

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

DISSERTATION

Untersuchung zum Einfluss einer leitliniengerechten  
Verwendung von Vancomycin und Linezolid auf das Outcome  
intensivstationärer Patienten - begründete Abweichungen von  
den Leitlinien-Empfehlungen und ihre Bedeutung für die  
Ergebnisse der Untersuchung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Barkmann, geb. Hartke

aus Leipzig

Datum der Promotion: 14.09.2018

## Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	6
2	Abstract .....	8
3	Einleitung.....	12
3.1	Epidemiologie multi-resistenter grampositiver Erreger .....	12
3.2	Antibiotikatherapie multi-resistenter grampositiver Erreger .....	13
3.3	Leitlinien-Adhärenz.....	14
3.4	Zielsetzung der Arbeit.....	15
4	Patienten und Methoden.....	17
4.1	Studienpopulation .....	17
4.2	Ausschlusskriterien.....	17
4.3	Datenerfassung .....	18
4.4	Einteilung der Patientengruppen entsprechend der SOP-Adhärenz.....	21
4.5	Zielgrößen .....	22
4.6	Statistische Auswertung .....	23
5	Ergebnisse.....	24
5.1	Basischarakteristika.....	24
5.2	Infektionen und Erreger .....	25
5.3	Antibiotikatherapie .....	27
5.4	Bewertung der SOP-Adhärenz .....	29
5.5	Mortalität und sekundäre Zielgrößen .....	30
5.6	Regressionsanalyse .....	32
5.7	Subgruppenanalyse: Pneumonie.....	36
5.7.1	Basischarakteristika .....	37
5.7.2	Erreger .....	38
5.7.3	Mortalität und sekundäre Zielgrößen.....	39

5.8	Subgruppenanalyse: begründete Abweichungen von den SOPs .....	40
5.8.1	Basischarakteristika .....	41
5.8.2	Infektionen und Erreger .....	42
5.8.3	Mortalität und sekundäre Zielgrößen .....	44
5.8.4	Einfluss auf das Ergebnis der Adhärenz-Analyse .....	46
6	Diskussion .....	48
6.1	Basischarakteristika.....	48
6.2	Infektionen und Erreger .....	50
6.3	Antibiotikatherapie .....	50
6.4	SOP-Adhärenz .....	52
6.5	Mortalität und sekundäre Zielgrößen .....	53
6.6	Begründete Abweichungen von den SOPs - Das Zünglein an der Waage.....	56
6.7	Begründete Abweichungen von den SOPs - eine gefährdete Patientengruppe ...	57
6.8	Limitationen und Ausblick.....	58
	Literaturverzeichnis .....	60
	Danksagung .....	69
	Eidesstattliche Versicherung .....	70
	Lebenslauf.....	71

## 1 Abkürzungsverzeichnis

ADH	Adhärenz
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant
CDSS	Computer Assisted Decision Support System
DAU	Daily Antibiotic Usage
E.	Enterococcus
EARS	European Antimicrobial Resistance Surveillance
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
ITS	Intensivstation
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KI	Konfidenzintervall
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
non-ADH	Non-Adhärenz
OR	Odds Ratio
S.	Staphylococcus
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	Standard Operating Procedure
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
VRE	Vancomycin-resistenter Enterococcus
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 2 Abstract

### Einleitung:

Die Einhaltung von Leitlinien-Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie kann einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung des Patienten-Outcomes leisten. Bisherige Studien untersuchten die Leitlinien-Adhärenz bereits für verschiedene Indikationen sowie für spezielle Patientengruppen. Die leitliniengerechte Verwendung bestimmter Präparate über ihr gesamtes Indikationsspektrum wurde bislang allerdings noch nicht betrachtet. Die vorliegende Arbeit setzte sich daher zum Ziel, den Einsatz von Vancomycin und Linezolid hinsichtlich der Leitlinien-Adhärenz zu untersuchen und einen möglichen Einfluss auf das Outcome aufzudecken.

### Methodik:

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden die Behandlungsverläufe von intensivstationären Patienten im Zeitraum von 2007 bis 2008 ausgewertet. 450 Patienten erhielten eine Therapie mit Vancomycin oder Linezolid und erfüllten sämtliche Einschlusskriterien. Die durchgeführte Antibiotikatherapie wurde zunächst hinsichtlich der Übereinstimmung mit klinikinternen Standard Operating Procedures bewertet. Dementsprechend erfolgte die Einteilung der Patienten in eine Adhärenz-Gruppe und eine non-Adhärenz-Gruppe. Primäre Zielgröße war die 28-Tage-Mortalitätsrate. Sekundär untersucht wurden die Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, die intensivstationäre Behandlungsdauer sowie die Beatmungsdauer.

### Ergebnisse:

Bei 256 Patienten (56,9 %) entsprach die Antibiotikatherapie mit Vancomycin oder Linezolid den Empfehlungen der SOPs. Zwischen der Adhärenz- und der non-Adhärenz-Gruppe zeigten sich hinsichtlich der primären und sekundären Zielgrößen keine signifikanten Unterschiede. In einer Subgruppenanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten ein signifikant erhöhtes Sterberisiko aufwiesen, wenn sich bewusst gegen die Einhaltung der Leitlinien entschieden wurde. Daraufhin erfolgte eine Wiederholung der Zielgrößen-Untersuchung, wobei die Patienten mit begründeten Abweichungen von den SOPs nicht mehr der Adhärenz-Gruppe sondern der non-Adhärenz-Gruppe zugeordnet wurden. Im Ergebnis war eine leitliniengerechte Antibiotikatherapie mit einer signifikant niedrigeren Mortalitätsrate assoziiert.

Schlussfolgerungen:

Bei der Verwendung von Vancomycin und Linezolid hatte die Leitlinien-Adhärenz keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Ursächlich dafür war insbesondere die sehr hohe Rate adäquater initialer Antibiotikatherapien in beiden Gruppen. Zudem konnte eine spezielle Patientengruppe identifiziert werden, bei der bewusst von den SOPs abgewichen wurde. Diese Patienten wiesen ein signifikant erhöhtes Sterberisiko auf. Ein unterschiedliches methodisches Vorgehen hinsichtlich dieser begründeten Abweichungen kann Ergebnisse von Adhärenz-Analysen beträchtlich beeinflussen.

## Abstract

## Abstract

### Introduction:

Adherence to guideline recommendations for empiric antibiotic therapy can make a crucial contribution to improve patients' outcome. Previous studies investigated guideline-adherence for different indications as well as for special groups of patients. To date the guideline concordant utilisation of specific compounds including its entire indications has not been considered. The present paper aimed to investigate the utilisation of Vancomycin and Linezolid regarding guideline-adherence and intended to discover its potential influence on patients' outcome.

### Methods:

In this retrospective clinical study treatment courses of intensive care patients were analysed between 2007 and 2008. 450 patients received antibiotic treatment with Vancomycin or Linezolid and completely met inclusion criteria. The conducted antibiotic therapy was evaluated in terms of concordance with internal standard operating procedures. According to this the patients were classified in an adherence-group and a non-adherence-group. As primary endpoint the 28-days-mortality-rate was evaluated. Secondary endpoints were defined as the duration of treatment with Vancomycin and Linezolid, the duration of intensive care treatment and the duration of mechanical ventilation.

### Findings:

In 256 cases (56.9 %) the antibiotic therapy with Vancomycin or Linezolid was in accordance to standard operating procedures. Between the adherence-group and the non-adherence-group no significant differences of primary and secondary endpoints appeared. In a subgroup analysis it could be demonstrated that patients revealed a significantly increased risk of death when guideline recommendations consciously were omitted. Therefore endpoint analyses were recapitulated assigning patients with reasonable non-adherence no longer to the adherence group but to the non-adherence-group. As a result guideline-adherent antibiotic therapy was associated with a significantly lower mortality rate.

Conclusion:

Guideline-adherence in utilisation of Vancomycin and Linezolid did not affect patients' outcome. This was mainly caused by the high rates of adequate initial antibiotic therapies in both groups. Besides, a special patient group could be identified in whom guideline recommendations were omitted consciously. In this group significantly increased risk of death was observed. Differing methodical approaches regarding this reasonable non-adherence could affect findings of adherence analyses substantially.

## 3 Einleitung

### 3.1 Epidemiologie multi-resistenter grampositiver Erreger

Seit Einführung antibiotisch wirksamer Medikamente beobachtet man weltweit eine kontinuierliche Verbreitung resistenter Mikroorganismen<sup>1</sup>. Das Aufkommen von Erregern mit Resistenzen gegen mehrere Antibiotikaklassen verschärft die Situation zusätzlich. Unter den grampositiven Erregern spielen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* (VRE) mit einer Inzidenz in Deutschland von 0,75 bzw. 0,02 Fälle pro 100 Patienten eine entscheidende Rolle<sup>2</sup>.

Das europäische Überwachungssystem für Antibiotikaresistenzen (EARS-Net) erfasste 2011 unter allen *S. aureus* Isolaten einen Anteil von 16,7 % Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA). Das Auftreten einer Vancomycin-Resistenz unter *Enterococcus faecium* wurde 2011 europaweit in 7,3 % der Isolate beobachtet<sup>3</sup>.

Aufgrund intensiver Bemühungen, die Resistenzproblematik einzudämmen, verzeichnet man seit 2006 in einigen europäischen Ländern einen allmählichen Rückgang der Häufigkeit beider Erreger<sup>4,3</sup>. Trotz dieser positiven Entwicklungen bleibt die Auseinandersetzung mit antibiotikaresistenten Erregern angesichts ihrer negativen Auswirkungen auf das Outcome der Patienten weiterhin eine große Herausforderung.

In einer Metaanalyse ermittelten Cosgrove et al. für Bakteriämien durch *Staphylococcus aureus* bei Vorhandensein einer Methicillin-Resistenz eine fast auf das Doppelte erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit gegenüber Methicillin-empfindlichen Erregern<sup>5</sup>. Vancomycin-Resistenz unter Enterokokken erwies sich in einer anderen Metaanalyse als sogar noch ungünstiger<sup>6</sup>. Diverse Untersuchungen zum gesundheitsökonomischen Aspekt der Problematik berechneten deutliche Kostenerhöhungen, verursacht durch Infektionen mit resistenten Erregern<sup>7</sup>. Shorr resümierte für Infektionen durch MRSA im Vergleich zu MSSA (*Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus*), dass unter anderem höhere Kosten für Therapie und Monitoring sowie ein höherer Pflegeaufwand, aber im Wesentlichen eine längere Aufenthaltsdauer für die Erhöhung der Gesamtkosten verantwortlich sind<sup>8</sup>.

### 3.2 Antibiotikatherapie multi-resistenter grampositiver Erreger

Die Möglichkeiten zur Therapie von Infektionen mit grampositiven Erregern sind begrenzt. Seit den 80er Jahren, als sich die Methicillin-Resistenz unter *S. aureus* auszubreiten begann, galt Vancomycin als Mittel der Wahl zur Therapie von Infektionen verursacht durch MRSA<sup>9</sup>.

Studien zur klinischen Wirksamkeit von Vancomycin offenbarten jedoch bald hohe Raten an Therapieversagen von 37 % bis 50 %<sup>10</sup>. Als eine der möglichen Ursachen identifizierten Cruciani et al. ein schlechtes Eindringen ins Lungengewebe<sup>11</sup>, wo bereits drei Stunden nach Vancomycin-Gabe bei einem erheblichen Teil der Patienten Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 4 µg/ml messbar waren. In einer Studie von Hidayat et al. sprachen bereits Stämme mit einer MHK von 2 µg/ml signifikant schlechter auf die Therapie an als Stämme mit einer MHK < 1 µg/ml auch wenn ein erhöhter Talspiegel von 15 - 20 µg/ml aufrechterhalten werden konnte<sup>12</sup>.

Der Nutzen von Vancomycin wird darüber hinaus eingeschränkt durch die zunehmende Prävalenz von *S. aureus* Stämmen mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin. Neben intermediär-resistenten Stämmen mit einer MHK zwischen 4 und 8 µg/ml werden auch immer häufiger heteroresistente *S. aureus* Stämme beobachtet<sup>13</sup>, die unter Selektionsdruck Subpopulationen mit variabler Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin hervorbringen<sup>14</sup>. Auch von Vancomycin-resistenten *S. aureus* Stämmen wurde bereits vereinzelt berichtet<sup>15</sup>.

Seit 2001 steht in Deutschland mit Linezolid, einem Oxazolidinon, eine der wenigen Alternativen zur Therapie von Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger zur Verfügung<sup>16</sup>. Neben einer günstigen Gewebegängigkeit mit ausreichenden Konzentrationen in Lungen- und Weichteilgewebe<sup>17, 18</sup> zeichnet sich Linezolid durch eine annähernd 100%ige Bioverfügbarkeit aus, die auch eine orale Applikation ermöglicht<sup>19</sup>.

Während zahlreiche Studien eine mit Vancomycin vergleichbare klinische Wirksamkeit bei grampositiven Infektionen belegen, ist es hinsichtlich der mikrobiologischen Eradikation grampositiver Erreger dem Glykopeptid überlegen<sup>20</sup>. Bei bestimmten Infektionen wie Wund- und Weichteilinfektionen verursacht durch MRSA<sup>21, 22</sup> sowie MRSA-Pneumonien<sup>23, 24</sup> konnten mit Linezolid sowohl bessere Heilungsraten als auch eine reduzierte Behandlungsdauer und Aufenthaltsdauer erzielt werden.

Das bessere klinische Outcome und der verringerte Ressourcen-Verbrauch durch eine kürzere Aufenthaltsdauer machen Linezolid trotz deutlich höherer direkter Medikamenten-

## Einleitung

kosten zu einer kosten-effizienten Alternative zu Vancomycin<sup>25</sup>. De Cock et al. ermittelten für die Linezolid-Therapie von nosokomialen MRSA-Pneumonien ein besseres klinisches Outcome, das akzeptablen Mehrkosten gegenübersteht<sup>26</sup>. Die orale Applikationsform von Linezolid ermöglicht vor allem bei Wund- und Weichteilinfektionen eine Umstellung von intravenöser auf orale Gabe. Durch eine kürzere intravenöse Therapiedauer sowie eine frühere Krankenhausentlassung könnten so die Therapiekosten gegenüber Vancomycin, welches ausschließlich intravenös verabreicht werden kann, sogar reduziert werden<sup>27</sup>.

Wenngleich sich Linezolid seit seiner Einführung als ein sicheres und gut verträgliches Antibiotikum erwiesen hat<sup>28</sup>, muss man vor allem bei einer längeren Behandlungsdauer von über 14 Tagen mit einer meist reversiblen Myelosuppression mit Thrombozytopenie bzw. Anämie rechnen, besonders bei Patienten mit bereits erniedrigten Ausgangswerten<sup>29</sup>. Ebenfalls mit einer längeren Behandlungsdauer assoziiert sind seltene Nebenwirkungen wie optische und periphere Neuropathien<sup>28</sup>. Neben der potentiellen Toxizität erfordert auch die Entwicklung einer Linezolid-Resistenz unter Vancomycin-resistenten Enterokokken<sup>30</sup> sowie die Gefahr ihrer nosokomialen Verbreitung<sup>31</sup> den wohlüberlegten Einsatz von Linezolid zur Therapie multiresistenter Erreger.

### 3.3 Leitlinien-Adhärenz

Neben Methoden der Infektionskontrolle wie Händehygiene, Screening und Isolation ist der umsichtige Gebrauch von Antibiotika eine bedeutende Maßnahme, die Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen einzudämmen<sup>32</sup>. Strategien wie der restriktive Gebrauch bestimmter Antibiotika, die Bevorzugung von Präparaten mit engem Wirkspektrum und die zeitliche Begrenzung der Behandlungszyklen sollen den Selektionsdruck auf pathogene Erreger vermindern<sup>33</sup>. Zu einer umsichtigen Antibiotikatherapie gehört ferner die Auswahl eines Antibiotikums bzw. einer Antibiotikakombination, die initial möglichst gegen alle infektionsauslösenden Erreger wirksam ist. Solch eine passende empirische Antibiotikatherapie hat sich als entscheidend für das Outcome der Patienten erwiesen<sup>34</sup>.

Die Auswahl der optimalen Therapie erfolgt in einem komplexen Entscheidungsfeld zwischen Effektivität, Toxizität und Kosteneffizienz unter Berücksichtigung der Resistenzentwicklung. Für eine fundierte Entscheidung stehen den behandelnden Ärzten mittlerweile Leitlinien zur Verfügung, die von Experten auf der Basis aktueller Forschungs-

ergebnisse formuliert werden<sup>35, 36</sup>. Positive Effekte einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie sowohl auf das Patienten-Outcome als auch auf den Ressourcen-Verbrauch konnten bereits in diversen Studien an Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie nachgewiesen werden<sup>37</sup>. Auch für nosokomiale Pneumonien bestätigten Wilke et al. bei Einhaltung der Leitlinien-Empfehlungen eine Verbesserung der Überlebenschance, der Aufenthalts- und Beatmungsdauer sowie eine Reduktion der Kosten<sup>38</sup>.

Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene Strategien entwickelt, Leitlinien in den klinischen Alltag zu integrieren mit dem Ziel, eine möglichst hohe Übereinstimmung der getroffenen Therapie-Entscheidungen mit den Leitlinien-Empfehlungen zu erreichen. Die Leitlinien-Adhärenz kann als Maß dieser Übereinstimmung quantitativ bestimmt werden<sup>39</sup> und gilt somit auch als Surrogatparameter für die Therapiequalität.

Zur Verbesserung der Leitlinien-Adhärenz wurden bereits unterschiedliche Methoden untersucht - von der bloßen Informationsvermittlung mit Schulungsmaßnahmen<sup>40</sup> bis hin zur Entwicklung von Entscheidungspfaden in Standard Operating Procedures<sup>41</sup> und deren Implementierung in computerbasierte Entscheidungshilfen<sup>42</sup>. Eine Zunahme leitlinienadhärenter Antibiotikatherapien war dabei regelmäßig mit einem besseren Outcome assoziiert<sup>37</sup>. Nachtigall et al. konnten über einen Zeitraum von fünf Jahren nach Einführung eines Computerprogramms mit leitliniengerechten Entscheidungspfaden auch langfristige Effekte mit anhaltend hohen Adhärenzraten nachweisen. Dabei war ein stetiger Anstieg von Antibiotika-freien Behandlungstagen Ausdruck eines fort-dauernden Wandels der Antibiotika-Verordnungspraxis<sup>43</sup>.

