

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Der Effekt eines pflegegesteuerten
Analgesiedierungsprotokolls bei Kindern nach
operativer Korrektur der Fallot'schen Tetralogie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Hayer, Tobias Raphael**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Hofbeck

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Köppen

Tag der Disputation: 16.06.2023

INHALTSVERZEICHNIS

I	TABELLENVERZEICHNIS	III
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
III	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Protokollgesteuerte Analgosedierung bei pädiatrischen Patienten	3
1.2	Fallot´sche-Tetralogie	4
1.2.1	Definition.....	4
1.2.2	Pathophysiologie.....	5
1.2.3	Chirurgische Therapie.....	5
1.3	Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung.....	6
2	MATERIAL UND METHODEN.....	7
2.1	Studiendesign	7
2.2	Patientenkollektiv	7
2.3	Gruppenzuteilung.....	7
2.3.1	Post-Implementationsgruppe: Pädiatrisches Analgosedierungsprotokoll (pASP)	8
2.3.2	Pre-Implementationsgruppe.....	11
2.3.3	Medikamentöse Standardtherapie	11
2.4	Datenerhebung zur statistischen Auswertung.....	11
2.4.1	Patientendaten.....	11
2.4.2	Analgosedierung.....	12
2.4.3	Dauer des Intensivaufenthaltes und Beatmungsdauer	12
2.4.4	Vasoactive-Inotropic-Score (VIS).....	12
2.4.5	COMFORT-B Skala	13
2.4.6	Nurse Interpretation Sedation Score (NISS)	15
2.4.7	Sophia Observation Withdrawal Scale (SOS).....	15
2.4.8	Postoperative Komplikationen	16
2.5	Statistische Methoden.....	17
2.5.1	Deskriptive und schließende Statistik	17
2.5.2	Graphische Darstellung: Box-Plot.....	18
3	ERGEBNISSE.....	19
3.1	Patienten.....	19
3.2	Demographische Daten	19
3.3	Beatmungsdauer.....	20

3.4	Dauer des Intensivaufenthaltes.....	22
3.5	Auswertung der Assessmentskalen in der Post- Implementationsgruppe	23
3.5.1	COMFORT-B und NISS	23
3.5.2	Sophia Observation Withdrawal Scale (SOS)	24
3.6	Vasoactive-Inotropic-Score (VIS).....	24
3.7	Komplikationen	25
3.8	Morphintherapie	27
3.8.1	Kumulative Morphindosis	27
3.8.2	Maximale Morphindosis	28
3.9	Midazolamtherapie.....	30
3.9.1	Kumulative Midazolamdosis	30
3.9.2	Maximale Midazolamdosis	31
3.10	Clonidinterapie	33
3.10.1	Kumulative Clonidindosis	33
3.10.2	Maximale Clonidindosis	34
3.10.3	Zeitintervalle der Clonidinerstgabe.....	36
4	DISKUSSION	37
4.1	Diskussion der Methoden.....	37
4.1.1	Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung.....	37
4.1.2	pASP.....	38
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	39
4.2.1	Beatmungsdauer und Dauer des Intensivaufenthaltes	39
4.2.2	Medikamentöse Therapie	46
4.2.3	Komplikationen	53
4.2.4	Entzugssymptomatik.....	55
5	ZUSAMMENFASSUNG	58
IV	LITERATURVERZEICHNIS	VII
V	ERKLÄRUNG EIGENANTEIL.....	XII
VI	VERÖFFENTLICHUNG.....	XIII
VII	DANKSAGUNG	XIV

I Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Gruppenverteilung	S. 19
Tab. 2	Geschlechterverteilung	S. 20
Tab. 3	Alter und Gewicht	S. 20
Tab. 4	Mechanische Beatmungszeit	S. 21
Tab. 5	Dauer des Intensivaufenthaltes	S. 22
Tab. 6	COMFORT-B Skala und NISS	S. 24
Tab. 7	Sophia Observation Withdrawal Scale (SOS)	S. 24
Tab. 8	Maximaler Vasoactive-Inotropic-Score	S. 25
Tab. 9	Prozentuale Verteilung der Komplikationen	S. 26
Tab. 10	Kumulative Morphindosis	S. 27
Tab. 11	Maximale Morphindosis	S. 29
Tab. 12	Kumulative Midazolamdosis	S. 30
Tab. 13	Maximale Midazolamdosis	S. 32
Tab. 14	Kumulative Clonidindosis	S. 33
Tab. 15	Maximale Clonidindosis	S. 35
Tab. 16	Zeitintervalle der Clonidintherapie	S. 36

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	pädiatrisches Analgosedierungsprotokoll (pASP)	S. 10
Abb. 2	COMFORT-B Skala	S. 14
Abb. 3	Sophia Observation Withdrawal Scale (SOS)	S. 16
Abb. 4	Boxplot für die mechanische Beatmungszeit	S. 21
Abb. 5	Boxplot für Dauer des Intensiv Aufenthaltes	S. 23
Abb. 6	Boxplot für die maximale Vasoactive-Inotropic-Score	S. 25
Abb. 7	Boxplot für die kumulative Morphindosis	S. 28
Abb. 8	Boxplot für die maximale Morphindosis	S. 29
Abb. 9	Boxplot für die kumulative Midazolamdosis	S. 31
Abb. 10	Boxplot für die maximale Midazolamdosis	S. 32
Abb. 11	Boxplot für die kumulative Clonidindosis	S. 34
Abb. 12	Boxplot für die maximale Clonidindosis	S. 35

III Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
bzgl.	bezüglich
ges.	gesamt
ggf.	gegebenenfalls
HRST	Herzrhythmusstörung
i.v.	intravenös
IQR	Interquartilsabstand
JET	Junktionale ektope Tachykardie
n	Anzahl
NISS	Nurse Interpretation Sedation Score
o.g.	oben genannt
p	Signifikanzwert
pASP	pädiatrisches Analgosedierungsprotokoll
Postimpl.	Postimplimentation
Preimpl.	Preimplimentation
RVOT	Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
SOS	Sophia Observation Withdrawal Scale
Tab.	Tabelle
THG	Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
TOF	Fallot'sche Tetralogie
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
vgl.	vergleiche
VIS	Vasoactive-Inotropic-Score

vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WAT-1	Withdrawal Assessment Tool Version 1

Einheiten und Einheitenpräfixe

%	Prozent
µg	Mikrogramm
d	Tage
h	Stunden
kg	Kilogramm
mg	Milligramm

1. Einleitung

Auf pädiatrischen Intensivstationen stellt die adäquate Sedierung und Analgesie künstlich beatmeter Kinder eine große Herausforderung dar [1]. Patienten, die eine intensivmedizinische Therapie benötigen, sollten möglichst wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an der Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können. Das fordert die im Jahr 2015 erschienene Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin [2]. Postoperativ sind künstlich beatmete Kinder auf eine ausreichende Analgesie und Sedierung angewiesen. Bei unzureichender Analgosedierung besteht die Gefahr einer insuffizienten Beatmung, die das Risiko einer akzidentellen Extubation durch unkooperatives und unruhiges Verhalten des Patienten und eine Traumatisierung der Kinder birgt [3, 4].

Eine Übersedierung tritt hingegen häufiger als eine Untersedierung auf [5]. Die Übersedierung kann die Beatmungsdauer verlängern, zu einem längeren Aufenthalt auf der pädiatrischen Intensivstation führen und das Risiko einer beatmungsassoziierten Pneumonie erhöhen [3, 5-7]. Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der Dauer der mechanischen Beatmung und der Länge des Intensivaufenthaltes [8]. Bei einem verlängertem Intensivaufenthalt von Kindern nach kardiochirurgischen Interventionen ist mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und Morbidität zu rechnen [9]. Des Weiteren können nach längerer Applikation von Medikamenten zur Sedierung und Analgesie eine Toleranz, Abhängigkeit und Entzugssymptome auftreten [1, 5, 10].

Neuere Leitlinien kommen zu dem Konsens, Sedierungstiefe und Schmerzen mittels validierter Scores zu bewerten und die Analgosedierung anhand von Algorithmen zu titrieren [11-14]. Mit zunehmender Evidenz konnte in Studien für adulte Patienten gezeigt werden, dass die Anwendung von Analgosedierungsprotokollen zu einer signifikanten Verkürzung der künstlichen Beatmungszeit und des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes führt, die

Anzahl von beatmungsassoziierten Pneumonien rückläufig war und die kumulativen Dosierungen für Midazolam niedriger ausfielen [15-17].

Dennoch wird auf vielen pädiatrischen Intensivstationen die Analgosedierung ohne den Einsatz von Scores zur Objektivierung der Sedierungstiefe eingesetzt. Zur Sedierung ist Midazolam bisher noch das am häufigsten benutzte Medikament. Allerdings sind Benzodiazepine mit Komplikationen assoziiert, da sie neurotoxisches Potential zeigen [18, 19]. Die Anwendung wird mit einer erhöhten Delirinzidenz in Verbindung gebracht, was wiederum mit einer erhöhten Mortalität, einer Verlängerung der Beatmungszeit und des Intensivaufenthaltes einhergeht [20, 21]. Midazolam ist ein weitverbreitetes Medikament, das zur künstlichen Beatmung bei pädiatrischen Patienten verwendet wird. Es gibt jedoch nur wenige Studien zur standardisierten Vorgehensweise bei der Sedierung von schwerkranken Kindern [5, 22].

1.1 Protokollgesteuerte Analgosedierung bei pädiatrischen Patienten

Jin et al. erforschten in ihrer Studie aus dem Jahr 2007, den Effekt der systematischen Anwendung eines Sedierungsprotokolls zusammen mit der COMFORT-Skala bei schwer kranken Kindern, die künstlich beatmet wurden [23]. Sie fanden heraus, dass die Anwendung in Kombination von Assessmenttools und Sedierungsprotokollen bessere Ergebnisse erbrachte als nur die subjektive Vorgehensweise des Arztes, der nach persönlichem Ermessen die Analgosedierung titrierte und die Sedierungstiefe einschätzte. Die Dauer der künstlichen Beatmung und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verkürzt und die Gesamtdosis an Sedativa und die Häufigkeit von Entzugssymptomen wurde verringert. Konkludierend konnte diese Studie zeigen, dass Sedierungsprotokolle in Kombination mit der COMFORT-Skala sicher zu implementieren sind und die Ergebnisse bei schwer kranken Kindern verbessern [23].

Deeter et al. untersuchten im Jahr 2011 die Implementierung eines pädiatrischen Sedierungsprotokolls mit multidisziplinärem Teamansatz, anhand dessen die Intensivpflegekräfte die Dauerinfusionen für Opiate und Benzodiazepine titrierten und applizierten [24]. Erfolgreich konnten sie aufzeigen, dass durch die Implementierung des Sedierungsprotokolls die Zeitdauer von Opiat- und Benzodiazepin-Dauerinfusionen signifikant von jeweils 6 und 7 auf 5 Tage reduziert werden konnte. Ihre Forschungsdaten gaben Hinweise darauf, dass ein pädiatrisches Sedierungsprotokoll wahrscheinlich auch die Dauer der künstlichen Beatmung und des Intensivaufenthaltes verkürzt [24].

Brook et al. konstatierten, dass mit einem multidisziplinärem Sedierungsprotokoll die sichere Verabreichung und Titration der intravenösen Sedierung bei schwerkranken Patienten durch die Intensivpflegekräfte gegeben ist [15]. Weitere Studienergebnisse zeigen, dass die Involvierung der Intensivpflegekräfte in den Therapieprozess die Zusammenarbeit im Team zwischen ärztlichem und pflegerischem Personal verbessert, zu besseren

Ergebnissen für den Patienten führt und daraus eine erhöhte Arbeitszufriedenheit des Personals resultiert [25-27].

Neunhoeffer et al. untersuchten im Jahr 2015 den Effekt eines pflegegesteuerten pädiatrischen Analgesie- und Sedierungsprotokolls (pASP) bei künstlich beatmeten, nichtchirurgischen pädiatrischen Patienten [28]. Sie zeigten, dass durch Implementierung des pASP eine Reduktion der Gesamtdosis für Benzodiazepine erreicht werden konnte, das Auftreten von Entzugserscheinungen rückläufig war, während die Dauer des Intensivaufenthaltes und die Dauer der Beatmungszeit keinen signifikanten Unterschied aufwiesen [28]. Nachdem in dieser o.g. Studie postoperative Patienten exkludiert wurden, erforschten Neunhoeffer et al. 2017 in einer weiteren Studie den Effekt des pASP bei einer Gruppe von künstlich beatmeten pädiatrischen postoperativen Patienten, die aufgrund der chirurgischen Prozedur postoperative Schmerzen hatten und die schmerztherapeutisch entsprechend mit Analgosedierung behandelt werden mussten [29]. Die Gesamtdosis und die Tagesdosis von Benzodiazepinen waren in der Post-Implementierungsphase signifikant reduziert, während kein Unterschied, weder in der Gesamtdosis von Opioiden noch in der Tagesdosis von Opioiden nachgewiesen werden konnte. Auch die Dauer des Intensivaufenthaltes und der Beatmungszeit zeigten keine signifikante Abweichung. Ein Entzug trat in der Post-Implementationsgruppe signifikant seltener auf. Bei Patienten mit Entzug, im Vergleich zu Patienten ohne Entzug, zeigten die Ergebnisse, dass signifikant höhere Gesamtdosen an Benzodiazepinen appliziert wurden, während kein signifikanter Unterschied für die Gesamtdosis der Opioiden ausgemacht werden konnte [29].

1.2 Fallot'sche Tetralogie

1.2.1 Definition

Eine der häufigsten angeborenen Organfehlbildungen des Menschen sind die kongenitalen Herzfehler. In Deutschland sind etwa 1,1 % [30] aller lebendgeborenen Säuglinge betroffen. Von allen kongenitalen Herzfehlern,

stellt die Fallot'sche Tetralogie (TOF) mit einem Anteil von etwa 2,5 % [30], den häufigsten zyanotischen Herzfehler dar und umfasst die folgenden vier Anomalien:

1. großer Ventrikelseptumdefekt (Malalignment-VSD)
2. Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) (infundibuläre Pulmonalstenose - oft in Kombination mit valvulärer Pulmonalstenose)
3. Rechtsherzhypertrophie (Folge der Obstruktion des RVOT)
4. überreitende Aorta direkt über dem VSD lokalisiert

1.2.2 Pathophysiologie

Die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes setzt sich aus einer valvulären und einer unterschiedlich schnell progredienten subvalvulären Stenosekomponente zusammen. Je ausgeprägter die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes ist, umso stärker bilden sich die Rechtsherzhypertrophie und der Rechts-Links-Shunt über den Ventrikelseptumdefekt und die daraus resultierende zunehmende zentrale Zyanose in den ersten Lebenswochen aus.

1.2.3 Chirurgische Therapie

Die empfohlene Behandlungsstrategie für die TOF stellt die operative Korrektur im ersten Lebensjahr, bevorzugt zwischen dem 3.- und 6. Lebensmonat dar, bei Auftreten eines hypoxämischen Anfalls zeitnah [31, 32]. Die Korrekturoperation besteht aus der Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) und dem VSD-Patchverschluss [33]. Sie erfordert den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sowie den kardioplegischen Herzstillstand. Entscheidend für das technische Vorgehen sind die Größe des Pulmonalklappenringes, die Morphologie der Pulmonalklappe und die Koronaranatomie. Auf valvulärer Ebene führt man ggf. eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe und/oder eine transanuläre Patcherweiterung durch. Zur Erweiterung des RVOT wird die

infundibuläre Stenose entweder durch eine Ventrikulotomie mit Patcherweiterung oder durch eine transatriale Myektomie beseitigt. Der VSD wird mit einem Patch verschlossen.

Aufgrund erfolgreicher Weiterentwicklung der Akut- und Intensivtherapie sowie der chirurgischen Vorgehensweise zur primären Korrektur der TOF [34] hat sich die Frühsterblichkeitsrate in den letzten Jahren deutlich verringert [35].

1.3 Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung

Nach erfolgter chirurgischer Korrektur-Operation wird der Patient künstlich beatmet auf einer pädiatrischen Intensivstation weiterbetreut. Hierfür benötigt er eine adäquate Analgosedierung. Shi et al. konstatierten im Jahr 2008, dass bei verlängertem Intensivaufenthalt von Kindern nach kardiochirurgischen Interventionen mit erhöhter postoperativer Mortalität und Morbidität zu rechnen ist [9]. Entsprechend ist das Engagement, den Intensivaufenthalt des Patienten medizinisch evidenzbasiert mit dem besten Ergebnis für den Patienten zu gestalten.

Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, ob die Implementierung des pASP, welches von Neunhoeffler et al. 2015 erstmalig validiert wurde [28], die Dauer der künstlichen Beatmung, die Länge des Intensivaufenthalts, die Gesamt- und Maximaldosen von Benzodiazepinen und Opioiden und das Auftreten von Entzugssymptomen im Vergleich zur konventionellen nichtpflegegesteuerten Analgosedierung signifikant beeinflusst. Die Untersuchung erfolgte an einem Kollektiv von Patienten mit Fallot'scher Tetralogie, einem Herzfehler, der in standardisierter Technik im ersten Lebensjahr korrigiert wird.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurde anhand einer Auswertung von elektronischen Patientenakten am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung Kinderkardiologie, Pulmologie und pädiatrische Intensivmedizin durchgeführt. Die Zustimmung durch die Ethikkommission am Universitätsklinikum Tübingen ist erfolgt (578/2012R). Bei dieser retrospektiven Studie war eine Zustimmung der Eltern zur Studienteilnahme nicht erforderlich.

2.2 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden 65 Säuglinge (Kinder < 1 Jahr) rekrutiert, bei denen im Zeitraum von 2005 – 2017 die operative Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie durchgeführt worden war. Für diesen Eingriff wurde die Narkoseeinleitung mit Midazolam, einem Opioid und einem Muskelrelaxans initiiert. Zur Narkoseerhaltung wurde Sevofluran verabreicht. Der chirurgische Zugang zum Herzen wurde mittels einer medianen Sternotomie erlangt. Der kardiopulmonale Bypass wurde durch eine aortale und bikavale Kanülierung hergestellt. Entsprechend der spezifischen Anatomie des RVOT wurde die Operationstechnik für den jeweiligen Patienten angepasst. Postoperativ wurden die Patienten auf der pädiatrischen Intensivstation betreut. Die Patienten waren intubiert, künstlich beatmet und erhielten eine Analgosedierung mit Morphin, Midazolam und Clonidin. Zu den Ausschlusskriterien dieser Studie gehörte ein Lebensalter über einem Jahr, sowie Patienten mit letalem Ausgang. Patienten, die im Zeitraum der Protokolleinführung eine TOF-Korrektur erhielten, wurden zur Vermeidung eines Bias ausgeschlossen.

2.3 Gruppeneinteilung

Die Studiengruppe umfasste 32 Patienten, die nach Einführung des pädiatrischen Analgosedierungsprotokolls (pASP) im Zeitraum von Januar 2012 bis Juni 2017 behandelt worden waren. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 33 Patienten zusammen, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2010 vor

Implementierung des pASP operiert wurden. Wie bereits im vorherigen Absatz aufgeführt, wurden Patienten die während der Übergangsphase der Protokolleinführung im Zeitraum von November 2010 bis Dezember 2011 operiert wurden, bewusst nicht eingeschlossen.

