

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

DISSERTATION

Langzeiteffekte nach Implementierung computerassistierter
Algorithmen auf die Therapie des septischen Schocks bei
intensivstationären Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nadine Lojewski

aus Hagenow

Datum der Promotion: 10. März 2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	ii
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Abstrakt.....	1
2 Einleitung.....	4
2.1 Die intensivmedizinische Bedeutung des septischen Schocks	4
2.2 Definitionen und Zielsetzungen der internationalen Sepsisforschung.....	4
2.3 Herausforderungen bei der Therapie septischer Komplikationen	7
2.4 Standardisierte Verfahrensanweisungen und computerassistierte Therapieentscheidung	7
2.5 Das webbasierte Programm „ABx“	8
2.6 Ziele der Studie.....	9
3 Patienten und Methoden.....	10
3.1 Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum	10
3.2 Ethikvotum und Datenschutzvotum.....	10
3.3 Studienlokalisierung.....	10
3.4 Interventionsmaßnahmen zwischen den Beobachtungszeiträumen	11
3.5 Ein- und Ausschlusskriterien.....	11
3.6 Datenerfassung.....	12
3.7 Studiendatenbank und infektiologische Bewertung	14
3.7.1 Studiendatenbank.....	14
3.7.2 Infektiologische Bewertung.....	14
3.7.2.1 Expertenaudit	14
3.7.2.2 Sepsis Bundles.....	14
3.8 Endpunkte der Studie	16
3.9 Statistische Auswertung.....	17
4 Ergebnisse.....	19
4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation.....	19
4.2 Verteilung von Infektionen und Erregeranalyse	21
4.3 Primärer Endpunkt der Studie und Behandlungsergebnis	23
4.3.1 SOP-Adhärenz	23
4.3.2 Intensivstationäre Sterblichkeit.....	25

4.3.3	Dauer der intensivstationären Behandlung und der maschinellen Beatmung	26
4.4	Diagnostik- und Therapiebeschreibung	27
4.4.1	Mikrobiologische und radiologische Diagnostik	27
4.4.2	Antibiotische Therapie und Behandlungskosten	27
4.5	Sepsis Bundles und Zeit bis zur Applikation von Antibiotika	29
4.6	Logistische Regression	31
5	Diskussion	32
5.1	Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulationen.....	32
5.2	SOP-Adhärenz und Behandlungsergebnis	33
5.3	Verteilung von Infektionen, Erregeranalyse und Diagnostik.....	34
5.4	Antiinfektive Therapie	35
5.5	Sepsis Bundles und Zeit bis zur Applikation von Antibiotika	37
5.6	Methodenkritik.....	39
5.7	Limitationen	40
5.8	Ausblick	42
6	Literaturverzeichnis.....	43
7	Eidesstattliche Erklärung	49
8	Lebenslauf	51
9	Publikationsliste	52

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
ARDS	Adultes Atemnotsyndrom (engl. adult respiratory distress syndrome)
BSI	Bakteriämie (engl. blood stream infection)
CDSS	Computerassistierte Therapieentscheidungshilfe (engl. computer-assisted decision support system)
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistent
DAU	Täglicher Antibiotikagebrauch (engl. daily antibiotic usage)
EASO	Europäische Adipositas Gesellschaft (engl. European Association for the Study of Obesity)
EGDT	engl. early goal-directed therapy
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase-bildende Bakterien
ESICM	Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (engl. European Association for Intensive Care Medicine)
HAES	Hydroxyethylstärke
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
IHI	Institute of Health Care Improvement
ITS	Intensivstation
KAI	Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
LOS	Liegedauer (engl. length of stay)
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MW	Mittelwert
SAPS II	Sequential Acute Physiology Score II
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemische inflammatorische Wirtsreaktion (engl. systemic inflammatory response syndrome)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (Score)
SOP	Standardisierte Verfahrensanweisung (engl. Standard Operating Procedure)

SSC	Surviving Sepsis Campaign
STD	Standardabweichung
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System 28
Tsd.	Tausend
URM	Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals
VRSA	Vancomycin-resistenter Staphylokokkus aureus
ZR	Zeitraum, Beobachtungszeitraum

1 Abstrakt

Einleitung: Um standardisierte Verfahrensanweisungen (engl. Standard Operating Procedures, SOP) in die Praxis zu überführen, werden unter anderem computerassistierte Algorithmen wie das webbasierte Programm „ABx“ seit 2007 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin eingesetzt. Bereits nach Einführung des Programms konnte eine signifikante Zunahme der SOP-Adhärenz sowie ein verbessertes Outcome festgestellt werden¹. Ob sich dieser Effekt bei Intensivpatienten mit septischem Schock auch langfristig darstellen lässt, ist Gegenstand dieser Untersuchung.