### **3.4 Zielsetzung der Arbeit**

Dass eine hohe Leitlinien-Adhärenz dazu beitragen kann, sowohl die Mortalität zu verringern als auch die Verweildauer und die Beatmungsdauer zu verkürzen, konnte bereits in diversen Studien für Patienten mit nosokomialer und ambulant erworbener Pneumonie<sup>38, 37</sup> sowie für spezielle Patientengruppen<sup>44</sup> nachgewiesen werden. Demgegenüber fehlen bisher Untersuchungen, inwiefern der Einsatz bestimmter Antibiotika über ihr gesamtes Indikationsspektrum leitliniengerecht erfolgt.

## Einleitung

Die vorliegende Arbeit soll den leitliniengerechten Einsatz von Vancomycin und Linezolid im intensivstationären Bereich untersuchen und einen möglichen Einfluss der Leitlinien-Adhärenz auf das Outcome der Patienten aufdecken.

## 4 Patienten und Methoden

### 4.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv für den Zeitraum von 2007 bis 2008 die Patientendaten von fünf anästhesiologisch geführten Intensivstationen der Charité - Universitätsmedizin Berlin an den Standorten Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte analysiert.

Am Campus Charité Mitte versorgen die Stationen 101i und 103i mit insgesamt 22 Intensivbetten postoperative allgemein- und kardiochirurgische Patienten. Die beiden Intensivstationen 8i und 14i am Campus Virchow-Klinikum mit insgesamt 24 Betten sind allgemein- und unfallchirurgisch ausgerichtet mit einem Schwerpunkt in der Therapie von Patienten mit Polytrauma und septischem Multiorganversagen. Dort werden auch die Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie betreut. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der überregionalen Versorgung von Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Darüber hinaus wurden auch die 15 Intensivplätze der neurologisch / neurochirurgische Intensivstation in die vorliegende Studie einbezogen.

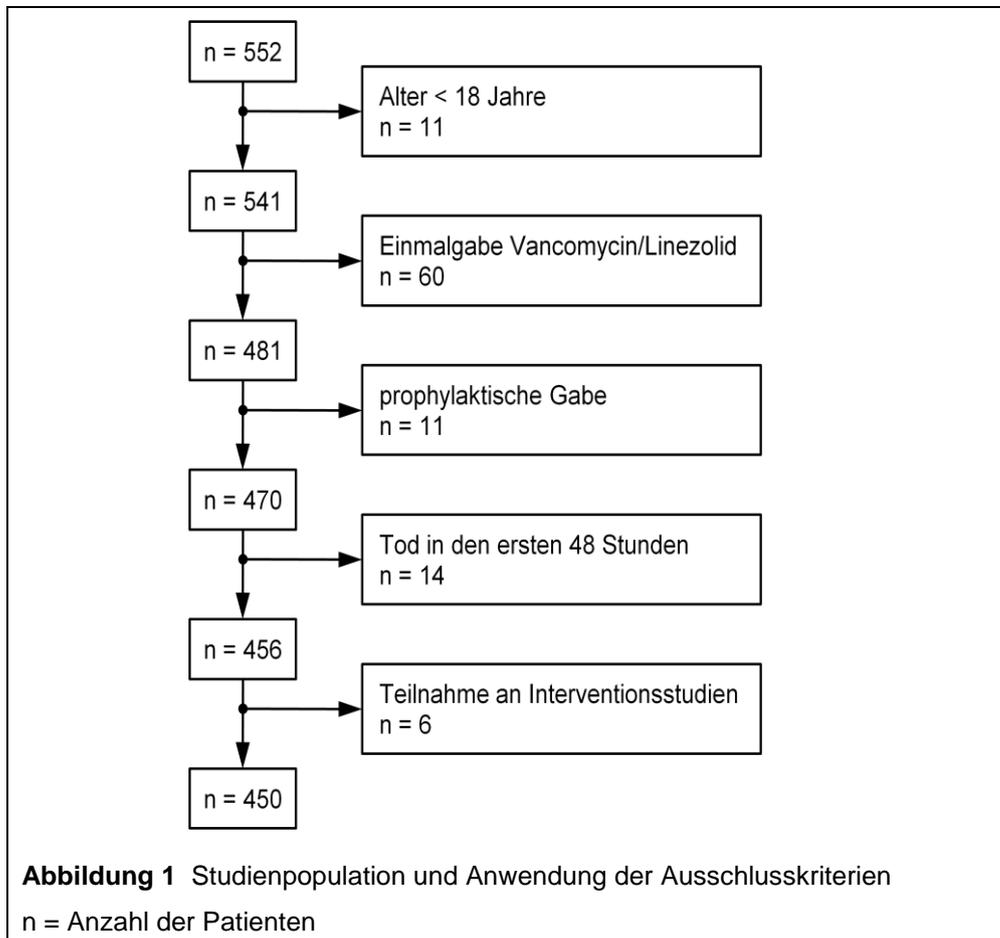
Primär wurden alle Patienten betrachtet, bei denen in den Jahren 2007 bis 2008 eine antimikrobielle Therapie mit Vancomycin intravenös oder Linezolid intravenös oder oral eingeleitet wurde. Die Beobachtungsdauer begann mit der ersten Gabe Vancomycin bzw. Linezolid und endete mit dem Absetzen der Präparate sowie mit der Verlegung oder dem Tod des Patienten.

### 4.2 Ausschlusskriterien

11 Patienten, die im Behandlungszeitraum das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen, da die Standard Operating Procedures (SOPs) nur Empfehlungen für die Therapie von volljährigen Patienten enthalten (Abb. 1). Ebenfalls nicht von den SOPs berücksichtigt und daher ausgeschlossen wurden 60 Patienten, die nur eine Dosis eines der beiden Medikamente erhielten, sowie 11 Patienten mit prophylaktischer Gabe von Vancomycin oder Linezolid. Desweiteren ausgeschlossen wurden 14 Patienten, die bereits innerhalb der ersten zwei Behandlungstage verstarben, da in diesen Fällen von einem geringen Einfluss der Therapiestrategie auf die Zielgrößen ausgegangen wurde. Weitere 6 Patienten

## Methodik

konnten nicht berücksichtigt werden, da sie während ihrer Behandlung in Interventionsstudien eingeschlossen waren.



### 4.3 Datenerfassung

Mit dem Programm Copra (Computer Organized Patient Report Assistant, Copra-System GmbH, Sasbachwalden, Deutschland) stand zur Datenerfassung eine elektronische Verlaufsdokumentation zur Verfügung. Daraus wurden an allen Behandlungstagen Parameter zur Hämodynamik und Beatmung, klinische Scores, Laborwerte, mikrobiologische Befunde sowie Medikamentengaben entnommen. Einer elektronischen Patientenakte entstammen allgemeine demographische Daten und Angaben zu Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie das Vorliegen von Diabetes mellitus, Adipositas, Lungen- und Lebererkrankungen, schwerer Herzinsuffizienz, Alkohol- und Drogenabusus, Organtransplantationen, soliden und hämatologischen Neoplasien, Immunsuppression sowie einer Anamnese mit multiresistenten Erregern. Eine Immun-

suppression wurde angenommen bei einer Therapie im Beobachtungszeitraum mit Corticosteroiden oberhalb der Cushing-Schwelle oder anderen Immunsuppressiva sowie bei Vorliegen einer HIV-Infektion, Leukämie oder Chemotherapie.

Der Klassifikation in den klinikinternen Standard Operating Procedures (SOPs) folgend wurden in dieser Arbeit die Therapieindikationen nach Infektionslokalisation in 11 Gruppen eingeteilt (abdominelle Infektion, Endokarditis, Harnwegsinfektion, Katheterinfektion, Infektion von Knochen und Gelenken, Mediastinitis, Pneumonie, Sternuminfektion, Wund- und Weichteilinfektion, ZNS-Infektion und sonstige Infektion) und ferner als empirisch, erregerspezifisch oder gezielt klassifiziert. Eine Therapie galt als empirisch, wenn zu Beginn der Antibiotikagabe lediglich der Verdacht auf eine Infektion bestand. Bei bereits erfolgtem Erregernachweis, mikroskopisch oder kulturell, wurde die Therapie als erregerspezifisch und ab dem Vorliegen eines Resistogramms als gezielt betrachtet. Bestätigte sich für alle nachgewiesenen Erreger die Wirksamkeit mindestens eines der verabreichten Präparate mittels Resistenztestung, konnte die Therapie als adäquat bezeichnet werden.

Bezüglich der antibiotischen Therapie wurden für jeden Patienten täglich die Gaben von Vancomycin, Linezolid und aller zeitgleich verabreichten Antibiotika registriert. Keine Beachtung fanden lokale Applikationen, perioperative und prophylaktische Gaben sowie die antibiotische Therapie bei speziellen gastroenterologischen Indikationen wie der Helicobacter-Pylori-Eradikation, der Clostridien Colitis und dem Einsatz von Erythromycin als Prokinetikum.

Als Maß für den Antibiotikaverbrauch dienten zum einen die Anzahl der verabreichten Tagesdosen zum anderen die daily antibiotic usage (DAU). Dabei berechnen sich die Tagesdosen aus der im Behandlungszeitraum verabreichten Gesamtmenge des jeweiligen Antibiotikums geteilt durch die defined daily dosage<sup>45</sup>. Die DAU entspricht der Anzahl aller gleichzeitig verordneten unterschiedlichen antimikrobiellen Wirkstoffe, gemittelt über die gesamte Behandlungszeit.

Hinsichtlich der Therapiesicherheit erfolgte eine Auswertung der dokumentierten Nebenwirkungen sowie des Verlaufs von Leberenzymen und Retentionsparametern. Darüber hinaus wurde ein Abfall der Thrombozyten auf 75 % bzw. 50 % des Ausgangswertes sowie das Auftreten einer Thrombozytopenie ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ) registriert. Zur Beurteilung der Nierenfunktion diente die Klassifikation der Arbeitsgruppe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)<sup>46</sup>. Daran orientiert erfolgte eine Einteilung der akuten Nierenfunktionsstörung in drei Stadien in Abhängigkeit von der Erhöhung des

## Methodik

gemessenen Kreatininwertes gegenüber dem mit der MDRD-Formel (modification of diet in renal disease) geschätzten Kreatininwertes. Eine akute Nierenfunktionsstörung wurde als unter der Therapie neu aufgetreten bezeichnet, wenn sich während des Behandlungszeitraums die Nierenfunktionsstörung um mindestens ein Stadium verschlechterte.

Die qualitätsgerechte Durchführung der Antibiotikatherapie wurde in dieser Arbeit auf der Grundlage klinikinterner Standard Operating Procedures (SOPs) bewertet. Seit 2006 steht in der Charité ein CDSS (Computer Assisted Decision Support System) als webbasiertes Programm zur kalkulierten antibiotischen Therapie für die Intensivmedizin zur Verfügung<sup>42</sup>. Die darin implementierten SOPs beinhalten neben Entscheidungspfaden für die kalkulierte Antibiotikatherapie auch Hinweise zu Deeskalationsstrategien und diagnostischen Prozeduren. Aufgestellt wurden die SOPs von einem Expertenkomitee, basierend auf Empfehlungen internationaler und nationaler Leitlinien unter Einbeziehung der lokalen Resistenzsituation. Nachtigall et al. beschrieben bereits detailliert die entwickelten Entscheidungspfade<sup>44</sup>. Eine aktuelle Version der regelmäßig überarbeiteten Empfehlungen ist im Internet zu finden<sup>47</sup>.

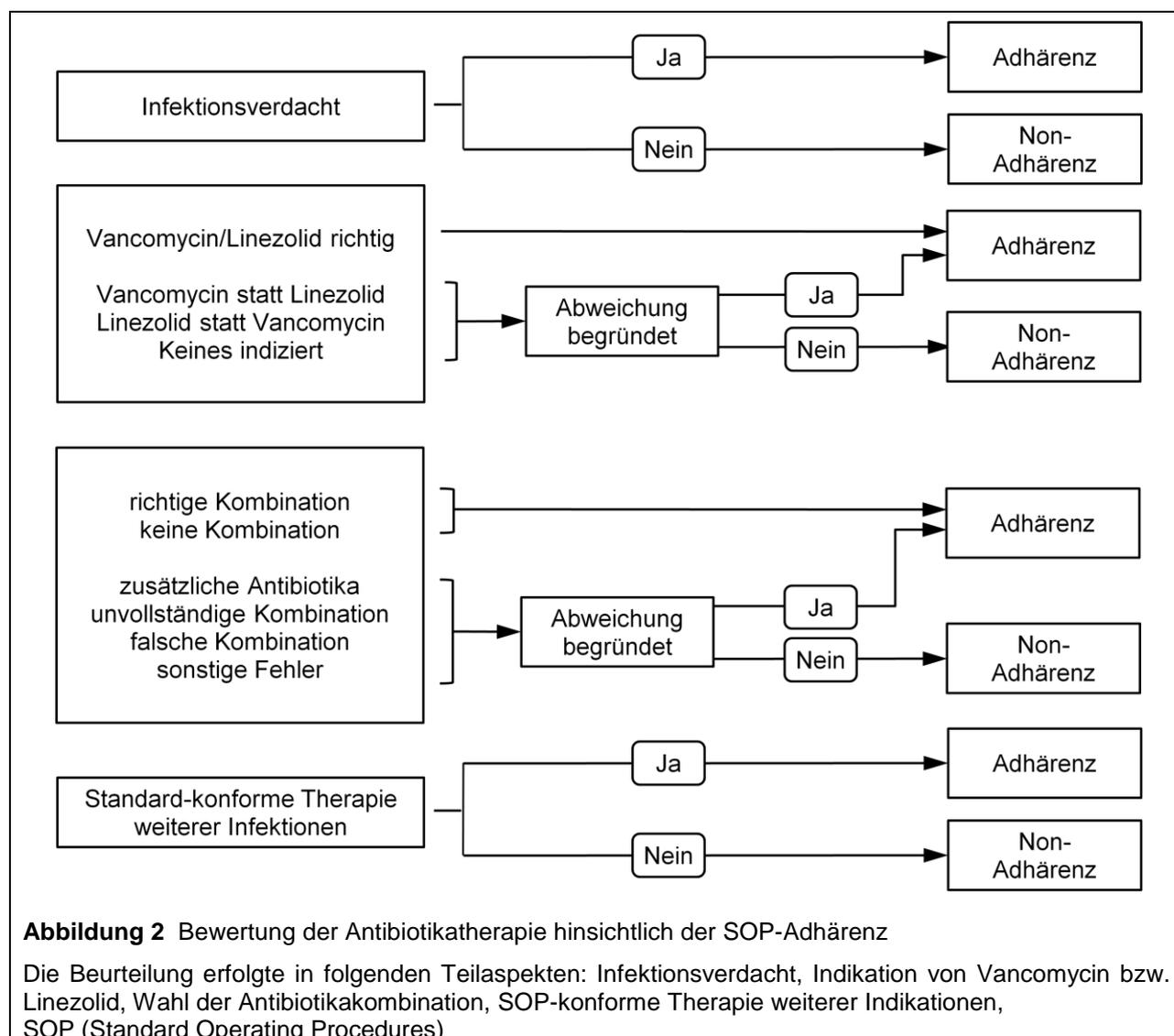
Unter Einbeziehung aller relevanten Befunde sowie der Verlaufsdokumentation erfolgte auf Basis der in den SOPs empfohlenen Entscheidungspfade die Bewertung der Antibiotikatherapie in folgenden Teilaspekten: Vorliegen eines begründeten Infektionsverdachtes, Indikation von Vancomycin bzw. Linezolid, Wahl der empfohlenen Antibiotikakombination und SOP-konforme Therapie weiterer Infektionen. Abweichungen von den empfohlenen Antibiotikakombinationen wurden in 4 Gruppen kategorisiert: zusätzliche Antibiotika, unvollständige Kombination, nicht empfohlene Kombination, andere Fehler.

Die Antibiotikatherapie konnte nur als SOP-adhärent bewertet werden, wenn sie über den gesamten Behandlungszeitraum den SOPs entsprach. Wurden die Empfehlungen nicht eingehalten, konnte die Therapie trotzdem als SOP-konform gelten, wenn die Abweichung von den SOPs durch besondere Umstände begründet war. Diese wurden in folgende Gruppen kategorisiert: Vorliegen weiterer Indikationen, Kontraindikationen gegen empfohlene Präparate, besondere klinische Situationen, antibiotische Vortherapien und andere Begründungen.

Abbildung 2 veranschaulicht, wie in dieser Arbeit die Bewertung der antibiotischen Therapie hinsichtlich der SOP-Adhärenz vorgenommen wurde. Diese Beurteilung

erfolgte in fachkundiger Unterstützung zusammen mit erfahrenen klinisch tätigen Ärzten, die die Einschätzungen auf ihre Richtigkeit überprüften.

Ein weiterer Aspekt der leitliniengerechten Therapie, die Einhaltung diagnostischer Standards, war nicht Gegenstand dieser Arbeit.

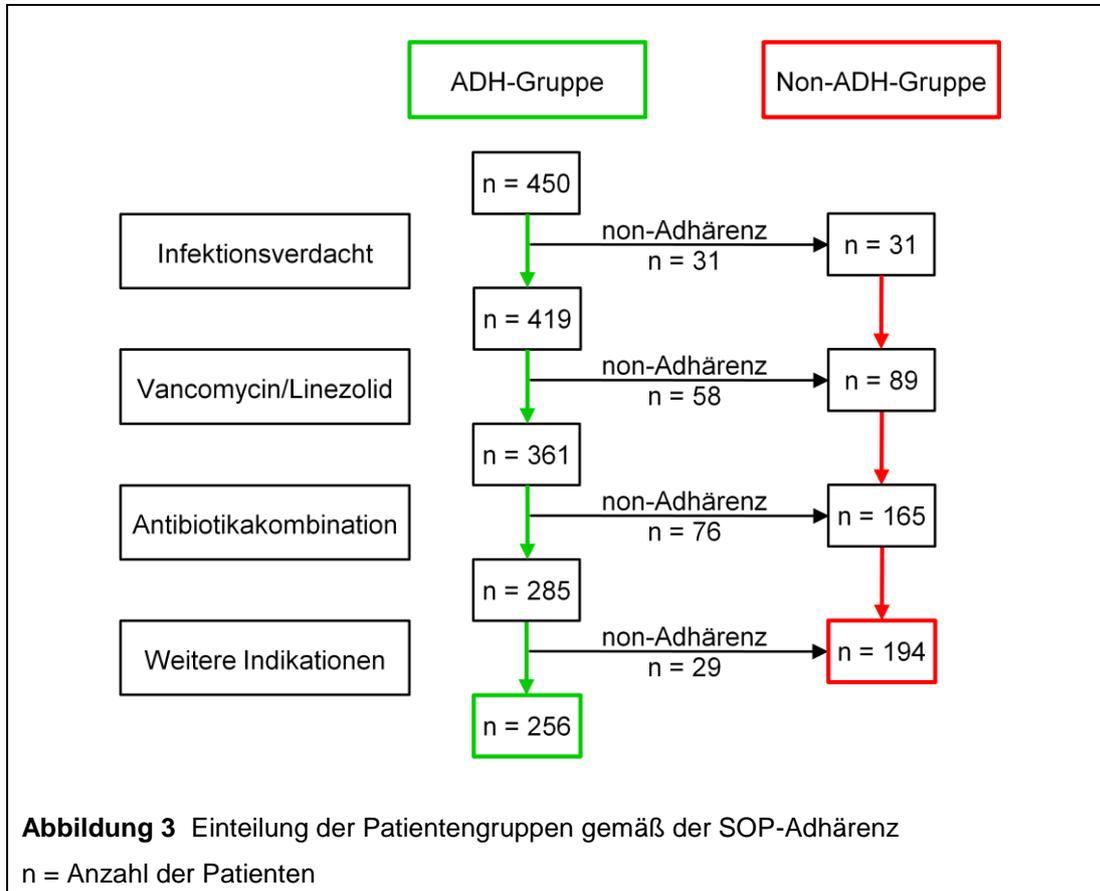


#### 4.4 Einteilung der Patientengruppen entsprechend der SOP-Adhärenz

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben zur Auswertung 450 Patienten. Gemäß dem abgebildeten Schema (Abbildung 3) erfolgte die Einteilung der eingeschlossenen Patienten in eine Adhärenz- und eine non-Adhärenz-Gruppe (im Folgenden als ADH-Gruppe und non-ADH-Gruppe bezeichnet). Dabei wurde die SOP-Adhärenz für jeden Teilaspekt der Therapieentscheidung geprüft.

