

Aus dem
CharitéCentrum 7 für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. C. Spies

Habilitationsschrift

Modifikation von therapeutischen Pfaden in der perioperativen Medizin anhand von individuellen Faktoren und diagnostischen Tests

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sascha Tafelski

Eingereicht: 08.2017
Dekan: Prof. Dr. Axel Radlach Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. med. F. Wappler
2. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Volk

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Behandlungspfade und standardisierte Verfahrensanweisungen zur Infektionsbehandlung in der operativen Intensivmedizin	6
1.2 Implementierungsstrategien für standardisierte Behandlungspfade mittels computerassistierten Programmen	10
1.3 Patientenstratifikation zur Risikoevaluation.....	11
1.4 Diagnostische Tests zur Patientenstratifikation	15
1.5 Fragestellungen und Zielsetzungen der Veröffentlichungen.....	17
2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten.....	19
2.1 Stratifikationsmodell für Patienten mit Sepsis: Das PIRO Konzept.....	19
2.2 Einfluss von individuellen Patientencharakteristika: Das Geschlecht	29
2.3 Einfluss von individuellen Patientencharakteristika: Das Körpergewicht	43
2.4 Einfluss von individuellen Patientencharakteristika: Dosierung bei pädiatrischen Patienten und Organdysfunktion	54
2.5 Diagnostische Tests zur Erregeridentifikation: Multiplex-PCR	68
3. Diskussion	84
3.1 Stellenwert von perioperativen Behandlungspfaden in der Infektionsbehandlung	84
3.2. Stellenwert von Scoring Systemen zur Therapieindividualisierung.....	87
3.3. Stellenwert von spezifischen Patientencharakteristika zur Therapieindividualisierung	88
3.4 Stellenwert von diagnostischen Tests zur Therapieindividualisierung.....	90
3.5. Limitationen	92
3.6. Ausblick	93
4. Zusammenfassung	93
5. Literaturangaben	95

Abkürzungsverzeichnis

ABx	Antibiotikatherapie
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Atemnotsyndrom des Erwachsenen; Adult Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
EBM	Evidenz-basierte Medizin
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HAP	hospital acquired pneumonia
IDSA	Infectious Diseases Society of America
MDR	multi-drug-resistant
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MUST	Multiple Urgent Sepsis Therapies
rtPCR	real-time Polymerase Kettenreaktion
ROC/AUC	receiver operating characteristic / area under the curve
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SOP	Standard operating procedures
VAP	Ventilator associated pneumonia
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Die Zahl der operativen Eingriffe in Deutschland steigt seit vielen Jahren stetig an. Wurden noch im Jahr 2012 rund 15,71 Millionen Eingriffe durchgeführt, waren es im Folgejahr 15,8 Millionen Operationen und in 2015 bereits 16,42 Millionen Operationen (1, 2). Hieraus ergibt sich ein Zuwachs an Operationen in Deutschland um 4,5% in 3 Jahren. Ein großer Anteil von Eingriffen wird in Anästhesie und damit in einer interdisziplinären Zusammenarbeit geleistet. So wird für Deutschland eine Zahl von rund 8 Millionen Anästhesien pro Jahr angegeben (3, 4).

Insgesamt konnte in den letzten Jahren eine hohe Therapiesicherheit in der Patientenversorgung erreicht werden. Eine internationale, prospektive, epidemiologische Erhebungen zeigt für rund 29.000 elektiv operierte Patienten eine Gesamtsterblichkeit von 0,5%, deutet jedoch gleichzeitig auf die große Rolle von perioperativen Komplikationen hin. Insgesamt traten bei 19,8% der Patienten Komplikationen auf, die ein relevantes Risiko für postoperative Morbidität und Mortalität darstellten (5). Von besonderer Bedeutung sind dabei Infektionen, die rund 10% der erhobenen Komplikationen ausmachten und sich vor allem in lokalen Wundinfektionen und postoperativen Pneumonien widerspiegeln. Neben Infektionen waren es perioperative kardiovaskuläre Ereignisse (5%) sowie Nachblutungen (3%), die zu einem komplizierten Verlauf der Patienten führten. Gleichzeitig sind die Daten aus dieser und anderer Erhebungen in verschiedenen Ländern sehr heterogen und zeigen eine ausgesprochene Variabilität (6). Bemerkenswert erscheint weiterhin, dass die rein anästhesiebedingte Sterblichkeit auf etwa 0,4:100.000 Fälle geschätzt wird (7). Allerdings bleibt zu betonen, dass entsprechende Daten zur Morbidität nicht verfügbar sind und erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität von Patienten nach nicht-letalen Ereignissen resultieren können (8).

Protokollbasierte Therapiekonzepte in der perioperativen Medizin

Vor dem Hintergrund dieses hohen Sicherheitsstandards, welches interdisziplinär in der intraoperativen Behandlung erreicht worden ist, kommt der Vermeidung und dem Management von postoperativen Komplikationen eine entscheidende Rolle bei der Patientenbehandlung zu. Die protokollbasierte, enge Abstimmung von Anästhesisten mit den chirurgischen Disziplinen (9) und ein pfadbasiertes Vorgehen bei elektiven Operationen (10, 11) konnte zu einer signifikanten Erhöhung der Patientensicherheit beitragen. Ausgehend von

den genannten epidemiologischen Daten wird der Verlauf von Patienten hinsichtlich Morbidität und Mortalität nach größeren operativen Eingriffen in Allgemein- oder Regionalanästhesie zum gegenwärtigen Zeitpunkt besonders vom Auftreten infektiologischer Komplikationen bestimmt. Insbesondere Patienten mit größeren Operationen sind es dabei, die ein besonderes Risiko haben (12) und die postoperativ einer intensivmedizinischen Behandlung und Überwachung bedürfen. Als Schnittstelle zwischen operativer Therapie und Rekonvaleszenz kommen protokollbasierte Therapiepfade erfolgreich zum Einsatz und wurden für mehrere Bereiche der perioperativen Medizin in klinischen Studien geprüft. Beispielsweise konnte gezeigt werden, wie durch die Implementierung von Weaningprotokollen zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung Patienten in die Spontanatmung überführt und von der Intensivstation entlassen werden konnten (13). Die Interaktion zwischen Protokollen zur Analgosedierung und dem Weaning ist ebenfalls gezeigt (14). Des Weiteren kann eine protokollbasierte Schmerztherapie und Sedierung von Intensivpatienten zu einer Reduktion der Delirinzidenz führen (15). Andere Beispiele sind die protokollbasierte Mobilisation von Traumapatienten (16) oder die Umsetzung von Hygienestrategien (17). Übereinstimmend betonen viele Autoren, dass Behandlungsprotokolle keine engen Vorgaben beinhalten, sondern sich an physiologischen Parametern des individuellen Patienten orientieren sollten, um patientenadaptierte Zielparameter für die Therapie zu definieren (18).

1.1 Behandlungspfade und standardisierte Verfahrensanweisungen zur Infektionsbehandlung in der operativen Intensivmedizin

Postoperativ stellen Infektionen eine der häufigsten Komplikationen dar, sodass gerade bei der Behandlung in der operativen Intensivmedizin das Erkennen und Management von postoperativen Infektionen von zentraler Bedeutung ist (19, 20). Die Auswirkungen einer inapropaten Antibiotikatherapie sind gut dokumentiert. So konnte für Patienten im septischen Schock gezeigt werden, dass eine Verzögerung der approbaten Initialtherapie zu einem signifikanten Anstieg der Sterblichkeit führt (21, 22). Hieraus wird auch verständlich, warum inzwischen enorme Anstrengungen unternommen wurden, um die empirische Therapie zu optimieren und die Therapiesicherheit zu erhöhen (23). Entsprechend ist eine der zentralen Eckpunkte von aktuellen Leitlinien die Bewertung der Evidenzlage um daraus Empfehlungen für die empirische Initialtherapie von Infektionen abzuleiten. Grundlage für die evidenzbasierte Medizin ist die Generierung von Leitlinien zur Behandlung von definierten

Erkrankungen möglichst auf dem Boden von prospektiven klinischen Studien mit konfirmatorischem Charakter. Gleichzeitig ist inzwischen nachgewiesen, dass eine leitlinienkonforme Behandlung von Patienten auch außerhalb eines artifiziellen Studiumfeldes zu einer Verbesserung für den Patienten führt. In mehreren Studien kommen die Autoren zum Schluss, dass eine leitlinienkonforme empirische Antibiotikabehandlung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine Reduktion der Sterblichkeit aufweist und insgesamt günstiger ist (24). Vorteile für die Patienten mit leitliniengerechter Therapie beschrieb auch eine spanische Studie zur ambulant erworbenen Pneumonie (25) oder Daten aus den USA für die nosokomiale Pneumonie (26). Dies wird in einer Übersichtsarbeit zu nosokomialen und ventilator- assoziierten Pneumonien aufgegriffen (27). Vor diesem Hintergrund ergibt sich die Fragestellung, welche Maßnahmen für eine Steuerung der Antibiotikabehandlung im Sinne von Leitlinienempfehlungen geeignet sind.

Strategien für die Optimierung des Infektionsmanagements und der Nachhaltigkeit

Auf der Suche nach Lösungsansätzen für die Verbesserung des Infektionsmanagements fokussieren aktuelle Empfehlungen ein interdisziplinäres Vorgehen innerhalb von lokalen Antibiotika- Expertengruppen zur Steuerung und Verbesserung der Antiinfektivtherapie (28). Ähnlich äußern sich internationale Leitlinien (29-31), die neben den notwendigen Surveillance-Strukturen eine Reihe von aktiven Maßnahmen für patientennahe Interventionen bewerten. In Deutschland zeigten Mächler et al. 2013 in einer Querschnittsstudie eine variable Umsetzung von entsprechenden Maßnahmenbündeln auf. So waren in den meisten Intensivstationen Restriktionsstrategien für spezifische Antibiotika, der strukturierte und standardisierte Zugriff auf lokale Resistenzdaten und Berichte der Krankenhausapotheke implementiert (32). Die Umsetzung einer solchen Strategie wird zudem im aktuellen Infektionsschutzgesetz gefordert und hier eine Struktur vorgegeben, die bei Auftreten von multiresistenten Erregern für Aufzeichnung, Bewertung und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich erforderlicher Präventionsmaßnahmen verantwortlich ist (33). Teil einer solchen Stewardship-Initiative kann es auch sein, computerbasierte Systeme zur Unterstützung der behandelnden Ärzte zu entwickeln. Dies ist beispielsweise in den aktuellen amerikanischen Leitlinien inzwischen eine höher bewertete Strategie, da sich zunehmend eine positive und validere Evidenzlage ergeben hat (31, 34). Innerhalb solcher computerassistierten Systeme können dabei klinische Behandlungspfade hinterlegt werden, die auf der Basis der evidenzbasierten Medizin und unter Anpassung an lokale Bedingungen für eine spezifische

Intensivstation umgesetzt werden (35, 36). Problematisch wird oft die noch nicht hinreichende Ausstattung mit leistungsfähigen Computersystemen in vielen Intensivstationen weltweit erachtet, die eine flächendeckende Implementierung solcher Systeme erschwert. Insbesondere für die längerfristigen Auswirkungen von computerassistierten Systemen waren zudem nur eingeschränkt Daten verfügbar, da sich die entsprechenden begleitenden wissenschaftlichen Untersuchungen nur auf einen umschriebenen Zeitraum bezogen. Hervorzuheben sind deshalb erste Studienergebnisse, die unter moderatem Aufwand computerassistierte Systeme in die klinische Versorgung implementieren und über mehrere Jahre Verbesserungen in der Antibiotikabehandlung darstellen konnten (37).

Evaluation von leitlinienbasierten Behandlungspfaden

Behandlungspfade und Maßnahmenbündel wurden jüngst mit besonderem Fokus auf Patienten mit fortgeschrittenen Infektionen wie einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock entwickelt und evaluiert. Basierend auf einem Konsensusprozess wurden mehrfach modifizierte Maßnahmenpakete (engl. „Bundles“ für Bündel) aus Leitlinien definiert, welche nach Diagnosestellung einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks umgesetzt werden sollten (38). In der 2013 publizierte Version dieser internationalen Leitlinie sind es einerseits Maßnahmen, die innerhalb von drei Stunden implementiert werden sollten. In einem zweiten Paket sind Maßnahmen definiert, die innerhalb von sechs Stunden umgesetzt werden sollten. Gleichzeitig sei jedoch darauf hingewiesen, dass diese Maßnahmenbündel mehrfach an die jeweils aktuelle Evidenzlage adaptiert worden sind. In einer multizentrischen Evaluation über 7,5 Jahre unter aktiver Implementierung der Sepsis-Bündel berichteten Levy et al. mit mehr als 29000 Patienten, dass die Therapieadhärenz zu diesen Behandlungspfaden mit einer signifikanten Reduktion der Krankenhaussterblichkeit assoziiert war (39). Ähnliche Ergebnisse zeigten Ferrer et al. in einer ebenfalls prospektiven, multizentrischen Studie zu Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. Hier konnte in einem umfangreichen, edukativen Ansatz der behandelnden Teams eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit um 4% erreicht werden (40). Bemerkenswerterweise waren es monozentrische Untersuchungen zu spezifischen Behandlungspfaden, die signifikante Verbesserungen der intensivstationären Sterblichkeit von Sepsispatienten aufzeigten. Beispiele hierfür sind die intensivierete Insulintherapie (41) oder die protokollbasierte Flüssigkeitstherapie (42). Dennoch gelang die Übertragung dieser Ergebnisse in multizentrischen Studien nicht und zeigte zum Teil auch gegenläufige Effekte. Neben der Problematik der Einschränkung der externen Validität der

Interventionen im ursprünglichen Umfeld wurde hier die intrinsische Wirksamkeit von Behandlungspfaden als relevante Einflussgröße diskutiert (43). So ist die Implementierung eines lokal angepassten Behandlungsstandards möglicherweise unabhängig von der untersuchten Intervention bei Surrogatendpunkten wirksam, da die Variabilität der Behandlung bei spezifischen Indikationen reduziert und Therapien durch Standardisierung effektiver umgesetzt werden könnten (44, 45). Nicht unerheblich erscheint in diesem Zusammenhang, dass für besonders zeitkritische Abläufe in einem verdichteten Umfeld wie einer Intensivstation eine protokollbasierte Therapieführung einen Zeitvorteil bringen könnte (43). Ein Beispiel für eine solche komplexe, aber zeitkritische Therapie mit hoher Auswirkung auf Morbidität und Mortalität ist die Antibiotikatherapie. So führte beispielsweise die Implementierung eines komplexen Behandlungspfades für Patienten mit Verdacht auf septischen Schock in einer Rettungsstelle in Boston, USA, zu einer hochsignifikanten Veränderung der Therapie (46). Neben einer schnelleren Einleitung einer approbaten Antibiotikatherapie zeigten sich Optimierungen bei der Blutglukoseeinstellung, der Flüssigkeitstherapie und der lungenprotektiven Beatmung. Für dieses „MUST“ Protokoll erreichten die Autoren eine 77%ige Implementierungsrate und eine Reduktion der 28-Tage Krankenhaussterblichkeit von rund 9%, verfehlten in dieser prä-post-interventionellen Studie jedoch das Signifikanzniveau. In einem anderen Ansatz konnte ein durch Biomarker unterstütztes Protokoll zur Deeskalationsstrategie bei Sepsispatienten eine signifikante Verkürzung der Antibiotikatherapie erreichen (47). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine pfadbasierte Behandlung von Patienten definierte Verbesserungen der Behandlungsergebnisse erreicht. Weiterhin scheint die Umsetzung von Therapiealgorithmen zu einer Senkung der Sterblichkeit von Patienten mit komplizierten Infektionen zu führen.

