,2009$) größer als bei den verbliebenen beiden Subgruppen:

Die Unter-60-Jährigen-und-Unter-5-Tage-Beatmeten profitierten aber eher von der automatisierten Entwöhnung, während die Unter-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten umgekehrt eher von arztgesteuerter Entwöhnung profitierten. Bei den Über-60-Jährigen-und-Unter-5-Tage-Beatmeten und den Über-60-Jährigen-und-Über-5-Tage-Beatmeten unterschied sich die Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer kaum zwischen den beiden Entwöhnungsmethoden, was sich auch den zugehörigen p-Werten und Konfidenzintervallen entnehmen lässt.

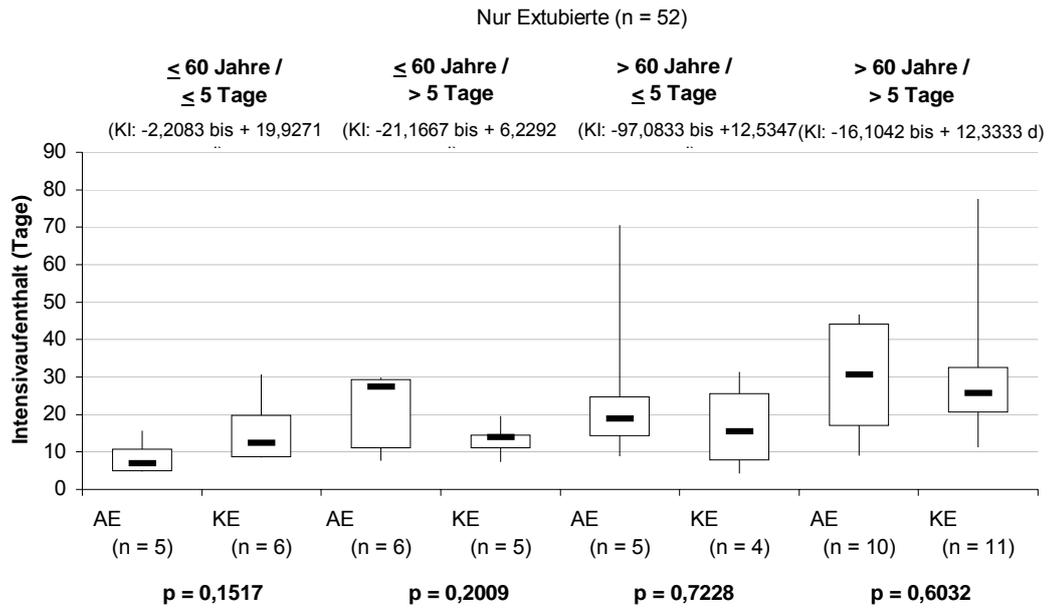


Abbildung 34: Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer in Therapie- (AE) und Vergleichsgruppe (KE) in Abhängigkeit vom Patientenalter und der vorherigen Beatmungsdauer bei den Extubierten.

Links: Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer bei den Unter-60-Jährigen mit mehr oder weniger als 5 Tagen Beatmungsdauer. Rechts: Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer bei den Über-60-Jährigen mit mehr oder weniger als 5 Tagen Beatmungsdauer.
(Legende: siehe Abb. 9+10).

Therapieversager

14 von 52 (26,9 %) extubierten Patienten mussten reintubiert werden. 8 dieser 14 Patienten (57,1 %) waren zuvor automatisiert und 6 (42,9 %) konventionell arztgesteuert entwöhnt worden. Die Charakteristika der Therapieversager in Therapie- und Vergleichsgruppe können der folgenden Tabelle 4 entnommen werden:

Tabelle 4: Patientencharakteristika der Reintubierten (n = 14)

Variable	AE (n = 8)	AE (n = 30)	KE (n = 6)	KE (n = 30)	p-Wert
Alter, Jahre	71 (65-77)	66 (44-72)	68 (21-77)	67 (42-73)	0,5704
≤ 60 Jahre, n (%)	1 (13)	12 (40)	2 (33)	12 (40)	0,5385
> 60 Jahre, n (%)	7 (88)	18 (60)	4 (67)	18 (60)	
Männer, n (%)	7 (88)	23 (77)	2 (33)	21 (70)	0,0909
Frauen, n (%)	1 (13)	7 (23)	4 (67)	9 (30)	
KB-Dauer vor Einschluss, Tage	5,5 (3,0-8,1)	5,4 (3,3-8,0)	5,1 (3,3-8,7)	5,9 (4,1-10,8)	0,9495
KB 24 – 72 Stunden, n (%)	2 (25)	7 (23)	1 (17)	4 (13)	1,0000
KB 72 – 240 Stunden, n (%)	4 (50)	17 (57)	4 (67)	18 (60)	
KB >240 Stunden, n (%)	2 (25)	6 (20)	1 (17)	8 (27)	
KB ≤ 5 Tage, n (%)	3 (38)	11 (37)	3 (50)	10 (33)	1,0000
KB > 5 Tage, n (%)	5 (63)	19 (63)	3 (50)	20 (67)	
PaO ₂ / FiO ₂ (= OI) während KB					
schlechtester Wert	232 (172-268)	215 (177-264)	202 (165-235)	202 (166-257)	0,5712
letzter Wert vor SE	308 (262-321)	308 (266-339)	294 (254-320)	301 (260-323)	0,9495
SAPS-II während KB					
schlechtester Wert	42 (38-50)	38 (30-45)	43 (25-50)	39 (27-50)	0,7042
letzter Wert vor SE	41 (30-48)	31 (24-38)	34 (18-36)	32 (24-39)	0,3200
Dauer der Entwöhnung, Tage	0,7 (0,3- 1,5)	0,6 (0,3-5,8) [°]	0,7 (0,2-1,2)	2,3 (0,5-6,4) [°]	0,9495
Dauer bis Reintubation*, Tage	0,7 (0,2-1,2)	-	0,4 (0,1-0,4)	-	0,2924

Definition der Abkürzungen: AE = Automatisierte Entwöhnung; KE = konventionelle, arztgesteuerte Entwöhnung; KB = kontrollierte Beatmung; paO₂ = arterieller Sauerstoff-Partialdruck; FiO₂ = Sauerstoff-Anteil der Inspirationsluft; OI = Oxygenierungsindex; SE = Studieneinschluss; SAPS-II = Simplified Acute Physiologic Score II .

Darstellung der Werte: Anzahl (Prozent) oder Median (Quartilsabstand).

Zum zusätzlichen Vergleich Angabe der Patientencharakteristika aller in Therapie- und Vergleichsgruppe behandelten Patienten (in grauer Schrift). Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Therapieversager.

[°] Ergebnisse der Datenanalyse (siehe Kap. 3.6.1)

* Dauer bis Reintubation = Zeitspanne zwischen Extubation/Dekannülierung und notwendiger Reintubation/Rekonnektion.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapieversagern beider Studienarme ließen sich nicht nachweisen.

Im Vergleich zu allen Patienten in Therapie- und Vergleichsgruppe waren die Therapieversager der jeweiligen Gruppen ähnlich alt, ähnlich lange vorbeatmet und ähnlich krank.

Therapieherausfaller

8 von 60 Patienten (13,3 %) wurden gemäß Studienprotokoll als Therapieherausfaller gewertet, da diese mit 2 Entwöhnungsversuchen nicht zu extubieren waren.

Bei 4 von 8 Patienten (50,0 %) musste der 1. Versuch abgebrochen werden, ohne dass ein zweiter Versuch nach gleicher Methode möglich war:

3 dieser 4 Patienten mussten dann wieder langfristig kontrolliert beatmet werden und verstarben im Verlauf (siehe Kapitel 3.7.5).