Methodik: Die Datenerhebung erfolgte prospektiv innerhalb zweier definierter Beobachungszeiträume (ZR) von jeweils 90 Tagen Dauer von Februar bis Mai 2007 (ZR 1) und von Juli bis Oktober 2007 (ZR 2) auf 3 anästhesiologisch geführten Intensivstationen der Charité - Universitätsmedizin Berlin, auf denen das Programm zuvor implementiert wurde. Anschließend wurden beide ZR im Rahmen eines Expertenaudits hinsichtlich SOP-Adhärenz (primärer Endpunkt) sowie weiterer infektiologisch und intensivmedizinisch relevanter Parameter miteinander verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt konnten dabei 48 (ZR 1) und 57 (ZR 2) Patienten im septischem Schock in die Studie eingeschlossen werden. Dabei ließ sich eine gleichwertige SOP-Adhärenz ($0,85 \pm 0,25$ in ZR 1, $0,84 \pm 0,17$ in ZR 2, $p=0,137$) darstellen. Bei ansonsten vergleichbaren klinischen und demographischen Parametern beider Gruppen (Alter, Komorbiditäten, Aufnahmediagnose, Krankheitsschwere) fanden sich in ZR 1 signifikant mehr männliche Patienten (60,4% vs. 38,6%, $p = 0,03$). Outcome und Mortalität zeigten keine signifikanten Veränderungen zum ZR 1. Die Inzidenz von Bakteriämien (16% vs. 3%, $p = 0,03$) und multiresistenten Erregern (26% vs. 20%, $p = 0,05$) jedoch zeigte sich bei einer Abnahme des Anteils gezielter Therapie (31% der Liegedauer [LOS] vs. 18,3% von LOS, $p < 0,001$) signifikant rückläufig. Weiterhin konnten signifikante Veränderungen bei der Einhaltung der Sepsis Bundles festgestellt werden (adäquater Einsatz von Volumenersatzmitteln ZR 1 > ZR 2, Kontrolle der Tidalvolumina hingegen ZR 2 > ZR 1).

Schlussfolgerung: Auch mehrere Monate nach Implementierung der webbasierten Therapieentscheidungshilfe blieb die SOP-Adhärenz stabil. Kontinuierliche Schulungen und eine weitere Verbesserung der Zugänglichkeit des Programms im klinischen Alltag sicherten eine konstante Behandlungsqualität der Intensivpatienten im septischen

Schock. Es ließen sich zudem ein Rückgang der Inzidenz von Bakteriämien und von Problemerregern sowie eine zunehmende Adäquatheit der initialen antibiotischen Therapie feststellen.

Abstract

Introduction: Computer-assisted algorithms such as the web-based clinical decision support system (CDSS) “ABx” of the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany, can help to transfer standard operating procedures (SOP) into clinical practice. After its first clinical use in 2007 significant improvements of SOP-adherence rates and patient outcomes could be found¹. This present study focuses on the program’s long-term effects in septic shock patients.

Methods: This prospective, observational study with a retrospective expert team control included septic shock patients admitted consecutively to one of three intensive care units of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany, during two defined time periods (ZR) lasting ninety days each (ZR 1 from February to April 2007, ZR 2 from July to October 2007). Afterwards, the two periods were compared in terms of SOP-adherence rates (primary study goal), outcome measures and other relevant parameters pertaining to infectious diseases in the intensive care setting.

Results: 48 (ZR 1) and 57 (ZR 2) patients could be included in the study. SOP-adherence rates proved to be equal between the two groups (0.85 ± 0.25 in ZR 1, 0.84 ± 0.17 in ZR 2, $p=0.137$). Except for male gender (60.4% in ZR 1 vs. 38.6% in ZR 2, $p = 0.03$) basic clinical characteristics (age, comorbidities, admission diagnosis, outcome prediction scoring systems) were evenly distributed between the groups. Outcome and mortality also did not show any significant differences. The incidence of blood stream infections (16% vs. 3%, $p = 0.03$) and multi-drug-resistant bacteria (26% vs. 20%, $p = 0.05$) as well as the proportion of specific antibiotic regimens (31% of LOS vs. 18.3% of LOS, $p < 0.001$), declined significantly in ZR 2. Sepsis Bundle adherence also showed differences between the groups (adequate fluid therapy ZR 1 > ZR 2, low tidal volumes in case of invasive ventilation ZR 1 < ZR 2).

Conclusions: Several months after the implementation of the “ABx” program SOP-adherence rates proved to be stable. Continuous training efforts and further improvement of clinical accessibility of the program ensured a consistent quality of care for septic shock patients. The study also revealed a decrease in the incidence of BSI and difficult-to-treat bacteria as well as an increasing adequateness of initial antibiotic therapy over time.