Vor diesem Hintergrund bestand in vielen Nachfolgepublikationen die Fragestellung, wie eine optimale Strategie zur Implementierung von solchen Pfaden erreicht werden kann. In der Literatur ist zudem inzwischen gut belegt, dass intensive Implementierungsmaßnahmen notwendig sind, um die Praxis außerhalb von Studienprotokollen zu verändern. Dabei sind es vor allem multimodale Maßnahmen, zusammengesetzt aus Schulungs- und Weiterbildungsangeboten sowie Feedback-Mechanismen, die eine quasi-dosisabhängige Wirksamkeit auf die Handlungspraxis haben (48). Interessanterweise erreichen Maßnahmenbündel bereits einen relevanten Effekt auf klinische Endpunkte, wenn eine Implementierungsrate von etwa 70% erreicht wird (49), wobei auch hier die

Implementierungsstrategie diskutiert wird (50). Eine der Möglichkeiten insbesondere in Bereichen mit hoher Computerisierung und elektronischen Dokumentationssystemen ist die Einführung eines computer-assistierte Programms zur Entscheidungsunterstützung (CDSS). Solche Systeme wurde bereits Ende der 1990er Jahre entwickelt und sehr erfolgreich in die Praxis umgesetzt. So zeigte Evans bereits 1998, dass diese Strategie mit einer signifikanten Verbesserung der Behandlungsqualität einher ging und dabei zu einer Reduktion der Behandlungskosten führte (51). Eine entscheidende Größe in diesem Kontext ist die gute Verfügbarkeit, Aktualisierbarkeit sowie die Bereitstellung von Information am Ort der Entscheidungsfindung. Nach diesem initialen Landmark-Paper untersuchten eine ganze Reihe von Publikationen für verschiedene Indikationen, inwiefern Behandlungsergebnisse durch Implementierungsstrategien unter Nutzung von CDSS verbessert werden können und wie nachhaltig eine solche Strategie ist.

1.2 Implementierungsstrategien für standardisierte Behandlungspfade mittels computerassistierten Programmen

Die Literatur belegt für die verschiedensten Versorgungsbereiche Effekte von computerassistierter Entscheidungsunterstützung. Für den ambulanten Bereich sind jüngst sieben prospektive, randomisierte kontrollierte Studien in einem Review zusammengefasst worden und zeigten mehrheitlich eine gute Effektstärke bei der Veränderung der Verschreibungspraxis von Antibiotika (52). Gleichwohl die Literaturlage gute Aussagen dazu ableiten lässt, dass intensive Maßnahmen nach etwa 6 Monaten zu signifikanten und relevanten Änderungen der Antibiotikatherapie im stationären Umfeld führen, sind Daten zur Langzeiteffektivität und Nachhaltigkeit von Maßnahmen nur sehr spärlich verfügbar. Untersucht sind inzwischen auch die Barrieren, die einer langfristigen und nachhaltigen Implementierung einer evidenzbasierten Medizin entgegenstehen. Interventionen sind oft dann erfolgreich, wenn lokale Entscheidungsträger und Anwender in die Entwicklung der Intervention eingebunden wurden. Zudem können Modifikationen der Maßnahmen während des Implementierungsprozesses notwendig werden, wenn sich hierbei die Notwendigkeit von Anpassungen zeigt. Auch die Unterstützung der Maßnahmen durch die Leitungsstrukturen ist ein wichtiger Punkt. Weitere Faktoren für eine insbesondere *nachhaltige* Implementierung sind in der Etablierung eines langfristigen Lernprozesses sowie von Feedbackstrategien zu suchen. Einerseits erscheint es notwendig, dass Behandlungsteams durch kontinuierliche

edukative Maßnahmen geschult werden, andererseits ist die Implementierung von Interventionen regelmäßig zu prüfen und entsprechende Feedbackstrategien mit zu bedenken (23, 53). Effektiv ist hierbei das peer-review Verfahren, bei dem externe Experten des eigenen Fachs Fallanalysen durchführen und im Team entsprechendes Feedback geben (54-56). Computerassistierte Programme könnten hier von besonderem Vorteil sein. So sind sowohl der edukative Ansatz durch Hinterlegung von Schulungsmaterialien als auch von Feedbackmechanismen technisch gut umsetzbar und intuitiv nutzbar. Computerassistierte Programme könnten vor diesem Hintergrund eine Schlüsseltechnologie sein, um die Implementierung von Interventionen zu unterstützen, die Umsetzung durch edukative Maßnahmen zu begleiten und Nachhaltigkeit durch kontinuierliches Feedback zu generieren (57). In der bislang längsten longitudinalen Studie mit dieser Fragestellung zeigten Nachtigall et al. in unserer Arbeitsgruppe, dass über einen Nachverfolgungszeitraum von fast 5 Jahren nach Implementierung eines CDSS für Intensivstationen in einem hochschulmedizinischen Umfeld auch ohne weitere intensive Intervention signifikante Effekte auf die Behandlungsqualität bestehen bleiben (37). Einige Auszüge aus diesem CDSS sind nachfolgend in der Abbildung 1 und 2 dargestellt.

In der weiteren Analyse der infektiologischen Behandlung in diesem Umfeld zeigte sich auch, dass die Identifikation und risikoadaptierte Stratifikation von Patienten einer der größten Herausforderungen für die Anwendung von protokollbasierten Algorithmen in der Medizin ist. So bedarf es klarer Kriterien um diejenigen Patienten zu erkennen, für die entsprechende Evidenz vorliegt und ein Algorithmus Anwendung finden sollte. Viele Leitlinien empfehlen in diesem Kontext Kriterien zur Risikoeinschätzung von Patienten, die zu unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen führen (27).

1.3 Patientenstratifikation zur Risikoevaluation

Eine effiziente Risikoevaluation ermöglicht die Adaptation der Therapie von Patienten anhand von individuellen Faktoren in Gruppen bzw. Strata. Solche stratifizierten Populationen können eine geringere Heterogenität aufweisen, wodurch Aussagen von Studien auf diese Patientengruppen übertragbar werden und die Aussagekraft von Studien entsprechend erhöht werden kann. Ein wichtiges Beispiel für solche Stratifikationsmodelle ist die ASA – Klassifikation der *American Society of Anesthesiologists* (58).

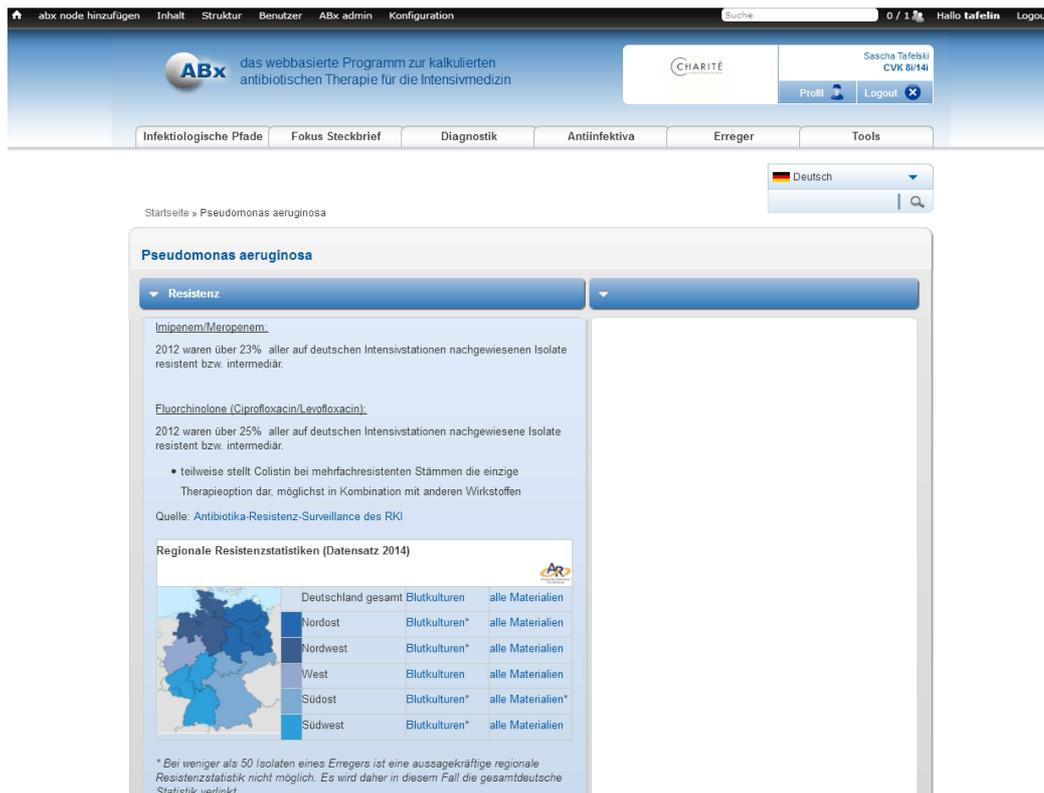


Abbildung 1 – Ansicht aus dem CDSS ABx der Charité (www.dgai-abx.de) zur Erregeridentifikation und Resistenzdaten.

Die Anwendung solcher Stratifikationssysteme kann dazu dienen, die Ressourcenallokation zu steuern und Patienten mit höherem Risiko für eine Organdysfunktion oder kompliziertem klinischen Verlauf einer intensivstationären Behandlung und frühzeitig spezifischen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zuzuführen. In diesem Kontext ist es wichtig, dass die Übertragbarkeit von Punktsystemen oder Risikostratifikation durch spezifische Kriterien in einem definierten Umfeld, wie etwa der Intensivstation oder Rettungsstelle, validiert wurden und eine Übertragung in andere Patientengruppen zu eingeschränkter Aussagekraft führen kann (59, 60). Insofern ist eine umfassende Evaluation von solchen Scores notwendig, um eine hinreichende Sensitivität und Spezifität von diagnostischen Tests dazustellen und damit eine hohe Patientensicherheit zu generieren. Für die Sepsis sind eine Reihe von Definitionen vorgelegt worden, die das aktuelle pathophysiologische Verständnis einerseits und eine Patientenstratifikation andererseits ermöglichen sollten.

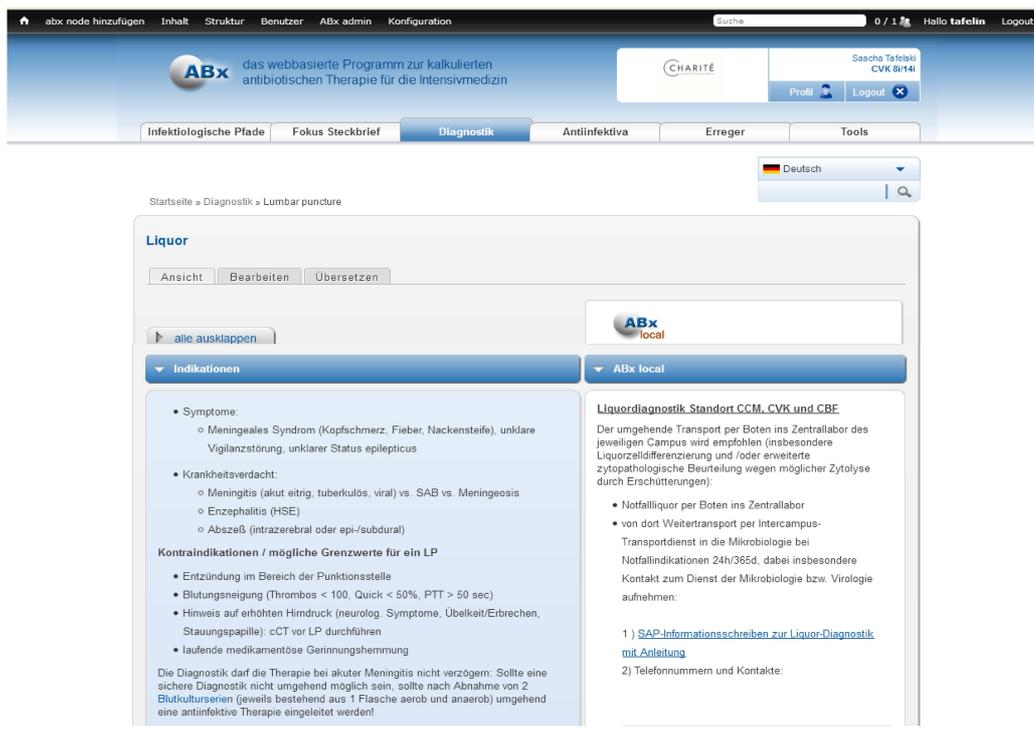


Abbildung 2 – Ansicht aus dem CDSS ABx der Charité (www.dgai-abx.de) mit Empfehlungen zur Diagnostik Liquor.

Ausgehend von der Sepsisdefinition von Hugo Schottmüller aus dem Jahr 1914

"Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden." (61, 62)

entwickelten sich ein Verständnis des Infektionsgeschehens einer Sepsis weiter und mündete in die Sepsisdefinition von 1992, die maßgeblich durch Richard Bone angestoßen wurde (63). Dem folgend wurde ein systemisches Inflammationssyndrom (SIRS) charakterisiert. Damit integrierte sich gleichzeitig die klinische Präsentation der physiologischen Reaktionen des Körpers auf systemische Pathogene in die Definition. Ergänzt wurde dabei die Sepsisdefinition um Kriterien für eine schwere Sepsis und den septischen Schock und so ein Krankheitskontinuum definiert, welches ausgehend von einer lokalen Infektion über die systemische Inflammation bis hin zu Organinsuffizienzen und dem manifesten Kreislaufversagen auch verschiedene Patientenpopulationen beschreibt (63). Diesen Definitionen folgend wurden über mehr als 30 Jahre klinische Studien durchgeführt, gleichwohl es zu mehreren Ergänzungen der Sepsisdefinition kam. Einerseits zeigte sich, dass

die Sensitivität und Spezifität dieser Sepsisdefinition nicht ausreichend erschien (64, 65). Beispielsweise kann auch eine nicht-infektiöse Krankheitsentität wie die Pankreatitis ein gleichartig schweres klinisches Bild nach sich ziehen. Insbesondere aus Sicht der klinischen Forschung zeigte sich andererseits, dass Studien zu Patientenpopulationen mit Sepsis noch eine ausgeprägte Heterogenität aufwiesen (66, 67). Eine weitere mögliche Strategie in diesem Kontext besteht in der Anwendung von ergänzenden Stratifikationssystemen. So wurden neben dem SOFA Score (*Sequential Organ Failure Assessment score*) (68) auch weitere Konzepte wie beispielsweise die PIRO-Klassifikation diskutiert (69), welches in Analogie zum TNM- System bei Tumorerkrankungen Patienten entsprechend ihrer Prädisposition, der zugrunde liegenden Infektion, der physiologischen Antwort auf die Infektion (**R**esponse) sowie der **O**rgandysfunktion näher beschreiben sollte (69). Allen diesen Versuchen gemeinsam war es, spezifische Patientencharakteristika zu identifizieren, welche auf einen komplizierten Verlauf hinweisen könnten. Beispielsweise wurde in vielen Systemen das Alter als relevanter Faktor diskutiert. Auf der einen Seite ist das steigende biologische Alter als eine relevante, durch weitere Faktoren modulierte Variable beschrieben, die mit einer signifikanten Erhöhung von perioperativen Risiken assoziiert ist (70, 71). Auf der anderen Seite sind es besonders pädiatrische Patienten, bei denen die veränderte Physiologie eine Änderung der Behandlungsstrategien erforderlich macht (72, 73). Die Therapie von pädiatrischen Patienten erfordert zudem zusätzliche Studien, um die Übertragbarkeit von pharmakologischen Ergebnissen von Erwachsenen zu prüfen (74). Für die Dosierung von antimikrobiellen Substanzen bei pädiatrischen Patienten ist eine verbreitete Strategie, alters- und gewichtsbezogene Dosierungen anzuwenden (75), gleichwohl damit die unterschiedlichen Kapazitäten der hepatischen oder renalen Eliminationskapazität unberücksichtigt bleibt. Bei der Behandlung von Infektionen wurde darüber hinaus das Geschlecht fokussiert untersucht (70, 76). Hier konnte dargestellt werden, dass die Vulnerabilität für Infektionen bei männlichen pädiatrischen und erwachsenen Patienten höher erscheint und die adaptive immunologische Reaktion auf virale und bakterielle Pathogene bei weiblichen Patienten intensiver ausgeprägt ist (77). Allerdings kommen hier epidemiologische Studien zur Entwicklung einer Sepsis und der intensivmedizinischen Sterblichkeit zu unterschiedlichen Ergebnissen (78-81) und zeigen auch die Heterogenität innerhalb von Studienpopulationen von Patienten mit Sepsis.