2.3.1 Post-Implementationsgruppe: pädiatrisches Analgosedierungsprotokoll (pASP)

Das pASP wurde im Jahr 2011 von den pädiatrischen Intensivmedizinern und Intensivpflegekräften am Universitätsklinikum Tübingen entwickelt und im Jahr 2015 erstmals auch in einer Studie von Neunhoeffer et al. getestet und validiert [28]. In den Entwicklungsprozess wurden bisherige Veröffentlichungen und verfügbare Protokolle von anderen pädiatrischen Intensivstationen inkludiert. Die Implementierung des pASP hatte einerseits die Verlagerung der Schwerpunktsetzung von der Sedierung zur analgetischen Sedierung und andererseits die Anwendbarkeit bei schwer kranken Kindern, sowie die Kompatibilität für die gesamte pädiatrische Altersgruppe zum Ziel. Das pASP zeigt für Patienten, mit einer zu erwartenden künstlichen Beatmungszeit von mehr als 24 Stunden (bei folgenden Szenarien) spezifische medikamentöse Behandlungspfade auf:

- Überanalgosedierung
- Unteranalgosedierung
- Ausschleichen von Sedierung und Analgesie

Die Analgesie und die Sedierung wurden durch das Pflegepersonal anhand der COMFORT-B-Skala (vgl. **Kapitel 2.4.5**) und der NISS (vgl. **Kapitel 2.4.6**) beurteilt. Der NISS ermöglicht ein weiteres Assessment unabhängig von der COMFORT-B-Skala. Die Bewertung wurde im Intervall von 8 Stunden durchgeführt oder, wenn die Sedierungs- und Analgesiedosierung von der zuständigen Pflegekraft bedarfsgerecht geändert wurde. Den Algorithmen des pASP folgend (vgl. **Abb. 1**), versuchten die Pflegekräfte, einen optimalen Bereich für die Analgesie und Sedierung zu erreichen, der auf der COMFORT-B-Skala im Punktebereich von 12 bis 18 und auf der NISS-Skala als 2 definiert

wurde. Befand sich der Patient im Zielbereich war keine Dosisänderung indiziert. Zeigte der Patient nach COMFORT-B einen Wert < 12 Punkten oder zwischen 12 bis 18 Punkten und einen NISS von 3 auf, galt er als übersediert und Morphin wurde um $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und Midazolam um $0.05 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ reduziert. Bei einer insuffizienten Analgosedierung nach COMFORT-B > 18 Punkten oder zwischen 12 bis 18 Punkten und einen NISS von 1 wurde Morphin entsprechend um $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und Midazolam um $0.05 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ erhöht, zusätzlich wurde als Akutintervention ein Einzelbolus Morphin appliziert. Somit titrierte das Pflegepersonal selbstständig nach den Vorgaben des Protokolls die Medikation für die Analgosedierung. Um die Patientensicherheit zu gewährleisten, konnten Ärzte vom Protokoll abweichen.

Die Entwöhnung von Analgesie und Sedierung erfolgte ebenfalls protokollgeführt und wurde durch die validierte SOS-Skala (vgl. **Kapitel 2.4.7**) bewertet. Die Evaluierung mit der SOS-Skala war gemäß des Protokolls dann indiziert, wenn Morphin und Midazolam länger als 3 Tage verabreicht wurden, die Extubation in absehbarer Zeit bevorstand, die Notwendigkeit zur künstlichen Beatmung nicht mehr gegeben, der benötigte Sauerstoffverbrauch rückläufig und zur Schmerzlinderung keine Analgesie mehr erforderlich war. Dauerte die Analgosedierung weniger als 5 Tage wurde alle 24 Stunden eine 50%ige Dosisreduktion von Morphin und Midazolam durchgeführt. Bei einer Behandlungsdauer von über 5 Tagen wurde alle 24 Stunden eine Reduktion von 10-20% vorgenommen. Die zuständige Pflegekraft evaluierte im Intervall von 8 Stunden die Entzugssymptomatik anhand der SOS-Skala. Ein Entzug wurde durch SOS von ≥ 4 definiert, woraufhin die Reduktion der Analgosedierung für 24 Stunden pausiert wurde.

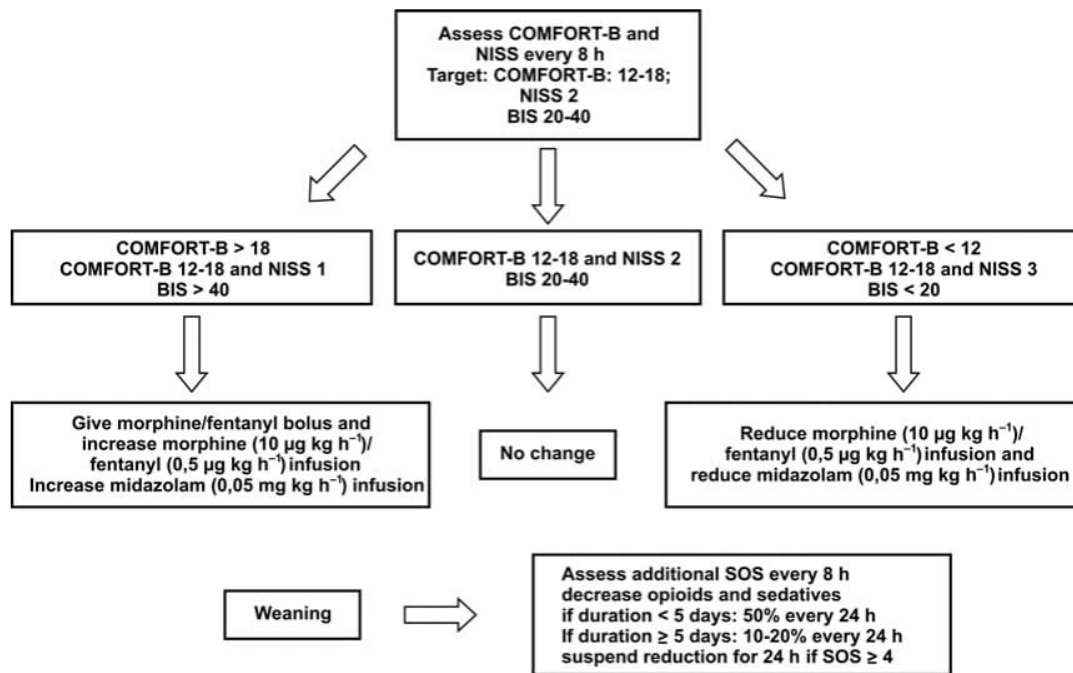


Abb. 1 | pädiatrisches Analgosedierungsprotokoll (pASP)
2015 Neunhoeffler et al. [28]

In einer vierwöchigen Einführungsphase im Jahr 2011 wurde das pASP den Intensivpflegekräften durch mehrere Fortbildungen vorgestellt. Beim täglichen Schichtwechsel wurde das pASP erläutert und die zuständige Pflegekraft damit vertraut gemacht. Erläuterungen zum pASP waren an jedem Intensivbett verfügbar. Während der Dienstzeit stand geschultes Pflegepersonal für die Klärung von Fragen bereit, unterstützte die Auswertungen und erläuterte die Algorithmen des pASP bei der konkreten Umsetzung am Patienten. Speziell geschult wurde das Pflegepersonal auch im Umgang mit der COMFORT-B-Skala, dem NISS und der SOS-Skala. Dies erfolgte durch zwei Theorieeinheiten, mehrere Übungseinheiten, sowie durch vier Assessments am Patienten in Supervision einer kundigen Pflegekraft.

2.3.2. Pre-Implementationsgruppe

Vor der Implementierung des pASP wurde die Analgosedierung auf Anordnung des behandelnden Arztes von der zuständigen Intensivpflegekraft durchgeführt. Zwar konnten die Pflegekräfte ihre Expertise und Einschätzungen bezüglich des Sedierungsbedarfs des Patienten dem behandelnden Arzt mitteilen, sie waren jedoch nicht dazu berechtigt, die applizierte Analgosedierung ohne ärztliche Anweisung zu ändern. Algorithmen zur Steuerung der Analgesie, Sedierung oder Delir-Behandlung kamen nicht zur Anwendung.

2.3.3 Medikamentöse Standardtherapie

Die Standardtherapie vor und nach der Implementierung des pASP wies keine Unterschiede auf. Für Patienten ≤ 2 Jahre war sie auf unserer pädiatrischen Intensivstation folgendermaßen definiert:

- i.v. Dauerinfusion von Opioiden [Morphin (5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; Anfangsdosis 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)]
- i.v. Dauerinfusion von Benzodiazepinen [Midazolam (0.05-0.42 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$; Anfangsdosis 0.05 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$)]
- i.v. Dauerinfusion von Clonidin [(0.2-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; Anfangsdosis 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)]
- Orale/rektale Gabe von Chloralhydrat (bis zu 4x25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$) und die orale Gabe von Melatonin (3-5 mg/d) wurden zusätzlich appliziert

2.4. Datenerhebung zur statistischen Auswertung

2.4.1 Patientendaten

Die retrospektive Datenerhebung anhand der elektronischen Patientenakte (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Koninklijke Philips N.V., Niederlande und CareVue, Medsphere Systems Corporation, Carlsbad, Kalifornien) wurde mithilfe von Excel-Tabellen erfasst. Es wurden zunächst allgemeine Daten zum Patienten erhoben. Hierzu zählten Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht und Alter zum OP-Zeitpunkt. Der Startpunkt für die Erhebung der medizinischen Daten war die postoperative Aufnahme auf der pädiatrischen Intensivstation.

Als Endpunkt wurde der fünfte postoperative Tag um 24 Uhr (bei Liegezeiten > 5 Tage auf der Intensivstation) oder der Zeitpunkt der Verlegung auf Normalstation bei Patienten mit kürzeren Liegezeiten (≤ 5 Tage) definiert.

2.4.2 Analgosedierung

Es wurde die kumulative Gesamtdosis für Morphin (in $\mu\text{g}/\text{kg}$), Midazolam (in mg/kg) und Clonidin (in $\mu\text{g}/\text{kg}$) erfasst, die der Patient in dem oben genannten Zeitrahmen erhielt. Hierfür wurde die jeweilige Dosierung des Perfusors für Morphin (in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), Midazolam (in $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) und Clonidin (in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) in der Dokumentationskurve abgelesen. Bei Änderungen der Laufrate zur niedrigeren oder höheren Dosierung wurde entsprechend die neue Perfusoreneinstellung berücksichtigt und dokumentiert. Somit ließ sich eine tagesdurchschnittliche Dosierung der Perfusoren für das jeweilige Medikament ermitteln und unter Berücksichtigung der zeitlichen Applikationsdauer eine kumulative Tagesgesamtdosis errechnen. Die im o.g. Zeitrahmen maximale Applikationsrate für die jeweils genannten Medikamente wurde ebenfalls dokumentiert.

2.4.3 Dauer des Intensivaufenthaltes und Beatmungsdauer

Es wurde bestimmt, wie viele Tage (d) der gesamte Intensivaufenthalt des einzelnen Patienten betrug, sowie die Zeit in Stunden (h) der Dauer der künstlichen Beatmung vom Zeitpunkt der Ankunft auf Intensiv bis zur erfolgreichen Extubation.

2.4.4 Vasoactive-Inotropic-Score (VIS)

Die Vasoactive-Inotropic-Score (VIS) wurde von Gaies et al. im Jahr 2010 als ein Prädiktor für Morbidität und Mortalität von Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenem Herzfehler und Operation mit kardiopulmonalem Bypass beschrieben [36]. Das maximale Level des VIS der ersten 48 Stunden nach Operation ermöglicht eine Abschätzung des frühen postoperativen Verlaufs in Bezug auf die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und der klinischen Prognose.

Der VIS wurde anhand der Dosierung der Perfusoren der einzelnen Katecholamine berechnet und für jeden Patientenaufenthaltstag bestimmt. Die Dosierungen ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) wurden mit den folgenden Faktoren für das jeweilige Katecholamin multipliziert und die Summe ergab den VIS:

$$\begin{aligned}\text{VIS} = & \text{Dopamin-Dosis } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + \text{Dobutamin-Dosis } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) \\ & + (\text{Milrinon-Dosis } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) \times 10) \\ & + (\text{Adrenalin-Dosis } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) \times 100) \\ & + (\text{Noradrenalin-Dosis } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) \times 100) \\ & + (\text{Vasopressin-Dosis}(\text{U}/\text{kg}/\text{min}) \times 10000)\end{aligned}$$

2.4.5 COMFORT-B Skala

Die COMFORT-B Skala ist eine Weiterentwicklung der COMFORT Skala, welche von Ambuel et al. (1992) eingeführt wurde [37] und basiert ausschließlich auf Beobachtungskriterien [38, 39]. Auf pädiatrischen Intensivstationen ist sie ein fest etabliertes Assessmentinstrument zur Überwachung und Therapiekontrolle der Analgesie und Sedierung bei Patienten [39, 40]. Sie beinhaltet sechs Verhaltenskriterien: Wachheitsgrad, Ruhe-/Erregungszustand, Reaktion auf Beatmung (nur bei beatmeten Patienten), Weinen (nur bei spontan atmenden Kindern), Bewegungscharakteristika, Muskeltonus und Gesichtsausdruck. Jedes Kriterium kann auf einer Skala von 1 bis 5 Punkten bewertet werden (vgl. **Abb. 2**). Die Skalenvarianz reicht von 6 – 30 Punkte. Es wird in drei Klassifizierungen eingeteilt: „Übersedierung“ zwischen 6 und 11 Punkten, „komfortable Sedierung“ im Zielbereich von 12-18 Punkten und die „insuffiziente Sedierung“ zwischen 19 und 30 Punkten.

Die COMFORT-B Skalenwerte für die Studiengruppe wurden aus dem digitalen Dokumentationsprogramm der pädiatrischen Intensivstation entnommen. Aus den täglich erhobenen COMFORT-B Werten wurde ein Tagesdurchschnittswert für den einzelnen Patienten ermittelt. Im Auswertungszeitraum der Kontrollgruppe war die COMFORT-B Skala noch nicht etabliert.

Comfort assessment
Behavior Skala

Datum/Zeit 1 Datum/Zeit 2
 Datum/Zeit 3 Datum/Zeit 4

PatientInnenetikett

Markieren

	1	2	3	4	
Wachheit	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	tief schlafend (Augen zu, keine Reaktion auf Umgebungsveränderungen)
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	leicht schlafend (Augen meistens geschlossen, gelegentliche Reaktion)
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	schläfrig (Augen sind oft geschlossen, wenig Reaktion auf Umwelt)
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	wach und aufmerksam (Reaktion auf Umwelt)
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	wach und hyper-aktiv (übertriebene Reaktionen auf Umweltimpulse)
Ruhe/Erregung	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ruhig (gelassen)
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	leicht unruhig (etwas ängstlich)
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ängstlich (aber beherrscht)
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr ängstlich (gerade noch beherrscht)
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	panisch (extreme Angst mit Kontrollverlust)
Atemantwort (bei Beatmung)	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	keine Spontanatmung
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Spontanatmung und künstliche Beatmung
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Unruhe oder Widerstand auf Beatmung
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	aktives Atmen gegen die Beatmung oder regelmäßiges Husten
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	bekämpfen der Beatmung
Weinen (bei Spontanatmung)	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ruhiges Atmen, kein Weinen
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	gelegentliches Schluchzen oder Stöhnen
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wimmern (monotoner Ton)
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Weinen
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schreien, Brüllen
Körperbewegung	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	keine Bewegung
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	gelegentliche (≤3) leichte Bewegungen
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	häufige (>3) leichte Bewegungen
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	starke Bewegungen beschränkt auf die Extremitäten
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	starke Bewegungen einschl. Kopf und Rumpf
Muskeltonus	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Muskulatur entspannt, kein Muskeltonus
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	reduzierter Muskeltonus; weniger Widerstand als normal
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	normaler Muskeltonus
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	erhöhter Muskeltonus und Flexion der Finger und Zehen
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	extreme Muskelsteifheit und Flexion der Finger und Zehen
Gesichtsspannung	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gesichtsmuskulatur entspannt
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	normaler Tonus der Gesichtsmuskulatur
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	merkliche Spannung in einigen Gesichtsmuskeln (nicht anhaltend)
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	merkliche Spannung über das gaze Gesicht (anhaltend)
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	vor Schmerzen verzerrter und verbissener Gesichtsausdruck
Gesamtergebnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
NRS Schmerzen*	Wie sehr glauben Sie, dass der/die PatientIn aktuell unter Schmerzen leidet? (0 = kein Schmerzen bis 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen)
NISS*	1. unzureichende Sedierung, 2. ausreichende Sedierung, 3. Übersedierung
Details Sedativa/ Schmerzmittel	<hr/>				
Grund für Beurteilung	<hr/>				

(Vor oder nach der Medikation oder Standard Beurteilung) *Abkürzungen: NRS = Numerische Ratingskala NISS = Nurse Interpretation Sedierung Score

© Copyright Deutschversion: Monique van Dijk, Erwin Ista

Abb. 2 | COMFORT-B Skala
 deutsche Version: Monique van Dijk, Erwin Ista [38-40]

2.4.6 Nurse Interpretation Sedation Score (NISS)

Die Studie von Ista et al. aus dem Jahre 2005 konstatiert, dass die COMFORT-B-Skala in Verbindung mit der Nurse Interpretation Sedation Score den Einsatz von Sedierungsalgorithmen auf der pädiatrischen Intensivstation ermöglicht [40]. Der NISS stellt die Expertenmeinung der Pflege zur Sedierungstiefe dar und enthält drei Einstufungskriterien:

- NISS 1: insuffiziente Analgosedierung
- NISS 2: adäquate Analgosedierung
- NISS 3: Übersedierung

Aus den täglich erhobenen NISS-Werten wurde ein Tagesdurchschnittswert für den einzelnen Patienten ermittelt. Im Auswertungszeitraum der Kontrollgruppe war der NISS noch nicht etabliert.

2.4.7 Sophia Observation Withdrawal Scale (SOS)

Die Entwöhnung von Sedierung und Analgesie wurde anhand des Ausschleichtschemas und der validierten SOS Skala durchgeführt, welche im Jahr 2009 von Ista et al. eingeführt wurde [41-43]. Das Scoring setzt sich aus 15 Variablen zusammen: Tachykardie, Tachypnoe, Fieber ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), Schwitzen, Agitation, Angst, Tremor, motorische Unruhe, erhöhter Muskeltonus, unaufhörliches Weinen, Grimassieren, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Erbrechen und Diarrhoe (vgl. **Abb. 3**). Krankheitsbedingte Symptome wurden nicht gewertet. Ein Entzug wurde durch SOS von ≥ 4 definiert. Aus den täglich erhobenen SOS-Werten wurde ein Tagesdurchschnittswert für den einzelnen Patienten ermittelt. Im Auswertungszeitraum der Kontrollgruppe war der SOS noch nicht etabliert.

1. Tachykardie (> 15% über Norm)	<input type="checkbox"/>
2. Tachypnoe (> 15% über Norm)	<input type="checkbox"/>
3. Fieber (> 38,5°)	<input type="checkbox"/>
4. Schwitzen	<input type="checkbox"/>
5. Agitation	<input type="checkbox"/>
6. Angst	<input type="checkbox"/>
7. Tremor 1 aus 2 - spontan - auf Stimulus	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8. Motorische Unruhe 1 aus 4 Schwache Muskelreflexe: - spontan - auf Stimulus Unkontrollierte Bewegungen: - spontan - auf Stimulus	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9. Erhöhter Muskeltonus	<input type="checkbox"/>
10. Unaufhörliches Weinen	<input type="checkbox"/>
11. Grimassieren	<input type="checkbox"/>
12. Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/>
13. Halluzinationen	<input type="checkbox"/>
14. Erbrechen	<input type="checkbox"/>
15. Diarrhoe	<input type="checkbox"/>
Summe:	

Abb. 3 | Sophia Observation Withdrawal Scale (SOS)
in Anlehnung an Ista et al. (2009) [41]

2.4.8 Postoperative Komplikationen

Anhand der Krankenakten wurden die postoperativen Komplikationen der Patienten während des gesamten Intensiv Aufenthaltes erhoben, um die Ursachen prolongierter oder komplizierter Verläufe zu identifizieren und um untersuchen zu können, ob sich nach Implementierung des Protokolls das

Risiko für das Auftreten von Komplikationen veränderte. Wir bildeten folgende Kategorien zur Gruppierung von relevanten Komplikationen:

- Auftreten von Herzrhythmusstörungen (HRST): es wurden schwerwiegende / lebensbedrohliche / therapiebedürftige Formen der HRST berücksichtigt
- Notwendigkeit zur Reintubation: wenn nach erfolgter Extubation der Patient wieder eine künstliche Beatmung benötigte
- Dialysepflichtigkeit: Patienten, die eine Nierenersatztherapie benötigten
- Blutungen: relevante postoperative Nachblutungen

2.5 Statistische Methoden

Zur statistischen Bewertung der einzelnen erhobenen Messparameter sowie zur Erstellung der Grafiken wurde das Softwareprogramm SigmaPlot 9.0 (Systat Software, Inc. SigmaPlot for Windows) verwendet. Die vorliegende Studie als retrospektive Fall-Kontroll-Studie nutzte statistische Verfahren aus den Bereichen der deskriptiven und schließenden Statistik und arbeitete mit dem Ziel der hypothesenüberprüfenden Forschung. In der Ergebnispräsentation wurden die Daten der untersuchten Kohorte als Median mit zugehörigem Range in Form des Interquartilsabstands a ($b-c$) dargestellt, sowie das Signifikanzniveau mit den p -Werten. Die klinischen Variablen, betreffend die Dauer der künstlichen Beatmung, Gesamtaufenthaltsdauer auf der pädiatrischen Intensivstation, maximales VIS-Level, postoperative Komplikationen, kumulative Dosen und Maximalwerte von Morphin, Midazolam und Clonidin, wurden zwischen den zwei Kohorten verglichen.