## Methodik

Insgesamt wurden 194 Patienten (43,1 %) nicht SOP-konform therapiert und in die non-ADH-Gruppe eingeteilt. Dagegen erhielten 256 Patienten (56,9 %) eine SOP-konforme Antibiotikatherapie und wurden ihnen als ADH-Gruppe gegenübergestellt.



## 4.5 Zielgrößen

Primäre Zielgröße für den Vergleich zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe war die Mortalitätsrate 28 Tage nach Beginn der Behandlung. Als sekundäre Zielgrößen wurden die Behandlungsdauer mit Vancomycin bzw. Linezolid, die intensivstationäre Behandlungsdauer und die Dauer der Beatmung (invasive oder non-invasive kontrollierte oder assistierte Ventilation) festgelegt.

Eine multivariate Regressionsanalyse sollte ferner klären, inwiefern eine SOP-konforme Antibiotikatherapie die 28-Tage-Mortalität beeinflussen kann. Dabei wurden die einzelnen Teilaspekte der Therapieentscheidung getrennt auf ihren Einfluss geprüft.

#### 4.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung stand das Programm SPSS Version 19 zur Verfügung (IBM SPSS Statistics Version 19, SPSS Inc., 1998-2010, IBM Company, USA).

Qualitative Merkmale wurden als absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Quantitative Merkmale wurden zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf ihre Verteilung geprüft und bei Vorliegen einer Normalverteilung mit Mittelwert und Standardabweichung und andernfalls mit Median und Quartilen dargestellt.

Als Verfahren der statistischen Signifikanzprüfung kamen für kategoriale Variablen der  $\chi^2$ -Test und für metrische nicht normal verteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Aufgrund der teilweise geringen erwarteten Wahrscheinlichkeiten wurden sämtliche Tests als exakte Versionen berechnet.

Um den Einfluss einer SOP-konformen Antibiotikatherapie auf die primäre Zielgröße herauszuarbeiten, wurde eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zunächst wurden sämtliche Variablen, die in einer univariaten logistischen Regression einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße aufwiesen, in das Regressionsmodell eingeschlossen und schrittweise nach dem geringsten Beitrag zur Modellanpassung wieder entfernt. Dabei blieb vorerst die Bewertung der SOP-Adhärenz unberücksichtigt. Als Maß der Modellgüte diente der Hosmer-Lemeshow-Test und Nagelkerkes- $R^2$ .

Im nächsten Schritt wurden auch die Bewertung der SOP-Adhärenz in allen Teilaspekten der Therapieentscheidung erst univariat analysiert, anschließend in das bestehende Modell eingefügt und sofern sie als relevante Prädiktoren der primären Zielgröße identifiziert werden konnten, im Regressionsmodell belassen. Dieses erlaubte nun über die Berechnung der Odds Ratio und des dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls eine Abschätzung der Relevanz der ermittelten Einflussgrößen für die 28-Tage-Mortalität.

In allen statistischen Verfahren wurde ein zweiseitiger p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Basischarakteristika

Der Vergleich der Basischarakteristika zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe (Tabelle 1) zeigte keine Unterschiede bezüglich des Alters und der Krankheitsschwere zu Beginn der Therapie. Die Geschlechtsverteilung unterschied sich jedoch signifikant (männliche Patienten 57,8 % vs. 69,1 %,  $p = 0,018$ ). Außerdem fanden sich in der ADH-Gruppe signifikant häufiger Patienten mit Neoplasien (32 % vs. 23,2 %,  $p = 0,045$ ) und Immunsuppression (56,6 % vs. 45,4 %,  $p = 0,022$ ). Die Verteilung der übrigen Risikofaktoren und Vorerkrankungen war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Parameter	ADH n = 256	non-ADH n = 194	p-Wert zweiseitig
Alter, Median Jahre (Quartile)	66 (54 - 72)	63 (51 - 73)	0,609
<b>Geschlecht männlich, n (%)</b>	<b>148 (57,8 %)</b>	<b>134 (69,1 %)</b>	<b>0,018</b>
SAPSII bei Therapiebeginn, Median (Quartile)	48 (36 - 61)	48 (34 - 59)	0,550
SOFA bei Therapiebeginn, Median (Quartile)	8 (5 - 11)	8 (5 - 10)	0,721
TISS28 bei Therapiebeginn, Median (Quartile)	40 (33 - 50)	40 (31 - 49)	0,587
chron. Niereninsuffizienz, n (%)	50 (19,5 %)	45 (23,2 %)	0,353
Adipositas, n (%)	40 (15,6 %)	31 (16 %)	1,000
Diabetes, n (%)	82 (32 %)	55 (28,4 %)	0,410
Lungenerkrankung, n (%)	34 (13,3 %)	31 (16 %)	0,499
schwere Herzinsuffizienz, n (%)	25 (9,8 %)	24 (12,4 %)	0,445
Lebererkrankung, n (%)	15 (5,9 %)	15 (5,9 %)	1,000
Drogen- / Alkoholabusus, n (%)	22 (8,6 %)	22 (8,6 %)	0,341
Organtransplantation, n (%)	45 (17,6 %)	25 (12,9 %)	0,191
<b>Neoplasie, n (%)</b>	<b>82 (32 %)</b>	<b>45 (23,2 %)</b>	<b>0,045</b>
<b>Immunsuppression, n (%)</b>	<b>145 (56,6 %)</b>	<b>88 (45,4 %)</b>	<b>0,022</b>
Anamnese mit multiresistenten Erregern, n (%)	59 (23 %)	50 (25,8 %)	0,507

**Tabelle 1** Vergleich der Basischarakteristika

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, Alter und Scores mit Median und Quartilen (25 % - 75 %), ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten, SAPS (Simplified Acute Physiology Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)

## 5.2 Infektionen und Erreger

In Tabelle 2 sind die Infektionen dargestellt, die zur Verordnung von Vancomycin bzw. Linezolid führten. Unberücksichtigt blieben dabei 5 Patienten der non-ADH-Gruppe, bei denen die Indikation für eine Behandlung mit einem der beiden Antibiotika retrospektiv nicht nachvollzogen werden konnte. Die Kategorie „sonstige Infektionen“ umfasst Infektionen mit unbekanntem Fokus und Infektionen des Gefäßsystems.

Mit 26,3 % waren Pneumonien der häufigste Grund für eine Therapie mit Vancomycin oder Linezolid, gefolgt von abdominellen (15,7 %) und katheterassoziierten (14,6 %) Infektionen. Dabei zeigte sich für einige Infektionstypen eine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe. In der ADH-Gruppe waren abdominelle Infektionen und Endokarditiden anteilig häufiger vertreten als in der non-ADH-Gruppe (19,1 % vs. 11,1 %,  $p = 0,025$  und 11,7 % vs. 5,8 %,  $p = 0,046$ ), während Pneumonien der Therapieentscheidung seltener zugrunde lagen (20,7 % vs. 33,9 %,  $p = 0,002$ ).

Infektionskategorie	ADH n = 256	non-ADH n = 189	gesamt n = 445	p-Wert zweiseitig
<b>abdominelle Infektion, n (%)</b>	<b>49 (19,1 %)</b>	<b>21 (11,1 %)</b>	<b>70 (15,7 %)</b>	<b>0,025</b>
<b>Endokarditis, n (%)</b>	<b>30 (11,7 %)</b>	<b>11 (5,8 %)</b>	<b>41 (9,2 %)</b>	<b>0,046</b>
Harnwegsinfektion, n (%)	11 (4,3 %)	7 (3,7 %)	18 (4 %)	0,812
Katheterinfektion, n (%)	33 (12,9 %)	32 (16,9 %)	65 (14,6 %)	0,277
Infektion von Knochen und Gelenken, n (%)	6 (2,3 %)	3 (1,6 %)	9 (2 %)	0,739
Mediastinitis, n (%)	7 (2,7 %)	5 (2,6 %)	12 (2,7 %)	1,000
<b>Pneumonie, n (%)</b>	<b>53 (20,7 %)</b>	<b>64 (33,9 %)</b>	<b>117 (26,3 %)</b>	<b>0,002</b>
Sternuminfektion, n (%)	13 (5,1 %)	5 (2,6 %)	18 (4 %)	0,231
Wund- und Weichteilinfektion, n (%)	21 (8,2 %)	15 (7,9 %)	36 (8,1 %)	1,000
ZNS-Infektion, n (%)	26 (10,2 %)	19 (10,1 %)	45 (10,1 %)	1,000
sonstige Infektionen, n (%)	7 (2,7 %)	7 (3,7 %)	14 (3,1 %)	0,592

**Tabelle 2** Häufigkeitsverteilung der Infektionskategorien

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten

## Ergebnisse

Bei insgesamt 305 Patienten (67,8 %) konnten am primären Infektionsfokus bakterielle Erreger nachgewiesen werden (Tabelle 3). Dies gelang in der ADH-Gruppe signifikant häufiger als in der non-ADH-Gruppe (75 % vs. 58,2 %,  $p < 0,001$ ).

Erreger	ADH n = 256	non-ADH n = 194	gesamt n = 450	p-Wert zweiseitig
<b>Patienten mit Erregernachweis, n (%)</b>	<b>192 (75 %)</b>	<b>113 (58,2 %)</b>	<b>305 (67,8 %)</b>	<b>&lt;0,001</b>
grampositive Erreger, n (%)	173 (90,1 %)	100 (88,5 %)	273 (89,5 %)	0,701
MRSA, n (%)	36 (18,8 %)	31 (27,4 %)	67 (22 %)	0,086
MSSA, n (%)	19 (9,9 %)	10 (8,8 %)	29 (9,5 %)	0,842
S. epidermidis, n (%)	37 (19,3 %)	16 (14,2 %)	53 (17,4 %)	0,277
E. faecalis, n (%)	34 (17,7 %)	20 (17,7 %)	54 (17,7 %)	1,000
E. faecium, n (%)	57 (29,7 %)	25 (22,1 %)	82 (26,9 %)	0,181
VRE, n (%)	3 (1,6 %)	2 (1,8 %)	5 (1,6 %)	1,000
gramnegative Erreger, n (%)	60 (31,2 %)	26 (23 %)	86 (28,2 %)	0,147
Escherichia coli, n (%)	27 (14,1 %)	8 (7,1 %)	35 (11,5 %)	0,093
Pseudomonas spp., n (%)	12 (6,2 %)	8 (7,1 %)	20 (6,6 %)	0,813
Klebsiella spp., n (%)	8 (4,2 %)	4 (3,5 %)	12 (3,9 %)	1,000
Proteus spp., n (%)	7 (3,6 %)	2 (1,8 %)	9 (3 %)	0,493
Enterobacter spp., n (%)	12 (6,2 %)	4 (3,5 %)	16 (5,2 %)	0,427
Bacteroides spp., n (%)	13 (6,8 %)	2 (1,8 %)	15 (4,9 %)	0,058
<b>&gt; 2 Erreger, n (%)</b>	<b>31 (16,1 %)</b>	<b>8 (7,1 %)</b>	<b>39 (12,8 %)</b>	<b>0,032</b>

**Tabelle 3** Häufigkeitsverteilung nachgewiesener Erreger (primärer Infektionsfokus)

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ dargestellt. Aufgeführt sind nur ausdifferenzierte Erreger mit einer Gesamthäufigkeit > 3 %. Aufgrund von Mischinfektionen mit mehreren Erregern können sich die prozentualen Angaben auf über 100 % addieren. ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten, MRSA (Methicillin resistenter Staphylococcus aureus), MSSA (Methicillin sensibler Staphylococcus aureus), S. (Staphylococcus), E. (Enterococcus), VRE (Vancomycin resistenter Enterococcus)

Die infektionsauslösenden Erreger stammten bei einem Großteil der Patienten mit positivem Erregernachweis aus dem grampositiven Spektrum (89,5 %). Mit abnehmender Häufigkeit fanden sich Enterococcus faecium bei 26,9 %, Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus bei 22 %, Enterococcus faecalis bei 17,7 % und Staphylococcus epidermidis bei 17,4 % der Patienten. Escherichia Coli wurde als

häufigstes gramnegatives Bakterium bei 11,5 % der Patienten nachgewiesen. Das für diese Stichprobe charakteristische Erregerspektrum unterschied sich nicht signifikant zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe (von  $p = 0,058$  bis  $p = 1,000$ ). 12,8 % der Patienten mit positivem Erregernachweis wiesen Infektionen mit mehr als 2 Erregern auf. Diese Mischinfektionen traten in der ADH-Gruppe signifikant häufiger auf als in der non-ADH-Gruppe (16,1 % vs. 7,1 %,  $p = 0,032$ ).

### 5.3 Antibiotikatherapie

Die Therapie erfolgte bei insgesamt 294 Patienten (66,1 %) mit Vancomycin und bei 117 Patienten (26,3 %) mit Linezolid (Tabelle 4), wobei sich die Verteilung auf die ADH- bzw. non-ADH-Gruppe nicht signifikant voneinander unterschied. Eine Verordnung beider Präparate nacheinander oder zeitgleich erfolgte bei insgesamt 34 Patienten (7,6 %), in der non-ADH-Gruppe mit 24 Patienten (12,7 %) signifikant häufiger als in der ADH-Gruppe mit 10 Patienten (3,9 %,  $p = 0,001$ ).

Antibiotikum	ADH n = 256	non-ADH n = 189	gesamt n = 445	p-Wert zweiseitig
Vancomycin, n (%)	170 (66,4 %)	124 (65,6 %)	294 (66,1 %)	0,919
Linezolid, n (%)	76 (29,7 %)	41 (21,7 %)	117 (26,3 %)	0,064
<b>beides, n (%)</b>	<b>10 (3,9 %)</b>	<b>24 (12,7 %)</b>	<b>34 (7,6 %)</b>	<b>0,001</b>

**Tabelle 4** Verordnungen von Vancomycin und Linezolid

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten

Bezüglich der mikrobiologischen Indikation (Tabelle 5) wurde die Therapie bei 234 Patienten (52,6 %) als empirisch, bei 162 Patienten (36,4 %) als erregerspezifisch und bei 49 Patienten (11 %) als gezielt klassifiziert. Eine unterschiedliche Verteilung zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe lag dabei nicht vor ( $p = 0,385$ ).

Therapieindikation	ADH n = 256	non-ADH n = 189	gesamt n = 445	p-Wert zweiseitig
empirisch, n (%)	129 (50,4 %)	105 (55,6 %)	234 (52,6 %)	0,385
erregerspezifisch, n (%)	95 (37,1 %)	67 (35,4 %)	162 (36,4 %)	
gezielt, n (%)	32 (12,5 %)	17 (9 %)	49 (11 %)	

**Tabelle 5** Therapieindikation

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten

## Ergebnisse

Bei 216 Patienten konnte die Wirksamkeit der initialen Antibiotikatherapie auf der Basis von Resistenztestungen beurteilt werden (Tabelle 6). Betrachtet wurden dabei nur Patienten mit positivem Erregernachweis, deren Therapie mit Vancomycin oder Linezolid die initiale Antibiotikatherapie darstellte. In insgesamt 94,9 % dieser Fälle stellte sie sich für die nachgewiesenen Erreger als adäquat heraus. Dabei gab es keinen Unterschied zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe (95,2 % vs. 94,5 %,  $p = 1,000$ ).

initiale Antibiotika-therapie	ADH n = 125	non-ADH n = 91	gesamt n = 216	p-Wert zweiseitig
adäquat, n (%)	119 (95,2 %)	86 (94,5 %)	205 (94,9 %)	1,000
inadäquat, n (%)	9 (4,8 %)	5 (5,5 %)	11 (5,1 %)	

**Tabelle 6** Wirksamkeit der initialen Antibiotikatherapie

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten

Mit jeweils sechs dokumentierten Fällen war die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die zu einer Umstellung der antibiotischen Therapie führten, in der ADH- und der non-ADH-Gruppe vergleichbar (2,2 % vs. 3 %,  $p = 0,769$ ).

Vancomycin wurde bei einem Patienten aufgrund einer vermuteten Ototoxizität abgesetzt. Der Abbruch einer Linezolid-Therapie erfolgte in insgesamt fünf Fällen aufgrund folgender vermuteter Nebenwirkungen: Exanthem, Serotonin-Syndrom, Rhabdomyolyse, Neurotoxizität und Lebertoxizität. Unter den übrigen dokumentierten Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch des jeweiligen Präparates führten, waren vier Fälle von Lebertoxizität bei der Behandlung mit Rifampicin, ein Patient mit einer allergischen Reaktion auf Sultamicillin und ein Patient mit Krampfanfällen unter der Therapie mit Levofloxacin.

Typische Veränderungen von Laborparametern als Ausdruck möglicher unerwünschter Medikamentenwirkungen (Verslechterung der Nierenfunktion, Abfall der Thrombozytenzahl, Erhöhung der Leberenzyme) wurden in keiner der beiden Gruppen signifikant häufiger beobachtet (Tabelle 8).