Jüngst wurde eine Sepsisdefinition vorgeschlagen, die eine deutliche Reduktion der Heterogenität in der Charakterisierung von Patientenpopulationen nach sich ziehen könnte.

Mit der sogenannten Sepsis-3 Definition werden Patienten dann identifiziert, wenn sie eine „*lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion*“ aufweisen (82). Dabei wird die Organdysfunktion über eine Veränderung im SOFA Score definiert. Gleichzeitig wird der septische Schock mit klinischen Kriterien definiert als Hypotension mit notwendigem Vasopressoreinsatz oder einer persistierenden Hypotension trotz adäquater Volumenzufuhr und einem Serum-Laktatwert von über 18mg/dl (82). Auch diese neue Definition weist eine Patientenstratifikation auf, verzichtet jedoch auf die klinischen Kriterien des SIRS und fokussiert nunmehr diejenigen Patientenpopulationen, die eine erwartet höhere Mortalität aufweisen dürften. In den vergangenen Jahren wurden im Gegensatz zu den bisher beschriebenen, auf klinische Faktoren fokussierte Stratifikationsysteme, diagnostische Tests vorgestellt, die eine Identifikation oder Stratifikation von Patienten erreichen könnten.

1.4 Diagnostische Tests zur Patientenstratifikation

Bei der Evaluation von Patienten wäre ein serumbasierter diagnostischer Test wünschenswert, um eine diagnostische Sicherung eines klinischen Verdachts zu ermöglichen. Die Suche nach einer Biomarker-basierten Validierung mit dieser Indikation ist mit verschiedenen Technologien durchgeführt worden. So wurden genetische Polymorphismen als Risikoparameter untersucht (83, 84), serologisch bestimmte Biomarker evaluiert (85, 86), spezifisch gewichtete Analysen des Differentialblutbildes herangezogen (87) oder eine PCR-basierte Identifikation von Pathogenen durchgeführt (88-90). Gleichzeitig besitzt die Blutkulturdiagnostik weiterhin eine zentrale Stellung bei der Diagnosesicherung der Sepsis (91). Es ist gut belegt, dass eine Bakteriämie mit einer Steigerung der Sterblichkeit assoziiert ist. Beispielsweise konnte in einer Kohortenstudie eine Erhöhung des Sterblichkeitsrisiko um den Faktor 2.9 gezeigt werden, wenn bei intensivstationären Patienten eine Bakteriämie bestand (92). Zudem wird eine weitaus höhere Sterblichkeit von über 50% beobachtet, wenn Patienten eine Bakteriämie aufweisen und einen septischen Schock entwickeln (93). In der Arbeit von Rangel-Fraustro et al. zeigte sich, dass positive Blutkulturen bei 17% der Patienten mit Sepsis gefunden wurden, bei 25% der Patienten mit schwerer Sepsis und bei 69% bei Patienten mit septischem Schock (94). Obwohl die Blutkultur den Goldstandard in der Diagnostik darstellt (91), ist ihr diagnostischer Wert durch die Verzögerung von bis zu 72 Stunden nach Abnahme bis zur ersten Information im Kontext der dynamischen Entwicklung

von schweren Infektionen eingeschränkt (95). Neue Entwicklungen konnten inzwischen auf der Basis der real-time-Polymerase-Kettenreaktion (rtPCR) genomische Nachweismethoden für bakterielle und fungale Erreger etablieren und so das diagnostische Armentarium erweitern (91). Diese Technologien sind in der Lage, verschiedene Pathogene simultan aus Blutproben zu identifizieren. Die besondere Schwierigkeit hierbei ist, ausgehend von dem immensen Anteil von Ribonukleinsäuren im Blut die relevanten Signale zu detektieren. Eine solche Technik wurde mit dem Septifast Lightcycler System verwirklicht. Er ermöglicht es, aus einer Blutprobe Hinweise auf die 25 wahrscheinlichsten Erreger einer Sepsis bei intensivstationären Patienten zu detektieren. Präklinische Daten zeigten, dass die Sensitivität erregerabhängig um 75% lag und eine Spezifität des Systems von 98% ermittelt wurde, obwohl für die Daten von zu hohen Erregerdichten ausgegangen worden war (96). In klinischen Proben zeigte sich eine Sensitivität von 56% und eine Spezifität von rund 80% (97). Problematisch ist für diese diagnostischen Testverfahren, dass ein relevantes Kontaminationsrisiko bei der Probenentnahme und in der Probenaufbereitung besteht, denn falsch-positive Ergebnisse können zu Fehlentscheidungen führen. So zeigt eine Übersicht zu Blutkulturen, dass eine Kontaminationsrate von 0,6 bis 6% in der Literatur beschrieben ist (98) und hier insbesondere Kontaminaten der Hautflora wie koagulase-negative Staphylokokken häufig sind. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist Septifast als Testmethode klinisch verfügbar, jedoch kann sie in Leitlinien zur Sepsis nicht empfohlen werden (38, 91), da klinische Daten zu den Auswirkungen des Tests noch nicht hinreichend verfügbar sind. Insbesondere der theoretische Zeitvorteil der Methoden ist jedoch hervorzuheben: So ist der Septifast Test mit einer Bearbeitungszeit von rund 6 Stunden im Labor relativ schnell und wird zudem nicht gestört durch Antiinfektiva im Blut (96). Inwiefern ein solcher Zeitvorteil einen relevanten Unterschied in der Behandlung von Patienten mit schweren Infektionen ausmacht, muss in klinischen Studien dargestellt werden. Ausgehend von der guten Evidenz zu leitlinienkonformer Therapie entlang von Behandlungspfaden sowie den Kenntnissen zu nachhaltigen Implementierungsstrategien von Standards in der Medizin insbesondere im komplexen, intensivmedizinischen Umfeld ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht belegt, in welchem Umfang Stratifikationskonzepte Einfluss auf die Gestaltung von pfadbasierten Therapien haben könnten. Im ersten Schritt ist es zunächst notwendig, verschiedene Ansätze zur weiterführenden Identifikation von spezifischen Patientenpopulationen aufzuzeigen und zu bewerten. Zusammenfassend ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht klar herausgearbeitet, inwiefern patientenimmanente Faktoren und spezifische Patientencharakteristika auf Therapieempfehlungen innerhalb von

Behandlungspfad Einfluss nehmen sollten. Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit ist es, mögliche Strategien zur Modifikation von klinischen Behandlungspfaden zu erarbeiten, die zu einem Empfehlungskorridor führen und die Therapiesicherheit der Patienten erhöhen können.

1.5 Fragestellungen und Zielsetzungen der Veröffentlichungen

In diesem Kontext hat die erste Arbeit der hier zusammengefassten Publikationen zum Gegenstand, eine alternative Strategie zur Stratifikation von Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock zu prüfen und ihre Anwendbarkeit auf ein intensivmedizinisches Patientenkollektiv darzustellen. In Abschnitt 2.1 wird die Publikation unter dem Titel **„Comparison of three models for sepsis patient discrimination according to PIRO: predisposition, infection, response and organ dysfunction“** dargestellt. Dabei wird durch das PIRO Konzept eine Vielzahl von patientenimmanenten Faktoren zusammengefasst und bewertet. Neben individuellen Faktoren wie dem Alter oder Geschlecht sind es hier Parameter des klinischen Verlaufes, die zu einer Stratifikation von Patienten genutzt werden. In der Anwendung des Konzeptes gelingt es, ausgehend von der heterogenen Population von intensivstationären Patienten mit Sepsis, homogene Subpopulationen zu definieren und anhand der beobachteten, intensivstationären Mortalität zu validieren. In allen betrachteten PIRO – Konzeptionen spielten dabei definierte Patientencharakteristika eine herausgestellte Rolle. Vor diesem Hintergrund sollten diese Faktoren unabhängig von weiteren Faktoren betrachtet werden. In einem zweiten Ansatz wurde deswegen untersucht, inwiefern solche definierten Patientencharakteristika zur Differenzierung von Subpopulationen geeignet sein könnten. Zunächst wurde dabei das Geschlecht fokussiert und in der Publikation mit dem Titel **„Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study“** bearbeitet (siehe Abschnitt 2.2). In der Arbeit konnte herausgestellt werden, dass ausgehend von der Literatur zur Assoziation von Geschlecht und Sterblichkeit bei intensivstationären Patienten das Auftreten einer Infektion eine relevante modulierende Variable darstellt. So ist für die Betrachtung der gesamten Population eines intensivmedizinischen Patientenkollektivs keine relevante Risikoadjustierung anhand des Patientengeschlechts nachweisbar. Demgegenüber ist das weibliche Geschlecht mit einer signifikanten Erhöhung des Sterblichkeitsrisikos assoziiert, wenn intensivmedizinische Patienten mit Sepsis betrachtet werden. Nachfolgend wurde dann ein weiterer patientenimmanenter Faktor der Patientencharakteristika fokussiert. In der dritten

Studie sollte herausgearbeitet werden, inwiefern das individuelle Gewicht eine relevante Größe für intensivstationäre Patienten sein könnte und wird in der Publikation mit dem Titel **„Obesity in critically ill patients is associated with increased need of mechanical ventilation but not with mortality“** diskutiert (siehe Abschnitt 2.3). Es konnte in dieser Arbeit dargestellt werden, dass das stratifizierte, individuelle Gewicht in der Population die Variabilität in der intensivstationären Sterblichkeit nicht hinreichend erklären kann. Weiterhin zeigte sich in dieser Arbeit, dass das Patientengewicht mit der antiinfektiven Behandlung interagiert. So sind es insbesondere die Patienten mit höherem Gewicht, die eine zeitverzögerte Aufsättigung mit Antibiotika und häufiger Fehldosierungen aufwiesen. Gewichtsadaptierte Dosierungsstrategien wurden in einer weiteren Publikation fokussiert. In dieser Untersuchung sollte in der besonders vulnerablen Population von pädiatrischen, intensivmedizinischen Patienten herausgearbeitet werden, ob alters- und gewichtsadaptierte Dosierungen von Antiinfektiva innerhalb von standardisierten Pfaden umgesetzt sind und wie der intensivmedizinische Verlauf durch Abweichungen beeinflusst wird. In der Studie mit dem Titel **„Observational clinical study on organ dysfunction associated with dosing of antibiotics in a paediatric intensive care unit“** (siehe Abschnitt 2.4) wird dabei dargestellt, dass die Implementierung von entsprechenden Dosierungsprotokollen verbessert werden kann. Des Weiteren zeigte sich eine relevante Assoziation zwischen Abweichungen von Dosierungsalgorithmen und dem konsekutiven Auftreten von Organdysfunktionen sowie der notwendigen Beatmungsdauer und intensivstationären Behandlungsnotwendigkeit. Dass der Faktor Zeit eine relevante Rolle bei intensivstationären Patienten mit schweren Infektionen besitzt, ist in der Literatur vielfach dargelegt und gilt besonders für diagnostische Tests. In diesem Zusammenhang sollte als dritter Ansatz zur Identifikation von spezifischen Patientenpopulation geprüft werden, ob innovative diagnostische Tests wie der rtPCR-basierte Septifast Test hilfreiche Werkzeuge wären. Dies wird in der Publikation mit dem Titel **„Randomized controlled clinical trial evaluating multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and therapy adaptation in critical care patients with pulmonary or abdominal sepsis“** untersucht (siehe Abschnitt 2.5). In der Arbeit wurde dargestellt, dass eine signifikante Reduktion im Zeitbedarf für die Diagnostik mit Septifast nachweisbar war und auf dieser Zusatzinformation therapierelevante Maßnahmen resultierten. Ausgehend von diesen Publikationen und den geprüften Strategien ergibt sich die Fragestellung, wie solche Informationen in pfadbasierte Therapiealgorithmen Einfluss nehmen könnten.

2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1 Stratifikationsmodell für Patienten mit Sepsis: Das PIRO Konzept

Infektionen sind die häufigsten Komplikationen nach einer Operation und insbesondere Sepsis ist eine Diagnose, für die eine Inzidenz von bis zu 40% aller Intensivpatienten beschrieben wird (99). Ein wichtiger Schritt war die Neufassung der Definition der Sepsis 1992 und sie wurde Standard für klinische Studien – gleichwohl für dieses Konzept bei guter Sensitivität von 95% vor allem eine zu geringe Spezifität von 61% diskutiert ist (100).

Ausgehend von der fünften Konsensuskonferenz in Toronto im Oktober 2000 wurde ein Vorschlag für ein Sepsis Staging System publiziert (101). Dem folgend, sollte PIRO in Analogie zum TNM-System von Tumorerkrankungen eingesetzt werden, um Patienten besser zu charakterisieren. Das Akronym steht dabei für Prädisposition, Infektion, Response und Organdysfunktion (102). In der Folge wurden von mehreren Autoren Kriterienkataloge formuliert, um ein solches System zu entwickeln. Dies war zunächst die Arbeitsgruppe um Rui Moreno et al. (103) basierend auf einer multizentrischen Studie aus 2008 zu intensivstationären Patienten mit Infektionen und auch Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock. Ein weiteres Modell wurde von Francesca Rubulotta et al. vorgeschlagen (104), wobei Daten der PROWESS und PROGRESS Studien zu intensivstationären Patienten mit schwerer Sepsis zur Validierung genutzt wurden. Als drittes Konzept erarbeitete die Arbeitsgruppe um Howell et al. 2011 (105) ein Konzept ausgehend von drei Datenbanken zu Patienten mit Infektionen in Rettungsstellen mit und ohne Zeichen eines SIRS. Alle Autorengruppe zeigten übereinstimmend, dass die jeweiligen Konzepte in den geprüften Datensätzen zu einer validen Stratifikation von Patienten führen könnten. Vor diesem Hintergrund war es das Ziel unserer Arbeitsgruppe, für diese drei Konzepte eine externe Validierung durchzuführen.