2.5.1 Deskriptive und schließende Statistik

Für die demographischen Daten (Geschlecht, Alter, Gewicht) der Studie wurde geprüft, ob eine Normalverteilung vorlag und wenn ja, ob eine Varianzhomogenität gegeben war. Für die Geschlechterverteilung wurde der Chi-Quadrat-Test und für das Alter und Gewicht der T-Test angewandt. Bei den einzelnen Messparametern wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Konnte eine Normalverteilung angenommen

werden, wurde mit dem T-Test die Signifikanz für das Ergebnis ermittelt. Erwiesen sich die Messungen als nicht annähernd normalverteilt, wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test die Homogenität und die Überprüfung der Signifikanz getestet. Bei einem p-Wert ≤ 0.05 wurde der Unterschied zwischen zwei Stichproben als statistisch signifikant betrachtet.

2.5.2 Graphische Darstellung: Box-Plot

Zur deskriptiven Analyse wurde das Box-Plot verwendet. Es fasst verschiedene robuste Streuungs- und Lagemaße in einer Darstellung zusammen. Im Box-Plot ist die obere Grenze der Box als das 75 %-Quantil und die untere Grenze als das 25 %-Quantil dargestellt. Somit repräsentiert die Box 50 % aller Messwerte. Die waagrechte Linie innerhalb der Box zeigt den Median der Verteilung an. Er teilt das Gesamtdiagramm in zwei Bereiche, in denen jeweils 50% der Daten liegen. Durch die Lage des Medians innerhalb der Box, lässt sich die Schiefe der Verteilung der Daten beurteilen. Die Werte, die außerhalb der Box liegen, werden durch die Whisker (Antennen) beschrieben. Die Whisker haben die 1,5-fache Länge des Interquartilsabstands ($1,5 \times \text{IQR}$), jedoch endet der Whisker nicht genau nach dieser Länge, sondern bei dem Wert aus den Daten, der noch innerhalb dieser Grenze liegt. Das kann bedeuten, dass die Whisker nicht auf beiden Seiten gleich lang sind. Die Werte außerhalb der Whisker, sind als Punkte im Diagramm separat eingetragen und können als Ausreißer betrachtet werden.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Das Patientenkollektiv der Pre-Implementationsgruppe mit dem Erhebungszeitraum 2005 – 2010 vor Einführung des Protokolls bestand aus insgesamt 33 Patienten mit TOF. In den Jahren 2012 – 2017 wurden 32 Patienten mit TOF in die Post-Implementationsgruppe aufgenommen (vgl. **Tab. 1**).

Tab. 1 | Gruppenverteilung

	Erhebungszeitraum	Anzahl der Patienten
Preimplementationsgruppe	2005 – 2010	33
Postimplementationsgruppe	2012 – 2017	32

3.2 Demographische Daten

Die Verteilung der Geschlechter wies, wie in **Tab. 2** dargestellt, einen signifikanten Unterschied auf (p -Wert = 0.033). Die Geschlechterverteilung präsentierte sich in der Pre-Implementationsgruppe durch ein Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 72.72%, bei nahezu ausgeglichener Verteilung in der Post-Implementationsgruppe (Jungen 46.87% versus Mädchen 53.12%). Die Gesamtbeteiligung für beide Gruppen lag bei den Mädchen bei insg. 26 Patienten (40%) und bei den Jungen bei insg. 39 Patienten (60%). Das Alter in Monaten und das Körpergewicht in Kilogramm wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (vgl. **Tab. 3**).

Tab. 2 | Geschlechterverteilung

	Preimpl.gruppe (n = 33)	Postimpl.gruppe (n = 32)	ges. ♂	ges. ♀	p-Wert
Mädchen ♀ n= (%)	9 (27.27%)	17 (53.12%)		26 (40%)	0.033*
Jungen ♂ n= (%)	24 (72.72%)	15 (46.87%)	39 (60%)		

Daten angegeben in Anzahl (n) der Personen und prozentualem Anteil der untersuchten Gruppe; p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Tab. 3 | Alter und Gewicht

	Preimplementationsgruppe	Postimplementationsgruppe	p-Wert
Alter (Monaten)	3.7 (2.1-4.8)	4.3 (3.6-5.4)	0.111
Gewicht (kg)	5.7 (4.2-6.6)	6.2 (5.2-6.8)	0.168

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3.3 Beatmungsdauer

Für jede Gruppe wurde die Dauer der mechanischen Beatmung vom Zeitpunkt der postoperativen Übernahme auf Intensivstation bis zur erfolgreichen Extubation ausgewertet.

Hinsichtlich der Gesamtbeatmungsdauer ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Gesamtbeatmungsdauer betrug vor Einführung des Protokolls im Median 72 (24-141) Stunden, nach Einführung des Protokolls 49 (24-98) Stunden. Damit reduzierte sich der Median für die Gesamtbeatmungsdauer um 23 Stunden. Die Reduktion war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0.407$) (vgl. **Tab. 4**).

Tab. 4 | Mechanische Beatmungszeit

	Preimplementations- gruppe	Postimplementations- gruppe	p-Wert
Mechanische Beatmungszeit (h)	72 (24-141)	49 (24-98)	0.407

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Bei der Gesamtbeatmungsdauer lag für die Pre-Implementationsgruppe der 50% Interquartilsrange zwischen 24-141 Stunden und für die Post-Implementationsgruppe zwischen 24-98 Stunden. Beide Gruppen wiesen ähnlich lange Beatmungszeiten auf, wobei die Beatmungszeit in der Post-Implementationsgruppe im Box-Plot einer linkssteileren Verteilung unterlag, mit entsprechend mehr Patienten mit kürzeren Beatmungszeiten unter einer medianen Beatmungsdauer von 49 h (vgl. **Abb. 4**).

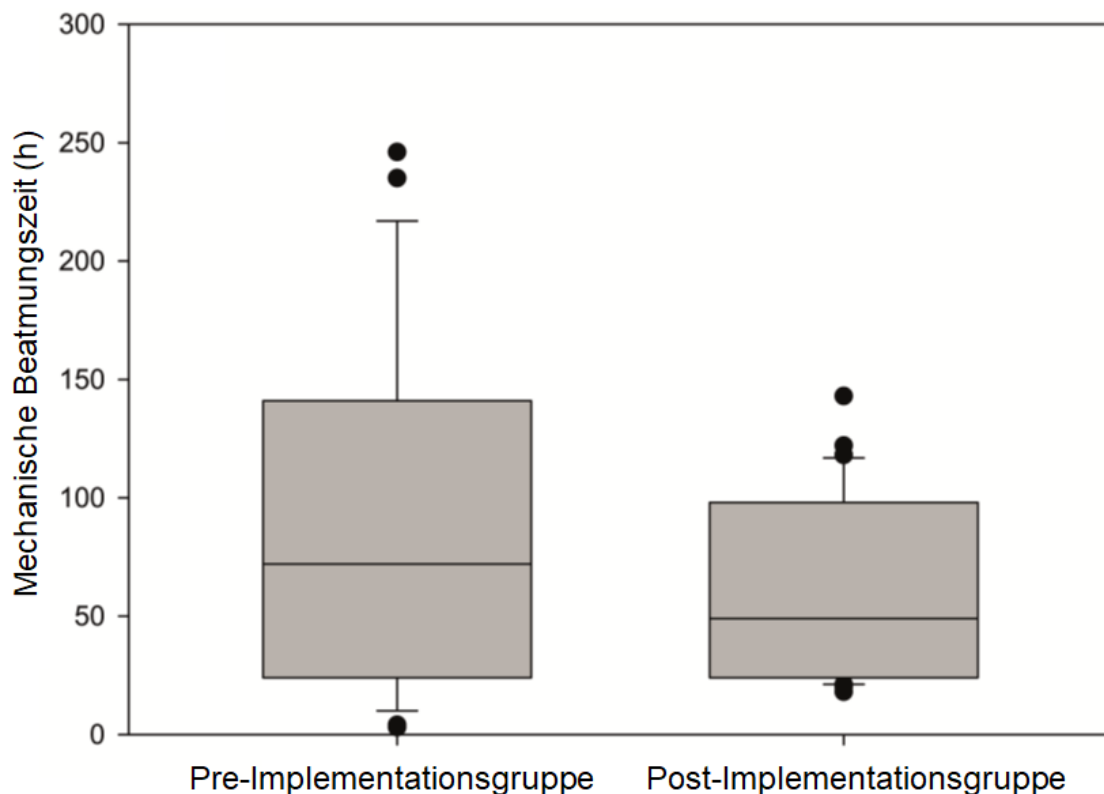


Abb. 4 | Boxplot für die mechanische Beatmungszeit in Stunden (h)

3.4 Dauer des Intensiv Aufenthaltes

Für jede Gruppe wurde die Dauer des Intensiv Aufenthaltes vom Zeitpunkt der postoperativen Übernahme bis zur Verlegung auf Normalstation ausgewertet.

Hinsichtlich der Dauer des Intensiv Aufenthaltes konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der Gruppe vor Einführung des pASP betrug die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation 7 Tage, in der Gruppe nach Einführung des pASP 5 Tage. Damit reduzierte sich die mediane Aufenthaltsdauer um 2 Tage. Die Reduktion war mit $p = 0.017$ statistisch signifikant (vgl. **Tab. 5**).

Tab. 5 | Dauer des Intensiv Aufenthaltes

	Preimplementationsgruppe	Postimplementationsgruppe	p-Wert
Dauer Intensiv Aufenthalt (d)	7 (5-14)	5 (4-7)	0.017*

Daten angegeben als Median und (IQR), $p\text{-Wert} \leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Die Daten zur Aufenthaltsdauer auf der pädiatrischen Intensivstation unterlagen im Boxplot (vgl. **Abb. 5**) in beiden Gruppen einer linkssteilen Verteilung. Die **Abb. 5** zeigt, dass 75% aller Patienten in der Post-Implementationsgruppe nach max. 7 Tage aus der Intensivstation entlassen werden konnten, während in der Pre-Implementationsgruppe 75% aller Patienten bis zum 14. Intensivtag auf Normalstation verlegt wurden.

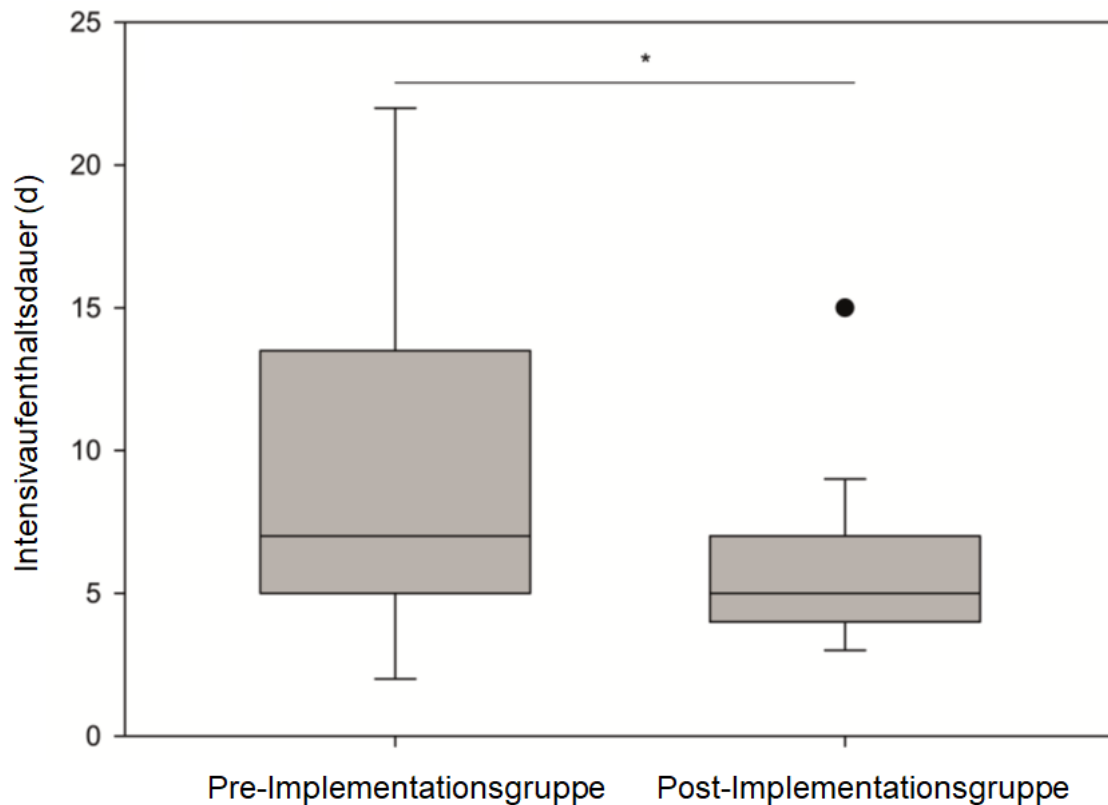


Abb. 5 | Boxplot für Dauer des Intensivaufenthaltes in Tagen (d); * $p \leq 0,05$

3.5 Auswertung der Assessmentskalen in der Post-Implementationsgruppe

3.5.1 COMFORT-B und NISS

Für die Post-Implementationsgruppe wurde der COMFORT-B und der NISS während des Intensivaufenthaltes vom Zeitpunkt der postoperativen Übernahme bis zur Verlegung auf Normalstation ausgewertet. Der mediane COMFORT-B Skalenwert betrug in der Post-Implementationsgruppe 13.8 Punkte. Im Interquartilsabstand lagen die Werte für 50% der erhobenen COMFORT-B-Daten zwischen 11.5 und 15.0 Punkte. Der mediane NISS Skalenwert betrug 2.0 Punkte. Im Interquartilsabstand lagen die Werte für 50% der erhobenen NISS-Daten zwischen 1.7 und 2.0 Punkte (vgl. **Tab. 6**).

Tab. 6 | COMFORT-B und NISS

	COMFORT-B	NISS
Postimplementationsgruppe	13.8 (11.5-15.0)	2.0 (1.7-2.0)

Daten angegeben als Median und (IQR).

3.5.2 Sophia Observation Withdrawal Scale (SOS)

Für die Post-Implementationsgruppe wurde der SOS während des Intensivaufenthaltes vom Zeitpunkt der postoperativen Übernahme bis zur Verlegung auf Normalstation ausgewertet. Die Häufigkeit eines Entzugs ($SOS \geq 4$) lag in der Post-Implementationsgruppe bei 12.5% der Fälle, während 62.5% der Patienten ein $SOS \leq 3$ aufwiesen. In 25% der Fälle war kein SOS dokumentiert (vgl. **Tab. 7**).

Tab. 7 | Sophia Observation Withdrawal Scale (SOS)

	$SOS \geq 4$	$SOS \leq 3$	ohne SOS
Postimplementationsgruppe (n = 32)	4 (12.5%)	20 (62.5%)	8 (25%)

Daten angegeben in Anzahl (n) der Personen und prozentualem Anteil der untersuchten Gruppe.

3.6 Vasoactive-Inotropic-Score (VIS)

Hinsichtlich des maximalen VIS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Pre-Implementationsgruppe und der Post-Implementationsgruppe festgestellt. In der Gruppe vor Einführung des pASP betrug der Median des maximalen VIS 13.5 (9.0-20.3), in der Gruppe nach Einführung des pASP betrug der Median des maximalen VIS 11.8 (8.4-16.3). Der Median des maximalen VIS war nach Protokolleinführung um 1.7 niedriger, die Reduktion war mit $p = 0.303$ statistisch nicht signifikant (vgl. **Tab. 8; Abb. 6**).

Tab. 8 | Maximaler Vasoactive-Inotropic-Score

	Preimplementationsgruppe	Postimplementationsgruppe	p-Wert
Maximaler VIS	13.5 (9.0-20.3)	11.8 (8.4-16.3)	0.303

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

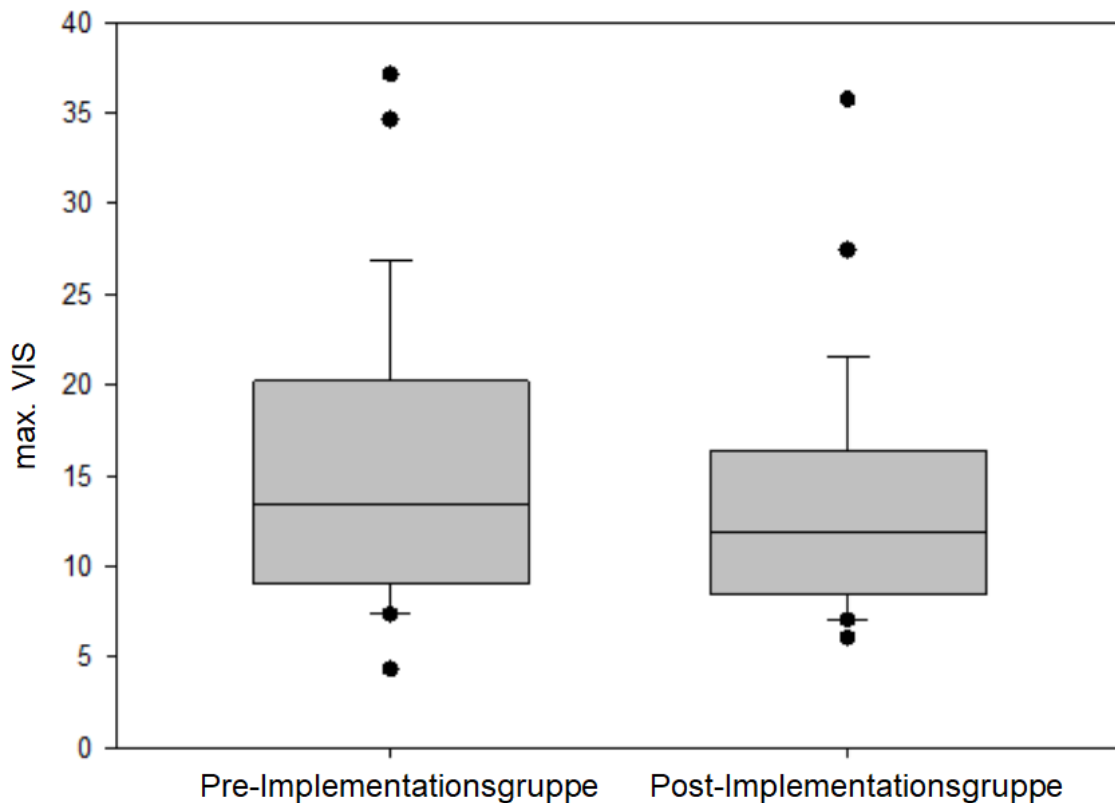


Abb. 6 | Boxplot für die maximalen Vasoactive-Inotropic-Scores

3.7 Komplikationen

Es wurde untersucht, ob sich nach Implementierung des Protokolls das Risiko für folgende Komplikationen verändert hat: Auftreten von Herzrhythmusstörungen, Notwendigkeit zur Reintubation, Dialysepflichtigkeit und Blutungen. Die aufgetretenen Komplikationen bezogen sich auf den Gesamtintensivaufenthalt der jeweils einzelnen Patienten und sind in **Tab. 9** dargestellt.