Laborwertveränderungen	ADH n = 256	non-ADH n = 194	p-Wert zweiseitig
neu aufgetretene akute Niereninsuffizienz	44 (17,2 %)	32 (16,5 %)	0,899
Thrombozytenabfall auf < 75%, n (%)	98 (38,3 %)	57 (29,4 %)	0,057
Thrombozytenabfall auf < 50%, n (%)	38 (14,8 %)	20 (10,3 %)	0,159
ALAT, mindestens zweifache Erhöhung	23 (9,0 %)	14 (7,2 %)	0,496
ASAT, mindestens zweifache Erhöhung	26 (10,2 %)	10 (5,2 %)	0,056
GGT, mindestens zweifache Erhöhung	31 (12,1 %)	13 (6,7 %)	0,077

**Tabelle 8** Laborwertveränderung als Ausdruck möglicher unerwünschter Medikamentenwirkungen

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten, ALAT (Alanin-Aminotransferase), ASAT (Aspartat-Aminotransferase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase)

#### 5.4 Bewertung der SOP-Adhärenz

In dieser Arbeit wurde die Übereinstimmung der Antibiotikatherapie mit klinikinternen Standard Operating Procedures (SOPs) für jeden Teilaspekt der Therapieentscheidung getrennt bewertet (Tabelle 9).

SOP-Adhärenz	Infektionsverdacht n = 450	Vancomycin/ Linezolid n = 450	Antibiotika-Kombination n = 450	weitere Infektionen n = 175
Adhärenz	419 (93,1 %)	387 (86 %)	348 (77,3 %)	128 (73,1 %)
non-Adhärenz	31 (6,9 %)	63 (14 %)	102 (22,7 %)	47 (26,9 %)

gesamte Antibiotikatherapie	
Adhärenz	256 (56,9 %)
non-Adhärenz	194 (43,1 %)

**Tabelle 9** SOP-Adhärenz der Antibiotikatherapie

Voraussetzung für die Bewertung der Therapieentscheidung als adhärenz war die vollständige Übereinstimmung mit den SOPs über die gesamte Behandlungsdauer, die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, SOP (Standard Operating Procedure), n = Anzahl der Patienten

## Ergebnisse

Bei 419 Patienten (93,1 %) lag zu Beginn der antibiotischen Therapie ein begründeter Infektionsverdacht vor. Die Indikationsstellung von Vancomycin und Linezolid erfolgte bei 387 Patienten (86 %) SOP-konform und die Wahl einer empfohlenen Antibiotikakombination bei 348 Patienten (77,3 %). Die niedrigste Adhärenzrate zeigte sich bei der Therapie weiterer Infektionen, die bei 128 Patienten (73,1 %) den SOPs entsprach. Insgesamt konnte bei 256 Patienten (56,9 %) die gesamte Antibiotikatherapie als SOP-adhärenz bewertet werden mit SOP-konformen Therapieentscheidungen in allen Teilaspekten über den gesamten Behandlungszeitraum.

Tabelle 10 zeigt, welche Fehler bei der Wahl der Antibiotikakombination auftraten. Als häufigste Abweichung von den SOPs wurde eine unvollständige Antibiotikakombination identifiziert (41,2 %), gefolgt von der Kombination eines falschen (37,3 %) und der Gabe eines zusätzlichen Präparates (26,5 %).

Abweichung	n (%)
unvollständige Kombination	42 (41,2 %)
falsche Kombination	38 (37,3 %)
zusätzliches Antibiotikum	27 (26,5 %)
anderer Fehler	5 (4,9 %)

**Tabelle 10** Abweichung von den SOPs ( Standard Operating Procedures) bei der Wahl der Antibiotikakombination

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, die Häufigkeiten summieren sich auf über 100 %, da ein Fall mehrere Fehler aufweisen konnte. n = Anzahl der Patienten

### 5.5 Mortalität und sekundäre Zielgrößen

Das Outcome, in dieser Arbeit repräsentiert durch die 28-Tage-Mortalität, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten, die qualitätsgerecht antibiotisch behandelt wurden und den Patienten, deren Antibiotikatherapie nicht den SOPs entsprach (Tabelle 11, Abbildung 4). Insgesamt verstarben 88 Patienten (19,6 %); davon entfielen auf die ADH-Gruppe 56 Patienten (21,9 %) und auf die non-ADH-Gruppe 32 Patienten (16,5 %,  $p = 0,187$ ).

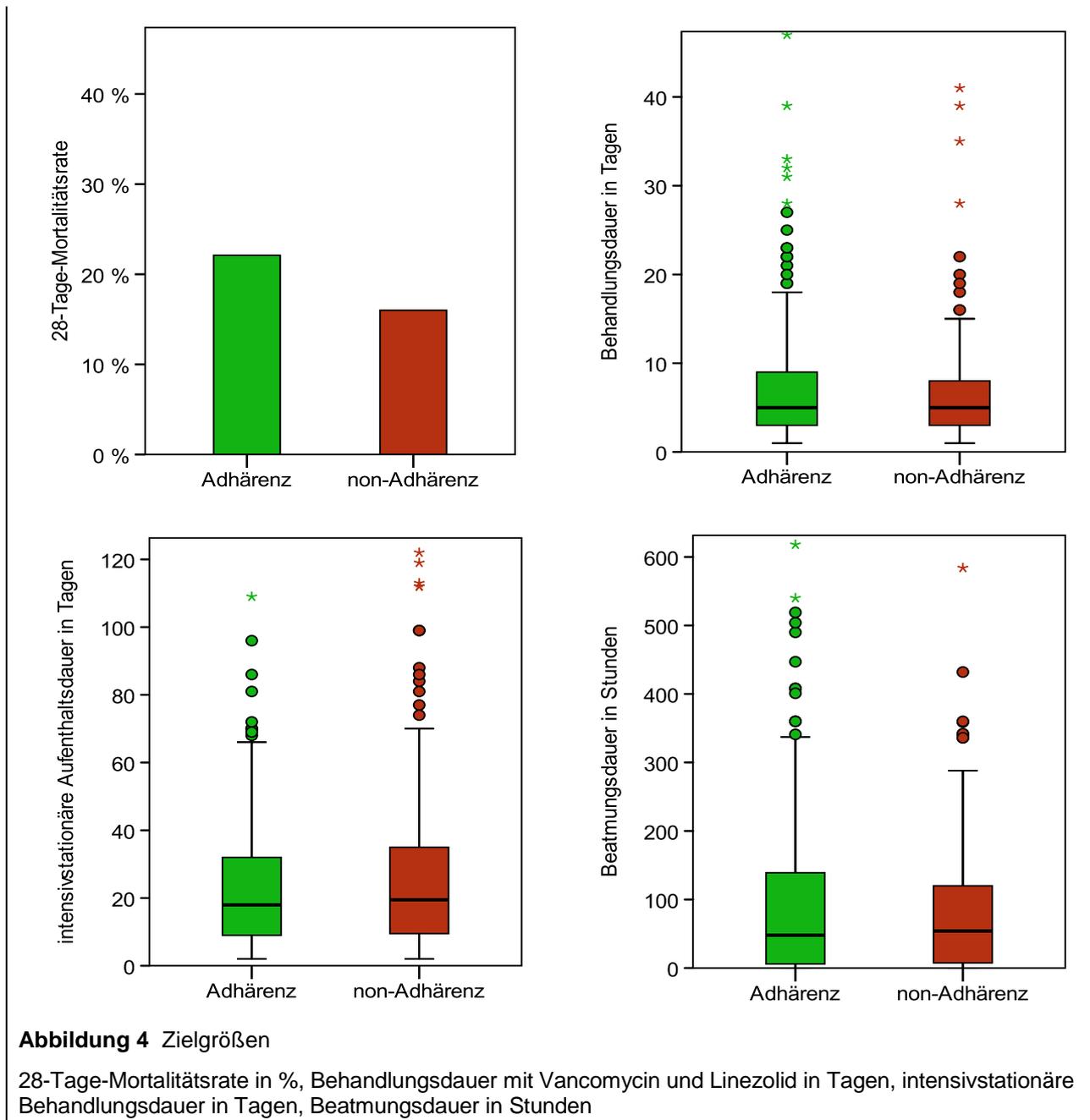
Bezüglich der sekundären Zielgrößen Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, intensivstationäre Behandlungsdauer und Beatmungstunden, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Zielgröße	ADH n = 256	non-ADH n = 194	p-Wert zweiseitig
28-Tage-Mortalität, n (%)	56 (21,9 %)	32 (16,5 %)	0,187
Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, Median Tage (Quartile)	6 (3-9)	5 (3-8)	0,629
intensivstationäre Behandlungsdauer, Median Tage (Quartile)	18 (9-32)	19 (9-33)	0,411
Beatmungsdauer, Median Stunden (Quartile)	48 (5-137)	54 (7-122)	0,534

**Tabelle 11** Zielgrößen

Die Mortalität ist absolut und relativ (%) dargestellt, übrige Zielgrößen jeweils mit Median und Quartilen (25 % - 75 %), ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten

## Ergebnisse



### 5.6 Regressionsanalyse

In Tabelle 12 sind die Variablen hervorgehoben, die in einer univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität zeigten. Diese Variablen wurden in die Regressionsanalyse eingeschlossen und bei nachweisbar signifikantem Beitrag zur Modellanpassung im Regressionsmodell belassen. Dabei fand stellvertretend für die drei klinischen Scores zur Messung der Krankheitsschwere der SAPSII-Score Verwendung, da er besonders geeignet ist, die Sterbewahrscheinlichkeit von Intensivpatienten, die in dieser Arbeit als primäre Zielgröße betrachtet wurde, vorherzusagen <sup>48</sup>.

Parameter	OR (95 % KI)	p-Wert
<b>Basischarakteristika</b>		
Alter	1,006 (0,991-1,022)	0,447
<b>Körpergewicht</b>	<b>0,979 (0,964-0,994)</b>	<b>0,006</b>
Geschlecht weiblich	1,137 (0,705-1,833)	0,598
<b>SAPSII bei Therapiebeginn</b>	<b>1,041 (1,026-1,057)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SOFA bei Therapiebeginn</b>	<b>1,234 (1,157-1,317)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>TISS28 bei Therapiebeginn</b>	<b>1,072 (1,048-1,096)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>akute Nierenfunktionsstörung zu Therapiebeginn</b>	<b>1,936 (1,207-3,107)</b>	<b>0,006</b>
<b>Thrombozytopenie zu Therapiebeginn</b>	<b>2,427 (1,483-3,974)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vorerkrankungen</b>		
chron. Niereninsuffizienz	1,425 (0,830-2,448)	0,199
Adipositas	0,633 (0,310-1,291)	0,208
Diabetes	1,156 (0,702-1,903)	0,569
chron. Lungenerkrankung	1,566 (0,851-2,883)	0,149
schwere Herzinsuffizienz	1,218 (0,596-2,491)	0,589
<b>chron. Lebererkrankung</b>	<b>3,089 (1,379-6,920)</b>	<b>0,006</b>
Alkohol- oder Drogenabusus	0,906 (0,405-2,024)	0,906
Organtransplantation	0,645 (0,316-1,318)	0,229
Neoplasie	1,160 (0,698-1,928)	0,568
<b>Immunsuppression</b>	<b>3,503 (2,072-5,921)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Anamnese mit multiresistenten Erregern	1,054 (0,614-1,807)	0,849

**Tabelle 12** univariate Regressionsanalyse, Einfluss der unabhängigen Variablen auf die 28-Tage-Mortalität

OR (Odds Ratio) und 95 % KI (Konfidenzintervall), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score), TISS28 (Therapeutic Intervention Scoring System), DAU (Daily Antibiotic Usage), ALAT (Alanin-Aminotransferase), ASAT (Aspartat-Aminotransferase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase)

## Ergebnisse

Parameter	OR (95 % KI)	p-Wert
<b>Infektionen</b>		
abdominelle Infektion	1,147 (0,614-2,144)	0,667
Endokarditis	0,997 (0,443-2,241)	0,994
Harnwegsinfektion	0,816 (0,231-2,884)	0,753
katheterinfektion	0,815 (0,407-1,632)	0,563
Infektion von Knochen / Gelenken	0,000 (0,000-0,000)	0,999
Mediastinitis	0,367 (0,047-2,879)	0,340
Pneumonie	1,530 (0,923-2,536)	0,099
Sternuminfektion	0,816 (0,231-2,884)	0,753
Wund- und Weichteilinfektion	1,193 (0,524-2,716)	0,674
ZNS-Infektion	0,606 (0,248-1,480)	0,272
sonstige Infektionen	0,678 (0,149-3,087)	0,616
<b>Erregernachweis</b>		
Anzahl Foci	1,235 (0,813-1,876)	0,322
Anzahl Erreger	1,014 (0,813-1,265)	0,900
MRSA	0,781 (0,390-1,561)	0,781
E. faecium	1,094 (0,604-1,980)	0,767
<b>Antibiotikatherapie</b>		
Vancomycin	1,289 (0,777-2,138)	0,326
Linezolid	0,781 (0,451-1,354)	0,379
<b>DAU (Daily Antibiotic Usage)</b>	<b>1,813 (1,337-2,459)</b>	<b>&lt;0,001</b>
keine Deeskalation bis Tag 3	1,192 (0,577-2,462)	0,634
keine Deeskalation bis Tag 5	0,997 (0,566-1,757)	0,993
<b>Therapiesicherheit</b>		
akute Nierenfunktionsstörung neu aufgetreten	1,607 (0,905-2,854)	0,105
<b>Thrombozyten-Abfall auf &lt; 75 %</b>	<b>1,688 (1,050-2,714)</b>	<b>0,031</b>
Thrombozyten-Abfall auf < 50 %	1,367 (0,712-2,626)	0,347
<b>zweifache Erhöhung der ALAT</b>	<b>3,608 (1,795-7,254)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>zweifache Erhöhung der ASAT</b>	<b>5,588 (2,765-11,293)</b>	<b>&lt;0,001</b>
zweifache Erhöhung der GGT	1,424 (0,689-2,944)	0,340

**Tabelle 12 Fortsetzung** univariate Regressionsanalyse, Einfluss der unabhängigen Variablen auf die 28-Tage-Mortalität

OR (Odds Ratio) und 95 % KI (Konfidenzintervall), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score), TISS28 (Therapeutic Intervention Scoring System), DAU (Daily Antibiotic Usage), ALAT (Alanin-Aminotransferase), ASAT (Aspartat-Aminotransferase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase)

Das resultierende Modell (Tabelle 13) enthielt folgende signifikante Einflussfaktoren auf die 28-Tage-Mortalität: das Körpergewicht (Odds Ratio = 0,980,  $p = 0,019$ ), die Krankheitsschwere zu Beginn der antibiotischen Therapie mit Vancomycin bzw. Linezolid, gemessen mit dem SAPSII-Score (OR = 1,032,  $p < 0,001$ ), den Antibiotikaverbrauch (OR = 1,492,  $p = 0,018$ ) angegeben als DAU (Daily Antibiotic Usage) und das Vorliegen einer Immunsuppression (OR = 2,183,  $p = 0,011$ ) sowie einer chronischen Lebererkrankung (OR = 3,374,  $p = 0,009$ ). Alle übrigen Variablen hatten im Modell keinen signifikanten Anteil an der Erklärung des Mortalitätsrisikos.

Parameter	OR (95 % KI)	p-Wert
Körpergewicht	0,980 (0,964-0,997)	0,019
SAPSII bei Therapiebeginn	1,032 (1,015-1,048)	<0,001
DAU (Daily Antibiotic Usage)	1,492 (1,072-2,078)	0,018
Immunsuppression	2,183 (1,200-3,971)	0,011
chron. Lebererkrankung	3,374 (1,352-8,421)	0,009

**Tabelle 13** Multivariate logistische Regressionsanalyse, Einfluss der unabhängigen Variablen auf die 28-Tage-Mortalität

OR (Odds Ratio) und 95 % KI (Konfidenzintervall). SAPS (Simplified Acute Physiology Score), DAU (Daily Antibiotic Usage)

Modellgüte: Hosmer-Lemeshow-Test  $\chi^2 = 7,695$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,464$ ; Nagelkerkes  $R^2 = 0,209$

Eine SOP-adhärenz durchgeführte Antibiotikatherapie zeigte in der univariaten Analyse keinen signifikanten Effekt auf die 28-Tage-Mortalität (Tabelle 14). Dies galt ebenso bei isolierter Betrachtung der einzelnen Entscheidungsebenen: Vorliegen eines Infektionsverdachts, SOP-konforme Wahl des Antibiotikums (Vancomycin oder Linezolid) und der Antibiotikakombination.

Parameter	OR (95 % KI)	p-Wert
Infektionsverdacht	2,375 (0,705-7,999)	0,163
SOP-konforme Indikation von Vancomycin und Linezolid	1,039 (0,528-2,044)	0,913
SOP-konforme Antibiotikakombination	1,282 (0,716-2,294)	0,404
komplette Therapieentscheidung SOP-konform	1,417 (0,876-2,294)	0,155

**Tabelle 14** Univariate logistische Regressionsanalyse, Einfluss der SOP-Adhärenz auf die 28-Tage-Mortalität

OR (Odds Ratio) und 95 % KI (Konfidenzintervall), SOP (Standard Operating Procedure)

## Ergebnisse

Das um die Bewertung der SOP-Adhärenz erweiterte Regressionsmodell zeigte, dass die korrekte Einhaltung der SOPs keinen signifikanten Beitrag zur Erklärung der Sterbewahrscheinlichkeit lieferte (Tabelle 15).

Parameter	OR (95 % KI)	p-Wert
<b>Körpergewicht</b>	<b>0,980 (0,964-0,997)</b>	<b>0,019</b>
<b>SAPSII bei Therapiebeginn</b>	<b>1,032 (1,016-1,049)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>DAU (Daily Antibiotic Usage)</b>	<b>1,519 (1,087-2,122)</b>	<b>0,014</b>
<b>Immunsuppression</b>	<b>2,148 (1,178-3,915)</b>	<b>0,013</b>
<b>chron. Lebererkrankung</b>	<b>3,472 (1,382-8,723)</b>	<b>0,008</b>
SOP-konforme Indikation von Vancomycin und Linezolid	0,957 (0,384-2,385)	0,957
SOP-konforme Antibiotika-Kombination	1,624 (0,668-3,952)	0,285
komplette Therapieentscheidung SOP-konform	1,022 (0,440-2,378)	0,959

**Tabelle 15** Multivariate logistische Regressionsanalyse, Einfluss der unabhängigen Variablen auf die 28-Tage-Mortalität inklusive SOP-konforme Antibiotikatherapie

OR (Odds Ratio) und 95 % KI (Konfidenzintervall), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), DAU (Daily Antibiotic Usage), ASAT (Aspartat-Aminotransferase), SOP (Standard Operating Procedure)  
Modellgüte: Hosmer-Lemeshow-Test  $\chi^2 = 7,245$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,510$ ; Nagelkerkes  $R^2 = 0,216$

### 5.7 Subgruppenanalyse: Pneumonie

Da die hier beobachtete Studienpopulation bezüglich der zugrunde liegenden Infektionsarten sehr heterogen war (vgl. Kapitel 5.2), konnte ein diagnosespezifischer Einfluss auf die Outcome-Parameter nicht ausgeschlossen werden. Deshalb erfolgte eine Subgruppenanalyse, in die alle Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Pneumonie eingeschlossen wurden. Mit der Pneumonie wurde die am häufigsten behandelte Infektion gewählt (26,3 %). So konnten insgesamt 117 Patienten betrachtet werden. Davon entfielen 53 Patienten auf die ADH-Gruppe und 64 Patienten auf die non-ADH-Gruppe.