Zielstellung der Arbeit: Anwendung von drei Konzepten zur Stratifikation nach PIRO in einer intensivmedizinischen Patientenpopulation zur Analyse der Validität und Diskriminationsfähigkeit

Für diese Untersuchung wurden prospektiv erhobene, klinische Daten aus fünf anästhesiologisch geführten Intensivstationen in Berlin mit überwiegend postoperativen Patienten ausgewertet. In der Analyse zu 278 intensivstationären Patienten mit Sepsis ließ sich hierbei darstellen, dass die Patientenpopulation mit den drei PIRO Systemen jeweils

suffizient in Subpopulationen eingeteilt werden konnte. Es bestand mit steigendem PIRO Punktsammenwert jeweils eine signifikant ansteigende Sterblichkeit. Für jeden Punktwert stieg das Risiko zu versterben um den Faktor 1,070 (95% CI 1,041-1,100) für den Moreno-PIRO, um 1,282 (95% CI 1,079-1,524) für den Rubulotta-PIRO und 1,256 (95% CI 1,146-1,367) für den Howell-PIRO. Auch die Testcharakteristika zeigten ein ähnliches Bild der drei Konzepte. Hierzu wurden sogenannte *receiver-operating-characteristic* (ROC) Analysen durchgeführt und die resultierenden Flächen unter der Kurve verglichen. Hierbei ergab sich für den Moreno-PIRO eine *area under the curve* (AUC) von 0,743 (95% CI: 0,687-0,793). Bei der Anwendung des Konzeptes von Rubulotta et al. zeigte sich eine AUC von 0,646 (95% CI: 0,587-0,702) und beim Howell-PIRO schließlich eine AUC von 0,751 (95% CI: 0,696-0,801). Zudem ließen die Daten einen direkten Vergleich der Testcharakteristika zu. So konnte in dieser Studie für das Konzept von Rubulotta et al. eine signifikant kleinere AUC ermittelt werden, die Konzepte von Moreno et al. und Howell et al. zeigten untereinander keine statistisch signifikanten Unterschiede. Interessanterweise konnte ausgehend von den Ergebnissen dieser Arbeit dargestellt werden, dass insbesondere die Variablen der Organdysfunktion signifikant mit der beobachteten Krankenhaussterblichkeit assoziiert waren. Dabei finden sowohl im Rubulotta-PIRO als auch im Moreno-PIRO zur Quantifikation der Organdysfunktion das Punktsammensystem SOFA (*sequential organ failure assessment*) Anwendung. Gleichwohl die weiteren Faktoren in den anderen Kategorien P, I und R eine numerisch ansteigende Sterblichkeitswahrscheinlichkeit andeuteten, erreichten die statistischen Tests das Signifikanzniveau hier nicht. Dies war beispielsweise für die Kategorien Prädisposition der Fall, in der anamnestische Patientencharakteristika zusammengefasst wurden. Diese Befunde sind ebenfalls vor dem Hintergrund der aktuellen Diskussion um neue Sepsiskriterien beachtenswert. In diesem Kontext wird die Organdysfunktion in den Vordergrund gestellt und für die Sepsisdefinition ein Anstieg im SOFA Punktwert definiert (82). Zusammenfassend konnte in dieser Studie dargestellt werden, dass drei vorgeschlagene Systeme zur Sepsisstratifikation eine hinreichende Diskriminationsfähigkeit sowie Validität aufweisen.

Publikation: Tafelski S, Nachtigall I, Stengel S, Wernecke K, Spies C. Comparison of three models for sepsis patient discrimination according to PIRO: predisposition, infection, response and organ dysfunction. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Mar;81(3):264-71. (*gleichberechtigte Autoren)

Der Artikel ist über die folgende Quelle im Volltext zu beziehen:

Tafelski S*, Nachtigall I*, Stengel S, Wernecke K, Spies C. Comparison of three models for sepsis patient discrimination according to PIRO: predisposition, infection, response and organ dysfunction. Minerva Anesthesiol. 2015 Mar;81(3):264-71.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220552>

2.2 Einfluss von individuellen Patientencharakteristika: Das Geschlecht

In der Geschichte der Medizin sind geschlechtsdifferenzierende Betrachtungen zu Wirkungen und Nebenwirkungen spezifischer Medikamente oder therapeutischer Interventionen eine noch recht junge Betrachtungsweise. Ausgehend von den Entwicklungen aus den 1970er Jahren in angrenzenden Wissenschaften, zeigten erste Untersuchungen beispielsweise unterschiedliche Ergebnisse bei den Symptomen und bei der Behandlung vom akuten Koronarsyndrom zwischen Männern und Frauen (106, 107). Bereits 1999 konnte dargestellt werden, dass männliche Patienten signifikant häufiger postoperative Infektionen erleiden (108). Für den Bereich der Intensivmedizin wurden dann divergierende Daten publiziert. Mehrere Autoren zeigten in klinischen Studien, dass das weibliche Geschlecht bei Infektionen mit einer signifikant höheren Sterblichkeit assoziiert scheint, dagegen entwickelten Männer häufiger Infektionen (76, 109-111). Allerdings sind auch Populationen beschrieben, in denen eine gleiche (78, 79) oder gar geringere Sterblichkeit (80, 81) für Frauen beschrieben wurde. Auch pathophysiologische Modelle wurden identifiziert, die Unterschiede zwischen den Geschlechtern erklären könnten. So wurden meist hormonelle Unterschiede adressiert (112) oder auch Unterschiede in der medizinischen Versorgung für Frauen und Männer beschrieben (113). In den genannten Publikationen diskutieren die Autoren, dass die Behandlung von Männern und Frauen aufgrund von unterschiedlichen Risiken für Infektionen aber auch wegen der geschlechtsdifferenten Letalität von Infektionen dazu führen sollte, Diagnostik und Therapie von Männer und Frauen zu unterscheiden (76). Männliche und weibliche Patienten könnten insofern verschiedenen Behandlungspfaden zugeführt werden. Vor diesem Hintergrund sollte diese Untersuchung darstellen, inwiefern geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz von Infektionen und Sepsis bestehen und ob sich ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht, der Infektion und der Sterblichkeit darstellen lassen.

Ziel der Untersuchung: Einfluss des Faktors Geschlecht auf die intensivstationäre Sterblichkeit mit besonderer Berücksichtigung der Sepsis

Die Studie wurde als prospektive, observationale Untersuchung auf drei anästhesiologisch geführten Intensivstationen in Berlin durchgeführt. Insgesamt über 180 Tage wurden alle intensivstationären Patienten in die primäre Analyse eingeschlossen, sofern sie wenigstens 36 Stunden auf den Intensivstationen behandelt wurden und eine Behandlung mit Antibiotika erhielten. Daten zu insgesamt 709 Patienten wurden ausgewertet, 309 Frauen und 400

Männer. Bei 130 Frauen und bei 197 Männern entwickelte sich eine Sepsis. Gleichwohl es signifikante Unterschiede in einer Reihe von Basischarakteristika sowie der Infektionsverteilung gab, konnte in der qualitativen als auch quantitativen sowie ökonomischen Auswertung der Antibiotikatherapie kein geschlechtsspezifischer Unterschied gefunden werden. Bei der Analyse der intensivstationären Sterblichkeit in der Gesamtpopulation waren 10,7% der Frauen und 9,0% der Männer verstorben ($p=0,523$). Dagegen bestand eine deutliche Diskrepanz bei der Betrachtung der Sepsispatienten. Hier verstarben signifikant mehr Frauen (23,1%) im Vergleich zu 13,7% der männlichen Patienten mit Sepsis ($p=0,037$). Dieser Befund wurde dann in multiplen logistischen Regressionsanalysen validiert und zeigte eine Risikoerhöhung für Frauen mit Sepsis um den Faktor 1,996 (95% CI, 1.045-3.701; $p=0,036$). Damit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass keinerlei relevante Unterschiede in der Qualität der Antibiotikabehandlung zwischen den Geschlechtern besteht und gleichzeitig mit dem weiblichen Geschlecht ein Einflussfaktor für das Überleben von schweren Infektionen besteht. Zugleich konnten divergierende Befunde aus anderen Studien erklärt werden, die jeweils unterschiedliche Patientenpopulationen mit verschiedener Sepsisinzidenz aufwiesen. Bestätigen konnte die Untersuchung weiterhin, dass das männliche Geschlecht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Infektion im intensivstationären Verlauf assoziiert ist. Ausgehend von dieser Studie wäre es insofern angezeigt, Strategien zur Vermeidung von Infektionen auf die Risikogruppe männlicher Patienten zu konzentrieren. Dem gegenüber könnte sich als Hypothese ableiten lassen, dass bei Verdacht auf eine Infektion bei weiblichen Patienten möglicherweise frühzeitiger eine intensive, initiale Behandlung initiiert werden sollte.

Publikation: Nachtigall I*, Tafelski S*, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, Kartachov M, Zebedies D, Trefzer T, Wernecke KD, Spies C. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. Crit Care. 2011 Jun 21;15(3):R151. (*gleichberechtigte Autoren)

Der Artikel ist über die folgende Quelle im Volltext zu beziehen:

Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, Kartachov M, Zebedies D, Trefzer T, Wernecke KD, Spies C. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. Crit Care. 2011 Jun 21;15(3):R151.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219025/>

<https://doi.org/10.1186/cc10277>

2.3 Einfluss von individuellen Patientencharakteristika: Das Körpergewicht

Aufgrund der Zunahme von Patienten mit Adipositas, definiert über einen Body - mass - Index (BMI) von über 30kg/m^2 , wurde in den vergangenen Jahren beschrieben, dass sich eine Reihe von Problemstellungen in der medizinischen Versorgung dieser Patienten ergeben können. Insbesondere die Fragestellung, inwiefern Adipositas zu Morbidität und Mortalität trägt, wurde dabei mit divergierenden Aussagen belegt. So konnten eine Reihe von Autoren keinen Unterschied der intensivstationären Sterblichkeit zwischen Patienten mit und ohne Adipositas feststellen (114, 115). Auf der anderen Seite zeigten Daten einer Meta-Analyse für Patienten mit viraler Pneumonie, dass hier das Sterblichkeitsrisiko erhöht ist (116). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Daten von internistischen Intensivpatienten mit Sepsis, Pneumonie oder COPD (117) sowie zu Patienten nach schwerem Trauma (118). Demgegenüber deutete sich bei postoperativen Patienten eine gegenläufige Datenlage an. Adipositas war hier mit einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit assoziiert, sodass die Autoren schlussendlich von einem „*obesity paradox*“ sprechen (119). Als pathophysiologische Hypothese für eine erhöhte Sterblichkeit wird diskutiert, dass bei Patienten mit Adipositas häufig zusätzliche Erkrankungen wie Hypertonus, Hypertriglyceridämie, erhöhte Insulinresistenz im Sinne eines metabolischen Syndroms auftreten und ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen besteht (120). Andererseits wird angeführt, dass die Sekretion von anti-inflammatorischen Zytokinen bei adipösen Patienten erhöht ist und sich Unterschiede in der klinischen Versorgung zwischen den Patientengruppen zeigen lassen (121). Weiterhin bestehen definierte pharmakologische Unterschiede in den Verteilungsvolumina und der hepatischen sowie renalen Elimination, die auch für die Anwendung von Antiinfektiva relevant ist (122, 123). Gegenstand dieser Studie war es deshalb, den Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht, der Sterblichkeit sowie der antibiotischen Therapie zu untersuchen.

Ziel der Untersuchung: Darstellung des Unterschiedes in Morbidität und Mortalität von postoperativen Patienten unter Berücksichtigung des Einflusses der Antibiotikatherapie

In dieser Studie wurden Daten aus einer prospektiven, observationalen Studie ausgewertet. Hierfür wurden erwachsene Patienten auf fünf anästhesiologisch geführten, postoperativen Intensivstationen betrachtet, wenn sie über mehr als 48 Stunden beobachtet werden konnten. Insgesamt konnten Daten zu 451 Patienten mit einem BMI unter 30kg/m^2 mit 130 adipösen Patienten mit einem BMI von wenigstens 30kg/m^2 analysiert werden. Entsprechend der Literaturlage zeigten sich relevante Unterschiede in den Patientencharakteristika, sodass

multiple Regressionsanalysen angewendet und zusätzlich eine homogene Subpopulation durch ein *propensity score matching* Verfahren generiert wurde. In beiden adjustierten Analysen zeigte sich, dass die postoperative Sterblichkeit keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies (OR von 0,53 für adipöse Patienten, 95%-CI 0,188—1,321, $p = 0,197$), jedoch adipöse Patienten signifikant häufiger invasiver Beatmung bedürfen (OR von 1,841 für adipöse Patienten, 95%-CI 1,113—3,076, $p = 0,018$). Bei der Antibiotikatherapie bestand kein Unterschied in der Anwendung und Adhärenz von pfadbasierten Empfehlungen in dieser Untersuchung, jedoch konnten in einer Subgruppenanalyse Daten zur Behandlung mit Vancomycin ausgewertet werden. Interessanterweise zeigte das therapeutische Drugmonitoring hierbei, dass bei adipösen Patienten häufiger nicht der avisierte Zielbereich der Serum–Antibiotikakonzentrationen erreicht werden konnte.

Mit der Studie ließ sich für ein postoperatives Patientenkollektiv darstellen, dass relevante Unterschiede bei der Behandlung von adipösen Patienten bestehen, die sich teilweise im Behandlungsergebnis widerspiegeln könnten. Ausgehend von den Ergebnissen zur Antibiotikatherapie lässt sich schlussfolgern, dass pfadbasierte Empfehlungen insbesondere bei der Dosisoptimierung individuelle, anthropometrische Patientencharakteristika berücksichtigen sollten. Der Stellenwert des therapeutischen Drugmonitorings für die Dosisadaptation in dieser Patientenpopulation ist an dieser Stelle noch einmal herauszustellen.

Publikation: Tafelski S, Yi H, Ismaeel F, Krannich A, Spies C, Nachtigall I. Obesity in critically ill patients is associated with increased need of mechanical ventilation but not with mortality. *J Infect Public Health*; 2016 Sep-Oct;9(5):577-85.

Der Artikel ist über die folgende Quelle im Volltext zu beziehen:

Tafelski S, Yi H, Ismaeel F, Krannich A, Spies C, Nachtigall I. Obesity in critically ill patients is associated with increased need of mechanical ventilation but not with mortality.

J Infect Public Health; 2016 Sep-Oct;9(5):577-85.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26754202>

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.12.003>

2.4 Einfluss von individuellen Patientencharakteristika: Dosierung bei pädiatrischen Patienten und Organdysfunktion

Die Notwendigkeit einer gewichtsadaptierten Dosierung von Antiinfektiva ist bei pädiatrischen Patienten etablierte klinische Praxis und zusätzlich werden oft alterstratifizierte Dosisempfehlungen angegeben. Solche standardisierten Dosisempfehlungen liegen für die Behandlung von Infektionen auf pädiatrischen Intensivstationen durch Publikation der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie im Handbuch *Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* vor (124). Gleichzeitig ist bekannt, dass Organkomplikationen auf dem Boden von Medikationsfehlern häufig sind. So zeigten epidemiologische Daten, dass ein akutes Leberversagen bei Kindern zu 24% auf Medikamentennebenwirkungen zurückzuführen ist (125). Die Rolle der Nephrotoxizität von Aminoglykosiden und Glykopeptiden ist ebenso wohl bekannt. Pädiatrische, intensivstationäre Patienten könnten deshalb eine besonders kritische Population für Medikationsfehler darstellen, da bei ihnen neben einer intensiven Betreuungsnotwendigkeit für Patient und Eltern eine eingeschränkte Evidenzlage zur Indikation und Dosierung von Medikamenten besteht. Zudem stoßen Berechnung von Medikamentendosierungen bezogen auf das Körpergewicht auch in der praktischen Umsetzung auf Barrieren, da beispielsweise pharmazeutische Abgabemengen von Medikamenten an Anforderungen an Erwachsene angelehnt sind und entsprechend individualisiert verdünnt werden müssen (126). In der Literatur war jedoch nicht hinreichend belegt, inwiefern standardisierte Dosierungsprotokolle bei pädiatrischen intensivstationären Patienten umgesetzt sind und ob sich eine Assoziation zwischen Abweichungen von Dosisempfehlungen und kompliziertem intensivmedizinischen Verlauf darstellen lassen.