2 Einleitung

2.1 Die intensivmedizinische Bedeutung des septischen Schocks

Septische Komplikationen wie die schwere Sepsis und der septische Schock gehören zu den wesentlichen Ursachen für die intensivstationäre Behandlung und Mortalität kritisch Kranker^{2, 3}. So berichten Quenot et al. in einer kürzlich veröffentlichten französischen Multicenter-Studie eine Inzidenz des septischen Schocks von 13,7% bei gemischten intensivstationären Patientenpopulationen und eine entsprechende 28-Tage-Mortalität von 42%⁴. In einem 2012 erschienenen Review betont Martin, dass die Sepsis auf dem zehnten Platz der Todesursachenstatistik der USA steht und die zweithäufigste Todesursache auf nichtkardialen Intensivstationen darstellt^{2, 3, 5, 6}.

Auch Vincent et al. fanden 2006 in einer europäischen multizentrischen Observationsstudie eine klare Korrelation zwischen der Häufigkeit von Sepsis und der beobachteten Mortalität auf den eingeschlossenen Intensivstationen⁷.

Martin et al. konnten darüber hinaus im Rahmen einer epidemiologischen Analyse der Jahre 1979 bis 2000 eine Zunahme der Sepsisinzidenz in den USA um 8,7% jährlich ausmachen, so dass trotz erheblicher kontinuierlicher Verbesserungen hinsichtlich frühzeitiger Diagnostik und Therapie septischer Komplikationen mit subsequenter Senkung der Mortalität die absolute Zahl der Todesfälle weiterhin ansteigt².

Und schließlich ist auch der mit der Behandlung von septischen Komplikationen verbundene Verbrauch an Ressourcen eine große Herausforderung für die Intensivmedizin. So identifizierte eine deutsche Multicenter-Studie aus dem Jahr 2007 septische Patientinnen und Patienten mit durchschnittlichen täglichen Kosten von 1090 Euro als die kostenintensivsten Kranken auf Intensivstationen⁸.

Diese Daten veranschaulichen sehr deutlich die Notwendigkeit einer Verbesserung beim Erkennen und Behandeln septischer Komplikationen.

Im Folgenden sind mit Patienten im Sinne des Leseflusses stets beide Geschlechter gemeint.

2.2 Definitionen und Zielsetzungen der internationalen Sepsisforschung

Obwohl die Sepsis seit jeher ein wesentliches Problem im Bereich der Medizin darstellt, gibt es erst seit relativ kurzer Zeit eine international anerkannte Definition des Begriffs³. Mitglieder des American College of Chest Physicians (ACCP) und die Society of Critical Care Medicine (SCCM) einigten sich erstmals 1992 im Rahmen einer

Konsensuskonferenz auf die heute gültige Form⁹, deren deutsche Version, von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin herausgegeben¹⁰, Abbildung 1 zu entnehmen ist. Sie berücksichtigt die systemische inflammatorische Wirtsreaktion (SIRS) als einen entscheidenden Teil der Pathogenese der Sepsis.

I. Nachweis der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. Severe Inflammatory Host Response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder vesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min
- Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild

III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa} (\leq 75 \text{ mmHg})$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa} (\leq 250 \text{ mmHg})$ unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0.5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

Sepsis: Kriterien I und II

Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III

Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck = 65mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Abb.1: Diagnosekriterien für SIRS und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM-Konsensus-Kriterien (modifiziert nach den S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin vom 01.02.2010)¹⁰.