Ein anderes Problem trat bei dem verbliebenen Patienten auf. Es handelte sich um einen 20-jährigen polytraumatisierten Mann, dem die automatisierte Behandlung zugestellt worden war. Der Patient war zuvor 11,19 Tage kontrolliert beatmet worden. Wegen mangelnder Compliance bei akutem Alkoholentzugssyndrom traten hier aber nach Entwöhnungsbeginn Unregelmäßigkeiten der Atmung in Form von Tachy- und Bradypnoe auf. SmartCare™/PS reagierte hierauf 3,84 Stunden nach Initialisierung der automatisierten Entwöhnung mit einem Abbruch der Therapie. Die Entwöhnung konnte daraufhin jedoch erfolgreich mit dem konventionellen, arztgesteuerten Verfahren fortgesetzt werden. Der Patient wurde ca. 4 Tage nach abgebrochenem 1. Weaning erfolgreich extubiert auf eine Normalstation verlegt.

Bei den anderen 4 Patienten (50,0 %) musste der 2. Entwöhnungsversuch abgebrochen werden:

Hier verstarben 2 von 4 Patienten im weiteren Verlauf (siehe Kapitel 3.7.5).

Bei den anderen beiden Patienten waren mehr als 2 Entwöhnungsversuche notwendig, um diese erfolgreich vom Beatmungsgerät zu entwöhnen.

Zum einen handelte es sich um eine 75-jährige Patientin, die ca. 2 Monate zuvor wegen eines Adenokarzinoms rectumextirpiert worden war und die nun wegen eines Abszesses im kleinen Becken sowie einer Harnblasen-Ileum-Fistel erneut operativ versorgt werden musste. Postoperativ entwickelte sich eine Staphylococcus-aureus-Sepsis mit Schock. Die kontrollierte Beatmungszeit betrug 6,73 Tage. Die Patientin war in den ersten beiden Entwöhnungsversuchen automatisiert be-

handelt worden. Die langfristig erfolgreiche Trennung vom Beatmungsgerät war erst nach einigen weiteren Entwöhnungsversuchen möglich. Die Verlegung auf eine periphere Station war ca. 11 Tage nach Abbruch des 2. Entwöhnungsversuchs möglich.

Der andere Patient war ein 42-jähriger Mann, bei dem ein Oesophagus-Karzinom operativ versorgt worden war. Hier machte v.a. die respiratorische Insuffizienz nach 16,12 Tagen kontrollierter Beatmung mehr als 2 Entwöhnungsversuche notwendig. Die Entwöhnung erfolgte in den ersten beiden, wie auch in allen weiteren Versuchen, nach konventioneller Methode. Der Patient konnte ca. 3 Tage nach missglücktem 2. Entwöhnungsversuch von der Intensivstation entlassen werden.

Die Eigenschaften der Herausfaller beider Studienarme gibt Tabelle 5 wieder:

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Therapieausfaller (n = 8)

Variable	AE (n = 4)	AE (n = 30)	KE (n = 4)	KE (n = 30)	p-Wert
Alter, Jahre	71 (44-76)	66 (44-72)	71 (56-74)	67 (42-73)	0,8893
≤ 60 Jahre, n (%)	1 (25)	12 (40)	1 (25)	12 (40)	
> 60 Jahre, n (%)	3 (75)	18 (60)	3 (75)	18 (60)	1,0000
Männer, n (%)	2 (50)	23 (77)	4 (100)	21 (70)	
Frauen, n (%)	2 (50)	7 (23)	0 (0)	9 (30)	0,4286
KB-Dauer vor Einschluss, Tage	6,0 (3,5-9,0)	5,4 (3,3-8,0)	8,9 (6,7-13,3)	5,9 (4,1-10,8)	0,3460
KB 24 – 72 Stunden, n (%)	1 (25)	7 (23)	0 (0)	4 (13)	
KB 72 – 240 Stunden, n (%)	2 (50)	17 (57)	2 (50)	18 (60)	
KB >240 Stunden, n (%)	1 (25)	6 (20)	2 (50)	8 (27)	1,0000
KB ≤ 5 Tage, n (%)	1 (25)	11 (37)	0 (0)	10 (33)	
KB > 5 Tage, n (%)	3 (75)	19 (63)	4 (100)	20 (67)	1,0000
PaO ₂ / FiO ₂ (= OI) während KB					
schlechtester Wert	188 (177-203)	215 (177-264)	152 (111-193)	202 (166-257)	0,4939
letzter Wert vor SE	279 (240-304)	308 (266-339)	236 (206-257)	301 (260-323)	0,2351
SAPS-II während KB					
schlechtester Wert	34 (26-44)	38 (30-45)	53 (40-61)	39 (27-50)	0,1898
letzter Wert vor SE	31 (23-38)	31 (24-38)	41 (30-55)	32 (24-39)	0,4125

Definition der Abkürzungen: AE = Automatisierte Entwöhnung; KE = konventionelle, arztgesteuerte Entwöhnung; KB = kontrollierte Beatmung; paO₂ = arterieller Sauerstoff-Partialdruck; FiO₂ = Sauerstoff-Anteil der Inspirationsluft; OI = Oxygenierungsindex; SAPS-II = Simplified Acute Physiologic Score II.

Darstellung der Werte: Anzahl (Prozent) oder Median (Quartilsabstand).

Zum zusätzlichen Vergleich Angabe der Patientencharakteristika aller in Therapie- und Vergleichsgruppe behandelten Patienten (in grauer Schrift). Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Therapieversager.

Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen automatisiert und konventionell behandelten Therapieherausfallern auf. Das Patientenalter war zwischen beiden Gruppen weitestgehend gleich. Vorherige kontrollierte Beatmungsdauer und Krankheitsschwere waren auf Seite der konventionell Behandelten jedoch tendenziell länger bzw. höher.

Beim Vergleich der Charakteristika aller auf die eine oder andere Weise behandelten Patienten zeigte sich, dass vor allem die Herausfaller der Kontrollgruppe eine höhere mediane Beatmungsdauer und Krankheitsschwere aufwiesen.

Unerwünschte Ereignisse (Todesfälle)

Im Verlauf des gesamten Krankenhausaufenthalts verstarben insgesamt 10 von 60 Studienteilnehmern. Die Krankenhaus-Mortalität betrug somit für alle Patienten 16,7 %. Die Verstorbenen verteilten sich absolut gleichmäßig auf Therapie- und Vergleichsgruppe, also waren 5 von 10 Verstorbenen automatisiert und die anderen 5 Patienten konventionell entwöhnt worden. Bei 30 Patienten je Studienarm betrug die Krankenhaus-Mortalität auch in den beiden Gruppen 16,7 %. Es bestand kein Unterschied zwischen den Verfahren ($p = 1,0000$).

Im Verlauf des Intensivstationaufenthalts starben 5 der 10 Patienten, davon 3 Patienten aus der Therapie- und 2 Patienten aus der Vergleichsgruppe. Es errechnete sich eine Intensivstation-Mortalität von 8,3 % für alle Studienteilnehmer ($n = 60$). In der Therapiegruppe ($n = 30$) lag die Intensivstation-Mortalität bei 10,0 % und in der Vergleichsgruppe bei 6,7 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 1,0000$).

Die anderen 5 der 10 Patienten starben nach Verlegung auf die der Intensivstation angegliederten Intermediate-Care-Station (= IMC), davon 2 Patienten aus der Therapie- und 3 Patienten aus der Vergleichsgruppe.

Die nachfolgende Übersicht zeigt, getrennt für Therapie- und Vergleichsgruppe, die Verteilung der Patienten nach dem Todesort und bezieht sich auf alle verstorbenen Patienten ($n = 10$).