## 5.7.1 Basischarakteristika

Der Vergleich der Basischarakteristika (Tabelle 16) ergab zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, der Geschlechtsverteilung und der Krankheitsschwere zu Beginn der Therapie. Während neoplastische Erkrankungen in der ADH-Gruppe signifikant häufiger vertreten waren (39,6 % vs. 20,3 %,  $p = 0,026$ ), zeigte sich hinsichtlich aller übrigen Risikofaktoren und Vorerkrankungen eine vergleichbare Verteilung.

Parameter	ADH n = 53	non-ADH n = 64	p-Wert zweiseitig
Alter, Median Jahre (Quartile)	66 (56 - 74)	69 (52 - 76)	0,851
Geschlecht männlich, n (%)	39 (73,6 %)	54 (84,4 %)	0,173
SAPSII bei Therapiebeginn, Median (Quartile)	55 (43 - 66)	53 (42 - 59)	0,330
SOFA bei Therapiebeginn, Median (Quartile)	9 (6 - 12)	9 (7 - 10)	0,323
TISS28 bei Therapiebeginn, Median (Quartile)	45 (33 - 57)	46 (37 - 52)	0,842
chron. Niereninsuffizienz, n (%)	12 (22,6 %)	17 (26,6 %)	0,672
Adipositas, n (%)	7 (13,2 %)	13 (20,3 %)	0,336
Diabetes, n (%)	16 (30,2 %)	19 (29,7 %)	1,000
Lungenerkrankung, n (%)	8 (15,1 %)	11 (17,2 %)	0,806
schwere Herzinsuffizienz, n (%)	5 (9,4 %)	9 (14,1 %)	0,571
Lebererkrankung, n (%)	3 (5,7 %)	3 (4,7 %)	1,000
Drogen- / Alkoholabusus, n (%)	4 (7,5 %)	8 (12,5 %)	0,543
Organtransplantation, n (%)	7 (13,2 %)	5 (7,8 %)	0,374
<b>Neoplasie, n (%)</b>	<b>21 (39,6 %)</b>	<b>13 (20,3 %)</b>	<b>0,026</b>
Immunsuppression, n (%)	33 (62,3 %)	38 (59,4 %)	0,850
Anamnese mit multiresistenten Erregern, n (%)	28 (52,8 %)	24 (37,5 %)	0,135

**Tabelle 16** Vergleich der Basischarakteristika: Subgruppe Pneumonie

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, Alter und Scores mit Median und Quartilen (25 % - 75 %), ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten, SAPS (Simplified Acute Physiology Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)

## Ergebnisse

### 5.7.2 Erreger

Bei 79 Patienten (67,5 %), die aufgrund einer Pneumonie behandelt wurden, konnten bakterielle Erreger nachgewiesen werden. Dabei unterschied sich das Erregerspektrum nicht signifikant zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe (Tabelle 17). Grampositive Erreger wurden bei 84,8 % der Patienten gefunden und gramnegative Erreger bei 32,9 % der Patienten. Am häufigsten nachgewiesen wurden Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, die sich bei 54,4 %, 15,2 %, 10,1 % und 8,9 % der Patienten fanden.

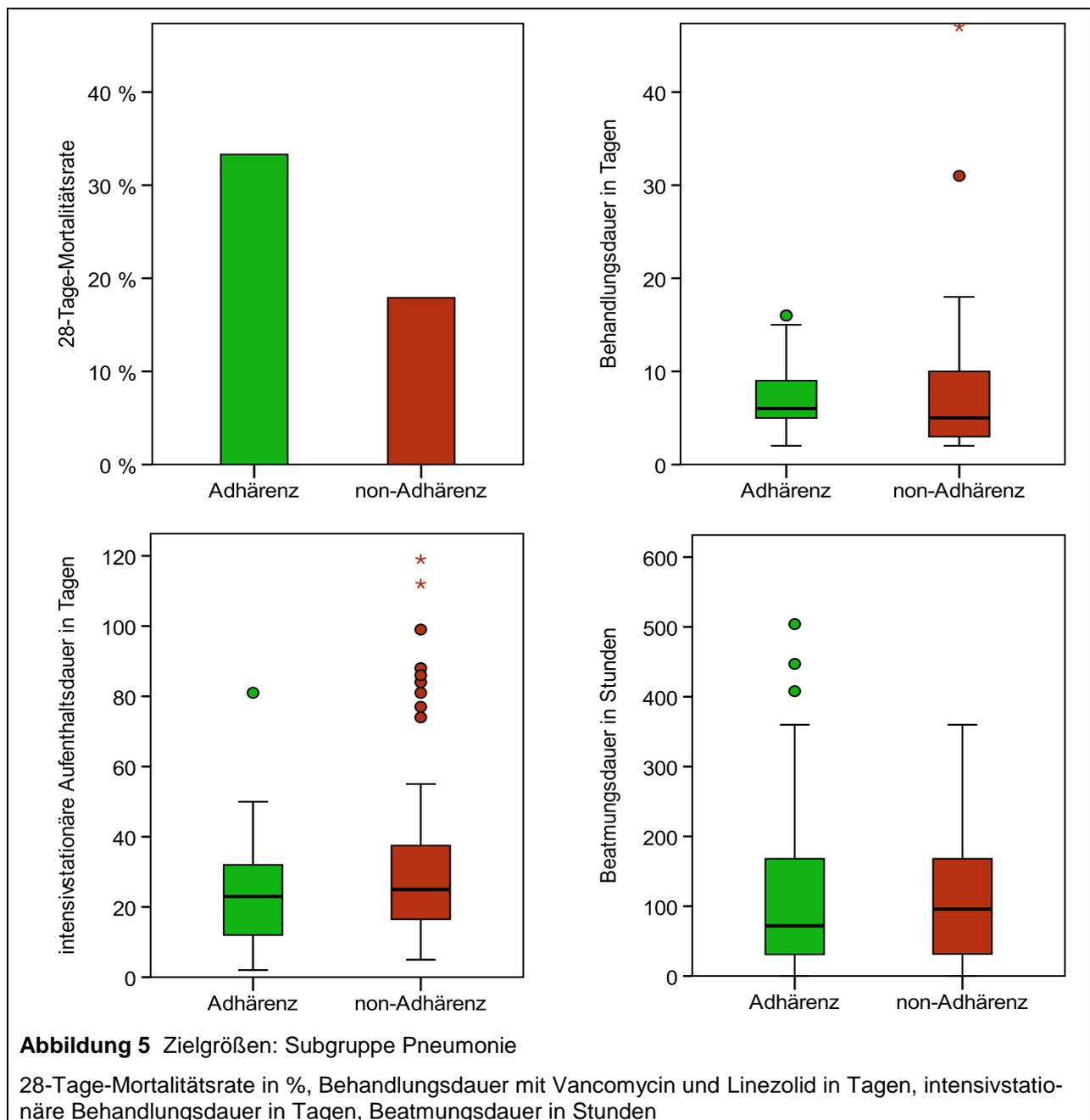
Erreger	ADH n = 53	non-ADH n = 64	gesamt n = 117	p-Wert zweiseitig
Patienten mit Erregernachweis, n (%)	36 (67,9 %)	43 (67,2 %)	79 (67,5 %)	1,000
grampositive Erreger, n (%)	33 (91,7 %)	34 (79,1 %)	67 (84,8 %)	0,207
MRSA, n (%)	22 (61,1 %)	21 (48,8 %)	43 (54,4 %)	0,365
MSSA, n (%)	7 (19,4 %)	5 (11,6 %)	12 (15,2 %)	0,364
gramnegative Erreger, n (%)	13 (36,1 %)	13 (30,2 %)	26 (32,9 %)	0,635
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	5 (13,9 %)	3 (7,0 %)	8 (10,1 %)	0,458
<i>Pseudomonas spp.</i> , n (%)	1 (2,8 %)	4 (9,3 %)	5 (6,3 %)	0,369
<i>Klebsiella spp.</i> , n (%)	4 (11,1 %)	3 (7,0 %)	7 (8,9 %)	0,696
<i>Proteus spp.</i> , n (%)	3 (8,3 %)	0 (0 %)	3 (3,8 %)	0,090
> 2 Erreger, n (%)	1 (2,8 %)	0 (0 %)	1 (1,3 %)	0,456

**Tabelle 17** Häufigkeitsverteilung nachgewiesener Erreger (primärer Infektionsfokus):  
Subgruppe Pneumonie

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ dargestellt, aufgeführt sind nur ausdifferenzierte Erreger mit einer Gesamthäufigkeit > 3 %, aufgrund von Mischinfektionen mit mehreren Erregern können sich die prozentualen Angaben auf über 100 % addieren, ADH (Adhärenz), non-ADH (non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten, MRSA (Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*), MSSA (Methicillin sensibler *Staphylococcus aureus*)

### 5.7.3 Mortalität und sekundäre Zielgrößen

Tabelle 18 und Abbildung 5 zeigen die Zielgrößen für die Subgruppe der Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Pneumonie. Insgesamt verstarben 29 Patienten (24,8 %), davon 17 (32,1 %) aus der ADH-Gruppe und 12 (18,8 %) aus der non-ADH-Gruppe. Dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Bezüglich der sekundären Zielgrößen Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, intensivstationäre Behandlungsdauer und Beatmungsdauer zeigten sich ebenfalls zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.



## Ergebnisse

Zielgröße	ADH n = 53	non-ADH n = 64	p-Wert zweiseitig
28-Tage-Mortalität, n (%)	17 (32,1 %)	12 (18,8 %)	0,132
Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, Median Tage (Quartile)	5 (3-10)	7 (5-9)	0,401
intensivstationäre Behandlungsdauer, Median Tage (Quartile)	21 (12-32)	25 (16-36)	0,097
Beatmungsdauer, Median Stunden (Quartile)	70 (28-168)	96 (24-169)	0,411

**Tabelle 18** Zielgrößen: Subgruppe Pneumonie

28-Tage-Mortalität absolut und relativ (%) dargestellt, übrige Zielgrößen jeweils mit Median und Quartilen (25 % - 75 %), ADH (Adhärenz), non-ADH (non-Adhärenz), n = Anzahl der Patienten

### 5.8 Subgruppenanalyse: begründete Abweichungen von den SOPs

Die bisherigen Untersuchungen konnten keine Outcome-Unterschiede zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe aufdecken. Bei der Suche nach möglichen Einflussfaktoren erfolgte eine Subgruppenanalyse der Patienten, bei denen eine begründete Abweichung von den SOPs vorlag. Dabei wurde von der Hypothese ausgegangen, dass die Wertung einer begründeten Abweichung von den SOPs als Adhärenz Unterschiede zwischen der Einhaltung und der Nicht-Einhaltung der SOPs verdecken könnte. Bei 59 Patienten (13,1 %) gab es Gründe für eine Abweichung von den Empfehlungen der SOPs (Tabelle 19). Am häufigsten führten weitere Indikationen zu einer abweichenden Therapieentscheidung (6,2 %), gefolgt von Kontraindikationen gegen empfohlene Präparate (4 %) und einer besonderen klinischen Situation (2,4 %).

Gründe für Abweichungen von den SOPs	n (%)
weitere Indikationen	28 (6,2 %)
Kontraindikationen	18 (4,0 %)
klinische Situation	11 (2,4 %)
Vorthherapie	5 (1,1 %)
sonstige Gründe	3 (0,7 %)

**Tabelle 19 Gründe für eine Abweichung von den SOPs**

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt. Die Häufigkeiten summieren sich auf über 59 (13,1%), da bei einem Patienten mehrere Gründe zutreffen konnten. SOPs – Standard Operating Procedures, n = Anzahl der Patienten

### 5.8.1 Basischarakteristika

Die nachfolgenden Kapitel sollen die Patienten mit begründeten Abweichungen von den SOPs näher charakterisieren. Dazu werden sie einer Vergleichsgruppe aller übrigen 391 Patienten gegenübergestellt (Tabelle 21-23). Diese enthält Patienten sowohl mit SOP-konformer als auch mit non-konformer Antibiotikatherapie (ADH + non-ADH).

## Ergebnisse

Parameter	ADH + non-ADH n = 391	begr. Abw. n = 59	p-Wert zweiseitig
Alter, Median Jahre (Quartile)	65 (53 - 73)	62 (47 - 72)	0,320
Geschlecht männlich, n (%)	246 (62,9 %)	36 (61,0 %)	0,885
SAPSII bei Therapiebeginn, Median (Quartile)	46 (34 - 59)	50 (41 - 60)	0,068
<b>SOFA bei Therapiebeginn, Median (Quartile)</b>	<b>8 (5 - 10)</b>	<b>9 (7 - 13)</b>	<b>0,003</b>
<b>TISS28 bei Therapiebeginn, Median (Quartile)</b>	<b>40 (32 - 49)</b>	<b>46 (35 - 54)</b>	<b>0,009</b>
chron. Niereninsuffizienz, n (%)	85 (21,7 %)	10 (16,9 %)	0,401
Adipositas, n (%)	64 (16,4 %)	7 (11,9 %)	0,448
Diabetes, n (%)	118 (30,2 %)	19 (32,2 %)	0,763
Lungenerkrankung, n (%)	58 (14,8 %)	7 (11,9 %)	0,566
schwere Herzinsuffizienz, n (%)	42 (10,7 %)	7 (11,9 %)	0,822
Lebererkrankung, n (%)	24 (6,1 %)	3 (5,1 %)	0,789
Drogen- / Alkoholabusus, n (%)	39 (10,0 %)	5 (8,5 %)	0,819
Organtransplantation, n (%)	57 (14,6 %)	13 (22 %)	0,175
Neoplasie, n (%)	108 (27,6 %)	19 (32,2 %)	0,535
<b>Immunsuppression, n (%)</b>	<b>193 (49,4 %)</b>	<b>40 (67,8 %)</b>	<b>0,011</b>
Anamnese mit multiresistenten Erregern, n (%)	99 (25,3 %)	10 (16,9 %)	0,193

**Tabelle 21** Vergleich der Basischarakteristika

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, Alter und Scores mit Median und Quartilen (25 % - 75 %), ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), begr. Abw. (begründete Abweichung), n = Anzahl der Patienten, SAPS (Simplified Acute Physiology Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)

Der Vergleich der Basischarakteristika (Tabelle 21) zeigt, dass die Gruppe mit begründeten Abweichungen von den SOPs Patienten repräsentiert mit signifikant höherer Krankheitsschwere zu Beginn der Therapie als die übrigen Patienten (SOFA Score Median 8 vs. 9,  $p = 0,003$ , TISS28 Median 40 vs. 46,  $p = 0,009$ ). Desweiteren fand sich signifikant häufiger eine Immunsuppression (49,4 % vs. 67,8 %,  $p = 0,011$ ).

### 5.8.2 Infektionen und Erreger

Tabelle 22 zeigt, welche Infektionen der Verordnung von Vancomycin bzw. Linezolid zugrunde lagen. Unberücksichtigt blieben dabei 5 Patienten der non-ADH-Gruppe, bei denen die Indikation für eine Behandlung mit einem der beiden Antibiotika retrospektiv

nicht nachvollzogen werden konnte. Die Kategorie „sonstige Infektionen“ umfasst Infektionen mit unbekanntem Fokus und Infektionen des Gefäßsystems.

Die Infektionsarten wiesen zwischen beiden Gruppen eine sehr heterogene Verteilung auf. Von elf Infektionskategorien waren fünf signifikant unterschiedlich verteilt. Abdominelle Infektionen und Wund- und Weichteilinfektionen kamen in der Gruppe mit begründeten Abweichungen von den SOPs anteilig signifikant seltener vor als bei den übrigen Patienten (17,6 % vs. 3,4 %,  $p = 0,006$ , 9,3 % vs. 0 %,  $p = 0,017$ ). Dagegen fand sich für folgende Infektionen ein signifikant höherer Anteil: Endokarditis (7 % vs. 23,7 %,  $p < 0,001$ ), Mediastinitis (1,8 % vs. 8,5 %,  $p = 0,013$ ) und sonstige Infektionen (2,3 % vs. 8,5 %,  $p = 0,027$ ).

Infektionskategorie	ADH + non-ADH n = 386	begr. Abw. n = 59	p-Wert zweiseitig
<b>abdominelle Infektion, n (%)</b>	<b>68 (17,6 %)</b>	<b>2 (3,4 %)</b>	<b>0,006</b>
<b>Endokarditis, n (%)</b>	<b>27 (7 %)</b>	<b>14 (23,7 %)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Harnwegsinfektion, n (%)	16 (4,1 %)	2 (3,4 %)	1,000
Katheterinfektion, n (%)	60 (15,5 %)	5 (8,5 %)	0,171
Infektion von Knochen und Gelenken, n (%)	6 (2,3 %)	3 (1,6 %)	0,739
<b>Mediastinitis, n (%)</b>	<b>7 (1,8 %)</b>	<b>5 (8,5 %)</b>	<b>0,013</b>
Pneumonie, n (%)	102 (26,4 %)	15 (25,4 %)	0,877
Sternuminfektion, n (%)	16 (4,1 %)	2 (3,4 %)	1,000
<b>Wund- und Weichteil- infektion, n (%)</b>	<b>36 (9,3 %)</b>	<b>0 (0 %)</b>	<b>0,017</b>
ZNS-Infektion, n (%)	37 (9,6 %)	8 (13,6 %)	0,354
<b>sonstige Infektionen, n (%)</b>	<b>9 (2,3 %)</b>	<b>5 (8,5 %)</b>	<b>0,027</b>

**Tabelle 22** Häufigkeitsverteilung der Infektionskategorien

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt, ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), begr. Abw. (begründete Abweichung), n = Anzahl der Patienten

In Tabelle 23 sind die bakteriellen Erreger dargestellt, die am primären Infektionsfokus nachgewiesen werden konnten. Das Erregerspektrum der Patienten mit begründeten Abweichungen von den SOPs war vergleichbar mit dem der übrigen Patienten.