Die 2002 gegründete Surviving Sepsis Campaign (SSC) identifizierte als Ursachen für die vielen durch septische Komplikationen bedingten Sterbefälle neben einer Zunahme risikoreicher Eingriffe bei älteren, multimorbiden Patienten die Ausbreitung multiresistenter Erreger sowie Ausbildungsmängel zuständigen Personals im Zusammenhang mit uneinheitlicher klinischer Anwendung des Sepsisbegriffes¹¹. Ihr zentrales Anliegen besteht daher in der Formulierung und Implementierung evidenzbasierter Empfehlungen für die Behandlung der Sepsis zur weltweiten Verbesserung des Therapiestandards, der Förderung der Sepsisforschung sowie schließlich in der Senkung der Sepsis-bedingten Mortalität. So formulierte sie basierend auf der Idee der "Mailand Deklaration" der Europäischen Adipositas Gesellschaft (EASO) 2002 die so genannte „Barcelona Deklaration“¹¹, die als Ziel der Bemühungen der SSC eine Senkung der Mortalität durch Sepsis um 25 % in fünf Jahren festlegte. Korrelate dieser Bemühungen sind die 2004 erstmals veröffentlichten und seither regelmäßig überarbeiteten SSC-Leitlinien¹². In Zusammenarbeit mit dem amerikanischen Institute of Health Care Improvement (IHI, Cambridge, Massachusetts, USA) erfolgte eine gezielte Datenreduktion durch Zusammenfassung zu ergreifender Maßnahmen zu so genannten Bundles, um die Überführung der wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der Sepsisforschung in den klinischen Alltag maßgeblich zu erleichtern^{13, 14}. Dabei definieren die Bundles den angestrebten Standard, jedes Krankenhaus jedoch ist angehalten, einen an die lokalen Bedürfnisse angepassten Weg der Implementierung zu finden. Wenngleich die angestrebte Reduktion der Mortalität noch nicht in vollem Ausmaß erreicht werden konnte und auch ein reger Disput um Evidenz und Inhalte der Leitlinien herrscht, so verzeichnen doch diverse Studien einen deutlichen Rückgang der Sepsis-bedingten Mortalität nach entsprechender Implementierung^{15, 16, 17}. Castellonas-Ortega et al. berichteten einen Rückgang der Krankenhausmortalität von 57,3% auf 37,5%, wobei ein Zusammenhang zwischen der Anzahl ausgeführter Bundle-Maßnahmen und dem Überleben hergestellt werden konnte¹⁸. Aufbauend auf diesen bereits zu verzeichnenden Fortschritt formulierte die World Sepsis Alliance zuletzt die World Sepsis Deklaration 2013, die neben wesentlichen Anliegen im Bereich der Prävention, des Auf- und Ausbaus nationaler wie internationaler Sepsisregister, der Nachsorge und der Schärfung des Bewusstseins für die Bedeutung der Sepsis bei medizinischem Personal und in der Bevölkerung eine Verbesserung der Überlebensrate nach Sepsis um weitere 10% bis 2020 fordert (ausgehend von den Daten aus dem Jahr 2012)¹⁹.

2.3 Herausforderungen bei der Therapie septischer Komplikationen

Als wichtigste Intervention bei der Therapie der Sepsis und ihrer Komplikationen gilt neben der raschen Diagnosestellung die sofortige und adäquate Therapie im Sinne von Kreislaufstabilisierung, antiinfektiver Therapie und Kontrolle der Infektionsquelle^{14, 20}. Besonders für den wesentlichen Einfluss einer zeitnahen und adäquaten Antibiotikatherapie auf Mortalität und Morbidität liegen zahlreiche Studien vor^{21, 22, 23, 24}. So zeigten Kumar et al. in einer viel beachteten Studie, dass die Überlebenschance im Falle einer adäquaten antibiotischen Therapie innerhalb der ersten Stunde nach Beginn eines septischen Schocks bei 79,9% liegt, jede weitere Verzögerung jedoch eine stündliche Abnahme von 7,6% bedeutet²⁵. Die Auswahl eines wirksamen Antibiotikums gegen einen vermuteten (kalkulierte Therapie) oder bereits nachgewiesenen Erreger (gezielte Therapie) erfordert jedoch über ein Wissen um das entsprechende Pathogen und sein Sensitivitätsprofil hinaus die Berücksichtigung des vermuteten Fokus, lokaler Gegebenheiten (z.B. Resistenzstatistiken), der Pharmakokinetik und -dynamik sowie einer Vielzahl individueller Merkmale des zu behandelnden Patienten (z.B. Immunstatus, Komorbiditäten, antimikrobielle Vortherapie)²⁶. So ist es erklärlich, dass einer Cochrane Analyse aus dem Jahr 2005 folgend bis zu 50% der Antibiotikaverordnungen im Krankenhaus als inadäquat zu bewerten sind²⁷. Eine Studie von Kumar et al. aus dem Jahr 2009 zeigte einen Anteil inadäquater antimikrobieller Therapien bei nosokomialen septischen Schock von 28,4%, verbunden mit einer fünffach reduzierten Überlebenschance²⁸.

Dies ist abgesehen von der Wichtigkeit im Rahmen der Sepsistherapie und der finanziellen Belastung²⁹ hinsichtlich der weltweiten Zunahme mikrobieller Resistenzen gegenüber Antibiotika bedeutsam, als deren wesentliche Ursache der durch jedwede, auch inadäquate, antibiotische Therapie hervorgerufene Selektionsdruck gilt³⁰. Die World Alliance against Antibiotic Resistance charakterisiert Intensivstationen dabei aufgrund eines Anteils antibiotisch behandelter Patienten von 80% und einer hohen Transmissionsgefahr als Epizentren der Resistenzentwicklung der Welt³¹.

2.4 Standardisierte Verfahrensanweisungen und computerassistierte Therapieentscheidung

Die prozessorientierte Standardisierung der Sepsistherapie, wie Gerlach et al. sie fordern, ist besonders im intensivmedizinischen Umfeld bedeutsam, weil es hier

zusätzlich zu der oben aufgeführten Komplexität des Entscheidungsprozesses noch „viel zu viele chaotische Abläufe“ gibt, die ein Ausschöpfen der vorhandenen Mittel im Kampf gegen die Sepsis verhindern¹⁴.