Tab. 9 | Prozentuale Verteilung der Komplikationen

	Preimplementationsgruppe (n = 33)	Postimplementationsgruppe (n = 32)
HRST n (%)	12 (36.36%)	8 (25%)
Reintubationen n (%)	4 (12.12%)	2 (6.25%)
Dialyse n (%)	2 (6.06%)	0 (0%)
Blutung n (%)	0 (0%)	0 (0%)

Daten angegeben in Anzahl (n) der Personen und prozentualem Anteil der untersuchten Gruppe.

Herzrhythmusstörungen (HRST)

HRST traten in der Pre-Implementationsgruppe mit einer Häufigkeit von 36.36% auf, während in der Post-Implementationsgruppe 25% der Patienten betroffen waren. Folgende HRST wurden dokumentiert: JET (selbstlimitierend und therapiebedürftig), AV-Knoten-Reentrytachykardie, AV-Block III° (vgl. **Tab. 9**).

Reintubationen

Eine Reintubation wurde in der Gruppe vor Implementierung des Protokolls bei 4 Patienten (12.12%) erforderlich, in der Gruppe nach Implementierung des Protokolls wurden 2 Patienten (6.25%) reintubiert (vgl. **Tab. 9**).

Dialyse

Dialysepflichtig waren 2 Patienten (6.06%) der Pre-Implementationsgruppe, wohingegen bei keinem Patienten aus der Post-Implementationsgruppe eine Dialyse durchgeführt wurde (vgl. **Tab. 9**).

Blutungen

Sowohl in der Gruppe vor Einführung des Protokolls als auch in der Gruppe nach Einführung des Protokolls traten bei keinem Patienten postoperative Nachblutungen auf (vgl. **Tab. 9**).

3.8 Morphintherapie

Für beide Gruppen wurden die kumulative Dosis und die maximal verabreichte Dosis von Morphin ausgewertet.

3.8.1 Kumulative Morphindosis

Das Ergebnis für die kumulative Morphindosis zeigte für beide Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der Gruppe vor Einführung des pASP betrug die mediane kumulative Morphindosis 1,961 (1,113-3,162) µg/kg, in der Gruppe nach Einführung des pASP wurde ein leichter Rückgang der medianen kumulativen Morphindosis auf 1,920 (904-2,687) µg/kg verzeichnet (vgl. **Tab. 10**).

Tab. 10 | Kumulative Morphindosis

	Preimplementationsgruppe	Postimplementationsgruppe	p-Wert
Kumulative Morphindosis in µg/kg	1,961 (1,113-3,162)	1,920 (904-2,687)	0.54

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

In **Abb. 7** zeigt sich für die kumulative Morphindosis bei der Pre-Implementationsgruppe eine linkssteile Verteilung der Daten, während die Post-Implementationsgruppe eine rechtssteile Verteilung aufweist. Die Anzahl der Patienten mit Bedarf an höheren kumulativen Morphindosen war in beiden Gruppen ähnlich und häufiger als die Anzahl der Patienten mit sehr niedrigen kumulativen Morphindosen.

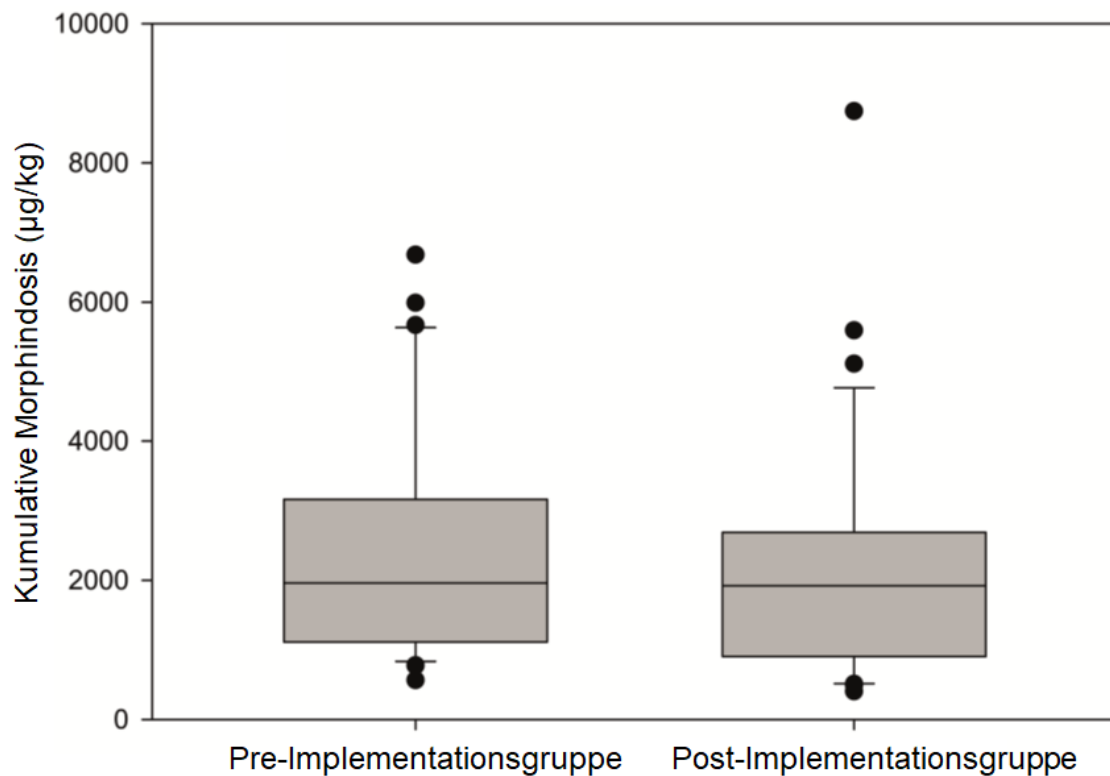


Abb. 7 | Boxplot für die kumulative Morphindosis in µg/kg

3.8.2 Maximale Morphindosis

Das Ergebnis für die maximal verabreichte Morphindosis zeigte für die Gruppen vor und nach Implementierung des pASP einen statistisch signifikanten Unterschied. In der Gruppe vor Einführung des pASP betrug der Median für die maximal verabreichte Morphindosis 50.0 (39.7–79.9) µg/kg/h, in der Gruppe nach Einführung des pASP reduzierte sich der Median für die maximal verabreichte Morphindosis auf 42.5 (29.7-51.8) µg/kg/h. Die Reduktion um 7.5 µg/kg/h erwies sich mit einem p-Wert von 0.004 als statistisch signifikant (vgl. **Tab. 11**).

Tab. 11 | Maximale Morphindosis

	Preimplementationsgruppe	Postimpl.gruppe	p-Wert
Maximale Morphindosis (µg/kg/h)	50.0 (39.7–79.9)	42.5 (29.7-51.8)	0.004*

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

In **Abb. 8** wird die maximale Morphindosis dargestellt. Die Pre-Implementationsgruppe wies im Vergleich zur Post-Implementationsgruppe eine deutlich höhere Streuung der Werte auf. Die Daten für die maximale Morphindosis zeigten für die Pre-Implementationsgruppe eine deutliche linkssteile Verteilung und für die Post-Implementationsgruppe eine leicht linksschiefe Verteilung. Das 75% Quantil im Boxplot zeigte für die Pre-Implementationsgruppe, dass 75% aller Patienten maximal 79.9 µg/kg/h Morphin verabreicht bekamen, während in der Post-Implementationsgruppe dieser Wert bei 51.8 µg/kg/h lag.

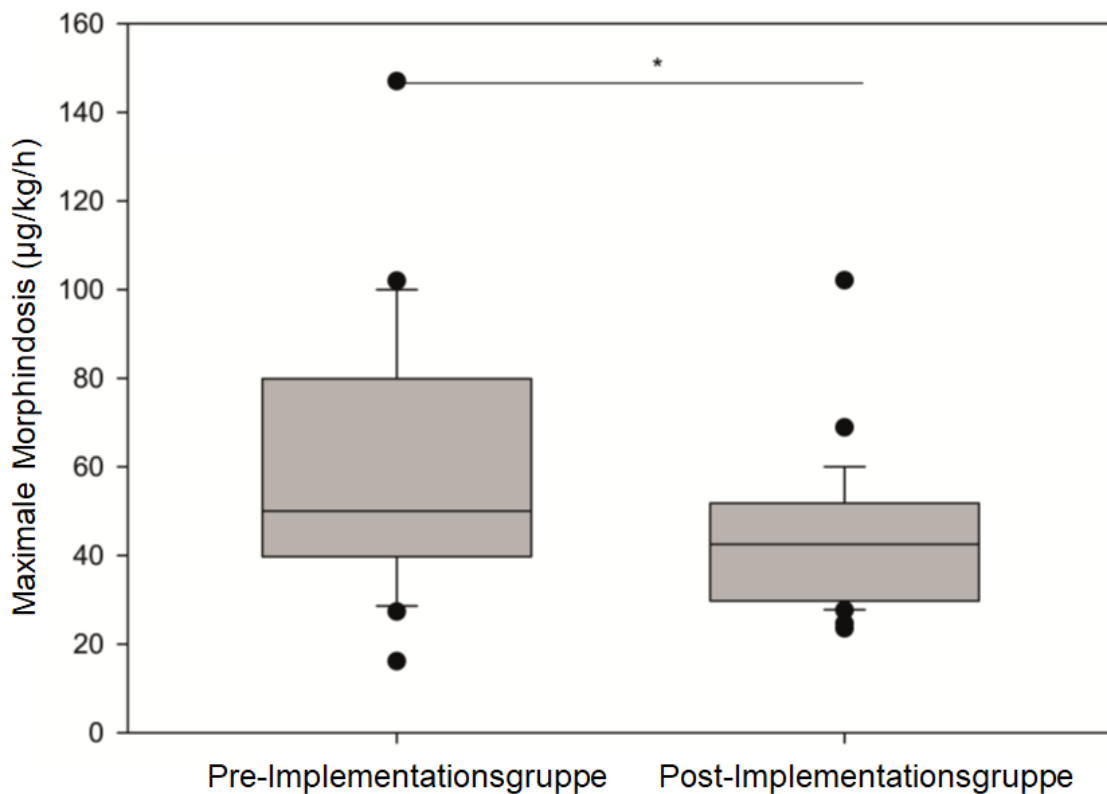


Abb. 8 | Boxplot für die maximale Morphindosis in µg/kg/h; * $p \leq 0,05$

3.9 Midazolamtherapie

Für beide Gruppen wurden die kumulative Dosis und die maximal verabreichte Dosis von Midazolam ausgewertet.

3.9.1 Kumulative Midazolamdosis

Hinsichtlich der kumulativen Midazolamdosis wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Pre-Implementationsgruppe und der Post-Implementationsgruppe festgestellt. In der Gruppe vor Einführung des pASP betrug die mediane kumulative Midazolamdosis 7.37 (4.70-17.65) mg/kg, in der Gruppe nach Einführung des pASP wurde eine Reduktion der medianen kumulativen Midazolamdosis um 2.37 mg/kg auf 5.0 (2.70-9.12) mg/kg erzielt. Die Reduktion wurde mit $p = 0.019$ statistisch signifikant berechnet (vgl. **Tab. 12; Abb. 9**).

Tab. 12 | Kumulative Midazolamdosis

	Preimplementationsgruppe	Postimplementationsgruppe	p-Wert
Kumulative Midazolamdosis in mg/kg	7.37 (4.70-17.65)	5.0 (2.70-9.12)	0.019*

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

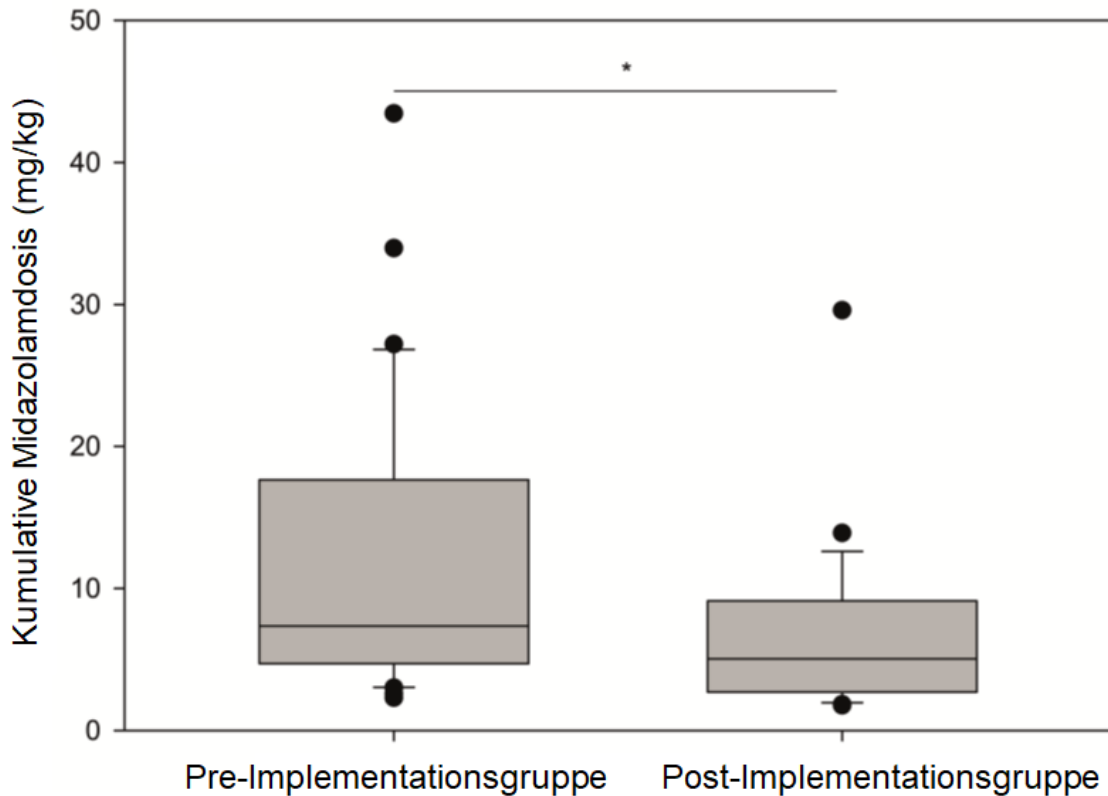


Abb. 9 | Boxplot für die kumulative Midazolamdosierung in mg/kg; * $p \leq 0,05$

3.9.2 Maximale Midazolamdosierung

Das Ergebnis für die maximal verabreichte Midazolamdosierung zeigte für die Gruppen vor und nach Implementierung des pASP einen statistisch signifikanten Unterschied. In der Gruppe vor Einführung des pASP betrug der Median für die maximal verabreichte Midazolamdosierung 0,22 (0,20-0,33) mg/kg/h, in der Gruppe nach Einführung des pASP reduzierte sich der Median für die maximal verabreichte Midazolamdosierung auf 0,15 (0,13-0,20) mg/kg/h. Die Reduktion um 0,07 mg/kg/h erwies sich mit einem p-Wert von $<0,001$ als statistisch signifikant (vgl. **Tab. 13**; **Abb. 10**).

Tab. 13 | Maximale Midazolamdosis

	Preimplementationsgruppe	Postimplementationsgruppe	p-Wert
Maximale Midazolamdosis (mg/kg/h)	0.22 (0.20-0.33)	0.15 (0.13-0.20)	<0.001*

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

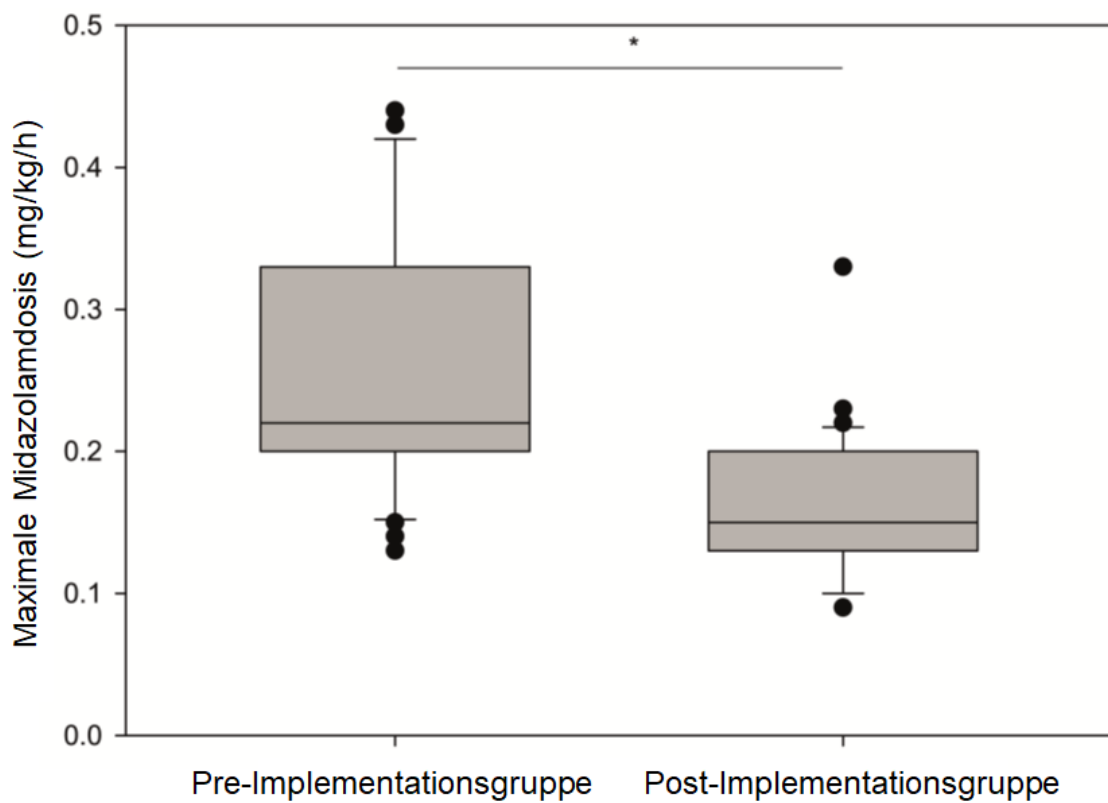


Abb. 10 | Boxplot für die maximale Midazolamdosis in mg/kg/h; * $p \leq 0,05$

3.10 Clonidinthherapie

Für beide Gruppen wurden die kumulative Dosis und die maximal verabreichte Dosis von Clonidin ausgewertet. Zum detaillierteren Vergleich beider Gruppen wurde zusätzlich der jeweilige Zeitpunkt der ersten Clonidingabe dargestellt.

3.10.1 Kumulative Clonidindosis

Das Ergebnis für die kumulative Clonidindosis zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe vor Einführung des pASP betrug die mediane kumulative Clonidindosis 0.53 (0.24-0.92) µg/kg, in der Gruppe nach Einführung des pASP wurde ein Anstieg der medianen kumulativen Clonidindosis auf 6.05 (0.81-22.53) µg/kg verzeichnet. Die mediane kumulative Clonidindosis erhöhte sich damit um 5.52 µg/kg. Die Dosiserhöhung wurde mit $p < 0.001$ statistisch signifikant berechnet (vgl. **Tab. 14; Abb. 11**).