Ziel dieser Untersuchung: Darstellung der Implementierung von Dosierungsempfehlungen sowie der Entwicklung von Organdysfunktion, verlängerter intensivstationärer Behandlungsnotwendigkeit und Beatmungsdauer

In einer retrospektiven Untersuchung wurden Daten von 305 pädiatrischen Patienten ausgewertet, die im Verlauf ihres intensivstationären Verlaufes auf einer gemischten pädiatrischen Intensivstation eine Antibiotikabehandlung erhalten hatten. Insgesamt wurden mehr als 4000 Antibiotikadosierungen dieser Patienten evaluiert und der Verlauf auf der Intensivstation untersucht. Als Organdysfunktionen untersucht wurde dabei einerseits die Entwicklung eines akuten Nierenversagens mit einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate unter 50ml/min oder die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens sowie die

Leberdysfunktion mit Anstieg der hepatischen Transaminasen über das 2-fache der alterskorrigierten Normwerte. Es zeigte sich, dass über 61% der Antibiotikadosierungen korrekt appliziert worden waren. Andererseits bestanden bei 130 Patienten relevante Abweichungen von mehr als 10% der standardisierten Dosisempfehlung. Tatsächlich waren hierbei fast 90% der Antibiotikaapplikationen als unterdosiert zu klassifizieren. Patienten mit solchen Dosierungsabweichungen zeigten ein mehr als siebenfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer neuen Organdysfunktion im konsekutiven intensivmedizinischen Verlauf. Zudem bestand eine längere Beatmungsnotwendigkeit und ebenfalls eine Verlängerung des intensivstationären Verlaufes um im Median vier Tage. Ausgehend von den Ergebnissen dieser Studie lässt sich schlussfolgern, dass zwar standardisierte Dosierungsprotokolle von Antiinfektiva strukturell implementiert und umsetzbar sind, jedoch nicht vollständig umgesetzt wurden. Vor dem Hintergrund von möglichen Komplikationen im Verlauf der Patienten wären Maßnahmen sinnvoll, die eine Steigerung der Adhärenz an implementierte Dosierungsprotokolle erreichen können. Hier sind weitere Studien notwendig, um entsprechende strukturelle Voraussetzungen in diesem Umfeld zu evaluieren.

Publikation: Tafelski S, Gratopp A, Richter F, Kramer S, Spies C, Wernecke KD, Nachtigall I. "Observational clinical study on organ dysfunction associated with dosing of antibiotics in a paediatric intensive care unit." *Minerva Pediatr.* 2016 Nov 10.

Der Artikel ist über die folgende Quelle im Volltext zu beziehen:

Tafelski S, Gratopp A, Richter F, Kramer S, Spies C, Wernecke KD, Nachtigall I. Observational clinical study on organ dysfunction associated with dosing of antibiotics in a paediatric intensive care unit. *Minerva Pediatr.* 2016 Nov 10.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830927>

2.5 Diagnostische Tests zur Erregeridentifikation: Multiplex-PCR

Ausgehend von einer Reihe von Publikationen bei intensivstationären Patienten mit schweren Infektionen, wurde in der Literatur belegt, dass der Stellenwert der initialen Antibiotikatherapie für den Behandlungserfolg von zentraler Bedeutung ist (21, 127). Die frühzeitige Gabe des approbaten Antibiotikums war dabei übereinstimmend mit einer geringeren Sterblichkeit assoziiert. Allerdings bestehen relevante Unsicherheiten bei der initialen Antibiotikabehandlung, da der kausale Erreger der Infektion nicht bekannt ist. Insofern empfehlen Leitlinien Therapieregime vor allem auf der Basis von epidemiologischen Überlegungen zur Wahrscheinlichkeit von Pathogenen (27, 28, 60). Durch das Auftreten von resistenten Erregern sind zudem nationale (128) und internationale (129) Surveillance- Daten notwendig, um Entwicklungen in der mikrobiellen Resistenzsituation abzubilden und Schlussfolgerungen auf nationale und auch lokale Therapieempfehlungen zu ziehen. Für den individuellen Patienten ist jedoch die mikrobiologische Diagnostik entscheidend, um zu einem Nachweis des relevanten Pathogens zu gelangen. Dies ermöglicht eine Anpassung der Therapie im Sinne einer Deeskalation, die Auswahl eines alternativen, möglicherweise effektiveren Antibiotikums oder auch die Eskalation der initialen Behandlung, falls ein Pathogen durch die Initialtherapie nicht hinreichend erfasst worden ist (28, 130). Problematisch ist jedoch, dass der Zeitbedarf für eine adäquate mikrobiologische Diagnostik oft verzögert ist (131). Innovative Methoden zur Diagnostik konnten diesen Zeitbedarf reduzieren und eine gute Sensitivität und Spezifität in präklinischen Untersuchungen zeigen. Auch bei antibiotisch vorbehandelten Patienten könnte ein Vorteil solcher Untersuchungsmethoden bestehen (88, 132). Allerdings ist in der Literatur nur eingeschränkt belegt, wie sich eine adjunktive Anwendung einer solchen innovativen Erregerdiagnostik auf die Behandlung von Patienten mit Sepsis auswirkt. Vor diesem Hintergrund sollte diese Studie zeigen, ob sich mit dem SeptiFast® System eine raschere Erregerdiagnostik ergibt und für klinisch relevante Entscheidungen nutzen lässt.

Ziel dieser Untersuchung: Einfluss einer Multiplex- PCR basierten Diagnostik auf die Zeit bis zur Erregeridentifikation bei intensivstationären Patienten mit Sepsis

Für diese Fragestellung wurde eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete, klinische Studie durchgeführt. Hierfür wurden Patienten mit Verdacht auf Sepsis mit pulmonaler oder abdomineller Sepsis in zwei universitären Krankenhäusern eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 in zwei Studienarme randomisiert. Beide parallele

Studiengruppen erhielten eine Standarddiagnostik entsprechend ihrem Infektionsfokus einschließlich Blutkulturdiagnostik bestehend aus zwei Serien von je mindestens zwei Flaschen mit 10 ml Blut. In der Interventionsgruppe erhielten die Patienten zusätzlich verblindet einen Test mittels SeptiFast® Diagnostik. Alle Erregerisolationen wurden den behandelnden Ärzten umgehend telefonisch mitgeteilt. Insgesamt wurden 37 Patienten in der Kontrollgruppe und 41 Patienten in der Interventionsgruppe ausgewertet.

In der Studie konnte dargestellt werden, dass sich der mittlere Zeitbedarf für eine erste Erregerisolation auf rund 16 Stunden ab Blutentnahme reduzieren ließ, in der Kontrollgruppe waren erste Ergebnisse erst nach 38 Stunden verfügbar ($p < 0,001$). In der Auswertung zeigte sich gegen den Goldstandard Blutkulturdiagnostik, dass die Sensitivität 58,3% und die Spezifität 74% betrug. Weiterhin ließ sich darstellen, dass die Ergebnisse dieser PCR Diagnostik bei rund 10% der Patienten zu einer Therapiemodifikation führten.

Hieraus ließ sich schlussfolgern, dass eine rasche Erregerdiagnostik zu einer relevanten Änderung der Antibiotikatherapie bei intensivstationären Patienten mit Sepsis führen kann und ein relevanter Zeitvorteil gegenüber der konventionellen Blutkultur besteht. Allerdings ist die in dieser Studie genutzte Diagnostik gegenwärtig nicht hinreichend in der Lage, eine Resistenztestung von Patienten parallel durchzuführen. Auch wenn eine solche sequentielle Analyse mittels PCR-basierten Tests zumindest teilweise verfügbar ist, kann der SeptiFast®-Test die konventionelle Blutkulturdiagnostik gegenwärtig nicht ersetzen.

Publikation: Tafelski S*, Nachtigall I*, Adam T, Bereswill S, Faust J, Tamarkin A, Trefzer T, Deja M, Idelevich EA, Wernecke KD, Becker K, Spies C. „Randomized controlled clinical trial evaluating multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and therapy adaptation in critical care patients with pulmonary or abdominal sepsis.“ J Int Med Res. 2015 Jun;43(3):364-77. (*gleichberechtigte Autoren)

Der Artikel ist über die folgende Quelle im Volltext zu beziehen:

Tafelski S, Nachtigall I, Adam T, Bereswill S, Faust J, Tamarkin A, Trefzer T, Deja M, Idelevich EA, Wernecke KD, Becker K, Spies C. Randomized controlled clinical trial evaluating multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and therapy adaptation in critical care patients with pulmonary or abdominal sepsis. J Int Med Res.2015 Jun;43(3):364-77.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911587>

<https://doi.org/10.1177/0300060514561135>

3. Diskussion

Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Stratifikation von perioperativen Patienten durch verschiedene Werkzeuge erfolgreich ist und hieraus eine Individualisierung von Behandlungspfaden möglich sein kann. Dabei sind drei Strategien herausgearbeitet, die zu einer solchen Individualisierung führen können. Einerseits sind es zusammengefasste Scoringsysteme, welche patientenimmanente Faktoren gewichten und beispielsweise mit dem PIRO - Konzept für intensivstationäre Patienten mit Sepsis homogene Subpopulationen definieren. In einem zweiten Ansatz sind es spezifische Patientencharakteristika, die zu einer Differenzierung von Patientenpopulationen herangezogen werden können. Hier führen sowohl das Geschlecht, das aktuelle Gewicht und das Patientenalter zu einer relevanten Modifikation von Pfaden. Beispielsweise lässt die Anwendung von Alters- und Gewichtsparametern eine Stratifikation bei der Dosierung von Antibiotika zu, die eine relevante Einflussgröße auf den perioperativen Verlauf von Patienten haben kann. Und schließlich sind es diagnostische Tests, die eine zentrale Rolle bei der Stratifikation von Patienten haben können. Beispielsweise lässt sich die mikrobiologische Untersuchung von Erregern im Blut bei Patienten mit Sepsis durch PCR-basierte Technologien ergänzen und somit ein Zeitvorteil bei der Infektionsbehandlung realisieren. Zusammenfassend sind die drei Strategien in der Abbildung 3 dargestellt. Dies soll nachfolgend noch einmal vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur eingeordnet und diskutiert werden.

3.1 Stellenwert von perioperativen Behandlungspfaden in der Infektionsbehandlung

Die volkswirtschaftliche Relevanz von Infektionen für die perioperative Versorgung lässt sich aus epidemiologische Daten für Deutschland ableiten, die eine Inzidenz allein von nosokomialen, postoperativen Wundinfektionen in Höhe von bis zu 24% der Patienten (133) zeigen. Postoperative respiratorische Komplikationen sind ebenso häufig und treten bei etwa 30% der Patienten nach abdominaler Operation auf (19), bis zu 10% der Patienten entwickeln im Verlauf eine Pneumonie (20). Für die operative Intensivmedizin ist vor dem Hintergrund dieser hohen Inzidenz das Erkennen und Management von postoperativen Infektionen bedeutsam. Deren Behandlung stellt operative Intensivmediziner regelmäßig vor Herausforderungen, die sich in (patho-) physiologischen Veränderungen wie der postoperativen Inflammation (134, 135), der Variabilität der Verteilungsvolumina und

Ausscheidung von Medikamenten (136, 137) und auch durch das zusätzliche Auftreten von Organdysfunktionen darstellen können. Zudem sind bei Infektionen die kausalen Pathogene initial meist nicht bekannt und bei der optimalen empirischen Initialtherapie muss eine Vielzahl von Faktoren in die Entscheidungsfindung integriert werden (138). Gerade in der empirischen Initialtherapie kommt dann noch die Notwendigkeit hinzu, lokale Kenntnisse zur Kleinraumepidemiologie von Resistenzdaten mit bei der Auswahl der Antiinfektiva zu berücksichtigen (130), um eine approbate, also den Erreger erfassende Therapie, zu initiieren. Denn auf der anderen Seite sind die Folgen von inapprobater Antibiotikatherapie gut dokumentiert: So konnte für Patienten im septischen Schock gezeigt werden, dass eine Verzögerung der approbaten Initialtherapie zu einem signifikanten Anstieg der Sterblichkeit führt (21, 22).

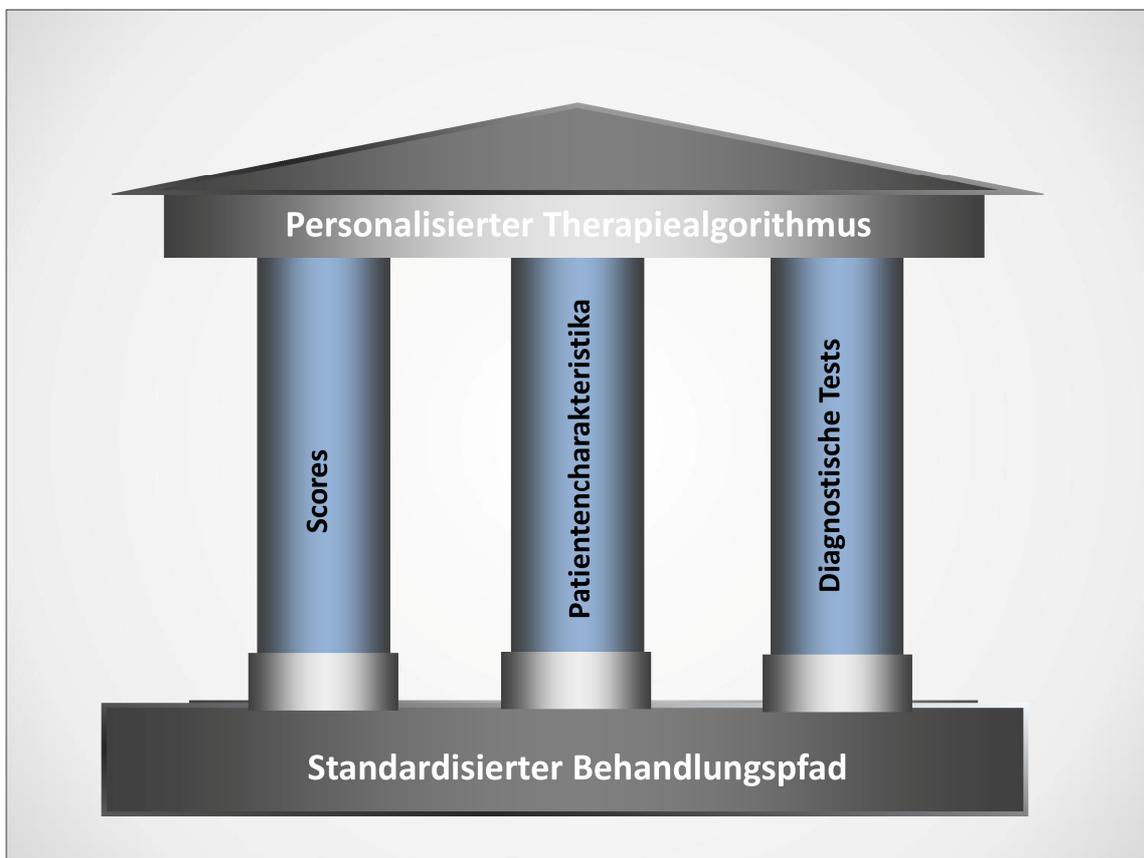


Abbildung – 3: Drei Säulen der Therapieindividualisierung innerhalb von standardisierten Behandlungspfaden. Aufbauend auf diesem Fundament sind es Scoringsysteme, Patientencharakteristika und diagnostische Tests, die eine personalisierte Adaptation der Behandlung zulassen.