Standardisierte Verfahrensanweisungen, kurz SOPs (engl. Standard Operating Procedures), stellen eine Anpassung evidenzbasierter Leitlinien an lokale Gegebenheiten eines Krankenhauses, wie z.B. Resistenzstatistiken, dar.

Eine Implementationsrate von mindestens 70% gilt dabei als Qualitätssicherungsziel und prognoserelevant³².

Wie bereits zuvor angedeutet, sind diese Algorithmen, wie etwa jene zur antiinfektiven Therapie im intensivstationären Setting, zum Teil sehr komplex. Die verantwortlichen Ärzte müssen häufig einen erheblichen Zeitaufwand für die Akquise und die Interpretation der entsprechenden Daten in Kauf nehmen, um eine adäquate Therapieentscheidung treffen zu können²⁹. Der kritischen „Time to Antibiotics“^{22, 25} bei septischen Komplikationen steht also die „Time to Decision“ gegenüber, die zu verkürzen am ehesten die computerassistierte Therapieentscheidungshilfe in Form so genannter Computer-assisted Decision Support Systems (CDSS) vermag. So konnten McKinley et al. für ein solches Computerprotokoll neben einer Senkung der Mortalität und einer Verbesserung der Compliance mit dem SSC-Resuscitation-Bundle eine signifikante Verkürzung der Zeit von der Diagnose einer septischen Komplikation bis zur Applikation einer adäquaten antimikrobiellen Therapie zeigen³³.

2.5 Das webbasierte Programm „ABx“

An der Charité - Universitätsmedizin Berlin werden die infektiologischen SOPs für die anästhesiologisch geführten Intensivstationen seit 2006 im Sinne der Anwenderfreundlichkeit in Form des webbasierten Computerprogrammes „ABx“ dem Nutzer zur Verfügung gestellt. Es soll die rasche, leitliniengerechte und damit adäquate Therapie von Infektionen auf Intensivstationen und somit die Umsetzung der komplexen SOPs mit Berücksichtigung lokaler Resistenzstatistiken in der Eile des klinischen Alltags erleichtern und beschleunigen. Entwickelt auf Grundlage zuvor interdisziplinär erarbeiteter Algorithmen, die bereits ausführlich von Nachtigall et al. publiziert und evaluiert wurden³⁴, führt das Programm den Arzt am Krankenbett ausgehend von klinischen Informationen über den entsprechenden Patienten in fünf Schritten zu einer evidenzbasierten Diagnostik- und Therapieempfehlung. Tafelski et al. konnten in einer prospektiven Prä-Post-Interventionsstudie nach Einführung der ersten

Programmversion von „ABx“ eine Steigerung der SOP-Konformität von 52% auf 87%, eine Verkürzung des Intervalls zwischen Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schockes und dem Beginn der antibiotischen Therapie sowie signifikante positive Auswirkungen auf das Outcome von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock aufzeigen¹.

2.6 Ziele der Studie

Die Langzeiteffekte nach Einführung eines infektiologischen CDSS auf Intensivstationen, speziell auf die Adäquatheit der antibiotischen Therapie bei septischem Schock und die Dauer bis zu ihrer Applikation, sind bisher kaum untersucht. Für eine rein edukative Intervention basierend auf den SSC-Leitlinien berichteten Ferrer et al. nach einer initialen Verbesserung der Compliance mit dem Resuscitation-Bundle eine Rückkehr zum Ausgangswert nach einem Jahr³⁵. Nachtigall et al. konnten in einer jüngst veröffentlichten Studie³⁶ eine Verbesserung der SOP-Adhärenz gegenüber dem Ausgangswert bei kritisch Kranken mithilfe von „ABx“ über einen Zeitraum von fünf Jahren nachweisen.

Ziel dieser Untersuchung ist es daher herauszufinden, ob sich der von Tafelski et al. beschriebene Effekt¹ auch im Langzeitverlauf darstellen lässt. Primärer Zielparameter ist daher die Konformität mit den SOPs zur Antibiotikatherapie bei Patienten im septischen Schock, sekundär werden aber auch die Mortalität und die Morbiditätsmarker sowie diagnostische Parameter und finanzielle Aspekte in den Fokus genommen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum

Diese Untersuchung lässt sich als prospektive kontrollierte klinische Beobachtungsstudie mit retrospektivem Expertenaudit charakterisieren. Die Datenerhebung wurde begleitend zum intensivstationären Verlauf eines jeden konsekutiv aufgenommenen Patienten innerhalb von insgesamt neun Monaten im Rahmen zweier definierter Beobachtungszeiträume (ZR) von jeweils 90 Tagen Dauer vom 12.2.2007 bis zum 13.5.2007 (ZR 1) und vom 30.7.2007 bis zum 27.10.2007 (ZR 2) auf den drei anästhesiologisch geleiteten Intensivstationen der Charité Campi Mitte und Virchow-Klinikum durchgeführt.