Tab. 14 | Kumulative Clonidindosis

	Preimplementationsgruppe	Postimpl.gruppe	p-Wert
Kumulative Clonidindosis in µg/kg	0.53 (0.24-0.92)	6.05 (0.81-22.53)	<0.001*

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

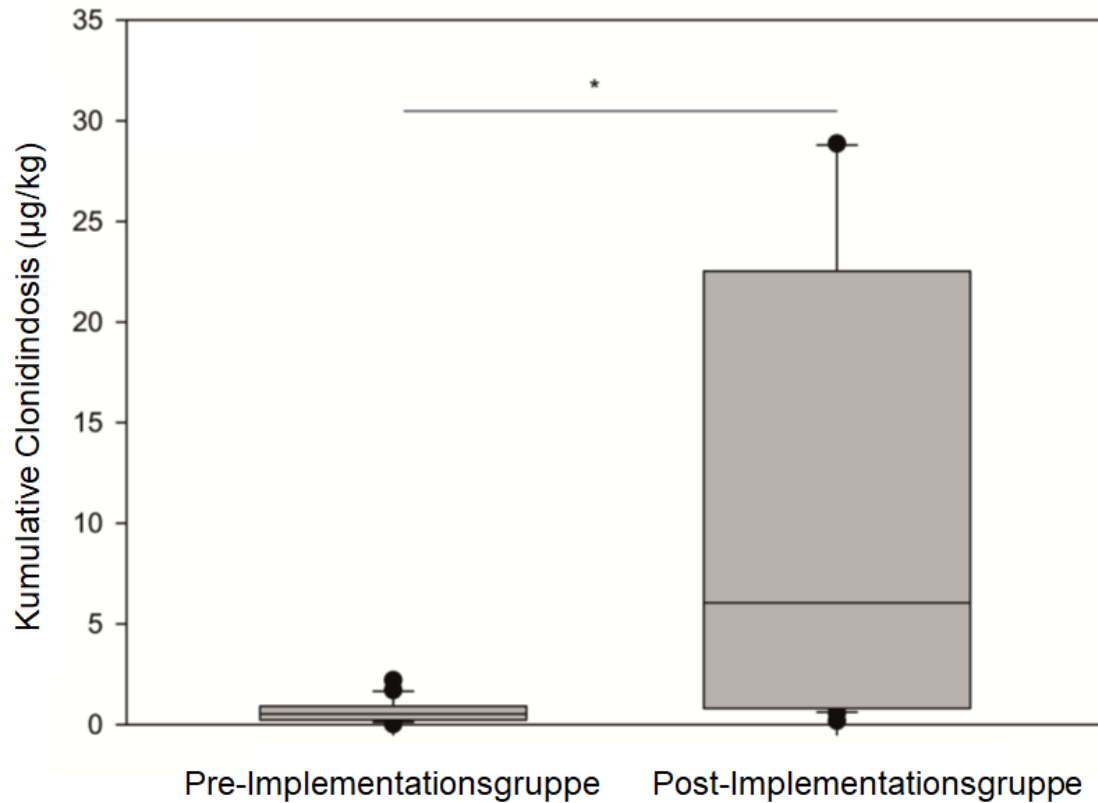


Abb. 11 | Boxplot für die kumulative Clonidindosis in µg/kg; * $p \leq 0,05$

3.10.2 Maximale Clonidindosis

Das Ergebnis für die maximal verabreichte Clonidindosis zeigte für die Gruppen vor und nach Implementierung des pASP einen statistisch signifikanten Unterschied. In der Gruppe vor Einführung des pASP betrug der Median für die maximal verabreichte Clonidindosis 0.014 (0.009-0.021) µg/kg/h, in der Gruppe nach Einführung des pASP stieg der Median für die maximal verabreichte Clonidindosis auf 0.674 (0.02-1.095) µg/kg/h an. Die Erhöhung um 0.660 µg/kg/h erwies sich mit einem p- Wert von <0.001 als statistisch signifikant (vgl. **Tab. 15; Abb. 12**).

Tab. 15 | Maximale Clonidindosis

	Preimplementationsgruppe	Postimpl.gruppe	p-Wert
Maximale Clonidindosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	0.014 (0.009-0.021)	0.674 (0.02-1.095)	<0.001*

Daten angegeben als Median und (IQR), p-Wert $\leq 0.05^*$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

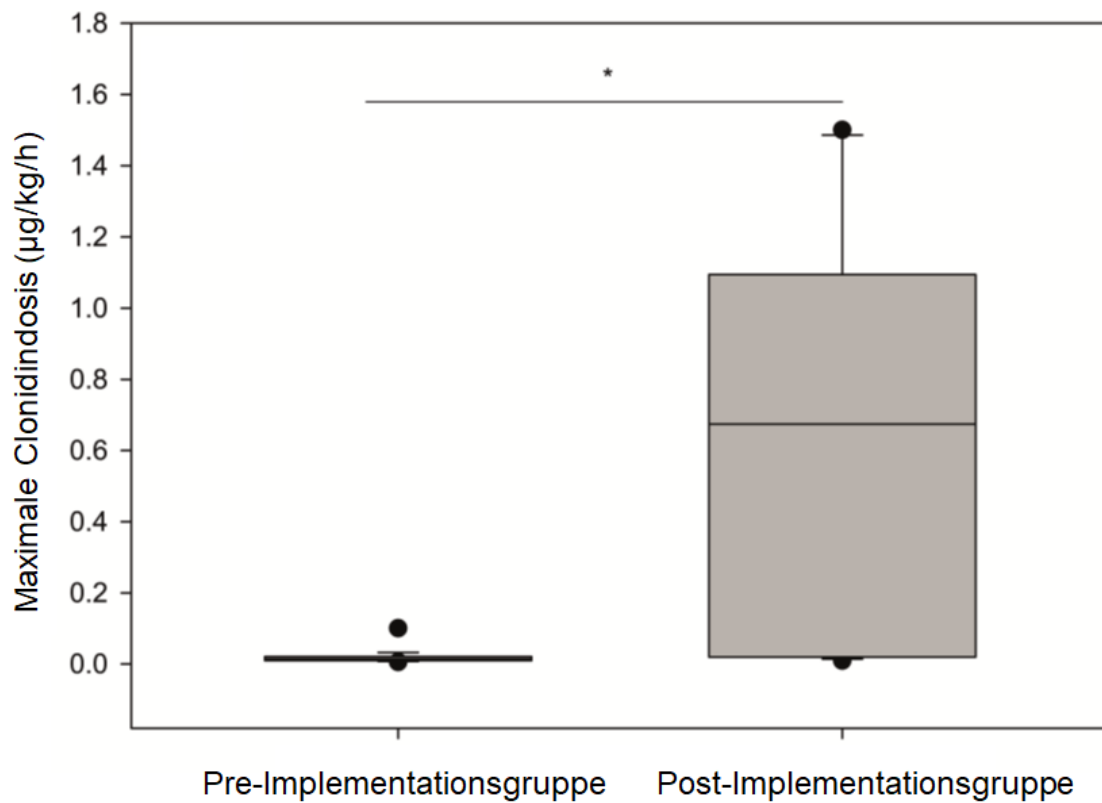


Abb. 12 | Boxplot für die maximale Clonidindosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; * $p \leq 0,05$

3.10.3 Zeitintervalle der Clonidinerstgabe

In **Tab. 16** werden die einzelnen Zeitintervalle dargestellt, in denen den Patienten die Clonidinerstgabe appliziert wurde. In der Pre-Implementationsgruppe erhielten 14 von 33 Patienten bis einschließlich zum 5. postoperativen Intensivtag keine Clonidintherapie, was einen Gesamtanteil von 42% ausmacht, während in der Post-Implementationsgruppe lediglich 1 von 32 Patienten mit einem Gesamtanteil von 3% nicht mit Clonidin therapiert wurde. In der Pre-Implementationsgruppe erhielt kein Patient eine Clonidintherapie innerhalb von 24 Stunden versus 20 von 32 Patienten (62.5%) in der Post-Implementationsgruppe. In der Pre-Implementationsgruppe erhielten 7 von 33 Patienten (21%) die Clonidinerstgabe im Zeitraum zwischen den ersten 24 – 48 Stunden und 12 von 33 Patienten (36%) bekamen ihre Clonidinerstgabe nach > 48 Stunden verabreicht. In der Post-Implementationsgruppe waren für die Clonidinerstgabe im Zeitraum zwischen den ersten 24 – 48 Stunden 9 von 32 Patienten (28%) und für die Clonidinerstgabe nach > 48 Stunden 2 von 32 Patienten (6%) zu verzeichnen (vgl. **Tab. 16**).

Tab. 16 | Zeitintervalle der Clonidintherapie

Clonidinerstgabe	Preimplementationsgruppe (n = 33)	Postimplementationsgruppe (n = 32)
keine bis einschließlich 5. Intensivtag	14 (42%)	1 (3%)
unter < 24 h	0 (0%)	20 (62.5%)
im Zeitraum 24 h – 48 h	7 (21%)	9 (28%)
nach > 48 h	12 (36%)	2 (6%)

Daten angegeben in Anzahl (n) der Personen und prozentualem Anteil der untersuchten Gruppe.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde erstmals der Effekt eines pflegegesteuerten Analgesie- und Sedierungsprotokolls (pASP) für künstlich beatmete Kinder an einer homogenen Patientengruppe untersucht. Auf der pädiatrischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen wurde ein pflegegesteuertes pASP entwickelt, bestehend aus Algorithmen zur Analgesie, Sedierung und Entzug unter Anwendung der validierten COMFORT-B-Skala, dem NISS und dem SOS [28]. Die Studie hatte zur Zielsetzung die Auswirkungen des pASP auf die Dauer der künstlichen Beatmung, die Dauer des Intensivaufenthalts, die Gesamt- und Maximaldosen von Benzodiazepinen, Opioiden und Alpha-2-Agonisten, sowie das Auftreten von Komplikationen und Entzugssymptomen bei TOF-Patienten nach erfolgter chirurgischer Korrektur des Herzfehlers zu untersuchen. Durch die Implementierung des pASP konnte die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von 7 Tagen (Pre-Implementationsgruppe) auf 5 Tage (Post-Implementationsgruppe) reduziert werden. Dieses Ergebnis erwies sich als statistisch signifikant. Ebenso waren die Gesamtdosis für Midazolam, sowie die applizierten Maximaldosen von Midazolam und Morphin nach Implementierung des pASP signifikant niedriger als in der Pre-Implementationsgruppe bei insgesamt im Zielbereich liegenden COMFORT-B Werten und NISS Werten.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung

Durch das entscheidende Merkmal Hauptdiagnose TOF konnte in der Studie eine postoperative Gruppe untersucht werden, die sich betreffend des Alters und Gewichts, der Operationsprozedur, des ähnlichen Krankheitsverlaufs und der postoperativen intensivmedizinischen Behandlung mit künstlicher Beatmung und Art der Analgosedierung als homogen erwies. Kinder mit einem Lebensalter über einem Jahr, sowie letalem Ausgang wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Homogenität der Gruppe hatte zum Vorteil, dass die jeweiligen Ergebnisse für die Pre- und Post-Implementationsgruppe besser

vergleichbar waren und die Aussagekraft stärkten. Bisherige Studien, in denen pädiatrische Sedierungsprotokolle untersucht wurden, wiesen größere Varianzen bezüglich des Alters und Gewichts, der Diagnosen, des Krankheitsverlaufs, der Operationsprozeduren und der Auswahl der Medikamente auf [23, 24, 28, 29, 44].

Die kleinen Fallzahlen in der Pre-Implementationsgruppe von insgesamt 33 Patienten und in der Post-Implementationsgruppe von 32 Patienten limitierten die Ergebnisse etwas in ihrer statistischen Aussagekraft. Zudem ist die Generalisierbarkeit auf andere Krankheitsbilder eingeschränkt. Bezüglich der Verteilung der Geschlechter erwies sich die Studie nicht als normalverteilt. Das männliche Geschlecht war in der Pre-Implementationsgruppe mit einem Anteil von 72.72% überrepräsentiert, bei einer Geschlechterverteilung von 2.66/1 (ratio Jungen/Mädchen). In der Post-Implementationsgruppe war das Verhältnis nahezu ausgeglichen (Jungen 46.87% vs. Mädchen 53.12%) bei 0.88/1 (ratio Jungen/Mädchen). Aufgrund der Ungleichverteilung der Geschlechter ist die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen eingeschränkt. Im Jahr 2011 haben Kiran et al. bei der Untersuchung von pädiatrischen kardiologischen Erkrankungen eine Geschlechterverteilung von 1.6/1 (ratio Jungen/Mädchen) für die TOF festgestellt [45]. Dies erscheint im Vergleich zu der untersuchten Pre-Implementationsgruppe relativ niedrig. Das Gesamtkollektiv unserer Studie wies jedoch eine Geschlechterverteilung von 1.5/1 (ratio Jungen/Mädchen) auf und somit ein ähnliches Verhältnis wie in der von Kiran et al. untersuchten Studie. Die Verteilung von Alter und Gewicht erwies sich als normalverteilt, was sich zur Interpretation der Ergebnisse für die Medikation als vorteilhaft darstellte.

4.1.2 pASP

Die Reliabilität des pASP wurde von Neunhoeffler et al. erstmals 2015 für nicht chirurgische Patienten, sowie im Jahre 2017 auch für chirurgische Patienten validiert [28, 29]. Eine tägliche Unterbrechung der Verabreichung von Sedativa und Opioiden wurde in dem pASP bewusst nicht implementiert, da chirurgische pädiatrische Patienten wegen des chirurgischen Eingriffes Schmerzen

aufweisen. Aufgrund der Studie von Vet et al. ist ein positiver Effekt von Sedierungspausen während der Verwendung von Sedierungsprotokollen nicht zu erwarten, sondern mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [46]. Die Anwendbarkeit des pASP, mit der COMFORT-B Skala als zentralem Mittelpunkt ist nach Studienlage bei pädiatrischen Patienten, u.a. auch für Kinder im ersten Lebensjahr, erfolgreich validiert [40, 47]. In Verbindung mit der NISS, welche mit in den pASP eingepflegt wurde, ist die COMFORT-B Skala durch die Studie von Ista et al. aus dem Jahr 2005 als valides Assessmenttool zum Einsatz von Sedierungsalgorithmen auf pädiatrischen Intensivstationen befunden worden [40].

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Beatmungsdauer und Dauer des Intensivaufenthaltes

In der vorliegenden Studie führte die Implementierung des pASP zu keiner statistisch signifikanten Verkürzung der Gesamtbeatmungsdauer, wenngleich sich die mediane Beatmungsdauer um 23 Stunden in der Post-Implementationsgruppe verkürzte. Kongruent zeigte sich die nicht-signifikante Verkürzung der Gesamtbeatmungsdauer mit den vorherigen Untersuchungen des pASP bei anderen Patientenkohorten auf unserer pädiatrischen Intensivstation [28, 29]. Allerdings führte die Einführung des pASP in der vorliegenden Untersuchung zu einer statistisch signifikanten Verkürzung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. In der Pre-Implementationsgruppe betrug die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation 7 Tage und in der Post-Implementationsgruppe 5 Tage.

Neunhoeffter et al. untersuchten im Jahr 2015 den Effekt des hier untersuchten pASP bei künstlich beatmeten, nichtchirurgischen pädiatrischen Patienten [28]. In der als Fall-Kontroll-Studie konzipierten Untersuchung waren insgesamt 337 pädiatrische Kinder inkludiert, davon waren in beiden Gruppen mehr als 60% der untersuchten Fälle unter einem Alter von 2 Jahren. Es konnte zwar für die Post-Implementationsgruppe eine Reduktion der Beatmungszeit festgestellt

werden, sowie auch eine Verkürzung der Aufenthaltsdauer, jedoch erwiesen sich diese Ergebnisse als nicht statistisch signifikant [28].

Nachdem in dieser o.g. Studie postoperative Patienten exkludiert waren, erforschten Neunhoeffler et al. 2017 in einer weiteren Studie den Effekt des pASP bei einer Gruppe von künstlich beatmeten pädiatrischen postoperativen Patienten, die aufgrund der chirurgischen Intervention an postoperativen Schmerzen litten und die schmerztherapeutisch entsprechend mit einer Analgosedierung behandelt wurden [29]. Hierbei wurde der Intensivaufenthalt von insgesamt 216 pädiatrischen Patienten, im Altersspektrum zwischen 1-16 Jahren untersucht. Es handelte sich um eine Patientengruppe nach großen und komplexen Operationen, allerdings waren keine herzchirurgischen Patienten enthalten. Auch als Fall-Kontroll-Studie konzipiert, zeigten die Forschungsergebnisse nach Protokollimplementierung sowohl für die Beatmungsdauer, als auch für die Aufenthaltsdauer keine Reduktion mit statistischer Signifikanz. Auch die Subgruppenanalysen von Patienten mit onkologischen Operationen, sowie Organtransplantationen zeigten in der Forschung von Neunhoeffler et al. keine signifikanten Veränderungen der Beatmungsdauer und der Dauer des Intensivaufenthaltes [29]. Obwohl es Differenzen in den zu Grunde liegenden Diagnosen, des Altersspektrums und der Fallzahlen zu unserer Studie gibt, ist dasselbe Analgosedierungsprotokoll, dieselbe pädiatrische Intensivstation inklusive ärztlichem und pflegerischem Personal für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von großem Vorteil. Es zeigt in Folge, dass das pASP zwar keine signifikante Reduktion der Beatmungsdauer bewirkt, aber die Effektivität besitzt, bei Patienten nach erfolgter TOF-Korrektur die Aufenthaltszeit auf der pädiatrischen Intensivstation signifikant zu verkürzen. Außerdem gibt dieses Ergebnis Hinweise dahingehend, dass für eine Verkürzung des Intensivaufenthaltes nicht zwingend eine verkürzte Beatmungsdauer notwendig ist. Das Ergebnis der verkürzten Aufenthaltsdauer verbessert die Prognose für die TOF-Patienten erheblich, da bei kardiochirurgischen Patienten bei einem verlängerten Intensivaufenthalt die postoperative Mortalität und Morbidität ansteigt [9]. Obwohl das pASP bei den bisher untersuchten Subgruppen (Patienten mit onkologischen Operationen

oder Organtransplantationen) keinen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer bewirkte [29], könnten weitere Subgruppen davon profitieren. Hierzu sind weitere Untersuchungen erforderlich.

In der Studie von Gaillard-Le Roux et al. aus dem Jahr 2017, einer prospektiven Untersuchung mit einer Datenanalyse von 194 Patienten im Alter zwischen 28 Tagen und 18 Jahren, führte die Implementierung eines Protokolls zur Analgosedierung weder zu einer Verkürzung der Intensivaufenthaltsdauer, noch zu einer Reduktion der Beatmungsdauer [48]. In der Altersgruppenanalyse zeigte sich für die Beatmungsdauer bei Kindern in der Protokollgruppe, die älter als 12 Monate waren, eine signifikante Reduktion gegenüber der Kontrollgruppe [48], während die Ergebnisse vermuten lassen, dass für die Kinder im Alter unter 12 Monaten kein wesentlicher Unterschied vorlag. Des Weiteren berichten die Autoren auch nicht von einer Analyse der Intensivaufenthaltsdauer für die Kinder älter als 12 Monate und ob unter Umständen die signifikant verkürzte Beatmungsdauer mit einer verkürzten Intensivaufenthaltsdauer assoziiert war. In dieser Studie von Gaillard-Le Roux et al. hatten zwar herzchirurgische Patienten in der gesamten Protokollgruppe einen Anteil von 49.4% aller eingeschlossenen Erkrankungen, jedoch bestand das Patientenkollektiv auch aus nichtchirurgischen Intensivpatienten [48]. Wenngleich auch bei Kindern unter 12 Monaten der Anteil der chirurgischen Erkrankungen höher ausfiel, ist die Vergleichbarkeit zu unserer Untersuchung erschwert, da in unserer Untersuchung alle Kinder die gleiche Operation erhielten. Interessant wäre zudem gewesen, wenn das Forschungsteam eine Altersgruppenanalyse für die Intensivaufenthaltsdauer und die Beatmungsdauer bei den Kindern unter 12 Monate durchgeführt hätte. Es ist zu vermuten, dass sich ähnlich zu unseren Studienergebnissen die Beatmungsdauer für die pädiatrischen Patienten unter 12 Monaten nicht signifikant reduziert hätte, aber ein Effekt auf die Verkürzung der Intensivaufenthaltsdauer möglich gewesen wäre.