Da die Einleitung einer solchen effektiven Therapie zur zeitkritischen Größe für die Patienten wird, wurden enorme Anstrengungen unternommen, um die empirische Behandlung zu optimieren und die Therapiesicherheit zu erhöhen (23). Entsprechend ist einer der zentralen Eckpunkte von aktuellen Leitlinien die Bewertung der Evidenzlage und daraus abzuleitende Empfehlungen für die optimale empirische Antibiotikaauswahl. Beispiele für Initiativen in diesem Kontext sind aber auch Restriktionsstrategien, die zu einer Verminderung der Verschreibungsdichte von Antiinfektiva führen sollen, die Zugänglichkeit und die interdisziplinäre Besprechung von lokalen Resistenzdaten, Berichte durch die Krankenhausapotheke zum Verbrauch von Antiinfektiva oder der Einsatz von spezialisierten Ärzten aus Infektiologie, Mikrobiologie oder auch Pharmakologie in interdisziplinären klinischen Visiten (32). Vor dem Hintergrund einer nachhaltigen Implementierung solcher Strategien zum Beispiel als Stewardship-Initiative haben sich Systeme zur pfadbasierten, computerisierten Entscheidungsunterstützung (CDSS) bewährt (57). Hervorzuheben sind deshalb Studienergebnisse, die unter moderatem Aufwand computerisierte Entscheidungsunterstützung in die klinische Versorgung implementieren und über mehrere Jahre Verbesserungen in der Antibiotikabehandlung darstellen konnten (37). Grundlage für diese Intervention war einerseits die algorithmenbasierte Evaluation von Patienten anhand von klinischen Merkmalen und andererseits eine Translation von Leitlinieninhalten zu lokal adaptierten, standardisierten Verfahrensanweisungen für definierte Infektionen im Sinne von Behandlungspfaden (35). Jedoch wurde dieser Ansatz nicht nur im intensivstationären Umfeld untersucht. Für eine Rettungsstelle beschrieben Busing et al. für die ambulant erworbene Pneumonie, dass CDSS die Antibiotikatherapie effektiver verändern konnte, als es ein intensives Schulungsprogramm vermochte (138). Und für den stationären Bereich zeigen neben der Studie von Evans et al. aus 1998 (51) zahlreiche weitere Studien (23), dass die computerassistierte Entscheidungsfindung zu einer Reduktion von Antibiotikaapplikationen und verbesserter Resistenzsituation führen kann. Beispielsweise war in der Studie von Sintchenko et al. 2005 für den intensivmedizinischen Bereich eine signifikante Reduktion der Verweildauer von Patienten und der Verordnungsdichte von Antibiotika sichtbar (139). Insgesamt sind die Belege für die protokollbasierte Entscheidungsfindung in verschiedenen Bereichen gut gezeigt. Eine Multicenterstudie zur protokollbasierten Behandlung anhand der Sepsis-Bundles von Patienten mit schweren Infektionen legte die spanische Arbeitsgruppe um Ferrer et al. vor (40). Während eines umfangreichen Schulungssystems für die Mitarbeiter u.a. von Intensivstationen ergaben sich Verbesserungen in der Behandlungsqualität. Jedoch waren

ein Jahr nach der Intervention die positiven Effekte auf die Prozessqualität nicht mehr erkennbar, insofern konnte die Intervention nicht als nachhaltig eingestuft werden. Zusammenfassend lässt sich jedoch festhalten, dass eine pfadbasierte Behandlung von Patienten ebenfalls in diesem Umfeld zu definierten Verbesserungen der Behandlungsergebnisse führen konnte und zudem die Umsetzung von Therapiealgorithmen zu einer Senkung der Sterblichkeit von Patienten mit Infektionen zu führen scheint. Allerdings sind mit diesen Untersuchungen nicht dargestellt, inwiefern innerhalb von therapeutischen Pfaden Möglichkeiten einer Therapieindividualisierung bestehen.

3.2. Stellenwert von Scoring Systemen zur Therapieindividualisierung

Die Forschung zu Infektionen insbesondere im intensivmedizinischen Umfeld wurde in den vergangenen Jahren maßgeblich von den Sepsiskriterien beeinflusst. Dabei war die Konsensuskonferenz von 1992 ein Meilenstein sowohl für die klinische Anwendung als auch für die klinische Forschung (63). Vor dem Hintergrund der ausgeprägten Heterogenität in den Sepsispopulationen verschiedener Studien und eingeschränkter Sensitivität und Spezifität der Kriterien (64-67) wurde an einer Weiterentwicklung dieser Definitionen gearbeitet. Doch auch im Vergleich mit den erweiterten Sepsis- Kriterien publiziert in 2001 erfüllten sich die Erwartungen eines möglichst optimalen diagnostischen Tests mit sowohl hoher Sensitivität als auch hoher Spezifität nicht (100). Die Heterogenität von Sepsispopulationen erschien als problematisch für die Durchführung von klinischen Studien mit hoher interner und externer Validität und führten möglicherweise zu widersprüchlichen Ergebnissen großer Multicenterstudien (140). Mit dem PIRO Konzept war dann eine interessante Möglichkeit der Patientencharakterisierung vorgeschlagen worden, die aufgrund der vier Kategorien *Prädisposition, Infektion, Response und Organdysfunktion* eine sehr detaillierte Deskription von Patienten erlauben sollte. Mindestens drei Konzepte für eine Klassifikation nach PIRO wurden vorgeschlagen. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Arbeitsgruppen um Moreno et al. (103), Rubulotta et al. (104) und Howell et al. (105) zeigen konnten, dass der jeweilige Kriterienkatalog zu einer validen Stratifikation von Patienten führen könnte. Die externe Validität konnte dann in unserer Studie ebenfalls gezeigt werden, gleichwohl die ermittelten Testcharakteristika bei allen drei Konzepten eingeschränkt waren. In einer weiteren Studie in einer Rettungsstelle in den USA konnte eine vergleichbare Diskriminationsfähigkeit für PIRO gefunden werden (141). Für PIRO fehlen allerdings weitere Daten, die die langfristige Prognose auch nach dem Überleben einer schweren Infektion

untersuchen und Aussagen zur Rehabilitation und der Wahrscheinlichkeit einer erneuten Infektionsepisode machen könnten. Hier wäre ein Vorteil für PIRO gegenüber anderen Scoringssystemen wie beispielsweise dem SOFA zu suchen. Interessanterweise waren in unserer Analyse der PIRO-Subkategorien insbesondere die Variablen der Organdysfunktion auffällig. Hier bestand eine sehr deutliche Assoziation zwischen ansteigenden Scorewerten und der Wahrscheinlichkeit, im Krankenhaus zu versterben. Das Auftreten von Organdysfunktionen ist insofern für den Intensivpatienten als herauszustellender Risikofaktor identifiziert. Dem wird in der jüngsten Neuausrichtung der Sepsis-3 Definition Rechnung getragen und die Diagnose Sepsis eng an das Auftreten einer Organdysfunktion angelehnt (82). Zu betonen ist bei diesem Konzept sicherlich, dass es auf der Basis einer Datenbankanalyse mit dem primären Endpunkt Krankenhaussterblichkeit entwickelt wurde und zunächst eine eingeschränkte externe Validierung vorlag (142). Eine größere südeuropäische Studie zeigte inzwischen, dass die Sensitivität der Sepsis-3 Kriterien für die Sterblichkeit mit 87% hinreichend erscheint (143). Daten aus Australien und Neuseeland bei intensivstationären Patienten mit einer Infektion zeigten eine gute Diskriminationsfähigkeit für die Sepsis-3 Definition (144). Insgesamt ist das Sepsis-3 Konzept geeignet für eine spezifischere Charakterisierung von Patienten mit schweren Infektionen (145), muss jedoch einer weiteren Validierung zugeführt werden. Ebenfalls wird dabei deutlich, dass zusammengesetzte Punktsommensysteme wie SOFA oder PIRO geeignete Werkzeuge bei der Patientenstratifikation sind. Die Hinterlegung von spezifischen diagnostischen oder therapeutischen Pfaden ist eine Option innerhalb dieser Weiterentwicklung. Allerdings sind entsprechende Pfade bislang noch nicht verfügbar und werden ihrerseits einer Validierung bedürfen.

3.3. Stellenwert von spezifischen Patientencharakteristika zur Therapieindividualisierung

Die Studienlage zum Einfluss des Geschlechts auf die Sterblichkeit offenbart diskrepante Ergebnisse. Einerseits weisen experimentelle Studien auf einen möglichen Vorteil für das weibliche Geschlecht hin, diese Ergebnisse konnten jedoch nur sehr eingeschränkt auf Daten beim Menschen übertragen werden. So zeigen Studien für Frauen teilweise höhere (80, 81, 146), gleiche (78, 79) oder auch niedrigere Sterblichkeitsraten (147). Durch die Auswertung der eigenen Datenbank ließ sich vor diesem Hintergrund ermitteln, dass die Wahl der Stichprobe einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis haben könnte. So ist die

Entwicklung von Infektionen bei männlichen Patienten häufiger zu beobachten als bei Frauen. Die Sterblichkeit in Populationen mit einer Infektionskomplikation ist grundsätzlich als erhöht anzunehmen. Allerdings zeigt sich innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einer schweren Infektion, dass das Sterblichkeitsrisiko für Frauen höher ist als für Männer. Dem folgend ist die Zusammensetzung und Verteilung von Infektionen unter Männern und Frauen in den Studien eine relevante Einflussgröße, da höheres Infektionsrisiko und höheres Sterblichkeitsrisiko unterschiedlich zwischen den Geschlechtern verteilt erscheint. Einerseits ergibt sich hier eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse der genannten Vorstudien. Andererseits folgt die Fragestellung, inwiefern das Geschlecht ein Einflussfaktor für die Behandlungsstrategie insbesondere auf Intensivstationen sein sollte. Verschiedene Autoren haben bereits nahe gelegt, dass weibliche und männliche Patienten möglicherweise unterschiedlichen diagnostische wie therapeutische Behandlungspfadern zugeführt werden sollten (76, 148). Eine höhere Sensibilität für Männer, an bestimmten Infektionen zu erkranken, könnte dem folgend präventive Maßnahmen in dieser Population notwendiger machen. Andererseits sind es Frauen mit Infektion, die intensiveren Maßnahmen zugeführt werden müssten, um die weitere Progression der Erkrankung zu verhindern. Für die Sepsis sind weitere Studien notwendig, um gender-spezifische Indikationsstellung für definierte Maßnahmen zu unterstützen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist dies noch nicht hinreichend möglich. Hier ist sicherlich der pathophysiologische Hintergrund zu hinterfragen, da eine über Hypothesen hinausgehende Klärung der Beobachtungen nicht vorliegt. Ein gutes Beispiel für etablierte, gender-sensitive Therapiesteuerung ist die Anwendung des CHA₂DS₂-VASC-Score (149), welcher eine Stratifikation von Patienten anhand ihres Schlaganfallrisikos erlaubt. Ein anderes Beispiel für ein entsprechendes therapeutisches Vorgehen ist die Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Mittels geeigneter Scoringssysteme ist hierbei die Berücksichtigung des weiblichen Geschlechts als Risikofaktor etabliert (150). Neben dem Geschlecht wurden weitere Faktoren diskutiert, die zu einer Modifikation von Pfaden führen können. Hierbei ist das Patientengewicht eine Einflussgröße, die ebenfalls mit der Sterblichkeit assoziiert sein und insbesondere therapeutische Implikationen haben könnte. Interessanterweise liegen auch hier eine ganze Reihe von diskrepanten Studiendaten vor, die bei Adipositas eine gleiche (114), höhere (118) und niedrigere Sterblichkeit gezeigt haben (119). Deutlich beschrieben sind dagegen Unterschiede in der Inzidenz von nosokomialen Infektionen wie Wundinfektionen oder Pneumonien (118, 151). Da Adipositas mit Unterschieden im Verteilungsvolumen, der hepatische Metabolisierung sowie der renalen

Exkretion assoziiert scheint (152), sind die fehlende Individualisierung der Dosis von Antiinfektiva eine mögliche Ursache für die Unterschiede in der Morbidität. In der vorgelegten Studie konnten wir für die Sterblichkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen adipösen versus nicht-adipösen Patienten zeigen. Die Morbidität der adipösen Patienten war allerdings ausgeprägter und mit einer höheren Inzidenz von Beatmungen assoziiert. Die Beobachtung einer geringeren Sterblichkeit ist bereits in der Literatur mit der Bezeichnung *obesity paradox* beschrieben worden und bislang nicht pathophysiologisch aufgeklärt (119). Betreffend der Antibiotikatherapie zeigte sich, dass keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsqualität zu identifizieren waren. Beim therapeutischen Drugmonitoring für Vancomycin als Surrogatsubstanz konnte allerdings dargestellt werden, dass zumindest in der Frühphase der Therapie häufiger Spiegelmessungen außerhalb des avisierten Zielbereiches vorlagen. Dies bestätigt die Übersichtsarbeit von Thursky et al. (152), sodass Patienten mit Adipositas von einer gewichtsbezogenen Dosierungsstrategie besonders profitieren dürften.

3.4 Stellenwert von diagnostischen Tests zur Therapieindividualisierung

Eine andere Strategie in der Infektionsbehandlung stellt die Suche nach einem optimalen Biomarker für die Diagnosesicherung und auch Therapiesteuerung von schweren Infektionen dar. In den vergangenen Jahren wurden eine ganze Reihe an serologischen Parametern untersucht, die als Kandidaten in Frage kamen (86). Diskutiert wurden aktuell vor allem das Serumlaktat, Procalcitonin und Testsysteme zur raschen Erregeridentifikation. Für den Biomarker Procalcitonin wurde zunächst angenommen, dass er bei einer durch bakterielle und fungale Pathogene ausgelöste Sepsis rasch ansteigt, die Serumkonzentrationen dem Verlauf der Infektion folgen würden und bei einem serologischen Abfall eine Kontrolle des Prozesses widerspiegeln würde (47). Tatsächlich konnte jüngst in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass die Testcharakteristika für die Diagnose Sepsis bei Patienten mit Verbrennungen gut war, die gepoolte Sensitivität betrug hier 77% bei einer Spezifität von 65% (153). Für Patienten mit schwerer Sepsis zeigte eine weitere Meta-Analyse, dass die Steuerung der Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung von Procalcitonin zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer führt und für die Patienten sicher war (154). Hervorzuheben ist dabei, dass die Sterblichkeit in Patientengruppen höher war, wenn neben der Diagnose Sepsis eine positive Kultur vorlag, wobei eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,5 für Sepsispatienten resultierte (94). In diesem Kontext wurde intensiv daran gearbeitet, die Blutkulturdiagnostik zu optimieren und Ergebnisse schneller zur Verfügung zu stellen. Eine solche Möglichkeit besteht in der multiplex-

real-time PCR-Analyse aus Vollblut mittels SeptiFast®- Tests. Dieses System ermöglicht es, den analytischen Ablauf der Erregeridentifikation auf etwa 6 Stunden zu verkürzen (Abbildung 4). Der theoretische Zeitvorteil dieser Analytik konnte in unserer Studie bestätigt werden und wurde auch von anderen Autoren nachvollzogen (89). Im nächsten Schritt ist für diese Diagnostik notwendig, den Stellenwert in der Infektionsdiagnostik auch mit confirmatorischen Studien zu untermauern. Für den Einsatz einer solchen Diagnostik erscheint hierbei eine Hinterlegung von Kriterien notwendig, um im Rahmen einer pfadbasierten Entscheidung für die Anforderung dieses Tests jene Patienten herauszufiltern, die vom Zeitvorteil dieser zusätzlichen Ergebnissen der Diagnostik profitieren. Aus dem Zeitvorteil für Patienten und der Möglichkeit einer frühen Adaptation einer empirischen Antibiotikatherapie könnten es kritisch kranke Patienten sein, bei denen durch Ausschluss von spezifisch schwierig zu behandelnden Erregern wie beispielsweise Nonfermentern eine Deeskalationsstrategie ermöglicht würde. Andererseits wäre es ein interessanter Ansatz, empirische Antibiotikatherapien durch zeitnahe Diagnostik zu vermeiden. Insgesamt sind hierzu bislang noch keine hinreichenden confirmatorischen Studien verfügbar.