3.2 Ethikvotum und Datenschutzvotum

Die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin hat die für diese Arbeit durchgeführten Untersuchungen unter der Referenznummer EA1/127/07 genehmigt. Ein positives Datenschutzvotum wurde durch die Datenschutzbeauftragten der Charité – Universitätsmedizin Berlin erteilt.

Die Studie wurde im internationalen Studienregister ISRCTN unter der Nummer ISRCTN54598675 registriert.

3.3 Studienlokalisierung

Die Untersuchung wurde auf drei anästhesiologisch geleiteten Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin an den Campi Virchow-Klinikum und Mitte vorgenommen.

Die Charité ist ein Universitätsklinikum der Maximalversorgung in Berlin, Deutschland, mit über 3200 Betten. Insgesamt waren 61 Intensivbetten an der Studie beteiligt, wobei auf den Stationen 101i und 103i auf dem Campus Charité Mitte mit 22 Betten vor allem Patienten mit kardiochirurgischem und allgemein postoperativem Schwerpunkt behandelt wurden. Auf dem Campus Virchow-Klinikum wurden auf der Station 1i auf 15 Plätzen Patienten mit neurologischem und neurochirurgischem Schwerpunkt versorgt. Auf den Stationen 8i und 14i befanden sich insgesamt 24 Betten für Patienten mit allgemein- und unfallchirurgischen Erkrankungen einschließlich Polytrauma und Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen. Letztere Stationen stellten weiterhin ein überregionales Zentrum für das adulte Atemnotsyndrom (ARDS) dar.

3.4 Interventionsmaßnahmen zwischen den Beobachtungszeiträumen

Da das ABx-Programm im September 2006 erstmals vollständig in die klinische Versorgung auf den beteiligten Intensivstationen eingeführt wurde, bestand bereits bei Beginn des Beobachtungszeitraumes 1 im Februar 2007 eine regelmäßige Nutzung durch das entsprechende intensivmedizinische Ärzteteam. Die im Rahmen der Ersteinführung eingerichteten Kontaktdaten für weitere Informationen und Nachfragen wurden im weiteren Verlauf, d.h. bis einschließlich dem Ende des Beobachtungszeitraumes 2 und darüber hinaus, kontinuierlich fortgeführt und erweitert. So erfolgte neben einer Vereinfachung des Programmzugangs die Einrichtung sowohl von individuellen als auch von Stationszugängen zum Programm. Ferner wurden diverse Schulungen sowie Programmdemonstrationen durch die Mitglieder der ABx-Arbeitsgruppe vorgenommen.

3.5 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden primär alle Patienten, die während der Datenerhebungsperioden konsekutiv auf eine der genannten Intensivstationen aufgenommen wurden. Primär ausgeschlossen waren dabei Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten sowie Patienten mit einer intensivstationären Verweildauer unter 36 Stunden. Von den primär eingeschlossenen Patienten wurden anschließend jene in die Studie aufgenommen, die im Verlauf ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation einen septischen Schock entwickelten.

Gemäß den oben genannten ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien⁹ musste für das Einschlusskriterium ‚septischer Schock‘ zusätzlich zum Nachweis einer Infektion nach den Kriterien des US Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA)³⁷ als ursächlicher Komponente des Schocks sowie eines Severe Inflammatory Response Syndromes die Gabe von Katecholaminen (Norepinephrin, Dobutamin, Epinephrin) zur Therapie einer nachweislichen arteriellen Hypotension (ein systolischer Blutdruck \leq 90 mm Hg bzw. ein mittlerer arterieller Druck \leq 65 mm Hg) bei adäquater Volumentherapie (min. 500-1000 ml Kristalloide oder 300-500 ml Kolloide über 30 Minuten) aus den medizinischen Daten hervorgehen, wenn nicht von ärztlicher Seite die Diagnose ‚septischer Schock‘ schon anderweitig gestellt worden war.

Das Flussdiagramm für die Studienpopulation befindet sich in **Abbildung 2**.