In der Studie von Dreyfus et al. aus dem Jahr 2017, einer Vorher-Nachher-Protokollimplementierungsstudie mit gemischtem Patientenkollektiv chirurgischer und nichtchirurgischer Fälle, konnte die Beatmungsdauer nach

Protokolleinführung zwar tendenziell reduziert werden, ohne sich aber als statistisch signifikant zu erweisen [44]. Auch zeigte sich keine Reduktion der medianen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Herzchirurgische Patienten waren nicht in die untersuchte Kohorte eingeschlossen. Das mediane Alter lag in der Kontrollgruppe bei 2.2 Jahren und in der Protokollgruppe bei 3.2 Jahren [44]. Aufgrund des höheren Alters und des gemischten Patientenkollektivs sind die Ergebnisse lediglich begrenzt mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Allerdings weist die tendenzielle Reduktion der Beatmungszeit daraufhin, wie auch in unseren Ergebnissen, dass das Sedierungsprotokoll auf diese Variable Einfluss nehmen kann.

In der Studie von Keogh et al. aus dem Jahr 2015, einer Vorher-Nachher-Protokollimplementierungsstudie, konnte die Beatmungsdauer ebenfalls tendenziell reduziert werden [49]. Ohne eine statistische Signifikanz aufzuweisen, werteten die Autoren die Reduktion der Beatmungszeit von 21h zumindest als „klinisch signifikant“, da diese Zeitdifferenz zu einer früheren Extubation und auch zu einer schnelleren Entlassung führen könnte [49]. Die Protokollimplementierung führte zu keiner Verkürzung des Intensivaufenthaltes. Das Patientenkollektiv aus chirurgischen und nichtchirurgischen Fällen enthielt keine herzchirurgischen Patienten und ist zudem mit einem untersuchten Altersspektrum von 0 bis 16 Jahren nur begrenzt auf unsere Untersuchung übertragbar [49]. Interessant wäre für diese Studie eine Altersgruppenanalyse gewesen, welche unter Umständen differenzierte Ergebnisse für die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer erbracht hätte. Leider fehlt in dieser Studie auch die Information, ob die nichtsignifikante Reduktion der Beatmungszeit einen Einfluss auf die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer aufwies.

Die Untersuchung von Curley et al. aus dem Jahr 2015, konzipiert als eine clusterrandomisierte Studie, inkludierte 2449 Kinder im Alter von 2 Wochen bis 17 Jahren mit ausschließlich akuten respiratorischen Erkrankungen aus 31 pädiatrischen Intensivstationen in den USA [50]. Der untersuchte Effekt eines pädiatrischen Sedierungsprotokolls auf die Beatmungsdauer zeigte für die

Protokollgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, wie auch für die Aufenthaltsdauer keine signifikante Änderung [50]. Die Homogenität der untersuchten Gruppen bzgl. der Aufnahmediagnose, wenn auch nicht kardiochirurgisch, die große Fallzahl der untersuchten Patienten, sowie die clusterrandomisierte Studie als Goldstandard für die Forschung von Therapieeffekten, sprechen übereinstimmend mit unserer Untersuchung dafür, dass die Implementierung eines pädiatrischen Sedierungsprotokolls keinen Effekt auf die Beatmungsdauer hat.

Larson et al. untersuchten im Jahr 2018 die Implementierung eines pädiatrischen Sedierungsprotokolls als retrospektive Kohortenstudie mit historischer Kontrollgruppe bei intubierten pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren, die nach einem herzchirurgischen Eingriff zur postoperativen Weiterbehandlung auf die pädiatrische Intensivstation verlegt wurden [51]. Ihre Forschungsdaten zeigten nach Protokolleinführung eine verlängerte Intensivaufenthaltsdauer ohne statistische Signifikanz (Kontrolle, 27.5 [23.25-49.25] h vs. Protokoll, 47.33 [25.33-70.5] h; $p = 0.069$), mit signifikantem Ergebnis längerer Beatmungsdauer in der Protokollgruppe (Kontrolle, 11.53 [8.16–23.33] h vs. Protokoll, 18.95 [11.58–35.33] h; $p = 0.008$). Dieses Ergebnis zeigte sich zu der vorliegenden und den aktuellsten Studien konträr [28, 29, 44, 48-50]. Larson et al. erklärten die längere Beatmungsdauer nach Protokolleinführung damit, dass die Zusammensetzung der Protokollgruppe signifikant aus jüngeren Patienten (<12 Monaten) bestand (22% Kontrolle vs. 50% Protokoll, $p = 0.004$) [51]. Somit nahmen die Autoren an, dass die jüngere Kohorte in der Protokollgruppe den Trend zu einer längeren Beatmungsdauer beeinflusst haben könnte [51]. Stellen wir das Ergebnis unserer Post-Implementationsgruppe mit einer medianen Beatmungsdauer von 49 h der Protokollgruppe von Larson et al. mit 18.95 h gegenüber, ist hervorzuheben, dass die TOF-Patienten unserer Studie allesamt unter 12 Monate alt waren. Nach einer herzchirurgischen Intervention können ältere Kinder früher extubiert werden als jüngere Kinder [52], was diesen Unterschied in der Beatmungsdauer erklären könnte. Darüber hinaus ist in der Studie von Larson et al. nicht

ersichtlich, welche Arten von Herzoperationen in die Untersuchung miteinflussen und ob diese je nach Komplexität unterschiedliche Beatmungszeiten benötigten.

Aus der retrospektiven Fall-Kontrollstudie von Deeter et al. aus dem Jahr 2011 geht hervor, dass die Implementierung eines pädiatrischen Sedierungsprotokolls die Beatmungsdauer (Kontrolle, 5 [3–9] d vs. Intervention, 5 [3–7] d; $p = 0.155$), wie auch den Aufenthalt auf der Intensivstation (Kontrolle, 9.5 [5.4–15.2] d vs. Intervention, 8.2 [5–13.2] d; $p = 0.302$) verkürzte, allerdings die Reduktion nicht statistisch signifikant war [24]. Am gemischten Patientenkollektiv aus chirurgischen und nichtchirurgischen Fällen konnten Deeter et al. erfolgreich aufzeigen, dass durch die Implementierung des Sedierungsprotokolls die Zeitdauer der Gesamtsedierung von 7 auf 5 Tage, sowie die Morphintherapie von 6 auf 5 Tage signifikant reduziert werden konnten [24]. Allerdings zeigte die Reevaluation des Sedierungsprotokolls durch Yaghmai et al. fünf Jahre später im Jahr 2016, eine längere Zeitspanne der Sedierungstage (Intervention, 5 [3–17] d vs. Postintervention, 10 [6–22] d; $p < 0.0001$), des Intensivaufenthaltes (Intervention, 8.5 [5–14] d vs. Postintervention, 10 [7–15] d; $p = 0.0543$) und der Beatmungsdauer (Intervention, 5 [3–7] d vs. Postintervention, 6 [4–8] d; $p = 0.0026$) [53]. Die Autoren machten für diese veränderten Ergebnisse mangelhaftes Feedback zum Protokoll, fehlende Fortbildungsmaßnahmen, sowie den Interessensverlust des behandelnden Teams und eine veränderte Ausrichtung der Prioritätensetzung auf andere klinische Belange verantwortlich [53]. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass der anhaltende Erfolg eines Sedierungsprotokolls davon abhängig ist, wie ambitioniert sich das Behandlungsteam auch nach der Implementierung an dessen Umsetzung hält. Um die vielversprechenden Ergebnisse des vorliegenden Sedierungsprotokolls aufrechtzuerhalten, ist es unentbehrlich, die Umsetzung des Sedierungsprotokolls regelmäßig zu evaluieren. Eine Folgestudie zu späterem Zeitpunkt, die eine Reevaluation des pASP an TOF Patienten untersucht,

könnte aufschlussreich sein und zeigen, ob die Erfolge des pASP tatsächlich verstetigt werden konnten.

Die einzige pädiatrische Untersuchung, die nach Protokolleinführung von einer Verkürzung der Beatmungsdauer berichtet, ist die im Jahr 2007 publizierte Studie von Jin et al. [23]. Sie beobachteten in der Protokollgruppe eine signifikante Reduktion der mittleren Beatmungsdauer (Kontrolle, 12.5 Tage vs. Protokoll, 11.0 Tage, $p = 0.04$), sowie auch eine signifikante Verkürzung des medianen Intensivaufenthaltes (Kontrolle, 19.5 Tage vs. Protokoll, 15.0 Tage, $p = 0.04$) [23]. Allerdings ist zu kritisieren, dass die Studie für die Protokollgruppe und die Kontrollgruppe mit überwiegend respiratorischen Diagnosen bei insgesamt sehr geringer Fallzahl von lediglich 41 Patienten durchgeführt wurde. Patienten, die einen chirurgischen Eingriff erhielten, waren grundsätzlich nicht inkludiert.

Aufgrund mehrerer Untersuchungen mit ähnlichen Ergebnissen, ist zu vermuten, dass ein pädiatrisches Analgosedierungsprotokoll zu keiner Verkürzung der Beatmungsdauer führt, diese aber auch nicht verlängert [24, 28, 29, 44, 48-50]. Die Studie von Kurachek et al. aus dem Jahr 2003 zeigte, dass sich bei pädiatrischen Patienten aufgrund der längeren Beatmungszeit und des längeren Intensivaufenthaltes die Anzahl der misslungenen Extubationen erhöhte [54]. In unserer Studie zeigte sich keine Zunahme der Reintubationsrate (vgl. **Kapitel 4.2.3**). Bei Säuglingen stellt die Beatmungsentwöhnung weiterhin eine Herausforderung dar, weil es schwierig ist, Schmerzen und Sedierung adäquat zu bewerten. Zudem können aufgrund der Analgosedierung hämodynamische Komplikationen, Entzugserscheinungen, Toleranz und Abhängigkeit auftreten [1, 5]. Verschiedene Kriterien wie hämodynamische Stabilität, ausreichende Wachheit und abgeschlossene Entwöhnung sind für eine erfolgreiche Extubation erforderlich [55]. Es ist zu vermuten, dass die Bestimmung des geeigneten Zeitpunkts der Extubation mithilfe des pASP vereinfacht wurde. Bei pädiatrischen Patienten, die kardiorespiratorisch stabil sind und mit dem pASP

tubustolerant und schmerzfrei bewertet werden, kann eine Extubation erwogen werden.

Unser Ergebnis der verkürzten Aufenthaltsdauer der TOF-Patienten steht in Kontrast zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die durch die Implementierung einer protokollgestützten Analgosedierung keine statistisch signifikante Verkürzung der Aufenthaltsdauer auf der pädiatrischen Intensivstation zeigen konnten [24, 28, 29, 44, 48-51, 53]. Ein verkürzter Intensivaufenthalt kann in vielerlei Hinsicht zu einer verbesserten Prognose des Patienten führen. Zum einen ist von Vorteil, dass er zu einer Risikominimierung postoperativer Mortalität und Morbidität bei Kindern nach kardiochirurgischen Intervention beiträgt und zum anderen sich die Gesamtaufenthaltsdauer verkürzen könnte [9]. Ob in unserer Studie die Verkürzung der Intensivaufenthaltsdauer zu einer früheren Entlassung führte, bleibt offen. Die Gesamtaufenthaltsdauer war nicht Bestandteil dieser Untersuchung, sollte aber bei zunehmender Bettenknappheit in den Kliniken in zukünftigen Protokollstudien Berücksichtigung finden.

4.2.2 Medikamentöse Therapie

Die Gesamtdosis für Midazolam, sowie die applizierten Maximaldosen von Midazolam und Morphin zeigten sich nach Implementierung des pASP deutlich niedriger als in der Pre-Implementationsgruppe, während sich die kumulative und die maximal verabreichte Clonidindosis in der Post-Implementationsgruppe deutlich erhöht präsentierten. Die applizierte Gesamtdosis von Morphin wies zwischen den untersuchten Kohorten keinen signifikanten Unterschied auf.

Zur Interpretation dieser Ergebnisse gilt zu berücksichtigen, dass sich mit Einführung des pASP die Handhabung der Clonidinterapie änderte. Während in der Pre-Implementationsgruppe 42% der Patienten bis zum 5. Intensivtag kein Clonidin appliziert wurde, betrug dieser Anteil in der Post-Implementationsgruppe 3%. Die Clonidinterapie wurde somit früher initiiert, so dass in der Post-Implementationsgruppe 62.5% der Patienten die erste Clonidininfusion innerhalb von 24 h erhielten. Entsprechend ist zu vermuten,

dass die Midazolamdosis zugunsten der früheren Verabreichung von Clonidin, zumindest in den ersten fünf Untersuchungstagen, reduziert werden konnte [56].

In der aus dem Jahr 2014 publizierte Clonidin-Studie von Hünseler et al. ließ sich feststellen, dass die Clonidin-Kohorte der beatmeten Neugeborenen weniger Midazolam und Fentanyl als die Placebo-Kohorte benötigte, bei tieferem Sedierungsniveau. Allerdings konnte dieser Effekt für Säuglinge älter als 1 Monat nicht nachgewiesen werden [57]. In unserer Studie waren alle Kinder der Post-Implementationsgruppe älter als 1 Monat. Demzufolge ist es möglich, dass die Midazolameinsparung in der Post-Implementationsgruppe nicht nur auf die veränderte Clonidindosis zurückzuführen ist [56].

Kleiber et al. untersuchten im Jahr 2016 bei Säuglingen jünger als 2 Monate nach Herzoperation die Auswirkungen von Clonidin als Sedativum der ersten Wahl [58]. Die Ergebnisse ermöglichten interessante Erkenntnisse. Der mediane COMFORT-B-Wert (11.3) hatte sich nach Beginn der Infusion nicht geändert. Die Variablen für die Hämodynamik zeigten sich unter Clonidin günstiger als unter Midazolam. Der VIS-Wert bestätigte dieses Ergebnis durch eine signifikante Reduktion in der Clonidgruppe [58]. In unserer Post-Implementationsgruppe zeigte sich zwar keine signifikante Reduktion des VIS-Wertes, jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Werten (Pre-Implementationsgruppe VIS, 13.5 (9.0-20.3) vs. Post-Implementationsgruppe VIS, 11.8 (8.4-16.3); $p = 0.303$). Ebenso verkürzte sich in der Studie von Kleiber die Intensivaufenthaltsdauer, was unsere Studienergebnisse bestätigten. Vergleicht man die Infusionsrate von Clonidin zwischen den zwei Studien, bewegte sich diese in der Untersuchung von Kleiber et al. im Bereich von 0.5 – 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bei einer medianen Gesamtdosis von 21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [58], während in der Post-Implementationsgruppe unserer Studie die mediane Spitzendosis mit 0.674 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und die mediane Gesamtdosis mit 6.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deutlich niedriger dosiert wurden.

Kleiber et al. konnten nun in einer weiteren Studie im Jahr 2018 für ältere Kinder (medianes Alter 12.9 Monate) zeigen, dass sich durch die Infusion von

Clonidin mit einer medianen Spitzendosis von nur 0.7 µg/kg/h die COMFORT-B-Skalen Werte und der VIS signifikant senken ließen und die hämodynamische Stabilität gewährleistet blieb [59]. Auch unsere Ergebnisse der Assessmenttools und des VIS bestätigen, dass Clonidin in der Anwendung sicher ist und keine negative Auswirkung auf die Hämodynamik wie Bradykardie oder arterielle Hypertonie bei schwer kranken Kindern aufwies.

In der Literatur gibt es Hinweise, dass Midazolam neurotoxisch wirkt [18, 19]. Im Gegensatz dazu wird diskutiert, dass Clonidin wohl eines der am wenigsten neurotoxischen Sedierungsmedikamente sein könnte und sogar einen neuroprotektiven Effekt aufweist [60]. Auch aus diesem Hintergrund ist die Reduktion der Gesamtdosis von Midazolam zugunsten der Clonidindosis positiv zu bewerten [56].

Bestätigend zeigte sich, dass die signifikante Reduktion von Midazolam nicht zu Lasten einer adäquaten Sedierung ging. Die Ergebnisse für die COMFORT-B-Skala mit einem medianen Wert von 13.8 (11.5-15.0), sowie einem medianen NISS Wert von 2.0 (1.7-2.0) zeigten, dass die Post-Implementationsgruppe unter der veränderten Pharmakotherapie ausreichend mit Analgesie und Sedierung abgedeckt war. Tendenziell waren die Patienten mit diesen Werten wacher. Eine von Watson et al. im Jahr 2018 publizierte Studie ergänzt, dass ein Sedierungsprotokoll mit der Sedierungsstrategie zum wacheren Patienten nach Entlassung nicht zu einem langfristigen Schaden beim Patienten führte [61].

Während Ista et al. für adäquate Sedierung ein COMFORT-B-Skalenniveau von 11-22 in Kombination mit einem NISS von 2 konstatierten [62], definierte das Forschungsteam um Neunhoffer für den pASP ein etwas niedrigeres Skalenniveau für postoperative Patienten (COMFORT-B-Skala, 12-18 und NISS, 2) [29], welche als Referenzwerte in dieser Studie übernommen wurden.

In der ersten Studie des pASP von Neunhoffer et al. im Jahr 2015 konnte für nichtchirurgische Patienten gezeigt werden, dass sich die Gesamtdosis von Benzodiazepinen durch die Protokollimplementierung signifikant reduzieren

ließ, während sich die Gesamtdosis von Morphin nicht signifikant unterschied [28]. Die Post-Implementationsgruppe zeigte sich mit der angewandten Analgosedierung, anhand der COMFORT-B-Skala (im Median 14.72 (5–24)) und der NISS (im Median 1.96 (1–3)) evaluiert, adäquat abgedeckt [28]. Die Forschungsgruppe um Neunhoeffler zeigte 2017 zudem, dass sich bei postoperativen Patienten durch Anwendung des pASP die Gesamtdosis und die Tagesdosis von Benzodiazepinen signifikant reduzieren ließen, während sich die Gesamtdosis von Morphin unverändert präsentierte [29]. Mit einem medianen COMFORT-B Wert von 15.8 (5–24), sowie einem medianen NISS Wert von 1.9 (1–3) war die Post-Implementationsgruppe suffizient analgosediert [29].

Diese Veränderungen der Medikation nach Protokollimplementierung zeigen sich somit kongruent zu unseren Studienergebnissen. Allerdings untersuchten Neunhoeffler et al. in jeweils beiden Studien nicht die kumulative Clonidindosis während des Intensivaufenthaltes der Patienten. Es bleibt unklar, ob auch hier die Sedierung mit Benzodiazepinen zugunsten der früheren Verabreichung von Clonidin reduziert wurde.

Die Studie von Gaillard-Le Roux et al. aus dem Jahr 2017 zeigte ebenfalls nach Protokollimplementierung eine reduzierte Tagesdosis von Midazolam, während sich die applizierte Menge von Morphin zwischen der Kontroll- und Protokollgruppe nicht unterschied [48]. Die Untersucher wählten für die adäquate Sedierung einen etwas niedrigeren Zielbereich im COMFORT-B-Skalenniveau von 11-17 und bei bestimmten medizinischen Indikationen eine tiefere Sedierung im Bereich von 7-11, allerdings ohne die NISS anzuwenden. Sie demonstrierten mit ihren erhobenen medianen Werten der COMFORT-B-Skala (Kontrolle, 11.71 vs. Protokoll, 11.61), dass die untersuchten Kohorten suffizient mit Analgosedierung abgedeckt waren, insbesondere während die Tagesdosis von Midazolam in der Protokollgruppe reduziert wurde. Obwohl für die Protokollgruppe verhältnismäßig viele herzchirurgische Patienten gezählt wurden, waren die Dosen von Adrenalin und Noradrenalin in der untersuchten Gruppe signifikant niedriger. Das Forschungsteam vermutete, dass das ein

Resultat der reduzierten Midazolamdosierung sein könnte [48]. Bei der Verabreichung von Midazolam werden in der Literatur hämodynamische Komplikationen beschrieben [63]. Es ist zu vermuten, dass pädiatrische Patienten nach TOF-Korrektur durch die reduzierte Midazolamdosierung weniger hämodynamische Komplikationen erleiden könnten, dies wurde aber in unserer Studie nicht explizit analysiert.