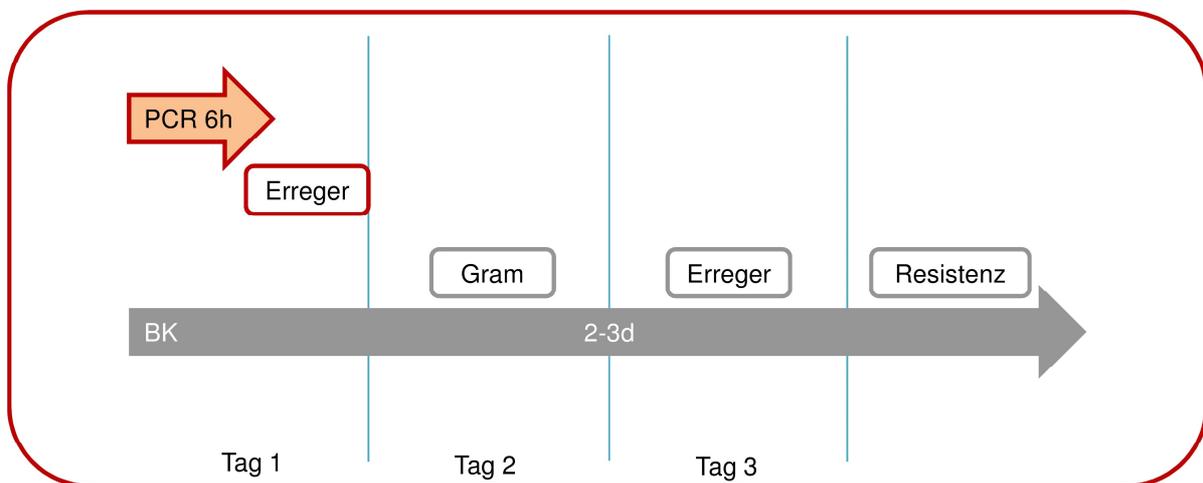


Abbildung – 4: Vergleich zwischen konventioneller Blutkulturdiagnostik und SeptiFast® Test (nach (155)). Zwischen den diagnostischen Tests besteht eine deutliche Differenz der Identifikationsgeschwindigkeit von Pathogenen.

3.5. Limitationen

Die in dieser Arbeit zusammengefassten Publikationen haben eine Reihe von Limitationen, die bei ihrer Bewertung berücksichtigt werden müssen. Insbesondere das Untersuchungsumfeld mit einer primär monozentrischen Studienumgebung im universitätsmedizinischen Rahmen führt zu einer relevanten Einschränkung der externen Validität. Gleichwohl die Ergebnisse der observationalen Studien auch durch Ergebnisse anderer Untersuchungen gestützt werden, sind die spezifischen Patientencharakteristika nicht ohne weiteres auf andere Versorgungsstrukturen übertragbar. Eine weitere Einschränkung besteht im observationalen Studiendesign, welches auf deskriptive Ergebnisse beschränkt bleibt. Allerdings sind der Konzeption von experimentellen Studien, gerade im intensivmedizinischen Bereich, aufgrund der komplexen Grunderkrankung, der Dynamik der medizinischen Versorgung und nicht zuletzt der Einschränkungen für eine Einwilligung zur Teilnahme in Studien Grenzen gesetzt. Auch besteht keine Möglichkeit, patientenimmanente Faktoren wie Gender oder das Alter in experimentellen, klinischen Studien zu prüfen. In diesen Situationen sind observationale Studiendesigns die bestmögliche Evidenzsituation. Ein weiterer Aspekt sei exemplarisch zur Publikation **„Comparison of three models for sepsis patient discrimination according to PIRO: predisposition, infection, response and organ dysfunction“** beschrieben. Während auf der einen Seite relativ breite Einschlusskriterien verwendet wurden, die eine bessere externe Validität der Studie nach sich ziehen dürften, entsteht auf der anderen Seite ein höherer Grad an Heterogenität, der möglicherweise zu einer deutlicheren Erhöhung der Varianz in beobachteten Variablen führen könnte. Insbesondere die Einschränkung auf spezifische zugrundeliegende Infektionen der Sepsis, beispielsweise Pneumoniepatienten oder Patienten mit katheter-assoziierten Infektionen, können hier zu anderen Ergebnissen führen. Dem gegenüber steht die randomisierte, kontrollierte, klinische Studie **„Randomized controlled clinical trial evaluating multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and therapy adaptation in critical care patients with pulmonary or abdominal sepsis“**, in der eine recht definierte und homogene Patientenpopulation eingeschlossen wird. Trotz des Studiendesigns führt dies jedoch zu einer Einschränkung der Ergebnisse hinsichtlich der Übertragbarkeit in andere Versorgungsstrukturen wie Rettungsstellen oder auf Patienten ohne schwere Infektion. Zusammenfassend besteht gegenwärtig für eine algorithmenbasierte Therapieindividualisierung nur eine sehr eingeschränkte Evidenz. Die Prüfung entsprechender Konzepte in experimentellen Studien oder in prä-postinterventionellen Untersuchungen ist

methodisch möglich und kann zu einer Optimierung der Behandlungspfade führen.

3.6. Ausblick

Die zunehmende Verfügbarkeit von automatisierten Algorithmen in der perioperativen Medizin, die Möglichkeiten der Analyse von großen Datensätzen in Echtzeit und eine zunehmende Digitalisierung in der Dokumentation lassen für die Zukunft neue Möglichkeiten der Personalisierung von therapeutischen Pfaden erwarten. Einerseits können solche Systeme zur Unterstützung von Entscheidungen durch Aufbereitung von komplexen Informationen dienen und als Schnittstelle zwischen Information und ärztlicher Therapie stehen. Andererseits erscheint es möglich, anhand von definierten Algorithmen Systeme zu einer lernfähigen, adaptiven Technologie für die Diagnosefindung und Therapiesteuerung weiterzuentwickeln. Beispiele für solche Ansätze sind in Erarbeitung, jedoch werden diese Technologien noch einiger Entwicklung bedürfen. Naheliegender ist es, die Aufarbeitung von digitalen Datenströmen so weiterzuentwickeln, dass für den behandelnden Arzt Entscheidungen erleichtert und optimierte Therapiestrategien für den Patienten individuell eingeleitet werden können. Beispiele für solche Technologien sind CDSS Systeme oder auch solche Programme, die der Dosisoptimierung dienen. Auf der anderen Seite dürften Biomarker eine stärkere Rolle einnehmen. Neben Chip-basierten Systemen zur Analyse von Patientenproben (156) wird auch das Mikrobiom als neues Ziel der Forschung bei schweren Infektionen fokussiert (157). Insofern besteht weiterer translationaler Forschungsbedarf, um individualisierte Ansätze der Behandlung zu etablieren.

4. Zusammenfassung

In der perioperativen Medizin kommt der Identifikation und dem Management von Infektionen als Komplikation eine besondere Rolle zu. Hier haben sich pfadbasierte Behandlungsalgorithmen als eine erfolgreiche Strategie etabliert, um eine optimale, evidenzbasierte Therapie der Patienten zu erreichen. Die Einführung eines computerbasierten Programms zur Entscheidungsunterstützung konnte als eine nachhaltige Struktur identifiziert werden, um die Therapie für Patienten mit postoperativen Infektionen zu steuern. Ein Beispiel für ein solches Programm innerhalb einer Stewardshipinitiative ist das Computerprogramm ABx an der Charité (www.dgai-abx.de).

Die Implementierung von Ansätzen zur Individualisierung von Therapien innerhalb von solchen Algorithmen ist bislang nicht fokussiert untersucht worden. In diesem Kontext können

gegenwärtig drei Strategien identifiziert werden. Erstens ist die Adaptation von Pfaden anhand von Scoringsystemen zu nennen. Hierbei kann eine Stratifikation von Patienten zur Steuerung der Allokation von weiteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erfolgen. Ein Beispiel ist die Anwendung des PIRO-Systems, welches eine gute Diskriminationsfähigkeit aufweisen konnte. Zweitens können spezifische Patientencharakteristika wie Patientenalter, Gewicht oder das Geschlecht dazu genutzt werden, Behandlungsalgorithmen zu modifizieren. Ein Beispiel ist die gewichts- und altersstratifizierte Dosierung von Antibiotika. Drittens sind es Biomarker oder PRC-gestützten Verfahren zur raschen Erregeridentifikation, die ein erhebliches Potential bei der Stratifikation von Patienten haben können. Dabei sind es besonders die PCR-basierten Verfahren, die gegenwärtige eine Möglichkeit bieten, die empirische Initialtherapie anhand von frühzeitigen Zusatzinformationen zu adaptieren. Aus der Anwendung dieser Strategien können für den individuellen Patienten angepasste Therapien auf der Basis von hinterlegten, strukturierten Pfaden abgeleitet werden. Hieraus wird deutlich, dass pfadbasierte Algorithmen einen signifikanten Spielraum für Therapieadaptationen beinhalten können. Es ist zu erwarten, dass die zunehmende Digitalisierung und Vernetzung weitere Optionen bietet, um solche individualisierten Therapiealgorithmen verstärkt zu hinterlegen. Gleichzeitig ist eine weitere Validierung notwendig, um die langfristigen Auswirkungen in der perioperativen Medizin abzubilden.

5. Literaturangaben

1. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten der Krankenhäuser (4-Steller) [Internet]. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2012. <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren.html>.
2. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten der Krankenhäuser (4-Steller) [Internet]. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2015. <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren.html>.
3. Dincklage Fv. Der nozizeptive Flexorenreflex als Parameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie 2012. http://www.diss.fuberlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000048884.
4. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372(9633):139-44.
5. International Surgical Outcomes Study g. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):601-9.
6. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012;380(9847):1059-65.
7. Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, et al. Is anesthesia dangerous? *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(27):469-74.
8. Haller G, Laroche T, Clergue F. Morbidity in anaesthesia: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(2):123-32.
9. de Jager E, McKenna C, Bartlett L, Gunnarsson R, Ho YH. Postoperative Adverse Events Inconsistently Improved by the World Health Organization Surgical Safety Checklist: A Systematic Literature Review of 25 Studies. *World J Surg*. 2016;40(8):1842-58.
10. Debarros M. Perioperative protocols in colorectal surgery. *Clin Colon Rect Surg*. 2013;26(3):139-45.
11. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(3):289-334.
12. Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7 Suppl 1:S7-11.
13. Danckers M, Grosu H, Jean R, Cruz RB, Fidellaga A, Han Q, et al. Nurse-driven, protocol-directed weaning from mechanical ventilation improves clinical outcomes and is well accepted by intensive care unit physicians. *J Crit Care*. 2013;28(4):433-41.
14. Luetz A, Goldmann A, Weber-Carstens S, Spies C. Weaning from mechanical ventilation and sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(2):164-9.
15. Hager DN, Dinglas VD, Subhas S, Rowden AM, Neufeld KJ, Bienvenu OJ, et al. Reducing deep sedation and delirium in acute lung injury patients: a quality improvement project. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1435-42.
16. Zomorodi M, Topley D, McAnaw M. Developing a mobility protocol for early mobilization of patients in a surgical/trauma ICU. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:964547.
17. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2725-32.
18. Spies C, Kopp I, Krämer M, Kastrup M, Braun J, Taeger K, et al. Leitlinien und deren Relevanz in klinischen Behandlungspfaden – Grundlagen und Stellenwert in der interdisziplinären Zusammenarbeit. *Anästh Intensivmed*. 2006;47:675-83.
19. Faria DA, da Silva EM, Atallah AN, Vital FM. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure following upper abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):CD009134.
20. Squadrone V, Cocha M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(5):589-95.

21. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
22. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Kourenti D, Manes R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1332-9.
23. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD003543.
24. 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.
25. Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, Rello J, et al. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130(1):93-100.
26. 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.
27. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist*. 2013;7:1-7.
28. AWMF. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. In: (DGI) DGflev, editor. 2013.
29. Canton R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 2: stewardship initiatives. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(12):1375-7.
30. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-77.
31. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
32. Maechler F, Schwab F, Geffers C, Meyer E, Leistner R, Gastmeier P. Antibiotic stewardship in Germany: a cross-sectional questionnaire survey of 355 intensive care units. *Infection*. 2014;42(1):119-25.
33. Verbraucherschutz BdJuf. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_23.html (abgerufen am 05.01.2017, 14.00 Uhr).
34. Bouaud J, Koutkias V. Computerized Clinical Decision Support: Contributions from 2014. *Yearb Med Inform*. 2015;10(1):119-24.
35. Nachtigall I, Deja M, Halle E, Kastrup M, Weber-Carstens S, Krieg H, et al. [Implementation of standard operating procedures for the initial empirical antimicrobial therapy for adults--a new computer program at the University Hospital Charite]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2006;41(10):626-35.
36. Tafelski S, Nachtigall I, Trefzer T, Halle E, Mende H, Briedigkeit L, et al. [Evidence-based anti-infective program "ABx" - Online-program for anti-infective therapy broadens functions for local adaptations]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2009;44(7-8):500-1.
37. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, et al. 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.
38. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.

39. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med.* 2014;40(11):1623-33.
40. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299(19):2294-303.
41. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
42. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
43. Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3114-9.
44. Holcomb BW, Wheeler AP, Ely EW. New ways to reduce unnecessary variation and improve outcomes in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7(4):304-11.
45. Kern H, Kox WJ. Impact of standard procedures and clinical standards on cost-effectiveness and intensive care unit performance in adult patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 1999;25(12):1367-73.
46. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1025-32.
47. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):498-505.
48. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):881-94.
49. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, Gastmeier P, et al. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37(1):159-66.
50. Brito V, Niederman MS. Standardized care for nosocomial pneumonia is a valuable tool to improve patient outcomes: how do we get intensivists to listen? *Crit Care Med.* 2009;37(1):350-2.
51. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Jr., et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med.* 1998;338(4):232-8.
52. Holstiege J, Mathes T, Pieper D. Effects of computer-aided clinical decision support systems in improving antibiotic prescribing by primary care providers: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22(1):236-42.
53. Safdar N, Musuuza JS, Xie A, Hundt AS, Hall M, Wood K, et al. Management of ventilator-associated pneumonia in intensive care units: a mixed methods study assessing barriers and facilitators to guideline adherence. *BMC Infect Dis.* 2016;16:349.
54. Chatfield A, Caglia JM, Dhillon S, Hirst J, Cheikh Ismail L, Abawi K, et al. Translating research into practice: the introduction of the INTERGROWTH-21st package of clinical standards, tools and guidelines into policies, programmes and services. *BJOG.* 2013;120 Suppl 2:139-42, v.
55. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess.* 2004;8(6):iii-iv, 1-72.
56. Lindamer LA, Lebowitz B, Hough RL, Garcia P, Aguirre A, Halpain MC, et al. Establishing an implementation network: lessons learned from community-based participatory research. *Implement Sci.* 2009;4:17.
57. Nachtigall I. Auswirkung einer Implementierungsstrategie zur evidenzbasierten Antibiotikatherapie bei chirurgischen Intensiv-Patienten zur Überwindung von Barrieren [Habilitation]: Charité Universität Berlin; 2015.
http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_00000099458/

58. Irlbeck T, Zwissler B, Bauer A. [ASA classification : Transition in the course of time and depiction in the literature]. *Anaesthesist*. 2017;66(1):5-10.
59. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA*. 1961;178:261-6.
60. Ewig S, Hoffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie*. 2016;70(3):151-200.
61. DSG. Geschichte der Sepsis [web Ressource der Deutschen Sepsis Gesellschaft e.V., 17.05.2017, 17:00 Uhr]. <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Geschichte+der+Sepsis?sid=0V0N79xK3cJTSEWt6lJuzM&iid=2>
62. Bingold K., Chagas C., Doerr R., Elias H., Glanzmann E., C Hegler FC., et al. *Handbuch der Inneren Medizin. Infektionskrankheiten: Zweiter Teil*: Springer Verlag München Berlin Heidelberg; 1925.
63. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
64. Beesley SJ, Lanspa MJ. Why we need a new definition of sepsis. *Ann Transl Med*. 2015;3(19):296.
65. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-38.
66. Lai PS, Thompson BT. Why activated protein C was not successful in severe sepsis and septic shock: are we still tilting at windmills? *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(5):407-12.
67. Annane D. Improving clinical trials in the critically ill: unique challenge--sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(1 Suppl):S117-28.
68. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
69. Marshall JC. The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: toward a staging system for acute illness. *Virulence*. 2014;5(1):27-35.
70. Desbiens NA. Unraveling the effect of age on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(3):912-3.
71. Soares M, Carvalho MS, Salluh JI, Ferreira CG, Luiz RR, Rocco JR, et al. Effect of age on survival of critically ill patients with cancer. *Crit Care Med*. 2006;34(3):715-21.
72. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53-72.
73. Rhodes KH, Henry NK. Antibiotic therapy for severe infections in infants and children. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(1):59-68.
74. Arrieta A. Use of meropenem in the treatment of serious infections in children: review of the current literature. *Clin Infect Dis*. 1997;24 Suppl 2:S207-12.
75. Cella M, Knibbe C, Danhof M, Della Pasqua O. What is the right dose for children? *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(4):597-603.
76. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg*. 1999;134(12):1342-7.
77. Muenchhoff M, Goulder PJ. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis*. 2014;209 Suppl 3:S120-6.
78. 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.
79. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):167-72.
80. Seymour CW, Iwashyna TJ, Cooke CR, Hough CL, Martin GS. Marital status and the epidemiology and outcomes of sepsis. *Chest*. 2010;137(6):1289-96.
81. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.

82. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
83. David VL, Ercisli MF, Rogobete AF, Boia ES, Horhat R, Nitu R, et al. Early Prediction of Sepsis Incidence in Critically Ill Patients Using Specific Genetic Polymorphisms. *Biochem Genet*. 2016.
84. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Weimann A, Rothbart A, Heim S, et al. Polymorphisms of the toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *J Int Med Res*. 2014;42(1):93-110.
85. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, Joannes-Boyau O, et al. Biomarkers in critical illness: have we made progress? *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:253-6.
86. Long B, Koyfman A. Ready for Prime Time? Biomarkers in Sepsis. *Emerg Med North Am*. 2017;35(1):109-22.
87. Weimann K, Zimmermann M, Spies CD, Wernecke KD, Vicherek O, Nachtigall I, et al. Intensive Care Infection Score--A new approach to distinguish between infectious and noninfectious processes in intensive care and medicosurgical patients. *J Int Med Res*. 2015;43(3):435-51.
88. O'Dwyer MJ, Starczewska MH, Schrenzel J, Zacharowski K, Ecker DJ, Sampath R, et al. The detection of microbial DNA but not cultured bacteria is associated with increased mortality in patients with suspected sepsis-a prospective multi-centre European observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2016.
89. Reers Y, Idelevich EA, Patkau H, Sauerland MC, Tafelski S, Nachtigall I, et al. Multiplex PCR assay underreports true bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci in hematological patients with febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(4):413-5.
90. Tafelski S, Nachtigall I, Adam T, Bereswill S, Faust J, Tamarkin A, et al. Randomized controlled clinical trial evaluating multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and therapy adaptation in critical care patients with pulmonary or abdominal sepsis. *J Int Med Res*. 2015;43(3):364-77.
91. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci*. 2010;8:Doc14.
92. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care*. 2011;15(2):R100.
93. Laupland KB, Zygun DA, Doig CJ, Bagshaw SM, Svenson LW, Fick GH. One-year mortality of bloodstream infection-associated sepsis and septic shock among patients presenting to a regional critical care system. *Intensive Care Med*. 2005;31(2):213-9.
94. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273(2):117-23.
95. Kothari A, Morgan M, Haake DA. Emerging technologies for rapid identification of bloodstream pathogens. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):272-8.
96. Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, Haberhausen G, Wissing H, Hoeft A, et al. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197(3):313-24.
97. Fernandez-Cruz A, Marin M, Kestler M, Alcalá L, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. The value of combining blood culture and SeptiFast data for predicting complicated bloodstream infections caused by Gram-positive bacteria or *Candida* species. *J Clin Microbiol*. 2013;51(4):1130-6.
98. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):788-802.
99. Vincent JL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contrib Nephrol*. 2007;156:64-74.
100. Zhao H, Heard SO, Mullen MT, Crawford S, Goldberg RJ, Frenzl G, et al. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care

- Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1700-6.
101. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1560-7.
 102. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ, et al. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care.* 2003;7(3):248-51.
 103. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoeftl A, Bauer P, Metnitz PG, et al. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):496-504.
 104. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1329-35.
 105. Howell MD, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones AE, Shapiro NI. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med.* 2011;39(2):322-7.
 106. Goldberg RJ, O'Donnell C, Yarzebski J, Bigelow C, Savageau J, Gore JM. Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Am Heart J.* 1998;136(2):189-95.
 107. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med.* 2005;353(7):671-82.
 108. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg.* 1999;134(9):935-8; discussion 8-40.
 109. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Nieszkowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2506-11.
 110. Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, et al. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29(3):557-61.
 111. Napolitano LM, Greco ME, Rodriguez A, Kufera JA, West RS, Scalea TM. Gender differences in adverse outcomes after blunt trauma. *J Trauma.* 2001;50(2):274-80.
 112. Stanford JB. The biology of human sex differences. *N Engl J Med.* 2006;355(1):98; author reply
 113. Valentin A, Jordan B, Lang T, Hiesmayr M, Metnitz PG. Gender-related differences in intensive care: a multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1901-7.
 114. Frat JP, Gissot V, Ragot S, Desachy A, Runge I, Lebert C, et al. Impact of obesity in mechanically ventilated patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2008;34(11):1991-8.
 115. Soler Morejon Cde D, Tamargo Barbeito TO. Effect of mechanical ventilation on intra-abdominal pressure in critically ill patients without other risk factors for abdominal hypertension: an observational multicenter epidemiological study. *Ann Intensive Care.* 2012;2 Suppl 1:S22.
 116. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12(8):653-9.
 117. El-Solh A, Sikka P, Bozkanat E, Jaafar W, Davies J. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest.* 2001;120(6):1989-97.
 118. Byrnes MC, McDaniel MD, Moore MB, Helmer SD, Smith RS. The effect of obesity on outcomes among injured patients. *J Trauma.* 2005;58(2):232-7.
 119. Hutagalung R, Marques J, Kobylka K, Zeidan M, Kabisch B, Brunkhorst F, et al. The obesity paradox in surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(11):1793-9.
 120. Ferrada P, Anand RJ, Malhotra A, Aboutanos M. Obesity does not increase mortality after emergency surgery. *J Obes.* 2014;2014:492127.
 121. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Lefor AT, Horiguchi H, Fushimi K, et al. The Dose-Response Relationship Between Body Mass Index and Mortality in Subjects Admitted to the ICU With and

- Without Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2015;60(7):983-91.
122. Hanrahan TP, Lipman J, Roberts JA. Antibiotic dosing in obesity: a BIG challenge. *Crit Care*. 2016;20(1):240.
 123. Tucker CE, Lockwood AM, Nguyen NH. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies. *Clin Obes*. 2014;4(6):287-95.
 124. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V., editor. *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* Thieme Verlag Deutschland; 2009.
 125. Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroent*. 2012;36(3):278-83.
 126. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):722-9.
 127. Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, Lisboa T, Diaz E, Dewaele J, et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *J Trauma*. 2010;69(4):849-54.
 128. Meyer E, Schroder C, Gastmeier P, Geffers C. The reduction of nosocomial MRSA infection in Germany: an analysis of data from the Hospital Infection Surveillance System (KISS) between 2007 and 2012. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(19):331-6.
 129. Weist K, Hogberg LD. ECDC publishes 2015 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe. *Euro Surveill*. 2016;21(46).
 130. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Ohl CA, Karchmer TB, Bowton DL. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130(3):787-93.
 131. Goff DA, Jankowski C, Tenover FC. Using rapid diagnostic tests to optimize antimicrobial selection in antimicrobial stewardship programs. *Pharmacotherapy*. 2012;32(8):677-87.
 132. Burdino E, Ruggiero T, Allice T, Milia MG, Gregori G, Milano R, et al. Combination of conventional blood cultures and the SeptiFast molecular test in patients with suspected sepsis for the identification of bloodstream pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(3):287-92.
 133. Scheithauer S, Artelt T, Bauer M, Waeschle RM. [Prevention of postoperative surgical site infections : Between tradition and evidence]. *Anaesthesist*. 2016;65(5):328-36.
 134. von Dossow V, Rotard K, Redlich U, Hein OV, Spies CD. Circulating immune parameters predicting the progression from hospital-acquired pneumonia to septic shock in surgical patients. *Crit Care*. 2005;9(6):R662-9.
 135. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*. 2001;16(5):353-60.
 136. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3-11.
 137. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1523-8.
 138. Deja M, Nachtigall I, Halle E, Kastrup M, Guill MM, Spies CD. [Strategies in the treatment of infections with antibiotics in intensive care medicine]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2007;42(2):108-15.
 139. Sintchenko V, Iredell JR, Gilbert GL, Coiera E. Handheld computer-based decision support reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care. *J Am Med Inform Assoc*. 2005;12(4):398-402.
 140. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709.
 141. Nguyen HB, Van Ginkel C, Batech M, Banta J, Corbett SW. Comparison of Predisposition, Insult/Infection, Response, and Organ dysfunction, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, and Mortality in Emergency Department Sepsis in patients meeting criteria for early

- goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *J Crit Care*. 2012;27(4):362-9.
142. Sprung CL, Schein RM, Balk RA. The new sepsis consensus definitions: the good, the bad and the ugly. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):2024-6.
 143. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(2):104-9.
 144. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300.
 145. Zhang Z, Smischney NJ, Zhang H, Van Poucke S, Tsigotis P, Rello J, et al. AME evidence series 001- The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for diagnosis and early identification of sepsis in the hospital. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):2654-65.
 146. Mercado-Martinez J, Rivera-Fernandez R, Aguilar-Alonso E, Garcia-Alcantara A, Estivill-Torrull A, Aranda-Leon A, et al. APACHE-II score and Killip class for patients with acute myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1579-86.
 147. Adrie C, Azoulay E, Francois A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C, et al. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest*. 2007;132(6):1786-93.
 148. Reade MC, Yende S, Angus DC. Revisiting Mars and Venus: understanding gender differences in critical illness. *Crit Care*. 2011;15(4):180.
 149. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
 150. Rusch D, Eberhart LH, Wallenborn J, Kranke P. Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(42):733-41.
 151. Lu JC, Grayson AD, Jha P, Srinivasan AK, Fabri BM. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(6):943-9.
 152. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(6):634-49.
 153. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, Paiva JA. The Use of Procalcitonin (PCT) for Diagnosis of Sepsis in Burn Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168475.
 154. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(6):R291.
 155. Faust DmJ. Nutzen des LightCycler®SeptiFast Tests zur Erregerdetektion bei postoperativ septischen Patienten im Vergleich zur Standarddiagnostik mit Blutkulturen [Disseration]: Charité Berlin; 2014.
 156. Issadore D, Chung HJ, Chung J, Budin G, Weissleder R, Lee H. muHall chip for sensitive detection of bacteria. *Adv Healthc Mater*. 2013;2(9):1224-8.
 157. Kitsios GD, Morowitz MJ, Dickson RP, Huffnagle GB, McVerry BJ, Morris A. Dysbiosis in the intensive care unit: Microbiome science coming to the bedside. *J Crit Care*. 2017;38:84-91.

Danksagung

An erster Stelle sei hiermit Frau Univ.- Prof. Dr. med. Claudia Spies zu danken. Ihre Visionen haben so viele Projekte angestoßen und weiterentwickelt, ihre schier unerschöpfliche Motivationskraft war der Motor für das Team von Doktoranden, Kollegen und insbesondere auch für mich – immer wieder und das seit mehr als 10 Jahren.

Prof. Dr. med. Michael Schäfer möchte ich danken für den Einblick in seine wunderbare Arbeitsgruppe und seine Unterstützung auf dem beschrittenen Weg in der Schmerztherapie, welche mich seit jeher neugierig machte und mir unser Fach Anästhesiologie eröffnete.

Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke und seinem Team möchte ich danken für die Geduld und die Ausbildung in der medizinischen Biometrie, die er mir durch Diskussionen und Erläuterungen ermöglichte. Es war faszinierend und inspirierend aus einer Fülle von Daten gesuchte Antworten zu finden und zusammen mit Dr. Alexander Krannich neue Methoden anzuwenden.

Das ABx-Projekt ist in den Jahren durch viele Schultern getragen worden. Ohne die Mitarbeit von Dr. med. Andrey Tamarkin, Dr. med. Tanja Trefzer, Dr. med. Andreas Rothbart, Dr. med. Robert Powollik und Dr. med. Stefan Angermair wäre es nicht so, wie es heute ist. Frau Prof. Dr. Maria Deja, Frau PD Dr. Elke Halle und Herrn PD Dr. Adam möchte ich für ihren Diskurs herzlich danken. Schließlich sei den Doktoranden im Team für ihr Engagement gedankt, mit deren Ideen und Fleiß manche Frage gelöst werden konnte und sich neue Fragen auftaten - und hier besonders Dr. med. Jana Faust, die mit ihrem Rat auch bei dieser Schrift zur Seite stand. Nicht vergessen möchte ich die vielen Kolleginnen und Kollegen, die mich in der klinischen Ausbildung unterstützten. Und natürlich ist da Frau PD Dr. med. Irit Nachtigall. Ihr Engagement für ABx, für meine Dissertation, für die Teamarbeit und für die langjährige gemeinsame Forschung war ausschlaggebend für den Punkt, den wir erreicht haben. Als Mentorin in der Klinik habe ich von ihr außerordentlich viel gelernt, wir haben diskutiert und uns gegenseitig motiviert. Gesucht haben wir Antworten in der gemeinsamen Forschung, gefunden haben wir auch eine Freundschaft.

Aber ohne die stete Unterstützung meiner Familie hätte ich nicht die Möglichkeit gehabt, diese Arbeit einzureichen. Meiner Familie, meinen Eltern und besonders meinen Kindern möchte ich danken, denn sie haben mir so viel auf dem Weg mitgegeben. Und dann ist da Maxie. Die Worte, die meinen Dank an meine Frau ausdrücken könnten, sind ganz einfach noch nicht erfunden.

Erklärung zur Habilitationsordnung der Charité

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 25.08.2017