## Ergebnisse

Erreger	ADH + non-ADH n = 391	begr. Abw. n = 59	p-Wert zweiseitig
Patienten mit Erregernachweis, n (%)	271 (69,3 %)	34 (57,6 %)	0,099
grampositive Erreger, n (%)	246 (90,8 %)	27 (79,4 %)	0,067
MRSA, n (%)	63 (23,2 %)	4 (11,8 %)	0,186
MSSA, n (%)	25 (9,2 %)	4 (11,8 %)	0,755
S. epidermidis, n (%)	44 (16,2 %)	9 (26,5 %)	0,151
E. faecalis, n (%)	50 (18,5 %)	4 (11,8 %)	0,362
E. faecium, n (%)	77 (28,4 %)	5 (14,7 %)	0,103
VRE, n (%)	5 (1,8 %)	0 (0 %)	0,649
gramnegative Erreger, n (%)	75 (27,7 %)	11 (32,4 %)	0,686
Escherichia coli, n (%)	31 (11,4 %)	4 (11,8 %)	1,000
Pseudomonas spp., n (%)	17 (6,3 %)	3 (8,8 %)	0,710
Klebsiella spp., n (%)	12 (4,4 %)	0 (0 %)	0,374
Proteus spp., n (%)	8 (3,0 %)	1 (2,9 %)	1,000
Enterobacter spp., n (%)	14 (5,2 %)	2 (5,9 %)	1,000
Bacteroides spp., n (%)	12 (4,4 %)	3 (8,8 %)	0,389
> 2 Erreger, n (%)	33 (12,2 %)	6 (17,6 %)	0,411

**Tabelle 23** Häufigkeitsverteilung nachgewiesener Erreger (primärer Infektionsfokus)

Die Häufigkeiten sind absolut und relativ (%) dargestellt. Aufgeführt sind nur ausdifferenzierte Erreger mit einer Gesamthäufigkeit > 3 %. Aufgrund von Mischinfektionen mit mehreren Erregern können sich die prozentualen Angaben auf über 100 % addieren. ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), begr. Abw. (begründete Abweichung), n = Anzahl der Patienten, MRSA (Methicillin resistenter Staphylococcus aureus), MSSA (Methicillin sensibler Staphylococcus aureus), S. (Staphylococcus), E. (Enterococcus), VRE (Vancomycin resistenter Enterococcus)

### 5.8.3 Mortalität und sekundäre Zielgrößen

Bei einer erneuten Zielgrößen-Untersuchung wurden die 59 Patienten mit begründeten Abweichungen von den SOPs, die zunächst der ADH-Gruppe zugeordnet waren, als separate Gruppe betrachtet und einer ADH-Gruppe mit 197 Patienten und einer non-ADH-Gruppe mit 194 Patienten gegenübergestellt (Tabelle 24, Abbildung 6).

Patienten, die eine SOP-konforme Antibiotikatherapie erhielten und Patienten, die nicht SOP-konform therapiert wurden, wiesen demnach eine vergleichbare 28-Tage-Mortalitätsrate auf (15,2 % vs. 16,5 %). Eine deutlich höhere Sterbewahrscheinlichkeit hatten mit 44,1 % die Patienten, bei denen begründet von den SOPs abgewichen wurde. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

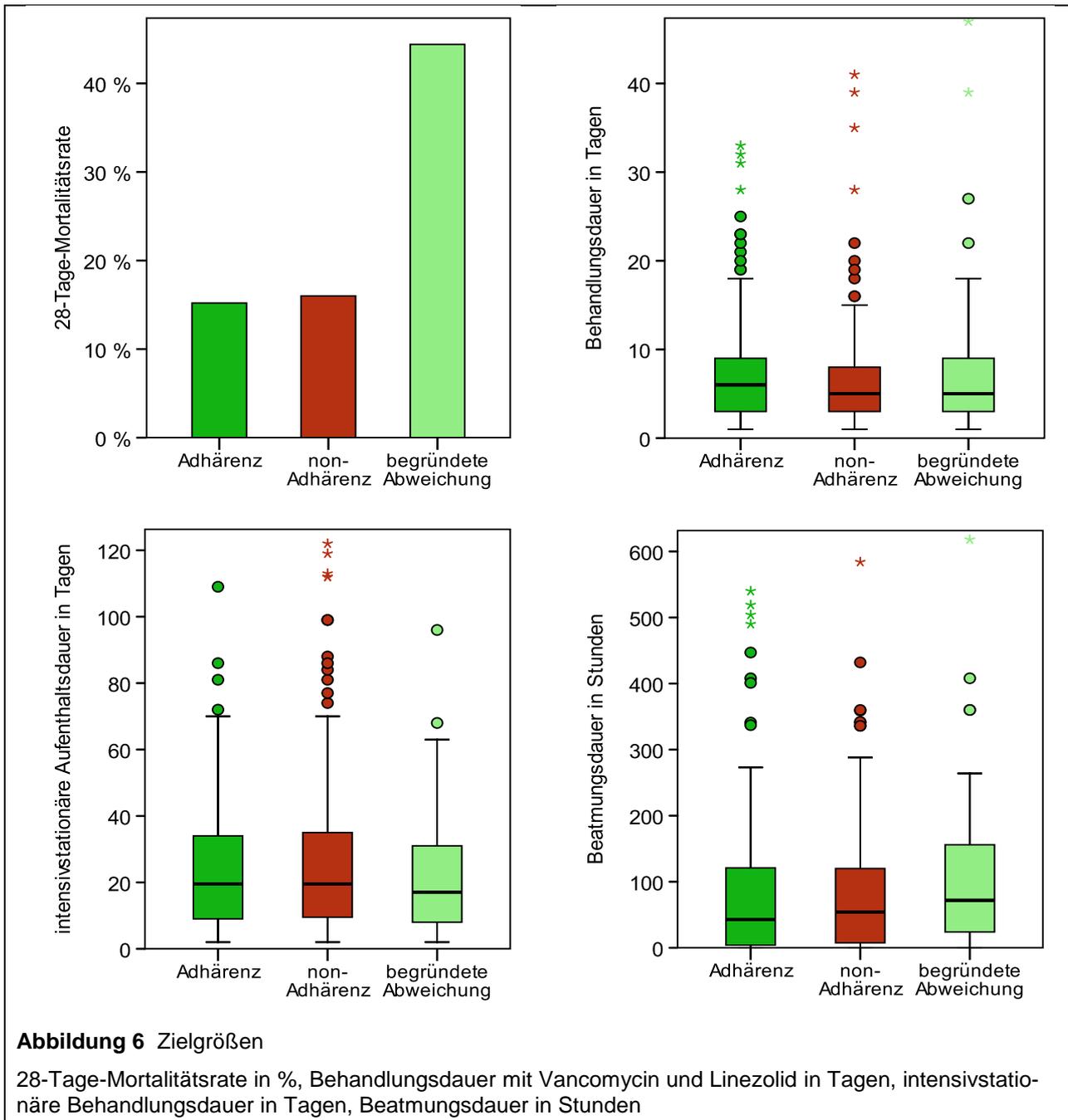
Hinsichtlich der sekundären Zielgrößen Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, intensivstationäre Behandlungsdauer und Beatmungsdauer waren alle drei Gruppen vergleichbar.

Zielgröße	ADH n = 197	non-ADH n = 194	begr. Abw. n = 59	p-Wert zweiseitig
<b>28-Tage-Mortalität, n (%)</b>	<b>30 (15,2 %)</b>	<b>32 (16,5 %)</b>	<b>26 (44,1 %)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, Median Tage (Quartile)	6 (3-9)	5 (3-8)	5 (3-9)	0,822
intensivstationäre Behandlungsdauer, Median Tage (Quartile)	19 (9-32)	19 (9-33)	17 (7-29)	0,389
Beatmungsdauer, Median Stunden (Quartile)	40 (4-120)	54 (7-122)	72 (19-168)	0,265

**Tabelle 24** Zielgrößen

Die 28-Tage-Mortalität ist absolut und relativ (%) dargestellt, übrige Zielgrößen jeweils mit Median und Quartilen (25 % - 75 %), ADH (Adhärenz), non-ADH (Non-Adhärenz), begr. Abw. (begründete Abweichung), n = Anzahl der Patienten

## Ergebnisse



**Abbildung 6** Zielgrößen

28-Tage-Mortalitätsrate in %, Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid in Tagen, intensivstationäre Behandlungsdauer in Tagen, Beatmungsdauer in Stunden

### 5.8.4 Einfluss auf das Ergebnis der Adhärenz-Analyse

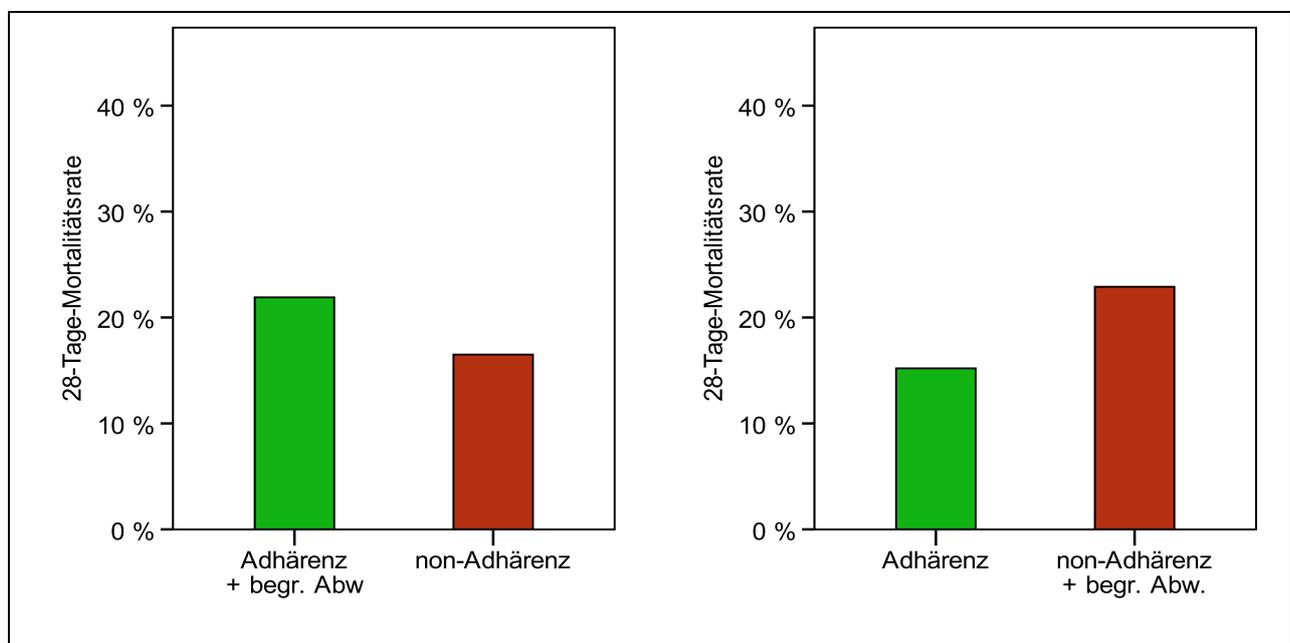
Die vorliegende Subgruppenanalyse führte zu der Annahme, dass die Wertung einer begründeten Abweichung entweder als SOP-adhärenz oder SOP-non-adhärenz einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis von Adhärenz-Analysen haben könnte (Tabelle 25, Abbildung 7).

Die vorliegende Arbeit, die ein begründetes Abweichen von den SOPs als Adhärenz wertete, konnte keine signifikanten Outcome-Unterschiede zwischen der Einhaltung und der Nicht-Einhaltung der SOPs aufdecken (21,9 % vs. 16,5 %,  $p = 0,187$ , vgl. Kapitel 4.5). Eine Neuberechnung der 28-Tage-Mortalität, in der diese Patienten der non-ADH-Gruppe zugeordnet wurden, ergab dagegen für Patienten mit SOP-konformer Antibiotikatherapie eine signifikant geringere Mortalitätsrate (15,2 % vs. 22,9 %,  $p = 0,043$ ).

Zielgröße	ADH + begr. Abw. n = 256	non-ADH n = 194	p-Wert zweiseitig
28-Tage-Mortalität, n (%)	56 (21,9 %)	32 (16,5 %)	0,187
<hr/>			
Zielgröße	ADH n = 204	non-ADH + begr. Abw. n = 263	p-Wert zweiseitig
<b>28-Tage-Mortalität, n (%)</b>	<b>30 (15,2 %)</b>	<b>58 (22,9 %)</b>	<b>0,043</b>

**Tabelle 25** Zielgröße 28-Tage Mortalität

28-Tage-Mortalität absolut und relativ (%) dargestellt, die Gruppe mit begründeten Abweichungen (begr. Abw.) von den SOPs ist oben der Adhärenz-Gruppe (ADH) zugeordnet und unten der non-Adhärenz-Gruppe (non-ADH), n = Anzahl der Patienten



**Abbildung 7** Zielgröße 28-Tage-Mortalität

28-Tage-Mortalitätsrate in %, die Gruppe mit begründeten Abweichungen (begr. Abw.) von den SOPs ist links der Adhärenz-Gruppe zugeordnet und rechts der non-Adhärenz-Gruppe

## 6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit setzte sich zum Ziel, den leitliniengerechten Einsatz von Vancomycin und Linezolid im intensivstationären Bereich zu untersuchen. Dabei sollte ein möglicher Einfluss der Leitlinien-Adhärenz auf das Outcome der Patienten geprüft werden.

Weder die Mortalität noch die sekundären Zielgrößen wie Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, intensivstationäre Behandlungsdauer und Beatmungsdauer zeigten Unterschiede zwischen einer SOP-adhärenten und einer SOP-non-adhärenten Antibiotikatherapie. Bei der Untersuchung auf mögliche Einflussfaktoren konnten Patienten, bei denen begründet von den SOPs abgewichen wurde, als Patientengruppe mit signifikant erhöhtem Sterberisiko identifiziert werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass ein unterschiedlicher methodischer Umgang mit diesen Fällen das Ergebnis von Adhärenz-Analysen erheblich beeinflussen kann.

### 6.1 Basischarakteristika

Die hier untersuchte Studienpopulation repräsentiert hinsichtlich der Basischarakteristika Alter und Geschlechtsverteilung ein typisches intensivstationäres Patientenkollektiv, wie es in einer internationalen Prävalenz-Studie zu Infektionen auf Intensivstation von Vincent et al. beschrieben wurde <sup>49</sup>.

Die Häufigkeitsverteilungen von Vorerkrankungen und Risikofaktoren sind zwischen den verschiedenen Studien nur sehr eingeschränkt vergleichbar. So findet man je nach zugrunde liegender Definition unter den verschiedenen Studienpopulationen einen Anteil immunsupprimierter Patienten zwischen 5 % und 44,4 % <sup>49, 50, 51</sup>. Diese großen Unterschiede verdeutlichen zunächst die große Breite an möglichen Definitionen, die entweder sehr eng oder sehr weit gefasst werden können. Aussagen über Besonderheiten des untersuchten Patientenkollektivs werden durch das Fehlen allgemeingültiger Definitionen allerdings erschwert.

Patienten mit Diabetes mellitus waren in der vorliegenden Studie gegenüber dem intensivstationären Patientenkollektiv bei Vincent et al. deutlich überrepräsentiert <sup>49</sup>. Die Häufigkeit war aber vergleichbar mit den Studien von Shorr et al. sowie Kollef et al., die die Wirksamkeit von Vancomycin und Linezolid verglichen <sup>52, 53</sup>. Aus der Literatur ist für Patienten mit Diabetes mellitus ein erhöhtes Infektionsrisiko sowohl für schwere Pneumonien als auch für nosokomiale Wund- und Weichteilinfektionen bekannt <sup>54</sup>.

Diese Infektionen stellen typische Indikationen für eine Antibiotikatherapie mit Vancomycin und Linezolid dar<sup>55</sup>. Der höhere Anteil an Diabetes-Patienten in den genannten Studienpopulationen lässt sich demnach auf die selektive Betrachtung von Patienten zurückführen, die mit Vancomycin oder Linezolid behandelt wurden.

Als Maß für die Krankheitsschwere zu Therapiebeginn wurde in der vorliegenden Studie ein deutlich höherer SAPSII-Wert ermittelt als in der Prävalenz-Studie von Vincent et al. bei intensivstationären Patienten mit Infektionen<sup>49</sup>. Die hier ermittelten Werte waren eher vergleichbar mit der Krankheitsschwere bei septischen Intensiv-Patienten<sup>42, 51</sup>. Die Ursache dafür ist im speziellen Indikationsspektrum von Vancomycin und Linezolid zu finden. Diese Antibiotika sind indiziert bei vermuteter oder nachgewiesener schwerer Infektion mit grampositiven multiresistenten Erregern<sup>56</sup> mit gegenüber sensiblen Erregern deutlich erhöhtem Mortalitätsrisiko<sup>5</sup>. Sie finden regelmäßig auch Verwendung als Eskalationsstrategie bei Patienten mit fehlender Wirksamkeit der ersten empirischen Antibiotikatherapie und weiterer klinischer Verschlechterung.

Die Einteilung der Patientengruppen erfolgte in der vorliegenden Arbeit retrospektiv gemäß der SOP-Adhärenz in eine Adhärenz- und eine non-Adhärenz-Gruppe. Die resultierenden Gruppen wiesen eine weitgehend homogene Verteilung von Basischarakteristika und Risikofaktoren auf. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Patienten mit Neoplasien oder Immunsuppression sind methodisch bedingt und basieren auf einem direkten Einfluss dieser Variablen auf die Einteilung der Patientengruppen. So war das Vorliegen einer Immunsuppression eine gebräuchliche Begründung für eine von den Standard Operating Procedures abweichende antibiotische Therapie und führte als begründete Abweichung zur Einteilung des Patienten in die Adhärenz-Gruppe.

Auch hinsichtlich der Geschlechtsverteilung fand sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied zwischen der Adhärenz- und der non-Adhärenz-Gruppe. Vergleichbare Studien beschrieben hingegen zwischen beiden Gruppen eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter<sup>57</sup>. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei detaillierter Betrachtung der SOP-Abweichungen, dass Männern bei gegebener Indikation für Linezolid signifikant häufiger entgegen den Leitlinien-Empfehlungen Vancomycin verordnet wurde als weiblichen Patienten (13,8 % vs. 4,2 %,  $p = 0,011$ ). Darüber hinaus war bei Männern eine empfohlene Antibiotikakombination tendenziell häufiger unvollständig (34 % vs. 23,5 %,  $p > 0,05$ ), wohingegen Frauen über die Empfehlungen hinaus eher zusätzliche Präparate verordnet wurden (33,3 % vs. 25,8 %,  $p > 0,05$ ). Diese

Ergebnisse liefern Hinweise auf einen systematischen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Leitlinien-Adhärenz einer antibiotischen Therapie, der allerdings bislang in keiner Studie untersucht wurde.