Die Beurteilung der Sedierung anhand der COMFORT-B-Skala wurde in der Protokollgruppe signifikant häufiger durchgeführt [48]. Die Autoren führen als Gründe dafür an, dass das interdisziplinäre Team durch Fortbildungsmaßnahmen auf negative Auswirkungen der Sedierung und auf die Bedeutung einer adäquaten Sedierung sensibilisiert wurden. Allerdings, so das Feedback des Pflegepersonals, sei es herausfordernd die Sedierung zu reduzieren, wenn der Hauptfokus auf dem Komfort und der Sicherheit des Patienten liegt [48]. Aus diesem Grund ist die Anwendung der COMFORT-B-Skala in Verbindung mit der NISS, welche bei der Studie von Gaillard-Le Roux et al. nicht verwendet wurde, für die Pflegekräfte ein hilfreiches Assessmenttool und wurde deshalb im pASP der vorliegenden Studie implementiert [28, 40].

In der Studie von Dreyfus et al. aus dem Jahr 2017 wurde ebenfalls die COMFORT-B-Skala als alleiniges Assessmenttool zur Sedierung angewandt [44]. Die Evaluation der Analgosedierung war nach Protokollimplementierung signifikant besser. Zum einen wurde anhand der COMFORT-B-Skala die Sedierung häufiger kontrolliert und zum anderen erhöhte sich die mittlere Anzahl der Werte für adäquate Analgosedierung im Referenzbereich zwischen 11 und 17 (Kontrolle 22.2% vs. Protokoll 31.7%). Allerdings zeigte sich zwischen der Kontroll- und Protokollgruppe keine signifikante Veränderung für die Gesamtdosis von Midazolam, wobei das Auftreten von Entzugserscheinungen tendenziell reduziert war [44].

In der Studie von Keogh et al. aus dem Jahr 2015 zeigte die Protokolleinführung eine signifikante Reduktion der Verabreichungsdauer von Morphin um 19 Stunden und einen Trend zur Abnahme der medianen maximalen Morphindosis und der Verabreichungsdauer von Midazolam, bei

signifikanter Zunahme der jeweils medianen minimalen und maximalen Midazolamdosierung [49]. Die Forschungsgruppe stellte fest, dass sich nach Protokollimplementierung die Verwendung von Alternativmedikamenten signifikant unterschied. In der Protokollgruppe wurde Methadon und Diazepam häufiger und Propofol seltener appliziert. Sie verfolgten in ihrem Protokoll den Ansatz, dass es bei abruptem Absetzen von Opioiden und Benzodiazepinen zu einem Entzugssyndrom kommen kann und wirkten dem durch eine langsame Reduktion der i.v. Gaben von Morphin und Midazolam, sowie einer Umstellung zu oral wirksamen Medikamenten mit längerer Halbwertszeit (Methadon und Diazepam) entgegen. Laut Autoren wurde zwar ein Assessment für die Sedierung, Schmerzen und den Entzug durchgeführt, allerdings stellte es sich als zu schwierig dar, diese als Ergebnisse zusammenzufassen [49]. Ohnehin wurden nicht dieselben Assessmenttools des pASP verwendet. Des Weiteren führten wir in unserer Studie keine Datenerhebung durch bzgl. der oral verwendeten Medikation oder der Applikation von Zusatzmedikation, was in dieser Hinsicht die Aussagekraft unserer Studienergebnisse schwächen könnte. Im pASP unserer Studie entschied man sich bewusst gegen Methadon, zum einen wegen der langen Halbwertszeit und zum anderen weil es ein Medikament ist, dessen Dosis nicht einfach zu titrieren ist [28]. Außerdem beschrieben Johnson et al. in ihrer 2012 publizierte Studie zu Methadon bei pädiatrischen Patienten, dass ein Drittel aller Patienten einen Entzug durchmachte und einige übersiedelt waren [64]. Die von Keogh et al. beschriebene signifikante Reduktion der Verabreichungsdauer von Morphin um 19 Stunden ist von Vorteil, allerdings ist unklar ob sich dadurch auch die kumulative Dosis für Morphin veränderte. Daten dafür wurden in dieser Studie nicht präsentiert. Unser Ergebnis der ähnlichen kumulativen Morphindosis für beide Gruppen werteten wir als zufriedenstellend, da die Patienten ausreichend mit Morphin abgedeckt sein sollten, um möglichst schmerzfrei sein zu können.

In der Studie von Deindl et al. aus dem Jahr 2013 zeigte sich nach pädiatrischer Protokolleinführung eine höhere kumulative Dosis für die orale Morphingabe, während sich die kumulative Dosis sowie die Gesamtdauer für Opiatinfusionen nicht signifikant änderten [65]. Die Autoren vermuteten, dass die höhere orale

Morphingabe ein Effekt der verbesserten pflegerischen Wahrnehmung von Schmerzen und Agitation beim pädiatrischen Patienten gewesen sei. Inwiefern die höhere Morphingabe zu Entzugssymptomen geführt hatte, bleibt offen, da dies nicht Gegenstand der Untersuchung war. Für die Gabe von Benzodiazepinen, sowie Beatmungs- und Intensivaufenthaltsdauer war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Letztlich zeigte sich die Implementierung des Protokolls bei großzügigerer Opiatverwendung sicher und effektiv [65].

In der Studie von Curley et al. aus dem Jahr 2015 konnte kein Unterschied in Bezug auf die Gesamt-, Maximal- und Tagesdosis von Opioiden und Benzodiazepinen zwischen der Kontroll- und der Protokollgruppe festgestellt werden [50]. Bei der medikamentösen Therapie zeigte sich mit statistischer Signifikanz, dass die Protokollgruppe einen Tag weniger Opioiden benötigte. Die Autoren führen an, dass in der Protokollgruppe mehr Patienten jünger als 2 Jahre und mehr Patienten mit Bronchiolitis behandelt wurden, welche einen höheren Sedierungsbedarf aufwiesen. Clonidin fand bei der Extubation Anwendung, wenn die primären Sedierungsmedikamente versagten. Außerdem wurde es auch bei Auftreten eines Entzuges eingesetzt. Ein signifikanter Unterschied für die Anwendung von Clonidin konnte jedoch nicht festgestellt werden. Als weiterer Alpha-2-Agonist wurde Dexmedetomidin zur Erleichterung der Extubation eingesetzt. Die zusätzliche Verwendung von Dexmedetomidin als sekundäres Sedierungsmedikament nahm bei beiden Gruppen zu und wurde in der Kontrollgruppe häufiger eingesetzt. Die intubierten Patienten der Protokollgruppe wiesen mehr wache und ruhige Studientage auf als die Kontrollgruppe, allerdings auch mehr Studientage mit Schmerz- und Agitationsepisoden [50]. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass die COMFORT-B-Skala in der Studie von Curley et al. nicht eingesetzt wurde. Aufgrund der unterschiedlichen Skalen zur Evaluation der Analgesiedierung ist leider kein direkter Vergleich zur Sedierungstiefe mit unserer Studie möglich. Des Weiteren zeigte das Protokoll von Curley et al. im Gegensatz zu unserer Studie trotz vermehrtem Einsatz von Alpha-2-Agonisten keine Auswirkung auf die Benzodiazepindosis, da Alpha-2-Agonisten kein Medikament der ersten Wahl darstellten.

Das Sedierungsprotokoll, welches Larson et al. untersuchten, empfahl Clonidin anstelle von Midazolam als Sedierungsmedikament der ersten Wahl [51]. Entsprechend nahm nach Protokolleinführung die Anzahl der verordneten Midazolam-Infusionen signifikant ab, wohingegen die angeordneten Clonidin-Infusionen zunahmen. Trotz homogener Gruppen von Patienten nach herzchirurgischem Eingriff zeigten sich Unterschiede im Alter und Gewicht zugunsten einer signifikant jüngeren und leichtgewichtigeren Kohorte in der Protokollgruppe. Die durchgeführte Altersgruppenanalyse zeigte, dass nach Protokolleinführung bei Patienten, die weniger als 50 kg wogen, die Morphin- und Midazolaminfusionsdosen niedriger ausfielen, während für schwerere Kinder kein signifikanter Unterschied vorlag. Außerdem führte die Protokolleinführung einerseits zu einer häufigeren Erhebung der COMFORT-B-Werte und andererseits zeigte sich eine Tendenz zur Zunahme von Werten im optimalen Bereich, der in dieser Studie auf der COMFORT-B-Skala im Referenzbereich zwischen 10 und 20 definiert war. Die Autoren vermuten, dass durch die Zunahme an Clonidin-Infusionen der Sedierungsgrad des Patienten beeinflusst wurde [51]. Diese Ergebnisse der veränderten Administration der Medikation für die herzchirurgischen Patienten unterstreichen die Ergebnisse unserer Studie für die TOF-Patienten.

Die Vergleichbarkeit mit dem pASP unserer Studie und anderen Protokollimplementierungsstudien ist erschwert, da Unterschiede in der untersuchten Kohorte, der Diagnose, im Protokoll selbst und dessen Umsetzung, sowie die Varietäten und Begebenheiten der einzelnen pädiatrischen Intensivstationen verantwortlich für Ergebnisdifferenzen sein können.

4.2.3 Komplikationen

Die Anwendung des pASP erwies sich in unserer Studie als sicher und führte zu keiner Zunahme an Komplikationen wie der Notwendigkeit zur Reintubation oder Dialyse, sowie dem Auftreten von Blutungen oder Herzrhythmusstörungen.

Die Intervention zur Reintubation war in der Gruppe vor Implementierung des Protokolls bei 4 Patienten (12.12%) indiziert gewesen, in der Gruppe nach Implementierung des Protokolls wurden 2 Patienten (6.25%) reintubiert. Dieses Resultat zeigte sich weitestgehend deckungsgleich mit anderen Untersuchungen. Masterpietro et al. beschrieben in einer 2017 veröffentlichten Studie, die das Extubationsversagen an 283 Neugeborenen nach kardiochirurgischen Eingriffen untersuchte, dass 12% der Patienten reintubiert werden mussten [66]. Gaies et al. wiesen in ihrer Studie nach kardiochirurgischer Operation eine Reintubationsrate von 5,8% auf [67].

Die beiden notwendig gewordenen Reintubationen in der Post-Implementationsgruppe waren einer nach Extubation aufgetretenen subglottischen Ringknorpelstenose geschuldet. Das pASP erwies sich bzgl. der Beatmung zum wiederholten Male als sicher, nachdem Neunhoeffter et al. in seinen Studien ebenfalls keinen Anstieg an akzidentellen Extubationen verzeichnen konnte [28, 29]. Auch die Studien von Dreyfus et al., Gaillard-Le Roux et al. und Curley et al. zeigten nach Protokollimplementierung keine Zunahme der außerplanmäßigen Extubationen oder des Extubationsversagens [44, 48, 50].

Sowohl in der Gruppe vor Einführung des Protokolls als auch in der Gruppe nach Einführung des Protokolls, traten bei keinem Patienten postoperative Nachblutungen auf. Herzrhythmusstörungen traten in der Pre-Implementationsgruppe mit der Häufigkeit von 36% auf, während in der Post-Implementationsgruppe 25% der Fälle betroffen waren. Dialysepflichtig waren 2 Patienten (6%) aus der Pre-Implementationsgruppe, hingegen wurde bei keinem Patienten aus der Post-Implementationsgruppe eine Dialyse erforderlich.

Dreyfus et al. zeigte auf, dass es nach Protokollimplementierung zu keiner Zunahme von Dialysepflichtigkeit oder vermehrten Todesfällen kam [44]. In unserer Studie war aufgrund des Ausschlusskriteriums Tod keine Datenanalyse zu den aufgetretenen Todesfällen möglich. Curley et al. und Gaillard-Le Roux et al. bestätigten zusätzlich in ihrer Untersuchung auf weitere Komplikationen,

dass ihr Sedierungsprotokoll keine Zunahme von ventilatorassoziierter Pneumonie oder katheterassoziierter Sepsis zur Folge hatte [48, 50].

Die erwähnten Sedierungsprotokolle bestätigen somit die Ergebnisse unserer Untersuchung, dass ein Sedierungsprotokoll nicht mit einer Zunahme an Komplikationen assoziiert ist und somit auch nicht die Sicherheit des pädiatrischen Patienten gefährdet.

4.2.4 Entzugssymptomatik

Die Häufigkeit eines Entzugs lag laut SOS Skala in der Post-Implementationsgruppe unserer Studie bei 12.5% der Fälle, während 62.5% der Patienten keine Entzugssymptome ($SOS \leq 3$) aufwiesen. Somit wurde in der untersuchten Kohorte bei 75% der Patienten der Entzug evaluiert, allerdings war in 25% der Fälle kein SOS-Wert dokumentiert. Insofern bleibt unklar wie viele Patienten der nichtdokumentierten Fälle tatsächlich ohne Entzugserscheinungen waren. Eine unproblematische Entwöhnung und komplikationslose Extubation könnten der Grund dafür gewesen sein, dass die SOS-Skala in diesen Fällen nicht angewandt wurde. Es ist zu vermuten, dass die Erhebung und Dokumentation der SOS-Werte sorgfältiger vollzogen wird, wenn tatsächlich ein Entzug vorliegt als wenn keine Entzugssymptomatik auftritt. Des Weiteren ist kein Vergleich zur Pre-Implementationsgruppe möglich, da in diesem Zeitraum die SOS Skala noch nicht angewandt wurde. Die SOS Werte selbst sind in unserem Fall nur deskriptiv zu verwenden und aufgrund der lückenhaften Dokumentation auch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Aufgrund der Festlegung im pASP unserer Studie ist die Nutzung der SOS Skala zur Entwöhnung von Analgesie und Sedierung ein standardmäßiges Assessmenttool, welches nicht nur bei Verdacht auf Entzug angewandt wird, sondern ab dem Zeitpunkt, wenn die Entwöhnung von Opioiden und Sedativa initiiert wurde. Die SOS-Bewertung war in standardmäßigen Intervallen von 8 Stunden vorgesehen [28].

Allerdings bestätigen die gewonnenen Erkenntnisse in den Studien von Neunhoffer et al. dem pASP die Möglichkeit, dass nach

Protokollimplementierung die Häufigkeit von Entzugerscheinungen erfolgreich reduziert werden kann [28, 29]. Diese Studien erhoben Daten für die Pre- und Post-Implementationsgruppe und verglichen diese miteinander. Die Studie aus dem Jahr 2015 zeigt, dass das pASP die Rate der Entzugerscheinungen (SOS \geq 4) von 23.6% auf 12.8% der Fälle reduzierte. In der Pre-Implementationsgruppe wurden bei 32.73% der Patienten und in der Post-Implementationsgruppe bei 38.95% der Patienten die SOS Skala angewandt [28]. Zu kritisieren ist, wie auch in unserer Studie, dass unklar bleibt, ob der Anteil, der nicht mit der SOS-Skala evaluierten Fälle tatsächlich ohne Entzugerscheinungen waren. Die Anwendung der SOS Skala in unserer Studie mit 75% der Fälle zeigt sich im Vergleich zu diesen Werten bedeutend höher. Die Häufigkeit des Entzugs bei den TOF-Patienten mit 12.5% der Fälle in der Post-Implementationsgruppe, deckt sich mit den Ergebnissen von Neunhoeffter et al. für die deutlich rückläufige Rate der Entzugerscheinungen auf 12.8% der Fälle [28]. In der Studie für postoperative Patienten aus dem Jahr 2017 konnten Neunhoeffter et al. erneut signifikant weniger Fälle in der Post-Implementationsgruppe mit Entzugssymptomen (SOS \geq 4) bestätigen. In der Pre-Implementationsgruppe waren noch 35.3% der Patienten mit Entzugssymptomen, während in der Post-Implementationsgruppe nur noch 20% der Patienten betroffen waren [29]. Interessanterweise fanden sie auch, dass bei Patienten mit Entzug im Vergleich zu Patienten ohne Entzug signifikant höhere Gesamtdosen von Benzodiazepinen verabreicht worden waren, wohingegen es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Opioiddosierungen gab [29].

Bestätigt wird dies auch durch die Studie von Amigoni et al. aus dem Jahr 2014. Bei der untersuchten Kohorte, von denen 65% jünger als sechs Monate und 45% nach kardiochirurgischem Eingriff auf die pädiatrische Intensivstation aufgenommen wurden, konnte eine Inzidenz des Entzugssyndrom von 37% festgestellt werden [68]. Einziger Prädiktor für das Auftreten von Entzugerscheinungen war laut Autoren die Maximaldosis von Benzodiazepinen. Dementsprechend bestand ein Zusammenhang zwischen hohen Benzodiazepindosen und dem Risiko einen Entzug zu erleiden [68].

Weitere Studien zu anderen pädiatrischen Sedierungsprotokollen, die auch den Entzug der Patienten nach Analgosedierung untersuchten, zeigten weder eine signifikante Reduktion, noch eine Zunahme der Entzugserscheinungen [44, 48, 50].

Das untersuchte Sedierungsprotokoll von Gaillard-Le Roux et al. enthielt im Gegensatz zum pASP der vorliegenden Studie nicht standardmäßig die Anwendung der SOS Skala [48]. Sie wurde nur bei Verdacht auf ein Entzugssyndrom eingesetzt. Es zeigte sich, ohne die Angabe wie häufig der Entzug beurteilt wurde, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Die Protokollgruppe wies eine Reduktion der Midazolamdosierung auf [48].

Die Untersuchungen zu den Sedierungsprotokollen von Dreyfus et al. und Curley et al. demonstrierten unter Verwendung eines anderen Assessmenttools (WAT-1), dass die Entzugserscheinungen keine Änderung zwischen beiden Gruppen aufwiesen, während sich die Medikation mit Midazolam ebenfalls nicht signifikant unterschied [44, 50].

Es ist zu vermuten, dass sich mit der Einführung des pASP in der vorliegenden Studie und der damit verbundenen Ausschleichstrategie von Morphin und Midazolam, sowie auch durch die Evaluierung anhand der SOS Skala, die Wahrnehmung bei Pflegekräften für Patienten, die einen Entzug erleiden, verbessert hat [56]. Die Ergebnisse unserer Studie stützen die Annahme, dass aufgrund der signifikant niedrigeren Gesamt- und Maximaldosis von Benzodiazepinen, sowie durch die frühe Verabreichung von Clonidin in der Post-Implementationsgruppe, ein pASP geeignet ist, das Auftreten von Entzugserscheinungen bei TOF-Patienten nach operativer Korrektur niedrig zu halten.

5. Zusammenfassung

Die adäquate Sedierung und Analgesie kritisch kranker Patienten bildet auch weiterhin eine große Herausforderung in der Intensivmedizin. Dies gilt insbesondere auch für die pädiatrische Intensivmedizin. Viele Untersuchungen in der Erwachsenenmedizin konnten belegen, dass die Implementierung von Sedierungsprotokollen die Behandlungsergebnisse essentiell verbessern kann. In der pädiatrischen Intensivmedizin sind derartige Analgosedierungsprotokolle unter Verwendung von Scores zur Objektivierung der Sedierungstiefe noch wenig verbreitet. Vorliegende Studien zu pädiatrischen Analgosedierungsprotokollen basieren häufig auf inhomogenen Patientengruppen bezüglich des Alters aber auch der zugrunde liegenden Diagnosen der Patienten.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher anhand eines homogenen Kollektivs von Patienten nach Korrektur eines komplexen angeborenen Herzfehlers zu überprüfen, ob durch die Implementierung eines pflegegesteuerten Sedierungsprotokolls die Dauer der künstlichen Beatmung, die Dauer des Intensivaufenthaltes, die Gesamt- und Maximaldosen von Benzodiazepinen und Opioiden und das Auftreten von Entzugssymptomen beeinflusst werden kann.