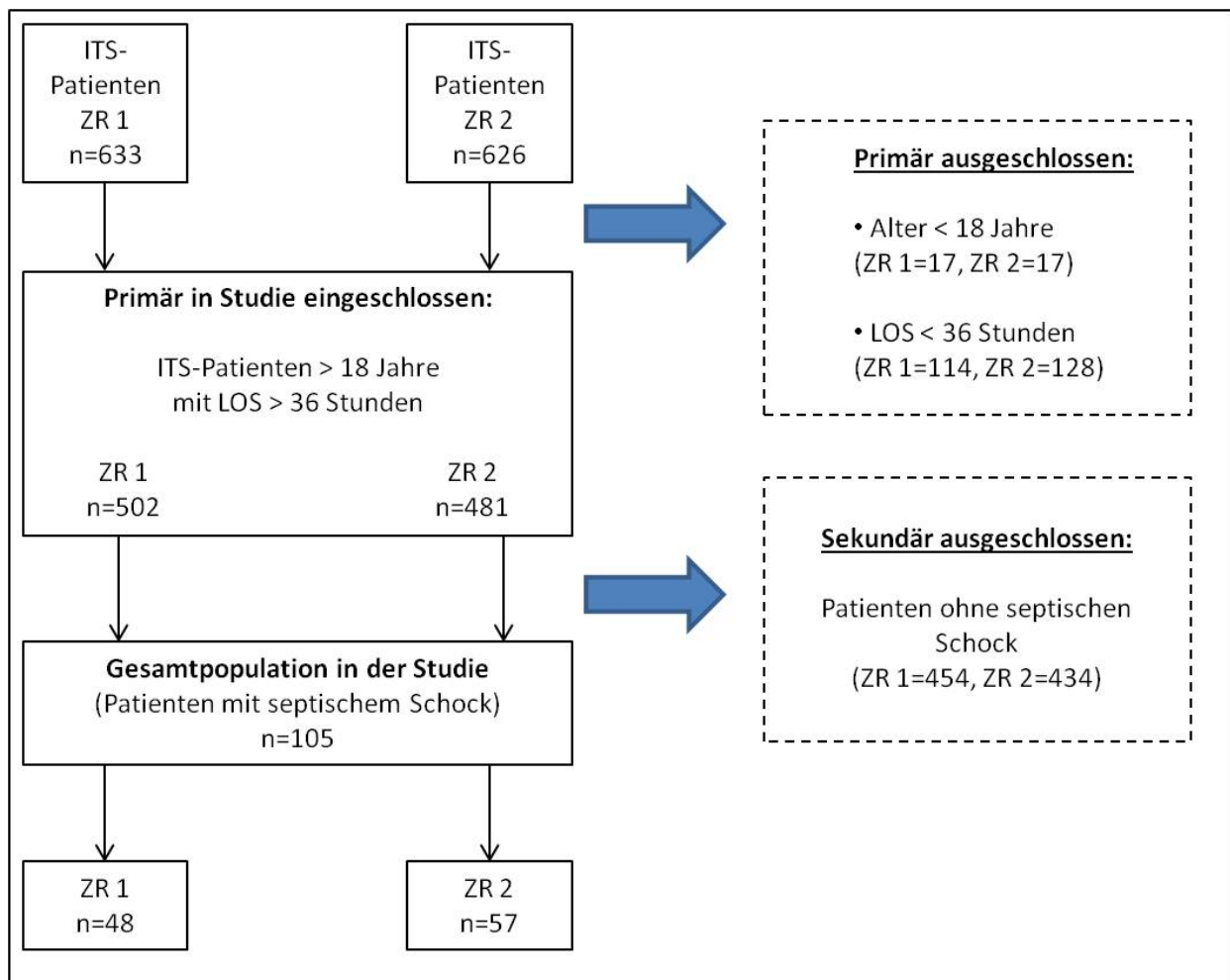


Abb. 2: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten

3.6 Datenerfassung

Diese Untersuchung ist Teil der Outcome-Studie der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin und erfolgte primär auf Basis der elektronischen Patientendokumentation auf den Intensivstationen sowie aus anamnestischen Angaben und schriftlichen medizinischen Vorbefunden. Die elektronische Patientendokumentation wird dabei auf allen drei Stationen mithilfe der Systeme COPRA Version 6-10 (Computer Organized Patient Report Assistent, COPRA System GmbH, 13189 Berlin) und Medvision Version 3.38 (Medvision AG, 59423 Unna) vorgenommen, die den vollständigen intensivmedizinischen Verlauf der Patienten erfassen.

Im Rahmen der Datenerhebung für diese Untersuchung wurden täglich durch ein Team aus mehreren Doktoranden bei allen konsekutiv aufgenommenen Patientinnen und Patienten für die vergangenen 24 Stunden Vitalparameter, hämodynamische Daten, Daten zu Organfunktionen und gegebenenfalls maschineller Beatmung sowie

intensivmedizinische Scores, laborchemische Parameter, Ergebnisse mikrobiologischer und radiologischer Diagnostik sowie pharmakologische Therapie in die Studiendatenbank aufgenommen.