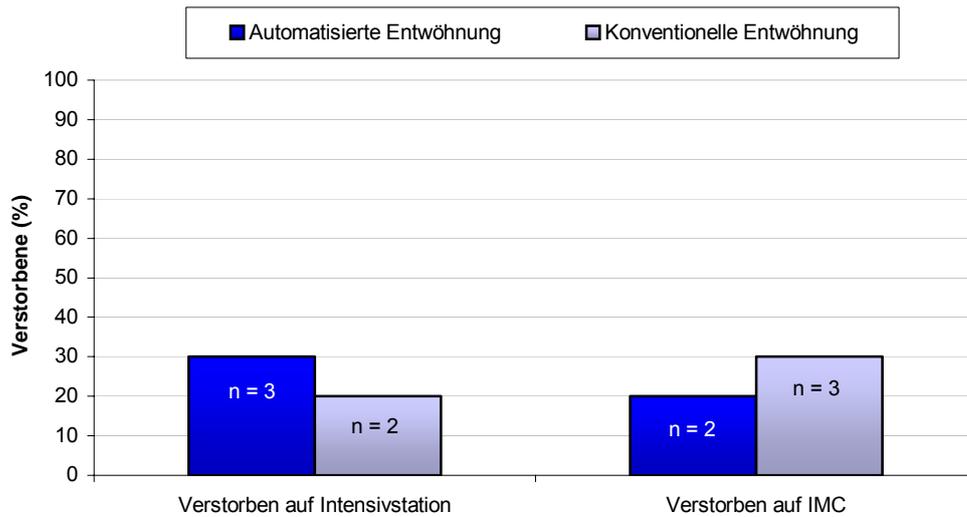


Abbildung 35: Todesort der Verstorbenen in Therapie- und Vergleichsgruppe in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%), bezogen auf alle Verstorbenen (n = 10).

Untersuchte man die Verstorbenen noch bezüglich des erzielten Behandlungsergebnisses (Therapieerfolg, Therapieversagen, Therapieherausfall) ergab sich folgende Konstellation:

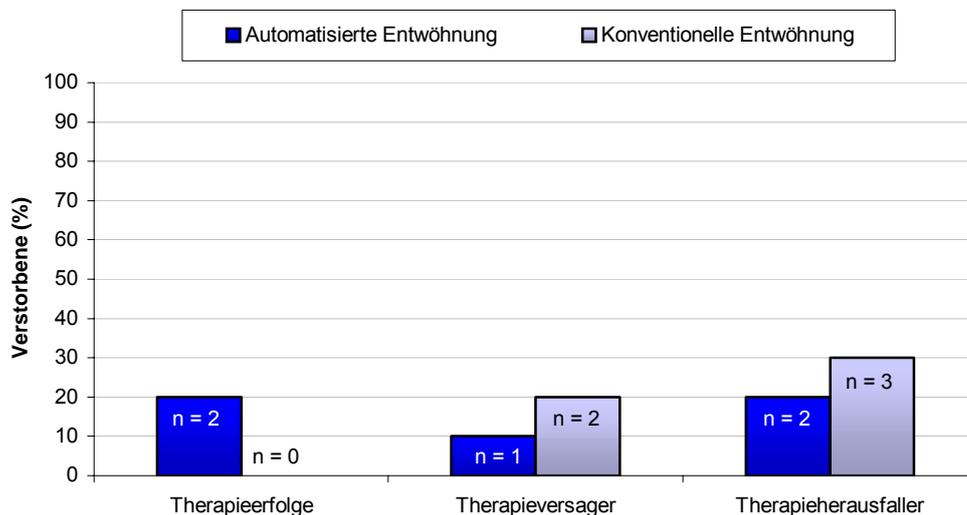


Abbildung 36: Anteil der Therapieerfolge, -versager und -herausfaller in Therapie- und Vergleichsgruppe an allen verstorbenen Patienten (n = 10) in absoluten Patientenzahlen (n) und in Prozent (%).

Beide verstorbenen Patienten mit Therapieerfolg starben jeweils über drei Wochen nach der 48-stündigen Nachbeobachtungsphase.

Die Todesfälle zeigten auf beiden Seiten folgende Patientencharakteristika:

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Verstorbenen (n = 10)

Variable	AE (n = 5)	AE (n = 30)	KE (n = 5)	KE (n = 30)	p-Wert
Alter, Jahre	76 (74-78)	66 (44-72)	77 (71-77)	67 (42-73)	0,9186
≤ 60 Jahre, n (%)	0 (0)	12 (40)	0 (0)	12 (40)	
> 60 Jahre, n (%)	5 (100)	18 (60)	5 (100)	18 (60)	-
Männer, n (%)	2 (40)	23 (77)	3 (60)	21 (70)	
Frauen, n (%)	3 (60)	7 (23)	2 (40)	9 (30)	1,0000
KB-Dauer vor Einschluss, Tage	5,3 (5,1-6,2)	5,4 (3,3-8,0)	7,3 (6,1-10,5)	5,9 (4,1-10,8)	0,3235
KB 24 – 72 Stunden, n (%)	0 (0)	7 (23)	0 (0)	4 (13)	
KB 72 – 240 Stunden, n (%)	4 (80)	17 (57)	3 (60)	18 (60)	
KB >240 Stunden, n (%)	1 (20)	6 (20)	2 (40)	8 (27)	1,0000
KB ≤ 5 Tage, n (%)	1 (20)	11 (37)	1 (20)	10 (33)	
KB > 5 Tage, n (%)	4 (80)	19 (63)	4 (80)	20 (67)	1,0000
PaO ₂ / FiO ₂ (= OI) während KB					
schlechtester Wert	214 (183-216)	215 (177-264)	165 (164-183)	202 (166-257)	0,1290
letzter Wert vor SE	266 (244-321)	308 (266-339)	254 (253-260)	301 (260-323)	0,6859
SAPS-II während KB					
schlechtester Wert	45 (41-49)	38 (30-45)	50 (49-59)	39 (27-50)	0,2417
letzter Wert vor SE	38 (37-41)	31 (24-38)	48 (36-49)	32 (24-39)	0,6859
Krankenhaus-Mortalität, %		16,7		16,7	1,0000
Intensivstation-Mortalität, %		10,0		6,7	1,0000

Definition der Abkürzungen: AE = Automatisierte Entwöhnung; KE = konventionelle, arztgesteuerte Entwöhnung; KB = kontrollierte Beatmung; paO₂ = arterieller Sauerstoff-Partialdruck; FiO₂ = Sauerstoff-Anteil der Inspirationsluft; OI = Oxygenierungsindex; SAPS-II = Simplified Acute Physiologic Score II; zw. = zwischen; W = Weaning.

Darstellung der Werte: Anzahl (Prozent) oder Median (Quartilsabstand).

Zusammenfassend ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verstorbenen beider Gruppen ausmachen. Die konventionell Behandelten zeigten tendenziell eine längere vorherige Beatmungsdauer und eine schwereren Erkrankungsgrad als die automatisiert Behandelten.

Im Vergleich mit der jeweiligen Grundgesamtheit lagen die medianen Oxygenierungsindices und SAPS-II-Scores aller Verstorbenen deutlich schlechter. Keiner der Patienten verstarb an Lungenversagen. Es ließ sich kein Todesfall durch das automatisierte oder konventionelle Entwöhnungsverfahren begründen.