In der vorliegenden monozentrischen retrospektiven Fallkontrollstudie wurden 65 Säuglinge mit Fallot'scher Tetralogie untersucht, bei denen im ersten Lebensjahr eine standardisierte Korrekturoperation dieses Herzfehlers in der Klinik für THG-Chirurgie des Universitätsklinikums Tübingen erfolgte, und die anschließend intensivmedizinisch auf der Intensivstation der Abteilung Kinderkardiologie der Klinik für Kinder und Jugendmedizin des UKT betreut wurden. Verglichen wurden 33 Patienten vor Implementierung des pflegegesteuerten Sedierungsprotokolls aus den Jahren 2005-2010 mit 32 Patienten nach Implementierung des Protokolls aus den Jahren 2012-2017. In der Prä-Implementationsgruppe erfolgte die Analgosedierung auf Anordnung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, während in der Postimplementationsgruppe die Analgosedierung anhand von festgelegten

Algorithmen des Sedierungsprotokolls durch die Pflegekräfte appliziert und modifiziert wurde.

Der Startpunkt für die Erhebung der medizinischen Daten war die postoperative Aufnahme auf der pädiatrischen Intensivstation. Als Endpunkt wurde der fünfte postoperative Tag (bei Liegezeiten > 5 Tage auf der Intensivstation) oder der Zeitpunkt der Verlegung auf Normalstation bei Patienten mit kürzeren Liegezeiten (\leq 5 Tage) definiert.

Für die Analgosedierung mit Morphin, Midazolam und Clonidin wurden jeweils die kumulative Gesamtdosis und die maximale Applikationsrate erfasst, die der Patient in dem oben genannten Zeitfenster erhielt. Es wurde bestimmt, wie viele Tage der gesamte Intensivaufenthalt des einzelnen Patienten bis zu seiner Verlegung auf Normalstation betrug, sowie die Dauer der künstlichen Beatmung vom Zeitpunkt der Ankunft auf Intensivstation bis zur erfolgreichen Extubation. Als Prädiktor für Morbidität und Mortalität wurde der VIS bestimmt. In der Post-Implementationsgruppe wurde als Assessmentinstrument zur Überwachung und Therapiekontrolle der Analgosedierung die COMFORT-B Skala in Verbindung mit der Nurse Interpretation Sedation Score erfasst. Im Auswertungszeitraum der Kontrollgruppe war die COMFORT-B Skala und der NISS noch nicht etabliert. Postoperative Komplikationen der Patienten während des gesamten Intensivaufenthaltes wurden erhoben, um die Ursachen prolongierter oder komplizierter Verläufe zu identifizieren und um untersuchen zu können, ob sich nach Implementierung des Protokolls das Risiko für das Auftreten von Komplikationen veränderte.

Die Implementierung des pädiatrischen Analgosedierungsprotokolls führte zu einer Verkürzung der medianen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von 7 Tagen [5-14] (Pre-Implementationsgruppe) auf 5 Tage [4-7] (Post-Implementationsgruppe). Die mediane Gesamtbeatmungsdauer war in der Post-Implementationsgruppe um 23 Stunden verkürzt, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die mediane Gesamtdosis für Midazolam zeigte eine signifikante Reduktion von 7.37 mg/kg [4.70-17.65] (Pre-Implementationsgruppe) auf 5.0 mg/kg [2.70-9.12] (Post-

Implementationsgruppe), ebenso verringerte sich die mediane applizierte Maximaldosis von Midazolam von 0.22 mg/kg/h [0.20-0.33] (Pre-Implementationsgruppe) auf 0.15 mg/kg/h [0.13-0.20] (Post-Implementationsgruppe), sowie die mediane applizierte Maximaldosis von Morphin von 50.0 µg/kg/h [39.7-79.9] (Pre-Implementationsgruppe) auf 42.5 µg/kg/h [29.7-51.8] (Post-Implementationsgruppe). Die mediane Gesamtclonidindosis erhöhte sich nach Implementierung des pädiatrischen Analgosedierungsprotokolls von 0.53 µg/kg [0.24-0.92] (Pre-Implementationsgruppe) auf 6.05 µg/kg [0.81-22.53] (Post-Implementationsgruppe), sowie auch die mediane applizierte Maximaldosis von Clonidin von 0.014 µg/kg/h [0.009-0.021] (Pre-Implementationsgruppe) auf 0.674 µg/kg/h [0.02-1.095] (Post-Implementationsgruppe). In der Post-Implementationsgruppe zeigte sich zwar keine signifikante Reduktion des VIS-Wertes, jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Werten (Pre-Implementationsgruppe VIS, 13.5 [9.0-20.3] vs. Post-Implementationsgruppe VIS, 11.8 [8.4-16.3]).

Erfreulicherweise zeigten die Ergebnisse der Studie, dass die signifikante Reduktion von Midazolam nicht zu Lasten einer adäquaten Sedierung ging. Vielmehr belegen die Ergebnisse der COMFORT-B-Skala mit einem medianen Wert von 13.8 (11.5-15.0), sowie einem medianen NISS Wert von 2.0 (1.7-2.0), dass die Einführung des pädiatrischen Analgosedierungsprotokolls unter der veränderten Pharmakotherapie mit Clonidin zu keiner Verschlechterung der Analgesie und Sedierung führte. Außerdem kann ein verkürzter Intensivaufenthalt in vielerlei Hinsicht zu einer verbesserten Prognose des Patienten beitragen.

Gemäß den Ergebnissen dieser Studie ist die Anwendung eines pädiatrischen Analgosedierungsprotokolls in der postoperativen Behandlung von Säuglingen nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie praktikabel und sicher und führte zu keiner Zunahme an Komplikationen. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen zuversichtlich hinsichtlich der weiteren Verbreiterung und strukturierten Implementierung derartiger interdisziplinärer Analgosedierungsprotokolle in der

pädiatrischen Intensivmedizin. Die vorliegende Studie sollte Stimulus sein für zukünftige Studien an größeren Kollektiven um die Ergebnisse derartiger pädiatrischer Sedierungsprotokolle zu bestätigen und gegebenenfalls auch weiter zu verbessern.

IV Literaturverzeichnis

1. Tobias, J.D., *Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit*. Critical Care Medicine, 2000. **28**(6): p. 2122-2132.
2. Garten, L., et al., *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement – Die DAS-Leitlinie 2015: Kinder und Neugeborene*. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2015. **50**(11/12): p. 712-722.
3. Polaner, D.M., *Sedation-analgesia in the pediatric intensive care unit*. Pediatr Clin North Am, 2001. **48**(3): p. 695-714.
4. Bavdekar, S.B., M.D. Mahajan, and K.V. Chandu, *Analgesia and sedation in paediatric intensive care unit*. Journal Of Postgraduate Medicine, 1999. **45**(3): p. 95-102.
5. Vet, N.J., et al., *Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review*. Intensive Care Medicine, 2013. **39**(9): p. 1524-1534.
6. Simpson, J.R., S.G. Katz, and T.V. Laan, *Oversedation in postoperative patients requiring ventilator support greater than 48 hours: a 4-year National Surgical Quality Improvement Program-driven project*. The American Surgeon, 2013. **79**(10): p. 1106-1110.
7. Glanemann, M., et al., *Incidence and risk factors of prolonged mechanical ventilation and causes of reintubation after liver transplantation*. Transplantation Proceedings, 1998. **30**(5): p. 1874-1875.
8. Li, S., et al., *Risk Factors Associated with Prolonged Mechanical Ventilation after Corrective Surgery for Tetralogy of Fallot*. Congenit Heart Dis, 2015. **10**(3): p. 254-62.
9. Shi, S., et al., *Perioperative Risk Factors for Prolonged Mechanical Ventilation Following Cardiac Surgery in Neonates and Young Infants*. Chest, 2008. **134**(4): p. 768-774.
10. Best, K.M., et al., *Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children*. Crit Care Med, 2017. **45**(1): p. e7-e15.
11. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. Critical Care Medicine, 2013. **41**(1): p. 263-306.
12. Jacobi, J., et al., *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult*. Critical Care Medicine, 2002. **30**(1): p. 119-141.
13. Jenkins, I.A., et al., *Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care*. Paediatric Anaesthesia, 2007. **17**(7): p. 675-683.
14. Playfor, S., et al., *Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children*. Intensive Care Medicine, 2006. **32**(8): p. 1125-1136.
15. Brook, A.D., et al., *Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation*. Critical Care Medicine, 1999. **27**(12): p. 2609-2615.
16. De Jonghe, B., et al., *Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury*. Critical Care Medicine, 2005. **33**(1): p. 120-127.

17. Quenot, J.-P., et al., *Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia*. Critical Care Medicine, 2007. **35**(9): p. 2031-2036.
18. Malinovsky, J.M., et al., *Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit*. Anesthesiology, 1991. **75**(1): p. 91-7.
19. Ugur, B., et al., *Neurotoxicity with single dose intrathecal midazolam administration*. Eur J Anaesthesiol, 2005. **22**(12): p. 907-12.
20. Riker, R.R., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial*. JAMA, 2009. **301**(5): p. 489-99.
21. Shehabi, Y., et al., *Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients*. Crit Care Med, 2010. **38**(12): p. 2311-8.
22. Hartman, M.E., D.C. McCrory, and S.R. Schulman, *Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: A systematic review*. Pediatric Critical Care Medicine, 2009. **10**(2): p. 246-255.
23. Jin, H.S., et al., *The efficacy of the COMFORT scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation*. Journal Of Korean Medical Science, 2007. **22**(4): p. 693-697.
24. Deeter, K.H., et al., *Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients*. Critical Care Medicine, 2011. **39**(4): p. 683-688.
25. Baggs, J.G., et al., *Association between nurse-physician collaboration and patient outcomes in three intensive care units*. Crit Care Med, 1999. **27**(9): p. 1991-8.
26. Wheelan, S.A., C.N. Burchill, and F. Tilin, *The link between teamwork and patients' outcomes in intensive care units*. Am J Crit Care, 2003. **12**(6): p. 527-34.
27. Kress, J.P., A.S. Pohlman, and J.B. Hall, *Sedation and Analgesia in the Intensive Care Unit*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2002. **166**(8): p. 1024-1028.
28. Neunhoeffler, F., et al., *Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients*. Paediatric Anaesthesia, 2015. **25**(8): p. 786-794.
29. Neunhoeffler, F., et al., *Analgesia and Sedation Protocol for Mechanically Ventilated Postsurgical Children Reduces Benzodiazepines and Withdrawal Symptoms-But Not in All Patients*. European Journal Of Pediatric Surgery: Official Journal Of Austrian Association Of Pediatric Surgery ... [Et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie, 2017. **27**(3): p. 255-262.
30. Lindinger, A., G. Schwedler, and H.W. Hense, *Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)*. Klin Padiatr, 2010. **222**(5): p. 321-6.
31. Al Habib, H.F., et al., *Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(3): p. 813-9; discussion 819-20.

32. Karl, T.R., *Tetralogy of Fallot: Current surgical perspective*. Ann Pediatr Cardiol, 2008. **1**(2): p. 93-100.
33. Weil, J., *Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallotsche Tetralogie Autoren: J. Weil (Hamburg), H. Bertram (Hannover), JS Sachweh (Duisburg)*.
34. Karl, T.R., *Tetralogy of fallot: a surgical perspective*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **45**(4): p. 213-24.
35. Knott-Craig, C.J., et al., *A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(2): p. 506-11.
36. Gaies, M.G., et al., *Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. Pediatr Crit Care Med, 2010. **11**(2): p. 234-8.
37. Ambuel, B., et al., *Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale*. J Pediatr Psychol, 1992. **17**(1): p. 95-109.
38. van Dijk, M., et al., *The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants*. Pain, 2000. **84**(2-3): p. 367-77.
39. van Dijk, M., et al., *The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants*. Am J Nurs, 2005. **105**(1): p. 33-6.
40. Ista, E., et al., *Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale*. Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(1): p. 58-63.
41. Ista, E., et al., *Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children*. Intensive Care Med, 2009. **35**(6): p. 1075-81.
42. Franck, L.S., et al., *Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients*. Pain, 2012. **153**(1): p. 142-8.
43. Ista, E., et al., *Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal symptoms scale in critically ill children*. Pediatr Crit Care Med, 2013. **14**(8): p. 761-9.
44. Dreyfus, L., et al., *Implementation and evaluation of a paediatric nurse-driven sedation protocol in a paediatric intensive care unit*. Ann Intensive Care, 2017. **7**(1): p. 36.
45. Kiran, V.S., P.P. Nath, and S. Maheshwari, *Spectrum of paediatric cardiac diseases: a study of 15,066 children undergoing cardiac intervention at a tertiary care centre in India with special emphasis on gender*. Cardiol Young, 2011. **21**(1): p. 19-25.
46. Vet, N.J., et al., *A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children*. Intensive Care Med, 2016. **42**(2): p. 233-44.
47. Valkenburg, A.J., et al., *The COMFORT-Behavior scale is useful to assess pain and distress in 0- to 3-year-old children with Down syndrome*. PAIN, 2011. **152**(9): p. 2059-2064.
48. Gaillard-Le Roux, B., et al., *Implementation of a Nurse-Driven Sedation Protocol in a PICU Decreases Daily Doses of Midazolam*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(1): p. e9-e17.

49. Keogh, S.J., D.A. Long, and D.V. Horn, *Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU*. *BMJ Open*, 2015. **5**(3).
50. Curley, M.Q., et al., *Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: A randomized clinical trial*. *JAMA*, 2015. **313**(4): p. 379-389.
51. Larson, G.E. and S. McKeever, *Nurse titrated analgesia and sedation in intensive care increases the frequency of comfort assessment and reduces midazolam use in paediatric patients following cardiac surgery*. *Australian Critical Care*, 2018. **31**(1): p. 31-36.
52. Fischer, J.E., P. Allen, and S. Fanconi, *Delay of extubation in neonates and children after cardiac surgery: impact of ventilator-associated pneumonia*. *Intensive Care Med*, 2000. **26**(7): p. 942-9.
53. Yaghmai, B.F., et al., *A Pediatric Sedation Protocol for Mechanically Ventilated Patients Requires Sustenance Beyond Implementation**. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2016. **17**(8): p. 721-726.
54. Kurachek, S.C., et al., *Extubation failure in pediatric intensive care: a multiple-center study of risk factors and outcomes*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(11): p. 2657-64.
55. Newth, C.J., et al., *Weaning and extubation readiness in pediatric patients*. *Pediatr Crit Care Med*, 2009. **10**(1): p. 1-11.
56. Hanser, A., et al., *A nurse-driven analgesia and sedation protocol reduces length of PICU stay and cumulative dose of benzodiazepines after corrective surgery for tetralogy of Fallot*. *J Spec Pediatr Nurs*, 2020. **25**(3): p. e12291.
57. Hunseler, C., et al., *Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial*. *Pediatr Crit Care Med*, 2014. **15**(6): p. 511-22.
58. Kleiber, N., et al., *Clonidine as a First-Line Sedative Agent After Neonatal Cardiac Surgery: Retrospective Cohort Study*. *Pediatr Crit Care Med*, 2016. **17**(4): p. 332-41.
59. Kleiber, N., et al., *Hemodynamic Tolerance to IV Clonidine Infusion in the PICU*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018. **19**(8): p. e409-e416.
60. Zhang, Y. and H.K. Kimelberg, *Neuroprotection by alpha 2-adrenergic agonists in cerebral ischemia*. *Current neuropharmacology*, 2005. **3**(4): p. 317-323.
61. Watson, R.S., et al., *Long-Term Outcomes after Protocolized Sedation versus Usual Care in Ventilated Pediatric Patients*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018. **197**(11): p. 1457-1467.
62. Ista, E., et al., *Implementation of standard sedation management in paediatric intensive care: effective and feasible?* *J Clin Nurs*, 2009. **18**(17): p. 2511-20.
63. Shekerdemian, L., A. Bush, and A. Redington, *Cardiovascular effects of intravenous midazolam after open heart surgery*. *Arch Dis Child*, 1997. **76**(1): p. 57-61.
64. Johnson, P.N., K.A. Boyles, and J.L. Miller, *Selection of the initial methadone regimen for the management of iatrogenic opioid abstinence*

- syndrome in critically ill children*. *Pharmacotherapy*, 2012. **32**(2): p. 148-57.
65. Deindl, P., et al., *Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs*. *Pediatrics*, 2013. **132**(1): p. e211-8.
 66. Mastropietro, C.W., et al., *Extubation Failure after Neonatal Cardiac Surgery: A Multicenter Analysis*. *J Pediatr*, 2017. **182**: p. 190-196.e4.
 67. Gaies, M., et al., *Clinical Epidemiology of Extubation Failure in the Pediatric Cardiac ICU: A Report From the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium*. *Pediatr Crit Care Med*, 2015. **16**(9): p. 837-45.
 68. Amigoni, A., et al., *High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in paediatric intensive care patients*. *Acta Paediatrica*, 2014. **103**(12): p. e538-e543.

V Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Abteilung Kinderkardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Michael Hofbeck durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Felix Neunhoeffler und Dr. med. Anja Hanser. Die Datenerhebung erfolgte eigenständig.

Die statistische Auswertung wurde nach Anleitung von Dr. med. Felix Neunhoeffler und Dr. med. Anja Hanser durchgeführt.

Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Eberhard Karls Universität Tübingen mit der Prüfnummer 578/2012R bewilligt.

Ich versichere, dass ich das vorliegende Manuskript selbständig verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Haiterbach, den 22.11.2022

Tobias Hayer

VI Veröffentlichung

Ein Teil der vorliegenden Dissertationsschrift wurde in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Anja Hanser MD, Felix Neunhoeffler MD, Tobias Hayer MD, Michael Hofbeck MD, Christian Schlensak MD, Migdat Mustafi MD, Matthias Kumpf MD, Jörg Michel MD: „A nurse-driven analgesia and sedation protocol reduces length of PICU stay and cumulative dose of benzodiazepines after corrective surgery for tetralogy of Fallot“. Journal for Specialists in Pediatric Nursing. 2020;25:e12291. <https://doi.org/10.1111/jspn.12291>

VII Danksagung

Danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. M. Hofbeck für die Überlassung des Themas und die damit verbundene Möglichkeit in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Besonders danken möchte ich auch meinen beiden Betreuern Dr. F. Neunhoeffer und Dr. A. Hanser für die Einführung in die Datenerhebung, für ihren Rat bei Unklarheiten, sowie ihre Anregungen und Hilfestellungen beim Verfassen der Dissertationsschrift.

Von Herzen möchte ich mich bei meiner Ehefrau Madeleine Hayer bedanken, die mich schon während des Medizinstudiums sowie der Promotion in so erheblichem Maße allseits unterstützt hat, dass sie daran wesentlichen Anteil trägt. Ganz besonders dankbar bin ich für die besonders gute Ehe, die wir führen und die mir Kraft gab diese Herausforderungen zu meistern.

Danke sagen möchte ich meinen Kindern Levi Johannes, Paulo Josia und Elise Marie. Durch ihre Lebensfreude haben sie es immer wieder geschafft, bei all dem Stress, den diese Doktorarbeit mit sich brachte, mich zu erheitern und mir zu zeigen was im Leben wirklich wichtig ist.

Sehr zu danken habe ich meinen Eltern Ingrid und Eugen Hayer für die vielseitige Unterstützung während des Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Herzlichen Dank für jegliche Unterstützung und die motivierenden Worte während der Fertigstellung der vorliegenden Doktorarbeit möchte ich folgenden Personen aussprechen: meiner Schwester Tatjana Hayer, meiner Familie Kaupp, insbesondere meinen Schwiegereltern Sonja und Mathias Kaupp, sowie meinen vielen Freunden, insbesondere David Schnizer und Julian Dingler.