### **6.2 Infektionen und Erreger**

Insgesamt waren die Infektionsraten dieser Stichprobe vergleichbar mit der Infektionsprävalenz auf westeuropäischen Intensivstationen<sup>49</sup>. Das vermehrte Vorkommen von Wund- und Weichteilinfektionen und ZNS-Infektionen erklärt sich durch die spezielle Ausrichtung der beobachteten Intensivstationen im postoperativen und neurologisch / neurochirurgischen Bereich.

Durch die Beschränkung auf Patienten mit vermuteten oder nachgewiesenen Infektionen mit grampositiven multiresistenten Erregern wurden deutlich weniger Pneumonien verzeichnet als im westeuropäischen Durchschnitt<sup>49</sup>, da besonders krankenhausaasoziierte Atemwegsinfektionen häufig durch gramnegative Erreger verursacht werden<sup>58</sup>. Diese Patientenselektion führte auch zu einem für europäische Intensivstationen untypischen Erregerspektrum mit erhöhten Raten grampositiver Bakterien<sup>49, 4</sup>.

Für einige Infektionsarten unterschied sich die Verteilung zwischen den Patientengruppen signifikant. Ursächlich dafür war die unterschiedliche Umsetzung der SOPs bei verschiedenen Indikationen. Die ermittelten Adhärenzraten variierten erheblich und reichten von 73,2 % bei Endokarditis über 70 % bei abdomineller Infektion bis hin zu 45,3 % bei Pneumonie.

### **6.3 Antibiotikatherapie**

In der vorliegenden Studie kam Vancomycin sowohl in der ADH- als auch in der non-ADH-Gruppe mehr als doppelt so häufig zur Anwendung wie Linezolid. Da der Antibiotika-Gebrauch einerseits starke regionale Unterschiede aufweist und andererseits sich auch über die Zeit verändert<sup>59, 60</sup>, repräsentieren diese Daten ausschließlich die Verordnungspraxis von Vancomycin und Linezolid auf den untersuchten Intensivstationen im Beobachtungszeitraum. Gleichsam finden Vancomycin und Linezolid auch in der empirischen Antibiotikatherapie sehr unterschiedlich Verwendung. Der kalkulierte Einsatz ist besonders in Regionen mit hoher MRSA-Prävalenz, wie zum Beispiel in einer Untersuchung aus Brasilien<sup>61</sup>, deutlich stärker verbreitet als auf den hier untersuchten Intensivstationen. Grund dafür sind unter anderem Anpassungen von Leitlinien-

Empfehlungen an lokale Resistenzspektren, mit dem Ziel, die Rate adäquater Antibiotikatherapien zu verbessern<sup>62</sup>.

Die initiale Antibiotikatherapie erwies sich in der vorliegenden Studie deutlich seltener als inadäquat als in bisherigen Studien im intensivstationären Bereich<sup>63</sup> sowie an septischen Intensiv-Patienten<sup>64</sup>. Diese besonders niedrige Rate inadäquater Therapien resultierte aus der ausschließlichen Betrachtung von Patienten, die entweder Vancomycin oder Linezolid erhielten. So wiesen Kim et al. für intensivstationäre Patienten mit nosokomialer Pneumonie nach, dass eine empirische Therapie mit Vancomycin signifikant häufiger adäquat ist, als ein Therapieregime ohne Vancomycin<sup>65</sup>.

Für eine effektive Therapie mit Vancomycin empfehlen Leitlinien das Aufrechterhalten eines Talspiegels von mindestens 10 µg/ml bzw. mindestens 15 µg/m bei schweren Infektionen oder intermediär sensiblen Erregern<sup>66</sup>. In der vorliegenden Studie konnte zwar ein mittlerer Vancomycin-Spiegel von 11,9 in der ADH-Gruppe und 11,2 in der non-ADH-Gruppe bestimmt werden, allerdings lag dabei ungefähr ein Drittel der gemessenen Talspiegel unterhalb der Grenze von 10 µg/ml (31,4 % vs. 33,9 %). Verbesserungsmöglichkeiten des Dosierungsregimes von Vancomycin sind Gegenstand anhaltender Forschung. So konnten Tafelski et al. kürzlich in einer Beobachtungsstudie Vorteile einer kontinuierlichen gegenüber einer intermittierenden Vancomycin-Gabe aufzeigen<sup>67</sup>. Neben dem schnelleren Erreichen therapeutischer Vancomycin-Spiegel wurden bei kontinuierlicher Applikation auch seltener Spiegel im subtherapeutischen Bereich gemessen. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise auf eine Reduzierung der nierenschädigenden Wirkung von Vancomycin.

Welchen Einfluss eine leitliniengerecht durchgeführte Antibiotikatherapie auf die Ausbildung einer akuten Nierenschädigung haben kann, untersuchten Nachtigall et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie<sup>43</sup>. Für potentiell nephrotoxische Präparate wie Vancomycin, Gentamycin und Tobramycin bewerteten sie die Leitlinien-Adhärenz des Dosierungsregimes sowie der Dosisanpassungen. Dabei war die Einhaltung der Leitlinien-Empfehlungen mit einer niedrigeren Inzidenz akuter Nierenschädigung assoziiert.

Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Therapiesicherheit kein Vorteil einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie festgestellt werden. Weder für Leber- und Nierenfunktionsstörungen noch für hämatologische Nebenwirkungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe. Dabei war die Erfassung unerwünschter Medikamentenwirkungen

## Diskussion

aufgrund des retrospektiven Designs der Studie stark von der Dokumentation abhängig und könnte damit möglicherweise unvollständig sein. Darüber hinaus erlaubten die zumeist komplexe Arzneimitteltherapie der beobachteten Patienten sowie deren kritischer klinischer Zustand keine sichere Zuordnung von Nebenwirkungen zu bestimmten Präparaten. Zudem ist ein zuverlässiger Nachweis auch sehr seltener Nebenwirkungen erst mit großen Fallzahlen möglich.

Randomisierte klinische Studien zum Vergleich von Vancomycin und Linezolid fanden als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei einer Therapie mit Vancomycin signifikant häufiger Nierenschädigungen<sup>53</sup> und bei einer Therapie mit Linezolid signifikant häufiger Thrombozytopenien<sup>68</sup>. Dagegen konnte in der Metaanalyse von Nasraway et al. für Linezolid kein erhöhtes Risiko für eine Thrombozytopenie festgestellt werden<sup>69</sup>. Eine diesbezügliche Überprüfung der vorliegenden Datenbasis ergab zwischen einer Therapie mit Vancomycin oder Linezolid vergleichbare Häufigkeiten sowohl für mögliche Nierenschädigungen (16,8 % vs. 14,3 %,  $p > 0,05$ ), Leberschädigungen (7,4 % vs. 6,7 %,  $p > 0,05$ ) sowie für Thrombozyten-Abfälle (11,4 % vs. 11,8 %,  $p > 0,05$ ).

### 6.4 SOP-Adhärenz

Die Leitlinien-Adhärenz wurde besonders für die Therapie der Pneumonie schon vielfach untersucht<sup>37</sup>. Die Adhärenzraten aus Untersuchungen an Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie decken sich mit dem Anteil SOP-konformer Antibiotikatherapien in der vorliegenden Studie<sup>57</sup>. Dabei fiel auf, dass mit zunehmender Komplexität der Therapieentscheidung die Leitlinien-Adhärenz abnahm. Am höchsten lag die Übereinstimmung mit den Leitlinien-Empfehlungen bei der Verordnung von Vancomycin und Linezolid als Einzelpräparate. War eine Antibiotikakombination erforderlich oder lagen weitere Indikationen vor, die bei der Wahl der Antibiotikatherapie berücksichtigt werden mussten, sank die Adhärenzrate beträchtlich. Die Gesamtadhärenz aller Therapieentscheidungen von 56,9 % ist demnach zu bewerten unter Berücksichtigung der schwerstkranken, intensivstationären Patienten, die zumeist einer komplexen Antibiotikatherapie bedurften.

In dem hier untersuchten Setting erfolgten bereits mehrere Untersuchungen zur Bedeutung einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie. Nach der Implementierung von Standard Operating Procedures (SOPs) und der Entwicklung computerbasierter Entscheidungspfade wurde die Effektivität dieser Maßnahmen schon an verschiedenen

Patientengruppen evaluiert<sup>44, 71, 42</sup>. Eine Prä- und Post-Interventionsstudie über einen Zeitraum von 5 Jahren zeigte eine deutliche, auch langfristig nachweisbare Verbesserung der Leitlinien-Adhärenz<sup>43</sup>.

Mögliche Schwierigkeiten bei der Einhaltung von Leitlinien wurden von Schouten et al. auf der Basis von Interviews ermittelt<sup>72</sup>. So identifizierten sie vielfältige Hindernisse, die einer Umsetzung der Empfehlungen entgegenstehen könnten: Unter anderem ein fehlendes Wissen über die Leitlinien und deren Einfluss auf das Outcome der Patienten, eine ablehnende Haltung gegenüber dem Inhalt der Leitlinien, Unsicherheit beim Umgang mit Resistenz-Testungen und dem Einengen des antibiotischen Wirkungsspektrums, aber auch organisatorische Probleme wie Zeit- oder Ressourcenmangel. Diese Umstände konnten in der vorliegenden Studie aufgrund des retrospektiven Designs nicht direkt erfasst werden, lassen sich aber zum Teil vermuten aus typischen Abweichungen von den SOPs wie zum Beispiel einer unvollständigen oder falschen Antibiotikakombination oder der Gabe zusätzlicher Präparate. Es erscheint daher sinnvoll, in zukünftigen klinischen Studien auch die Abweichungen von den Leitlinien und deren Ursachen in den Fokus zu rücken.

## **6.5 Mortalität und sekundäre Zielgrößen**

In diversen Studien konnte bei der Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie durch Adhärenz der Leitlinien der American Thoracic Society bzw. der Infectious Diseases Society of America eine Verbesserung der Outcome-Parameter erzielt werden<sup>37</sup>. Sowohl die prospektive Multicenter-Studie von Bodí et al. im intensivstationären Bereich als auch die Studien von Frei et al. und Dambrava et al. bei Krankenhauspatienten ermittelten bei einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate gegenüber der Nichteinhaltung der Leitlinien-Empfehlungen<sup>70, 73, 57</sup>. Darüber hinaus fanden sowohl Shorr et al. als auch Nachtigall et al. eine Assoziation zwischen einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie und einer kürzeren Beatmungsdauer.

Diese vielfach ermittelten Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie allerdings nicht nachvollzogen werden. Weder für die 28-Tage-Mortalität noch für die sekundären Zielgrößen Behandlungsdauer mit Vancomycin und Linezolid, intensivstationäre Behandlungsdauer und Beatmungsdauer konnten Unterschiede zwischen der ADH- und der non-ADH-Gruppe gezeigt werden. Mögliche Gründe hierfür lassen sich aus

## Diskussion

einer differenzierten Betrachtung der Ergebnisse ableiten und sollen im Folgenden erläutert werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von Basischarakteristika und Risikofaktoren zwischen den Vergleichsgruppen konnte ein potentieller Einfluss auf die Zielgrößen nicht ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die ADH- und die non-ADH-Gruppe signifikant hinsichtlich der Geschlechtsverteilung sowie der Häufigkeit von Patienten mit Neoplasien und Immunsuppression. Verschiedene Veröffentlichungen über geschlechtsbedingte Outcome-Unterschiede stellten für Frauen sowohl bei Sepsis<sup>75</sup> als auch bei Pneumonien und Weichteilinfektionen<sup>76</sup> eine gegenüber Männern erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit fest. In der hier beobachteten Studienpopulation fand sich dagegen keine erhöhte Mortalität der weiblichen Patienten (18,8 %, vs. 20,8 %,  $p = 0,598$ ). Das Vorliegen sowohl einer Neoplasie als auch einer Immunsuppression erwiesen sich in diversen Studien als unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität<sup>77, 49</sup>. In der vorliegenden Arbeit stellte sich allerdings von diesen drei Variablen nur die Immunsuppression als signifikanter Einflussfaktor auf die Mortalität heraus (OR = 1,937, CI = 1,051-3,568).

Die unterschiedliche Verteilung der Basischarakteristika sowie weitere aus der Literatur bekannte mögliche Einflussfaktoren wurden in der vorliegenden Arbeit in einer multivariaten Regressionsanalyse zum Einfluss der Leitlinien-Adhärenz auf die 28-Tage-Mortalität berücksichtigt und bei einem relevanten Einfluss auf die Zielgröße als Kontrollvariablen in das Regressionsmodell aufgenommen. Dieses Vorgehen bestätigte, dass in der untersuchten Studienpopulation unabhängig von möglichen Einflussfaktoren die Einhaltung von SOPs keinen Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität hatte. Überdies konnte mit univariaten Regressionsanalysen an unterschiedlichen Subgruppen der Studienpopulation keine Patientengruppe identifiziert werden, die von der Einhaltung der SOPs profitierte.

Ein weiterer möglicher Einfluss auf die Outcome-Analyse ergab sich in der vorliegenden Studie aus der unterschiedlichen Häufigkeit der Infektionsarten zwischen beiden Vergleichsgruppen. Die diagnosespezifischen 28-Tage-Mortalitätsraten unterschieden sich deutlich je nach Infektionslokalisierung und lagen für die vier am häufigsten auftretenden Infektionen Pneumonie, abdominelle Infektion, Katheter-assoziierte Infektion und ZNS-Infektion bei 24,8 %, 21,4 %, 16,9 % und 13,3 %. Um einen infektionsspezifischen Einfluss auf die Outcome-Untersuchung zu vermeiden, erfolgte eine erneute Zielgrößen-

Untersuchung nur mit den Patienten, die aufgrund einer Pneumonie behandelt wurden. Diese Subgruppenanalyse konnte ebenfalls keinen Outcome-Unterschied zwischen der Einhaltung und der Nicht-Einhaltung von Leitlinien-Empfehlungen zeigen. Die Aussagekraft war dabei allerdings durch die geringere Fallzahl eingeschränkt.

Bereits in verschiedenen Untersuchungen konnte für intensivstationäre Patienten ein positiver Zusammenhang zwischen einer initial adäquaten Therapie und einer niedrigeren Sterbewahrscheinlichkeit hergestellt werden<sup>63, 78</sup>. Die Prä- und Post-Interventionsstudie von Soo Hoo et al. zeigte außerdem, dass die Einhaltung von Leitlinien signifikant häufiger zu einer adäquaten empirischen Antibiotikatherapie führte<sup>79</sup>. Dies bestätigten auch Ibrahim et al. in ihrer Vorher-Nachher-Studie an Intensiv-Patienten mit Ventilator-assoziiertes Pneumonie. Darin konnte durch die Einhaltung einer internen Leitlinie, deren Empfehlungen auch lokale Erregerspektren und Resistenzen berücksichtigten, die Erfassung sämtlicher Erreger durch die initiale Antibiotikatherapie signifikant gesteigert werden<sup>80</sup>.

So scheint eine leitliniengerechte Antibiotikatherapie besonders über die Erhöhung der Rate initial adäquater Therapien ein besseres Outcome bewirken zu können<sup>79</sup>. Die vorliegende Arbeit ermittelte allerdings sowohl in der ADH- als auch in der non-ADH-Gruppe vergleichbar hohe Raten adäquater Therapien. Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür liefern, dass in dieser Arbeit kein Outcome-Unterschied zwischen der Einhaltung und der Nicht-Einhaltung einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie gefunden werden konnte. Ob auch in dieser Studienpopulation eine initial adäquate Antibiotikatherapie mit einem besseren Outcome assoziiert ist, konnte aufgrund der geringen Anzahl inadäquater Therapien nicht statistisch erfasst werden.

Wie Iregui et al. für Ventilator-assoziiertes Pneumonien zeigten, ist auch der rechtzeitige Beginn der Antibiotikatherapie für das Outcome von großer Bedeutung. In ihrer Studie erhöhte ein über 24 Stunden verspäteter Beginn einer adäquaten Therapie das Sterberisiko signifikant<sup>81</sup>. Kumar et al. zeigten bei Patienten mit septischem Schock einen deutlichen Anstieg des Mortalitätsrisikos bereits in den ersten 6 Stunden, wenn keine adäquate Therapie eingeleitet wurde<sup>82</sup>. Durch die Auswertung der Fälle, beginnend mit der ersten Gabe von Vancomycin oder Linezolid, konnte in der vorliegenden Untersuchung ein verspäteter Start der Antibiose nicht erfasst und somit ein Faktor mit möglicherweise relevantem Einfluss auf die Mortalität nicht berücksichtigt werden.

## **6.6 Begründete Abweichungen von den SOPs - Das Zünglein an der Waage**

Die ersten Erfahrungen mit Adhärenz-Studien stammten von Evans et al., die in einer Prä- und Post-Interventionsstudie die Effektivität eines computerbasierten Managementsystems zur Verordnung einer antiinfektiven Therapie untersuchten<sup>83</sup>. Insgesamt registrierten sie nach Einführung des Computer-Programms eine signifikante Verbesserung von Therapiequalität und Patienten-Outcome. Nähere Untersuchungen der Post-Interventionsgruppe zeigten allerdings für Patienten, bei denen die Therapieempfehlungen nicht oder nicht vollständig umgesetzt wurden, ein signifikant schlechteres Outcome gegenüber den Patienten, deren Therapie exakt den Empfehlungen entsprach. Die dokumentierten Begründungen für eine abweichende Therapieentscheidung wurden als sehr heterogen beschrieben: Während sich einerseits aufgrund einer besonderen Krankheitsschwere oder unzureichender Informationen bewusst gegen die Empfehlungen des computerbasierten Management-Systems entschieden wurde, gab es andererseits auch Patienten, die ohne nachvollziehbare Begründung eine sinnvolle Therapie nicht erhielten.

Hasenbein und Wallesch wiesen in ihren methodischen Überlegungen zu Adhärenz-Messungen auf Grauzonen zwischen adhärennten und non-adhärennten Therapieentscheidungen hin und diskutierten die Notwendigkeit, zwischen zu rechtfertigenden und nicht zu rechtfertigenden Gründen für Non-Konformität zu unterscheiden<sup>39</sup>.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie ein begründetes Abweichen von den SOPs registriert und in die statistische Auswertung einbezogen. Im Ergebnis unterschieden sich die Patienten mit begründeten Abweichungen von den SOPs hinsichtlich der Mortalitätsrate signifikant sowohl von der ADH-Gruppe als auch von der non-ADH-Gruppe. Das führte zu dem Ansatz, diese Fälle als separate Gruppe zu betrachten und ihren Einfluss auf die durchgeführte Outcome-Analyse zu untersuchen: Erfolgte die Wertung der begründeten Abweichungen von den SOPs als adhärennt, zeigte sich kein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen der Einhaltung und der Nicht-Einhaltung der SOPs. Wurden jedoch die Fälle mit begründeten Abweichungen von den SOPs der non-ADH-Gruppe zugeordnet, offenbarte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer SOP-konformen Antibiotikatherapie und einer niedrigeren Sterbewahrscheinlichkeit.