Probleme bei automatisierter Entwöhnung

Im Rahmen der Studiendurchführung konnte bei einem Patienten ein unerwünschtes Ereignis bei Entwöhnung mit der automatisierten Methode beobachtet werden: So zeigte SmartCare™/PS in diesem Fall die Meldung „SC: Entwöhnung abgeschlossen“ an. Dies implizierte einen zuvor erfolgreich abgeschlossenen SBT und forderte den Arzt zur Überprüfung der Trennungsfähigkeit des Patienten vom Beatmungsgerät auf. Tatsächlich korrelierte diese Einschätzung nicht mit dem klinischen Bild des Patienten, der zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Trennung vom Beatmungsgerät bereit war. Zwar lagen die für die Regulation der automatisierten Entwöhnung entscheidenden drei Messgrößen in einem tolerablen Bereich (siehe rechte Bildseite der Abb. 37). Die der automatisierten Methode nicht zugängliche Blutgasanalyse zeigte allerdings mit einem $paCO_2$ von 54 mmHg eine Hyperkapnie an (siehe linke Bildseite der Abb. 37). Außerdem lag zeitgleich bei einem FiO_2 von 50 % der paO_2 bei nur 63 mmHg (siehe linke Bildseite der Abb. 37). Hyperkapnie und Hypoxie wurden von SmartCare™/PS also im Einzelfall nicht korrekt erkannt. Anzumerken ist, dass der hohe FiO_2 bei diesem Patienten wegen eines ausgeprägten pulmonalen Hypertonus temporär während des Weaning nötig war.

Datum	21.8.06																				
Zeit	14:02	13:45	13:50	13:55	13:57	13:59	14:01	14:03	14:05												
Beatmung	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC												
Symbol	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC												
FiO_2	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%												
P max	2	2	2	2	2	2	2	2	2												
P mean	2	2	2	2	2	2	2	2	2												
PEEP	2	2	2	2	2	2	2	2	2												
Frequenz	16	16	16	16	16	16	16	16	16												
i:E	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1												
DU	15	15	15	15	15	15	15	15	15												
ATC	0	0	0	0	0	0	0	0	0												
AMV	94	94	94	94	94	94	94	94	94												
VT	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65												
et CO ₂	32	32	32	32	32	32	32	32	32												
Pulsioxymetrie	97	97	97	97	97	97	97	97	97												
PaO_2	62	62	62	62	62	62	62	62	62												
$PaCO_2$	54	54	54	54	54	54	54	54	54												
pH	7,37	7,37	7,37	7,37	7,37	7,37	7,37	7,37	7,37												
HCO ₃	31	31	31	31	31	31	31	31	31												
BE	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3												
SaO_2	95	95	95	95	95	95	95	95	95												
SvO_2	87	87	87	87	87	87	87	87	87												

Abbildung 37: Fehleinschätzung bei automatisierter Entwöhnung.

Linker Kasten: Der Auszug zeigt die Blutgasanalyse, die nach Auftreten der SC-Meldung erfolgte. Rot eingekreist: Die drei Messgrößen, über die automatisierte Entwöhnung prinzipiell reguliert wird. CAVE: SmartCare™/PS misst $etCO_2$ statt $paCO_2$. Gelb eingekreist: Der paO_2 -Wert und der darauf einflussnehmende FiO_2 -Wert.

Rechter Kasten: Auszug aus dem SmartCare™/PS-Protokoll. Da der in SmartCare™/PS implementierte Therapie-Algorithmus nicht auf Blutgasanalysen zur Therapieplanung und -beurteilung zurückgreift, wurde unter den gemessenen Werten Entwöhnung fälschlicherweise als abgeschlossen bewertet.

4 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Studie war die Überprüfung des klinischen Nutzens von computer-gesteuerter im Vergleich zu arztgesteuerter Entwöhnung vom Beatmungsgerät an einem breiten chirurgischen Patientenkollektiv. Die Ergebnisse zeigten, dass der an anderer Stelle bereits beobachtete Vorteil der automatisierten Methode⁴¹ (siehe Kap. 1.3) hier nicht bestätigt werden konnte.

So unterschied sich die Entwöhnungsdauer (Median: 0,64 vs. 2,33 Tage) statistisch nicht signifikant zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe ($p = 0,1671$).

Auch die Gesamt-Beatmungsdauer (Median: 5,65 vs. 8,31 Tage) konnte durch das automatisierte Verfahren nicht wesentlich ($p = 0,1905$) reduziert werden. Der mediane Gesamt-Intensivaufenthalt war bei Verwendung von SmartCare™/PS sogar tendenziell länger (21,78 vs. 19,65 Tage), wenn auch nicht statistisch bedeutsam ($p = 0,6956$). In Übereinstimmung mit der Lellouche-Studie⁴¹ differierten die Reintubationsraten zwischen beiden Studienarmen (30,8 vs. 23,1 %) nicht signifikant ($p = 0,7554$).

Es stellte sich die Frage, wieso die Studien verschiedene Ergebnisse lieferten, obwohl beide ein ähnliches Studiendesign verwendeten. Zur Beantwortung dieser Frage wurden zunächst die Patientencharakteristika in beiden Studien miteinander verglichen:

Das mediane Patientenalter lag bei Lellouche und Kollegen⁴¹ sowohl in der Therapie- als auch in der Vergleichsgruppe (60 vs. 62 Jahre) unter dem Durchschnittsalter der vorliegenden Studie (66 vs. 67 Jahre).

Die Krankheitsschwere der Patienten wurde dort durch 3 verschiedene Scores (SAPS-II; LODS; McCabe) beschrieben, die fast ausschließlich zu Beginn des Intensivaufenthalts erhoben worden waren. Der Oxygenierungsindex war zu keinem Zeitpunkt bestimmt worden. Daher ließen sich lediglich die medianen SAPS-II-Scores vergleichen, die eine geringere Krankheitsschwere der hier eingeschlossenen Patienten zeigten (Lellouche-Studie: 49,0 vs. 47,5; hier: 38,0 vs. 39,0).

In der Lellouche-Studie⁴¹ wurde außerdem der Grund für die Aufnahme der Studienpatienten auf die Intensivstation angegeben. Demnach wurden in Therapie- und Vergleichsgruppe nur $\frac{1}{3}$ der eingeschlossenen Patienten nach geplanter oder notfallmäßiger chirurgischer Behandlung aufgenommen. $\frac{2}{3}$ der Patienten waren aus anderen, zumeist internistischen Gründen intensivpflichtig. Der Aufnahme-

grund der Probanden war hier nicht näher erfasst worden. Da die Studie auf einer chirurgischen Intensivstation erfolgte, kann aber vorausgesetzt werden, dass es sich bei den meisten Patienten um geplante oder ungeplante chirurgische Aufnahmen handelte.

Ferner wurden die hier eingeschlossenen Patienten vor Studieneinschluss im Median 1,4 Tage länger als in der Lellouche-Studie⁴¹ beatmet. (Lellouche-Studie: 3,5 vs. 4,0 Tage; hier: 5,4 vs. 5,9 Tage).

Zusammenfassend variierte das untersuchte Patientenkollektiv sichtbar zwischen beiden Studien. Während in der Multicenter-Studie⁴¹ vor allem etwas jüngere, kürzer beatmete, internistische Intensivpatienten behandelt wurden, handelte es sich hier zumeist um etwas ältere, chirurgische Intensivpatienten mit längerer, vorheriger Beatmung. Auch die allgemeine Krankheitsschwere der Patienten, angegeben durch den SAPS-II-Score, differierte, wobei die hier eingeschlossenen Patienten im Median gesünder waren. Ob die Oxygenierungsfähigkeit der Lunge bei den Teilnehmern beider Studien gleiche Voraussetzungen für die Entwöhnung bot, konnte nicht festgestellt werden.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden Studien könnten also auf ungleiche Patientenkollektive zurückzuführen sein. Es sollte deshalb geklärt werden, ob sich der von Lellouche et al beschriebene Vorteil des automatisierten Verfahrens in den hier erhobenen Daten wiederfinden ließe, wenn man Patienten mit ähnlichen Eigenschaften herausfilterte.

So wurden nach Studienende Subgruppen gebildet, die in den Variablen „Alter“ und „vorherige Beatmungsdauer“ differierten. Therapie- und Vergleichsgruppe wurden dann erneut bezüglich der Haupt- und Nebenzielkriterien verglichen.

Bei *getrennter* Betrachtung von Patientenalter und vorheriger Beatmungsdauer waren dabei für das Hauptzielkriterium Entwöhnungsdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe auszumachen.

Bei *gemeinsamer* Berücksichtigung von Alter und Beatmungsdauer fand sich der einzige statistisch signifikante Unterschied zwischen Therapie- und Vergleichsgruppe für das Hauptzielkriterium Entwöhnungsdauer in der Gruppe der Unter-60-Jährigen-und-Unter-5-Tage-Beatmeten. Diese betrug, sowohl bei Auswertung aller

Patienten als auch nur der Extubierten, in der Therapiegruppe im Median 0,26 Tage und in der Vergleichsgruppe 2,33 Tage ($p = 0,0244$). Die untere Grenze des Konfidenzintervalls zeigte, dass die Entwöhnung hier um mindestens 0,56 Tage reduziert werden konnte. Die Auswertung der Nebenzielkriterien ergab für diese Subgruppe allerdings keine signifikanten Unterschiede.

In Zusammenfassung der Zusatzanalysen bot die automatisierte Entwöhnung im Vergleich zur konventionell arztgesteuerten Entwöhnung hier nur jüngeren, kurzfristig beatmeten Patienten (≤ 60 Jahre, ≤ 5 Tage) eindeutig nachweisbare Vorteile. Berücksichtigt werden muss dabei, dass die Subgruppenanalysen, da nach Studienende geplant und durchgeführt, keinerlei statistische Beweiskraft besitzen.

Unter Berücksichtigung aller im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten kann die automatisierte Entwöhnung zur Reduzierung der Entwöhnungsdauer nicht für den klinischen Routine-Einsatz am breiten Intensivpatienten-Kollektiv empfohlen werden. Stattdessen sollten möglicherweise von computer-gesteuerter Entwöhnung profitierende Subgruppen in weiteren klinischen Studien ermittelt werden. Erfolgsversprechend scheint der Einsatz vor allem bei jüngeren, kurzfristig beatmeten Patienten zu sein.

Der eventuell sinnvolle Einsatz eines automatisierten Entwöhnungsprotokolls bei kurzfristig Beatmeten wird auch durch Studien zur Entwöhnung postoperativer, herzchirurgischer Patienten unterstützt. In diesem Patientenkollektiv, üblicherweise unter 24 Stunden kontrolliert beatmet, geht verzögerte Extubation mit unerwünschter, hämodynamischer Belastung einher. Hier hatte sich die Nutzung von Entwöhnungsprotokollen in der Verkürzung der Entwöhnungsdauer als vorteilhaft erwiesen.^{52, 53}

Bei langfristiger, also mehr als 5 Tage andauernder Beatmung stellt das konventionell arztgesteuerte Verfahren jedoch auch keine optimale Behandlung dar, da ein eindeutiger Vorteil dieser Methode im Vergleich zur Automation nicht nachweisbar war.

Die Entwicklung neuartiger Behandlungsansätze erscheint somit von großer Bedeutung, zumal der Anteil von Patienten mit langer (> 5 Tage) und verlängerter mechanischer Beatmung (> 21 Tage; PMV = prolonged mechanical ventilation)

auf Intensivstationen mittel- bis langfristig zunehmen wird.⁵⁴ Ein vielversprechendes Verfahren ist in diesem Zusammenhang beispielsweise die Elektro-Stimulation des Zwerchfells, die erste positive Ergebnisse im Tierversuch gezeigt hat. Dieses Verfahren basiert auf der Erkenntnis, dass die einsetzende Zwerchfell-Atrophie nach langer Beatmungsdauer die Lungenbelüftung und Hämodynamik beeinträchtigt und damit die Entwöhnung erschwert. Der Wirksamkeitsnachweis am Menschen erfolgte bislang aber noch nicht.⁵⁵

Abgesehen von den in Kap. 3.8 berichteten unerwünschten Ereignissen durch automatisierte Entwöhnung waren mit der Verwendung des computer-gesteuerten Systems keine weiteren und vor allem keine ernsthaften Komplikationen verbunden. Gleiches galt für die Vergleichsgruppe. In beiden Gruppen konnten ähnliche Reintubationsraten beobachtet werden, die sich nicht signifikant unterschieden ($p = 0,7554$). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der Lellouche-Studie.⁴¹

Auffällig ist jedoch, dass die Reintubationsraten dieser Studie (30,1 vs. 23,1 %) über den Werten der Lellouche-Studie⁴¹ (23,0 vs. 16,0 %) und vor allem an bzw. über der oberen Grenze der in der Literatur genannten Werten liegen. Dort berichtete Reintubationsraten liegen zwischen 4 und 23%.^{13-16, 19, 20, 25, 56, 57} Bedenkt man, dass Reintubationen mit einem deutlich höheren Mortalitätsrisiko verbunden sind, ist dies als bedenklich einzustufen. Die Mortalität war hier aber (Krkh.: 16,7 vs. 16,7 %; ICU: 10,0 vs. 6,7 %), wie für chirurgische Intensivpatienten allgemein zu erwarten,⁵⁸⁻⁶¹ geringer als in der Lellouche-Studie (Krkh.: 37,8 vs. 28,6; ICU: 21,6 vs. 22,9 %).

Ein möglicher Grund für die höheren Reintubationsraten in dieser Studie ist der Einschluss von tracheotomierten Patienten. Diese mussten im Bedarfsfall nicht reintubiert werden, sondern konnten, bei einliegender Trachealkanüle, relativ einfach und zudem komplikationsarm an das Beatmungsgerät angeschlossen werden. Erwähnt werden muss in diesem Zusammenhang auch, dass sich die oben berichteten Reintubationsraten in den meisten Fällen auf ein intubiertes Patientenkollektiv bezogen.

Es kann wohl davon ausgegangen werden, dass im Bedarfsfall die Rekonnektion eines tracheotomierten Patienten an das Beatmungsgerät früher als die Reintubation eines extubierten Patienten erfolgte. Bei extubierten Patienten besteht zudem

ein stärkeres Bestreben, eine drohende Reintubation durch eine nichtinvasive Beatmung (NPPV = non-invasive positive-pressure ventilation) zu verhindern.

Die Verwendung eines computer-gesteuerten Entwöhnungssystems ließ ferner eine geringere Arbeitsbelastung vermuten. Die Auswertung ergab aber nur bei den ASB-Einstellungen eindeutige Vorteile durch die Verwendung des automatisierten Systems. Eine generelle Verminderung der Arbeitsbelastung konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Kap.3.6.2.2).

Im Gegenteil muss, bei aktiver Anfeuchtung der Atemluft, sogar von einer stärkeren Arbeitsbelastung durch SmartCare™/PS ausgegangen werden. Der Grund hierfür ist die sensible endtidale CO₂-Messung. Wird das Inspirationsgas nämlich mittels Verdampfer oder Vernebler aktiv angefeuchtet, beschlägt die CO₂-Küvette und die Messung wird gestört. Die Küvette musste deshalb regelmäßig gereinigt werden. Entsprechend war die Akzeptanz des automatisierten Verfahrens beim Pflegepersonal - bei Nutzung der aktiven Anfeuchtung - gering.