Dieses unterschiedliche methodische Vorgehen bzw. die Nicht-Beachtung von begründeten Abweichungen von den Leitlinien-Empfehlungen könnte ein Grund dafür sein,

dass Studien zum Einfluss von leitliniengerechter Antibiotikatherapie auf das Outcome teilweise heterogene Ergebnisse liefern. Für die Therapie der nosokomialen Pneumonie zeigte ein Teil der Studien einen positiven Effekt auf Parameter wie klinische Verbesserung, Überleben, Aufenthaltsdauer, Beatmungsdauer und Kosten<sup>38, 84, 71</sup>. Demgegenüber konnten Troitino et al. in einer Metaanalyse von 6 Studien mit über 15000 Teilnehmern keinen Vorteil einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie auf das Überleben, die Krankenhaus-Aufenthaltsdauer sowie die Dauer bis zur klinischen Stabilität nachweisen<sup>85</sup>.

In den meisten Veröffentlichungen, die sich mit leitliniengerechter Antibiotikatherapie beschäftigen, finden sich keine Angaben zum Umgang mit begründeten Abweichungen von den Leitlinien. Man kann annehmen, dass solche Fälle zumeist der non-ADH-Gruppe zugeordnet wurden. Dieses Vorgehen könnte allerdings zu einer Überschätzung des Einflusses von Leitlinien-Adhärenz auf die Zielgrößen führen. Definiert man andererseits begründete Abweichungen von den Leitlinien als adhärent, erhöht sich zwar die Gesamtadhärenz, der Einfluss auf die Zielgrößen wird aber möglicherweise unterschätzt.

### **6.7 Begründete Abweichungen von den SOPs - eine gefährdete Patientengruppe**

Über die Patienten, bei deren Therapie begründet von den SOPs abgewichen wurde, können auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse folgende Aussagen getroffen werden: Der Vergleich der Basischarakteristika hinsichtlich der Krankheitsschwere lässt darauf schließen, dass diese Patienten zu Beginn der Therapie schwerer erkrankt waren als die übrigen Patienten. Desweiteren lag in dieser Gruppe häufiger eine Immunsuppression vor. Eine Thrombozytopenie zu Therapiebeginn, die in einigen Fällen zu einem Abweichen von den Empfehlungen der SOPs führte, wurde ebenfalls in dieser Patientengruppe signifikant häufiger beobachtet als in der ADH- und der non-ADH-Gruppe. Obwohl auch zusätzliche Infektionen oftmals einen Grund für eine abweichende Antibiotikatherapie darstellten, konnten bei diesen Patienten weder mehr Infektionen noch eine größere Anzahl unterschiedlicher bakterieller Erreger festgestellt werden.

Sowohl die Immunsuppression als auch die Thrombozytopenie wurden in der Literatur als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität beschrieben<sup>49, 86</sup>. Darüber hinaus lässt sich auch bei einer gravierenden Krankheitsschwere zu Beginn der Therapie ein

## Diskussion

ungünstigeres Outcome prognostizieren<sup>87</sup>. Welchen Einfluss die genannten Faktoren auf die 28-Tage-Mortalität dieser Patientengruppe hatten und ob noch weitere Faktoren vorlagen, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren, muss an anderer Stelle untersucht werden, da die vorliegende Studie ursprünglich nicht dafür ausgelegt war, derartige Zusammenhänge aufzudecken.

Mit dem in Kapitel 5.6 entwickelten Regressionsmodell konnte der Zusammenhang zwischen einer begründeten Abweichung von den SOPs und der 28-Tage-Mortalität geprüft werden. Auch wenn möglicherweise nicht alle Einflussgrößen bekannt sind, kann für das Vorliegen von begründeten Abweichungen von den SOPs für diese konkrete Patientengruppe eine Erhöhung des Sterberisikos vorsichtig auf das ungefähr Vierfache geschätzt werden. Es lässt sich also feststellen, dass mit den Patienten, bei denen begründet von den SOP-Empfehlungen abgewichen wurde, eine besonders gefährdete Patientengruppe identifiziert werden konnte. Desweiteren steht zu vermuten, dass das vielfach nachgewiesene schlechtere Outcome bei Nicht-Einhaltung von Leitlinien-Empfehlungen<sup>37</sup> möglicherweise nicht nur durch die non-konforme Therapieentscheidung und deren negative Folgen bedingt ist, sondern bereits durch das Vorliegen von Gründen für eine abweichende Therapieentscheidung.

### **6.8 Limitationen und Ausblick**

Als retrospektive Datenanalyse war die vorliegende Studie in besonderem Maße abhängig von der Qualität der Dokumentation. Prospektive Studien liefern im Allgemeinen eine bessere Datenqualität und bieten die Möglichkeit, weitere Fragestellungen zu untersuchen, die über die klinische Verlaufsdokumentation hinausgehen, z.B. welche Hindernisse einer Einhaltung der SOPs entgegenstanden.

Die Einteilung der Patientengruppen auf Grundlage der SOP-Adhärenz birgt zudem die Gefahr eines Selektionsbias. Auch wenn die Ergebnisse sorgfältig auf diverse Einflussgrößen kontrolliert wurden, bleibt doch die Möglichkeit bestehen, dass weitere Confounder existieren, die dabei keine Berücksichtigung fanden.

Die verhältnismäßig geringe Fallzahl der vorliegenden Studie ist nicht dazu geeignet, sehr geringe Outcome-Unterschiede zwischen den Patientengruppen aufzudecken, die mit einer größeren Studienpopulation möglicherweise das Signifikanzniveau erreichen würden. Darüber hinaus begrenzt sie die Aussagekraft von Subgruppenanalyse, die noch weniger Patienten einschließen.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Selektion intensivstationärer Patienten, die aufgrund einer vermuteten oder nachgewiesenen Infektion mit multiresistenten grampositiven Erregern mit Vancomycin bzw. Linezolid therapiert wurden. Dieses spezielle Patientenkollektiv sowie die an die lokale Resistenzsituation angepassten SOPs limitieren die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Einrichtungen und Patientenkollektive.

Bei der Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität ist zu beachten, dass Todesfälle nach Entlassung aus der Klinik nicht mehr erfasst werden konnten. Des Weiteren schließt die Mortalitätsrate alle Todesursachen ein. Eine infektionsbedingte Mortalitätsrate wurde nicht ermittelt.

In der aktuellen Literatur finden sich unterschiedliche methodische Ansätze für die Messung der Leitlinien-Adhärenz. Zukünftig sollten zur Verbesserung der Vergleichbarkeit einheitliche Kriterien für Adhärenz-Untersuchungen angestrebt werden. Wie die vorliegende Arbeit darstellen konnte, ist es dabei sinnvoll, begründete Abweichungen von den Leitlinien zu registrieren und in die statistische Auswertung einzubeziehen. Ein konservatives Vorgehen, das nicht zu einer Überschätzung des Zusammenhanges führen soll, spricht für die Zuordnung dieser Patienten zur Adhärenz-Gruppe oder für die Analyse als eigenständige Patientengruppe. Dabei sind auch andere Definitionen von begründeten Abweichungen als die hier vorgeschlagene denkbar.

Der vorliegenden Arbeit lag eine spezielle Studienpopulation zugrunde mit intensivstationären Patienten, die aufgrund einer nachgewiesenen oder vermuteten Infektion mit multiresistenten grampositiven Erregern mit Vancomycin oder Linezolid behandelt wurden. Das dabei ermittelte spezielle Risiko für Patienten, bei denen begründet von Leitlinien-Empfehlungen zur Antibiotikatherapie abgewichen wurde, sollte noch in anderen klinischen Bereichen und an unterschiedlichen Patientenkollektiven geprüft werden.

Im klinischen Alltag kann möglicherweise schon eine erhöhte Aufmerksamkeit in Situationen, die eine von den Leitlinien-Empfehlungen abweichende Antibiotikatherapie erfordern, zu einer Verbesserung des Therapieergebnisses beitragen. Die hier dargestellten Erkenntnisse sollen bei behandelnden Ärzten das Bewusstsein stärken für die Möglichkeiten aber auch die Grenzen leitliniengerechter Antibiotikatherapie. Es bleibt Aufgabe zukünftiger Forschung, Grauzonen von Leitlinien-Empfehlungen weiter zu reduzieren, besonders gefährdete Patientengruppen zu identifizieren und optimale Strategien für deren Behandlung zu entwickeln.

## Literaturverzeichnis

1. Witte W, Cuny C, Klare I, Nübel U, Strommenger B, Werner G. Emergence and spread of antibiotic-resistant Gram-positive bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2008;298(5-6):365-77.
2. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Erreger-KISS Referenzdaten MRE 2013. Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012.
4. de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect* 2012.
5. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9.
6. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):327-33.
7. Lodise TP, McKinnon PS. Burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: focus on clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy* 2007;27(7):1001-12.
8. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature. *Pharmacoeconomics* 2007;25(9):751-68.
9. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 1:S5-12.
10. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 3:S191-5.
11. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(5):865-9.

12. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2138-44.
13. Hu J, Ma XX, Tian Y, Pang L, Cui LZ, Shang H. Reduced Vancomycin Susceptibility Found in Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates in Northeast China. *PLoS One* 2013;8(9):e73300.
14. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 Suppl 1:16-23.
15. Kobayashi SD, Musser JM, DeLeo FR. Genomic analysis of the emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *MBio* 2012;3(4).
16. Krueger WA, Unertl KE. New treatment option for gram-positive infections in critically ill patients - overview over linezolid. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37(4):199-204.
17. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(6):1431-4.
18. Wiskirchen DE, Shepard A, Kuti JL, Nicolau DP. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(9):4170-5.
19. Bouza E, Muñoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 4:75-82.
20. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8(1):53-66.
21. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005;189(4):425-8.
22. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Dutttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):442-8.

## Literaturverzeichnis

23. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30(3):388-94.
24. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124(5):1789-97.
25. Grau S, Alvarez-Lerma F, del Castillo A, Neipp R, Rubio-Terrés C. Cost-effectiveness analysis of the treatment of ventilator-associated pneumonia with linezolid or vancomycin in Spain. *J Chemother* 2005;17(2):203-11.
26. De Cock E, Krueger WA, Sorensen S, Baker T, Hardewig J, Duttagupta S, Müller E, Piecyk A, Reisinger E, Resch A. Cost-effectiveness of linezolid vs vancomycin in suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Germany. *Infection* 2009;37(2):123-32.
27. Schürmann D, Sorensen SV, De Cock E, Duttagupta S, Resch A. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalised patients with complicated skin and soft-tissue infections in Germany. *Eur J Health Econ* 2009;10(1):65-79.
28. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59 Suppl 1:S59-74.
29. Grau S, Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Marín-Casino M, Alvarez-Lerma F. Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(2):440-1.
30. Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):1010-5.
31. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 2002;346(11):867-9.
32. Wang L, Barrett JF. Control and prevention of MRSA infections. *Methods Mol Biol* 2007;391:209-25.
33. Kollef MH. The intensive care unit as a research laboratory: developing strategies to prevent antimicrobial resistance. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7(2):85-99.

34. Dickinson JD, Kollef MH. Early and adequate antibiotic therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13(5):399-405.
35. Bernstein JM. Treatment of community-acquired pneumonia--IDSA guidelines. Infectious Diseases Society of America. *Chest* 1999;115(3 Suppl):9S-13S.
36. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston PM, Petermann GW and others. Executive Summary: 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis* 2015;61(6):859-63.
37. Martínez R, Reyes S, Lorenzo MJ, Menéndez R. Impact of guidelines on outcome: the evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30(2):172-8.
38. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res* 2011;16(7):315-23.
39. Hasenbein U, Wallesch CW. What is "adherence to guidelines"? Theoretical and methodological considerations on a new concept for health system research and quality management. *Gesundheitswesen* 2007;69(8-9):427-37.
40. Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, Haijjer-Ruskamp FM. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(4):550-7.
41. Nachtigall I, Deja M, Halle E, Kastrup M, Weber-Carstens S, Krieg H, Puhmann B, Eggers V, Heymann A, Rohr J and others. [Implementation of standard operating procedures for the initial empirical antimicrobial therapy for adults--a new computer program at the University Hospital Charité]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41(10):626-35.
42. Tafelski S, Nachtigall I, Deja M, Tamarkin A, Trefzer T, Halle E, Wernecke KD, Spies C. Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. *J Int Med Res* 2010;38(5):1605-16.
43. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L and others. Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective 'before/after' cohort study. *BMJ Open* 2014;4(12):e005370.

## Literaturverzeichnis

44. Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, Tamarkin A, Schaller K, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M and others. Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. *J Int Med Res* 2008;36(3):438-59.
45. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2008. Bonn: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2008.
46. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, workgroup ADQI. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.
47. Charité - Universitätsmedizin Berlin. ABx - Das webbasierte Programm zur kalkulierten antibiotischen Therapie für die Intensivmedizin. <http://www.dgai-abx.de>.
48. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010;14(2):207.
49. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y and others. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323-9.
50. Rodríguez O, Alvarez F, Oltra R, Cereijo E, Latorre MM, Martínez H, Patients SGftuoAAaMG-PCiCI. Use of linezolid in critically ill patients admitted to intensive care units. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(2):68-75.
51. Sirvent JM, Piñeiro L, de la Torre M, Motjé M, de Batlle J, Bonet A. Linezolid more efficacious than vancomycin to eradicate infecting organism in critically ill patients with Gram-positive infections. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):27-35.
52. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):923-9.
53. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54(5):621-9.

54. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(1):3-13.
55. Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgrad Med J* 2002;78(921):385-92.
56. Bamberger DM, Boyd SE. Management of *Staphylococcus aureus* infections. *Am Fam Physician* 2005;72(12):2474-81.
57. Dambava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, Camps M, Estruch R, Sánchez M, Menéndez R and others. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J* 2008;32(4):892-901.
58. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(3):216-28.
59. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach 2014.
60. Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg. SARI - Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen, Referenzdaten Stand Juli 2015. Freiburg.
61. Melo DO, Ribeiro E. Vancomycin use in a Brazilian teaching hospital: comparison with the Hospital Infection Controlpractices Advisory Committee Guidelines (HICPAC). *Braz J Infect Dis* 2009;13(3):161-4.
62. Kuti JL, Shore E, Palter M, Nicolau DP. Tackling empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in your ICU: guidance for implementing the guidelines. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30(1):102-15.
63. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-74.
64. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical

- antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(12):2742-51.
65. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012;16(1):R28.
66. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
67. Tafelski S, Nachtigall I, Troeger U, Deja M, Krannich A, Günzel K, Spies C, Group AS. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. *J Infect Public Health* 2015;8(4):355-63.
68. Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, Niki Y, Watanabe S, Furue M, Ito T and others. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(6):1361-9.
69. Nasraway SA, Shorr AF, Kuter DJ, O'Grady N, Le VH, Cammarata SK. Linezolid does not increase the risk of thrombocytopenia in patients with nosocomial pneumonia: comparative analysis of linezolid and vancomycin use. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1609-16.
70. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, Jimenez J, de la Torre MV, Sirvent JM, Almirall J and others. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis* 2005;41(12):1709-16.
71. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37(1):159-66.

72. Schouten JA, Hulscher ME, Natsch S, Kullberg BJ, van der Meer JW, Grol RP. Barriers to optimal antibiotic use for community-acquired pneumonia at hospitals: a qualitative study. *Qual Saf Health Care* 2007;16(2):143-9.
73. Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2006;119(10):865-71.
74. Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, Rello J, Investigators CS. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130(1):93-100.
75. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, Kartachov M, Zebedies D, Trefzer T, Wernecke KD and others. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Crit Care* 2011;15(3):R151.
76. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA* 1999;282(22):2143-8.
77. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjälä H. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006;10(2):R66.
78. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-55.
79. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128(4):2778-87.
80. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29(6):1109-15.
81. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122(1):262-8.
82. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L and others. Duration of hypotension before

## Literaturverzeichnis

- initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-96.
83. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Lloyd JF, Burke JP. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998;338(4):232-8.
  84. Worrall CL, Anger BP, Simpson KN, Leon SM. Impact of a hospital-acquired/ventilator-associated/healthcare-associated pneumonia practice guideline on outcomes in surgical trauma patients. *J Trauma* 2010;68(2):382-6.
  85. Troitino AX, Porhomayon J, El-Solh AA. Guideline-concordant antimicrobial therapy for healthcare-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2013;191(3):229-37.
  86. Olmez I, Zafar M, Shahid M, Amarillo S, Mansfield R. Analysis of significant decrease in platelet count and thrombocytopenia, graded according to NCI-CTC, as prognostic risk markers for mortality and morbidity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(8):585-8.
  87. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286(14):1754-8.

## Danksagung

Zunächst möchte ich Frau PD Dr. Irit Nachtigall danken für die gemeinsame Weiterentwicklung des Themas und für ihre fachkundige Unterstützung bei der Bewertung klinischer Fragestellungen. Sehr dankbar bin ich auch für die Durchsicht des Manuskriptes und ihre hilfreichen Hinweise zur Präsentation der Arbeit.

Desweiteren möchte ich recht herzlich Frau Prof. Claudia Spies dafür danken, dass sie dieses interessante Thema konzipiert und mir zur Bearbeitung anvertraut hat. Ich danke auch für sämtliche organisatorische und fachliche Unterstützung sowie für die wertvollen Gedankenanstöße hinsichtlich der Bedeutung und der praktischen Implikationen der Arbeit.

Außerdem danke ich Frau Dr. Tanja Trefzer, die mir einerseits mit ihrer klinischen Erfahrung beratend zur Seite stand und andererseits wertvolle Hinweise für die Weiterentwicklung des Manuskriptes lieferte. Mein Dank gilt auch Dr. Sascha Tafelski und den übrigen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für den konstruktiven Gedankenaustausch und die Weitergabe ihrer Erfahrungen und Kenntnisse im wissenschaftlichen Arbeiten.

Für die Beratung bezüglich der statischen Berechnungen richte ich meinen Dank an Prof. Klaus-Dieter Wernecke von der Sostana GmbH.

Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann. Nur durch seine Unterstützung war es mir möglich, diese Arbeit fertigzustellen. Dabei war er mal geduldiges Auditorium, mal kritischer Lektor, und stets eine Quelle von Sicherheit, Kraft und Zuversicht.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Barkmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Untersuchung zum Einfluss einer leitliniengerechten Verwendung von Vancomycin und Linezolid auf das Outcome intensivstationärer Patienten — begründete Abweichungen von den Leitlinien-Empfehlungen und ihre Bedeutung für die Ergebnisse der Untersuchung** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

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