Der erhöhte Reinigungsbedarf kann aber durch Verwendung passiver Verfahren zur Anfeuchtung der Einatemluft deutlich reduziert werden. Zu den passiven Verfahren werden die sogenannten künstlichen Nasen gezählt, wie z.B. der HME-Filter (HME = heat and moisture exchanger). Die grundsätzlich andere Funktionsweise, nämlich die Anfeuchtung der Einatemluft durch Zurückhaltung der ausgeatmeten Feuchtigkeit, verhindert ein Beschlagen der CO₂-Küvette fast vollständig. Eine höhere Akzeptanz des automatisierten Verfahrens durch die Schwestern und Pfleger wäre in diesem Kontext wohl zu erwarten.

Sowohl aktive als auch passive Verfahren zur Anfeuchtung der Atemluft zeigen Vor- und Nachteile.⁶²⁻⁶⁸ Keine der beiden Methoden konnte die Inzidenz einer ventilator-assoziiertes Pneumonie reduzieren.^{69, 70} Aus diesem Grund existiert in der aktuellen Literatur keine eindeutig ableitbare Empfehlung für das eine oder andere Verfahrensprinzip, so dass die Wahl der Methode der individuellen Vorliebe des behandelnden Arztes überlassen bleibt. Bei Nutzung von automatisierter Entwöhnung wäre aus den oben genannten Gründen zum jetzigen Entwicklungsstand die Kombination mit einem passiven Anfeuchtungsverfahren zu empfehlen.

Abgesehen von den bereits berichteten Schwächen der Subgruppenanalysen, sind abschließend folgende Punkte im Rahmen dieser Studie kritisch zu werten:

(1) Da die Studie unverblindet erfolgte, wäre durch die Beobachtung eine Beeinflussung der Ärzte in der Vergleichsgruppe denkbar (= Hawthorne-Effekt⁷¹). So könnte z.B. die Einstellungshäufigkeit der Ärzte am Beatmungsgerät in diesem Studienarm höher als normalerweise üblich gewesen sein. (2) Das im Rahmen der Studie untersuchte Patientenklientel umfasste keine unter 24 Stunden beatmete Patienten, so dass der Wert der jeweiligen Entwöhnungsmethoden in diesem Kollektiv unbekannt ist. (3) Die Mehrheit der Studienteilnehmern (65,0 %) war vor Entwöhnungsbeginn über 5 Tage beatmet, was nicht den üblichen klinischen Verhältnisse entspricht. So zeigten die Ergebnisse eines deutschen Registers, dass die durchschnittliche Gesamt(!)-Beatmungsdauer bei Überlebenden 3,2 Tage und bei Verstorbenen 8,0 Tage betrug.⁴⁸ Hier wäre ein Ausschluss der kürzer beatmeten Patienten aus Zeitmangel wegen des aufwändigen juristischen Procedere vor Studienbeginn als mögliche Ursache vorstellbar. (4) Die in Therapie- und Vergleichsgruppe gemessene Entwöhnungsdauer (0,64 vs. 2,33 Tage) unterscheidet sich deutlich von den in der Lellouche-Studie berichteten Ergebnissen (3 vs. 5 Tage). In beiden Studien begann die Entwöhnung mit der Fähigkeit der Patienten zu rein assistierter Beatmung. Offensichtlich wurde aber hier die Entwöhnung später begonnen, nämlich erst mit einem adäquaten Wachheitszustand (Ramsay < 3) der Patienten. Die Beurteilung eines „adäquaten Wachheitszustandes“ bot breiten Spielraum zur Interpretation, der möglicherweise zu einer Verlagerung des Entwöhnungsbeginns nach hinten führte. Trotzdem war die Gesamt-Beatmungsdauer hier sowohl in der Therapie- als auch in der Vergleichsgruppe niedriger (5,65 vs. 8,31 Tage) als bei Lellouche et al (12 vs. 7,5 Tage).

5 ZUSAMMENFASSUNG

An einem breiten, chirurgischen Intensivpatientenkollektiv ($n = 60$) unterschied sich im Rahmen dieser Studie die Entwöhnungsdauer nicht signifikant zwischen einem computer-gesteuerten ($n = 30$) und einem arztgesteuerten ($n = 30$) Entwöhnungsverfahren, die beide auf der schrittweisen Reduktion druckunterstützter Beatmung basierten.

Auch die Gesamt-Beatmungsdauer und die Gesamt-Intensivaufenthaltsdauer differierten im Vergleich beider Verfahren nicht signifikant.

Komplikationen, beschrieben durch die Reintubations- und die Mortalitätsraten, traten in beiden Studienarmen mit ähnlicher Häufigkeit auf. Im Vergleich mit konventionell arztgesteuerter Entwöhnung konnte keine klinisch relevante Reduktion der Arbeitsbelastung durch das automatisierte Verfahren nachgewiesen werden, nachdem beide Verfahren auf Unterschiede getestet worden waren.

Die nach Studienende geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten allerdings einen eindeutigen Vorteil des automatisierten Systems bei jungen Patienten mit kurzfristiger Beatmungsdauer. So ließ sich die Entwöhnungsdauer der Unter-60-Jährigen-und-Unter-5-Tage-Beatmeten hier um mindestens 0,56 Tage gegenüber der Vergleichsgruppe reduzieren ($p = 0,0244$).

Beachtet werden muss allerdings, dass die Subgruppenanalysen keinerlei statistische Beweiskraft besitzen.

In Zusammenfassung aller Studienergebnisse kann die automatisierte Entwöhnung im Vergleich zur konventionellen Entwöhnung nicht für den klinischen Routineeinsatz an einem breiten Intensivpatienten-Kollektiv, sondern nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien empfohlen werden.

Durch die Subgruppenanalysen ergeben sich allerdings Hinweise, die einen möglicherweise erfolgversprechenden Einsatz vor allem bei jüngeren, kurzfristig beatmeten Patienten vermuten lassen. Weitere, statistisch entsprechend geplante Studien erscheinen hier notwendig.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Jr. et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001; 120(6 Suppl):375S-395S.
2. Jubran A. Critical illness and mechanical ventilation: effects on the diaphragm. *Respir Care* 2006; 51(9):1054-1061.
3. Meade MO, Cook DJ. The aetiology, consequences and prevention of barotrauma: a critical review of the literature. *Clin Intensive Care* 1995; 6(4):166-173.
4. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116(1 Suppl):9S-15S.
5. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7):867-903.
6. Cook D, De JB, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998; 279(10):781-787.
7. Vincent JL. Ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 2004; 57(4):272-280.
8. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275(11):866-869.
9. Le BG, Viires N, Boczkowski J, Seta N, Pavlovic D, Aubier M. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6):1539-1544.
10. Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 1994; 106(4):1188-1193.
11. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116(7):540-543.
12. Esteban A, Alia I, Tobin MJ et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2):512-518.
13. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-

- hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(6):1855-1862.
14. Esteban A, Alia I, Gordo F et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 Pt 1):459-465.
 15. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997; 112(1):186-192.
 16. 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(25):1864-1869.
 17. Cook D, Meade M, Guyatt G, Griffith L, Booker L. Criteria for weaning from mechanical ventilation. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2000;(23):1-4.
 18. Jones DP, Byrne P, Morgan C, Fraser I, Hyland R. Positive end-expiratory pressure vs T-piece. Extubation after mechanical ventilation. *Chest* 1991; 100(6):1655-1659.
 19. Dojat M, Harf A, Touchard D, Laforest M, Lemaire F, Brochard L. Evaluation of a knowledge-based system providing ventilatory management and decision for extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3):997-1004.
 20. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 332(6):345-350.
 21. Bendixen HH, Egbert LD, Hedley-Whyte J, Laver MB, Pontoppidan H. *Respiratory Care*. St.Louis: Mosby; 1965.
 22. MacIntyre N. Discontinuing mechanical ventilatory support. *Chest* 2007; 132(3):1049-1056.
 23. Boles JM, Bion J, Connors A et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007; 29(5):1033-1056.
 24. MacIntyre N. Discontinuing mechanical ventilatory support: removing positive pressure ventilation vs removing the artificial airway. *Chest* 2006; 130(6):1635-1636.
 25. Brochard L, Rauss A, Benito S et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4):896-903.
 26. Esen F, Denkel T, Telci L et al. Comparison of pressure support ventilation (PSV) and intermittent mandatory ventilation (IMV) during weaning in patients with acute respiratory failure. *Adv Exp Med Biol* 1992; 317:371-376.

27. Jounieaux V, Duran A, Levi-Valensi P. Synchronized intermittent mandatory ventilation with and without pressure support ventilation in weaning patients with COPD from mechanical ventilation. *Chest* 1994; 105(4):1204-1210.
28. Dojat M, Brochard L, Lemaire F, Harf A. A knowledge-based system for assisted ventilation of patients in intensive care units. *Int J Clin Monit Comput* 1992; 9(4):239-250.
29. Dojat M, Pachet F, Guessoum Z, Touchard D, Harf A, Brochard L. NeoGanesh: a working system for the automated control of assisted ventilation in ICUs. *Artif Intell Med* 1997; 11(2):97-117.
30. Dojat M, Harf A, Touchard D, Lemaire F, Brochard L. Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1161-1166.
31. Dries DJ, McGonigal MD, Malian MS, Bor BJ, Sullivan C. Protocol-driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2004; 56(5):943-951.
32. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997; 25(4):567-574.
33. Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 118(2):459-467.
34. Ramachandran V, Grap MJ, Sessler CN. Protocol-directed weaning: a process of continuous performance improvement. *Crit Care* 2005; 9(2):138-140.
35. Tonnelier JM, Prat G, Le GG et al. Impact of a nurses' protocol-directed weaning procedure on outcomes in patients undergoing mechanical ventilation for longer than 48 hours: a prospective cohort study with a matched historical control group. *Crit Care* 2005; 9(2):R83-R89.
36. Ely EW, Bennett PA, Bowton DL, Murphy SM, Florance AM, Haponik EF. Large scale implementation of a respiratory therapist-driven protocol for ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2):439-446.
37. Vitacca M, Clini E, Porta R, Ambrosino N. Preliminary results on nursing workload in a dedicated weaning center. *Intensive Care Med* 2000; 26(6):796-799.
38. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST et al. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(20):2561-2568.
39. Iregui M, Ward S, Clinikscale D, Clayton D, Kollef MH. Use of a handheld computer by respiratory care practitioners to improve the efficiency of

- weaning patients from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2002; 30(9):2038-2043.
40. Krishnan JA, Moore D, Robeson C, Rand CS, Fessler HE. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(6):673-678.
 41. Lellouche F, Mancebo J, Joliet P et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8):894-900.
 42. Rose L, Presneill JJ, Cade JF. Update in computer-driven weaning from mechanical ventilation. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35(2):213-221.
 43. ICH Harmonised Tripartite Guideline: guideline for good clinical practice. *J Postgrad Med* 2001; 47(2):121-130.
 44. Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 14. Juni 2007 (BGBl. I S.1066). 8-2-1994.
Ref Type: Bill/Resolution
 45. Habermann E, Lasch H, Gödicke P. Therapeutische Prüfung an Nicht-Einwilligungsfähigen im Eilfall - ethisch geboten und rechtlich zulässig? *Neue Juristische Wochenschrift* 2000; 46:3389-3395.
 46. Pahlke F., König IR., Ziegler A. Randomization In Treatment Arms (RITA): Ein Randomisierungs-Programm für klinische Studien. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 2004; 35:1-22.
 47. Muller HH, Schafer H. A general statistical principle for changing a design any time during the course of a trial. *Stat Med* 2004; 23(16):2497-2508.
 48. Lefering R, für die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe "Qualitätssicherung in der Intensivmedizin" der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI). Erste Ergebnisse des nationalen Registers zum externen Qualitätsvergleich der Intensivmedizin. *Intensivmed* 2002; 39(4):334-340.
 49. Luterman A, Horovitz JH, Carrico CJ, Canizaro PC, Heimbach D, Colocousis J. Withdrawal from positive end-expiratory pressure. *Surgery* 1978; 83(3):328-332.
 50. Le G, Jr., Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270(24):2957-2963.
 51. Eskandar N, Apostolakos MJ. Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2007; 23(2):263-74, x.
 52. Belii A, Pottecher J, Huntzinger J, Beydon L. Implementation of a weaning algorithm in postoperative cardiac ICU: simple enough to be implemented in a ventilator software. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26(4):305-306.

53. Simeone F, Biagioli B, Scolletta S et al. Optimization of mechanical ventilation support following cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2002; 43(5):633-641.
54. Cox CE, Carson SS, Govert JA, Chelluri L, Sanders GD. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35(8):1918-1927.
55. Onders R, McGee MF, Marks J et al. Diaphragm pacing with natural orifice transluminal endoscopic surgery: potential for difficult-to-wean intensive care unit patients. *Surg Endosc* 2007; 21(3):475-479.
56. Ely EW, Baker AM, Evans GW, Haponik EF. The prognostic significance of passing a daily screen of weaning parameters. *Intensive Care Med* 1999; 25(6):581-587.
57. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(2):489-493.
58. de Rooij SE, Govers A, Korevaar JC, bu-Hanna A, Levi M, de JE. Short-term and long-term mortality in very elderly patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006; 32(7):1039-1044.
59. Parno JR, Teres D, Lemeshow S, Brown RB, Avrunin JS. Two-year outcome of adult intensive care patients. *Med Care* 1984; 22(2):167-176.
60. Fischler L, Lelais F, Young J, Buchmann B, Pargger H, Kaufmann M. Assessment of three different mortality prediction models in four well-defined critical care patient groups at two points in time: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24(8):676-683.
61. Engel JM, Junger A, Bottger S et al. Outcome prediction in a surgical ICU using automatically calculated SAPS II scores. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31(5):548-554.
62. Inui D, Oto J, Nishimura M. Effect of heat and moisture exchanger (HME) positioning on inspiratory gas humidification. *BMC Pulm Med* 2006; 6:19.
63. Ricard JD, Boyer A, Dreyfuss D. The effect of humidification on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care Clin N Am* 2006; 12(2):263-273.
64. Branson RD. Humidification of respired gases during mechanical ventilation: mechanical considerations. *Respir Care Clin N Am* 2006; 12(2):253-261.
65. Rathgeber J. Devices used to humidify respired gases. *Respir Care Clin N Am* 2006; 12(2):165-182.
66. Jaber S, Pigeot J, Fodil R et al. Long-term effects of different humidification systems on endotracheal tube patency: evaluation by the acoustic reflection method. *Anesthesiology* 2004; 100(4):782-788.

67. Girault C, Breton L, Richard JC et al. Mechanical effects of airway humidification devices in difficult to wean patients. *Crit Care Med* 2003; 31(5):1306-1311.
68. Davis K, Jr., Evans SL, Campbell RS et al. Prolonged use of heat and moisture exchangers does not affect device efficiency or frequency rate of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28(5):1412-1418.
69. Boots RJ, George N, Faoagali JL, Druery J, Dean K, Heller RF. Double-heater-wire circuits and heat-and-moisture exchangers and the risk of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2006; 34(3):687-693.
70. Lacherade JC, Auburtin M, Cerf C et al. Impact of humidification systems on ventilator-associated pneumonia: a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10):1276-1282.
71. Gale EA. The Hawthorne studies-a fable for our times? *QJM* 2004; 97(7):439-449.

7 ANHANG



Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Frau
Prof. Dr. med. Muhl
Klinik für Chirurgie

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500- 4639
Fax: (0451) 500- 3026
email: erdmann@zuv.uni-luebeck.de

im Hause

Datum: 08.06.2005

nachrichtlich:
Herrn Prof. Bruch
Direktor der Klinik für Chirurgie

Aktenzeichen:
(immer angeben !) 05-079

Sitzung der Ethik-Kommission am 31. Mai 2005

Antragsteller: Frau Prof. Muhl / Herr Prof. Bruch

**Titel: Automatisierte Entwöhnung (=Weaning) im Vergleich mit konventioneller Entwöhnung
(=arztkontrollierte Entwöhnung) vom Beatmungsgerät bei jeweils gleichem Entwöhnungsalgorithmus
und unter druckunterstützter Beatmung (Pressure Support Ventilation)**

Sehr geehrte Frau Prof. Muhl,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
 Prof. Dr. F. Hohagen
(Psychiatrie)
 Prof. Dr. Dominiak
(Pharmakologie)

Frau H. Müller
(Pflege)
 Prof. Wessel
(Kinderchirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK)
 Herr Dr. Fieber
(Richter am Landgericht Lübeck)
 Prof. Schwinger
(Humangenetik)

Herr Prof. Dr. H. L. Fehr
(Medizinische Klinik I)
 Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
 Herr Dr. Schultz
(Pädiatrie)
 Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

Tabelle 7: Ärztliche Arbeitsbelastung - FiO2-Einstellungen pro Stunde bei allen Patienten (n = 60)

Variable	Automatisierte Entwöhnung (n = 30)	Konventionelle Entwöhnung (n = 30)	Zweiseitiger p-Wert (Konfidenzintervall)
Median	0,000	0,035	
Unteres Quartil (x _{0,25})	0,00	0,00	0,1234
Oberes Quartil (x _{0,75})	0,03	0,08	
Minimum	0,00	0,00	(0,00 bis +0,05 Tage)
Maximum	0,28	0,33	

Tabelle 8: Ärztliche Arbeitsbelastung - PEEP-Einstellungen pro Stunde bei allen Patienten (n = 60)

Variable	Automatisierte Entwöhnung (n = 30)	Konventionelle Entwöhnung (n = 30)	Zweiseitiger p-Wert (Konfidenzintervall)
Median	0,060	0,050	
Unteres Quartil (x _{0,25})	0,02	0,02	0,3644
Oberes Quartil (x _{0,75})	0,21	0,08	
Minimum	0,00	0,00	(-0,07 bis +0,02 Tage)
Maximum	0,80	1,00	

Tabelle 9: Ärztliche Arbeitsbelastung - ASB-Einstellungen pro Stunde bei allen Patienten (n = 60)

Variable	Automatisierte Entwöhnung (n = 30)	Konventionelle Entwöhnung (n = 30)	Zweiseitiger p-Wert (Konfidenzintervall)
Median	0,000	0,135	
Unteres Quartil (x _{0,25})	0,00	0,10	< 0,0001
Oberes Quartil (x _{0,75})	0,00	0,27	
Minimum	0,00	0,00	(+0,11 bis +0,18 Tage)
Maximum	0,00	2,40	

Tabelle 10: Ärztliche Arbeitsbelastung - FiO₂-Einstellungen pro Stunde bei den Extubierten (n = 52)

Variable	Automatisierte Entwöhnung (n = 26)	Konventionelle Entwöhnung (n = 26)	Zweiseitiger p-Wert (Konfidenzintervall)
Median	0,000	0,030	
Unteres Quartil (x _{0,25})	0.00	0.00	0.1528
Oberes Quartil (x _{0,75})	0.03	0.07	
Minimum	0,00	0,00	(0,00 bis +0.04 Tage)
Maximum	0.27	0.33	

Tabelle 11: Ärztliche Arbeitsbelastung - PEEP-Einstellungen pro Stunde bei den Extubierten (n = 52)

Variable	Automatisierte Entwöhnung (n = 26)	Konventionelle Entwöhnung (n = 26)	Zweiseitiger p-Wert (Konfidenzintervall)
Median	0,070	0,050	
Unteres Quartil (x _{0,25})	0,02	0,02	
Oberes Quartil (x _{0,75})	0,21	0,08	
Minimum	0,00	0,00	(-0,08 bis +0,02 Tage)
Maximum	0,80	1,00	

Tabelle 12: Ärztliche Arbeitsbelastung - ASB-Einstellungen pro Stunde bei den Extubierten (n = 52)

Variable	Automatisierte Entwöhnung (n = 26)	Konventionelle Entwöhnung (n = 26)	Zweiseitiger p-Wert (Konfidenzintervall)
Median	0,000	0,145	
Unteres Quartil (x _{0,25})	0.00	0,11	< 0,0001
Oberes Quartil (x _{0,75})	0,00	0,27	
Minimum	0,00	0,00	(+0,12 bis +0,24 Tage)
Maximum	0,00	2,40	

Tabelle 13: Pflegerische Arbeitsbelastung - Häufigkeit des Alarms „CO₂-Küvette säubern“ pro Stunde bei allen Patienten (n = 60)

Variable	Automatisierte Entwöhnung (n = 30)	Konventionelle Entwöhnung (n = 30)	Zweiseitiger p-Wert (Konfidenzintervall)
Median	0,640	0,655	
Unteres Quartil (x _{0,25})	0,30	0,34	0,8308
Oberes Quartil (x _{0,75})	0,98	0,92	
Minimum	0,00	0,00	(-0,2 bis +0,26 Tage)
Maximum	2,72	1,67	

Tabelle 14: Pflegerische Arbeitsbelastung - Häufigkeit des Alarms „CO₂-Küvette säubern“ pro Stunde bei den Extubierten (n = 52)

Variable	Automatisierte Entwöhnung (n = 26)	Konventionelle Entwöhnung (n = 26)	Zweiseitiger p-Wert (Konfidenzintervall)
Median	0,640	0,680	
Unteres Quartil (x _{0,25})	0,30	0,50	0,5977
Oberes Quartil (x _{0,75})	0,98	0,93	
Minimum	0,00	0,00	(-0,17 bis +0,31 Tage)
Maximum	2,72	1,67	

8 DANKSAGUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Elke Muhl für die freundliche Überlassung des Themas, die allzeit engagierte Betreuung, sowie die gute Zusammenarbeit.

Dem ärztlichen Team der chirurgischen Intensivstation 37a, und hier besonders Frau Dr. med. Marion Hansen, Frau Dr. med. Christiane Zimmermann und Herrn Dr. med. Jan-Christoph Lewejohann danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Studie und die dafür in Kauf genommene zusätzliche Arbeitsbelastung. In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch beim gesamten pflegerischen Team der Station 37a bedanken.

Frau Anja Skala und Frau Kristin Blankenberg vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik danke ich für die zügige Berechnung aller Daten.

Frau Dr. rer. nat. Gerlinde Dahmen gebührt besonderer Dank für ein stets offenes Ohr bei allen statistischen Fragen und die hilfreichen Verbesserungsvorschläge. Herr Professor Dr. rer. nat. Andreas Ziegler verhalf der vorliegenden Arbeit schließlich zu letztem Schliff, auch hierfür meinen herzlichen Dank.

Nicht zuletzt möchte ich mich aber vor allem bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mich immer voll unterstützt und damit nicht nur die vorliegende Doktorarbeit ermöglicht haben.