Um den Interpretationsspielraum der Primärdaten zu minimieren, erfolgte die Datenerhebung einem Rotationssystem folgend durch jeweils zwei Doktoranden pro Campus. Ferner wurden allgemeine Definitionen zur Dateninterpretation festgelegt, wie dies beispielhaft für die Angaben zu Alter, Vorerkrankungen, Operationsstatus, Lebensstilfaktoren und Immunsuppression in **Tabelle 1** angegeben ist.

Parameter	Definition
Alter	Lebensalter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation
Vorbestehende Komorbiditäten	anamnestisch vorbestehende: <ul style="list-style-type: none"> • Gefäßerkrankung (z.B. arterieller Hypertonus, arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und transitorisch ischämische Attacke) • Lebererkrankung (z.B. bekannte Steatosis hepatis, Leberzirrhose, autoimmun und infektiös bedingte Hepatitiden) • Nierenerkrankung (z.B. bekannte Niereninsuffizienz) • Stoffwechselerkrankung (z.B. Diabetes mellitus) • Lungenerkrankung (z.B. bekannte chronische obstruktive Lungenerkrankung, Lungenfibrose, bekannter pulmonalarterieller Hypertonus) • psychiatrische Erkrankungen (z.B. Schizophrenie, Depression)
Operationsstatus	Operationen, die in direktem Zusammenhang mit dem beobachteten intensivstationären Aufenthalt stehen
Abusus (Nikotin, Alkohol, Drogen)	anamnestisch bekannter Abusus oder dokumentierter Entzug während des Aufenthaltes auf der Intensivstation
Immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • bei Behandlung mit immunsuppressiven Substanzen z.B. bei Zustand nach Organtransplantation • innerhalb der vorangegangenen 30 Tage stattgehabte Chemotherapie • bekannte HIV-Infektion • bekannte hämatologische Grunderkrankung • Kortikosteroidbehandlung jenseits der Cushing-Schwelle (7,5 mg Prednisolonäquivalent)

Tabelle 1 Definitionen für Alter, vorbestehende Komorbiditäten, Operationsstatus, Lebensstilfaktoren und Immunsuppression.

3.7 Studiendatenbank und infektiologische Bewertung

3.7.1 Studiendatenbank

Die Daten aller Patienten wurden in eine eigens für die Outcome-Studie konzipierte Microsoft® Access®-Datenbank (Microsoft-Access 2002 SP3, Microsoft Corp., 1992-2001, Redmond, WA 98000, U.S.A.) eingegeben.

Nach dem Export der Daten erfolgte eine Verblindung und Überprüfung ihrer Plausibilität.

3.7.2 Infektiologische Bewertung

3.7.2.1 Expertenaudit

Anschließend wurden alle eingeschlossenen Patienten im Rahmen eines Expertenaudits hinsichtlich der SOP-Adhärenz sowie auf den Zeitpunkt des Beginns des septischen Schocks, den Beginn der antibiotischen Therapie, der zeitlichen Differenz dieser beiden und schließlich der Art der antiinfektiven Therapie hin untersucht. Ferner erfolgte eine Bewertung der Einhaltung der Sepsis Bundles für den Tag des Erkrankungsbeginns, der als Zeitpunkt definiert war, an dem die Kriterien für einen septischen Schock erstmalig erfüllt wurden. Das Expertenteam setzte sich dabei aus klinisch erfahrenen Mitgliedern der ABx-Arbeitsgruppe zusammen, die sowohl über die SOPs bzw. die evidenzbasierten Empfehlungen als auch über die Therapiemodalitäten auf den entsprechenden Stationen detaillierte Kenntnis besaßen.

3.7.2.2 Sepsis Bundles

Die Bewertung der Sepsis-Bundle-Konformität erfolgte auf Grundlage der zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellen Surviving Sepsis Campaign Leitlinien (SSC, Version 2004)³⁸ für zwei Maßnahmen-Bündel¹³ (siehe **Abbildung 3**). Das Sepsis Resuscitation Bundle umfasste dabei Maßnahmen, die zur Gewährleistung einer frühen gezielten Therapie so schnell wie möglich, auf jeden Fall jedoch innerhalb der ersten sechs Stunden nach Diagnose der Sepsis, zu ergreifen waren. Besondere Bedeutung erhielt dabei neben einer raschen Diagnosestellung und antiinfektiven Therapie die sofortige und adäquate Flüssigkeitssubstitution mit gegebenenfalls Vasopressorengabe. Die Adäquatheit der Therapie (initial 20 ml/kg KG kristalloider oder in äquivalenter Dosis kolloidaler Lösung) richtete sich dabei vor allem nach gesetzten Zielvorgaben in Bezug auf den arteriellen Blutdruck, den mittleren arteriellen Druck, das Serum-Laktat, den

zentralvenösen Druck und die zentralvenöse bzw. gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (EGDT, engl. early goal-directed therapy^{21,22}).

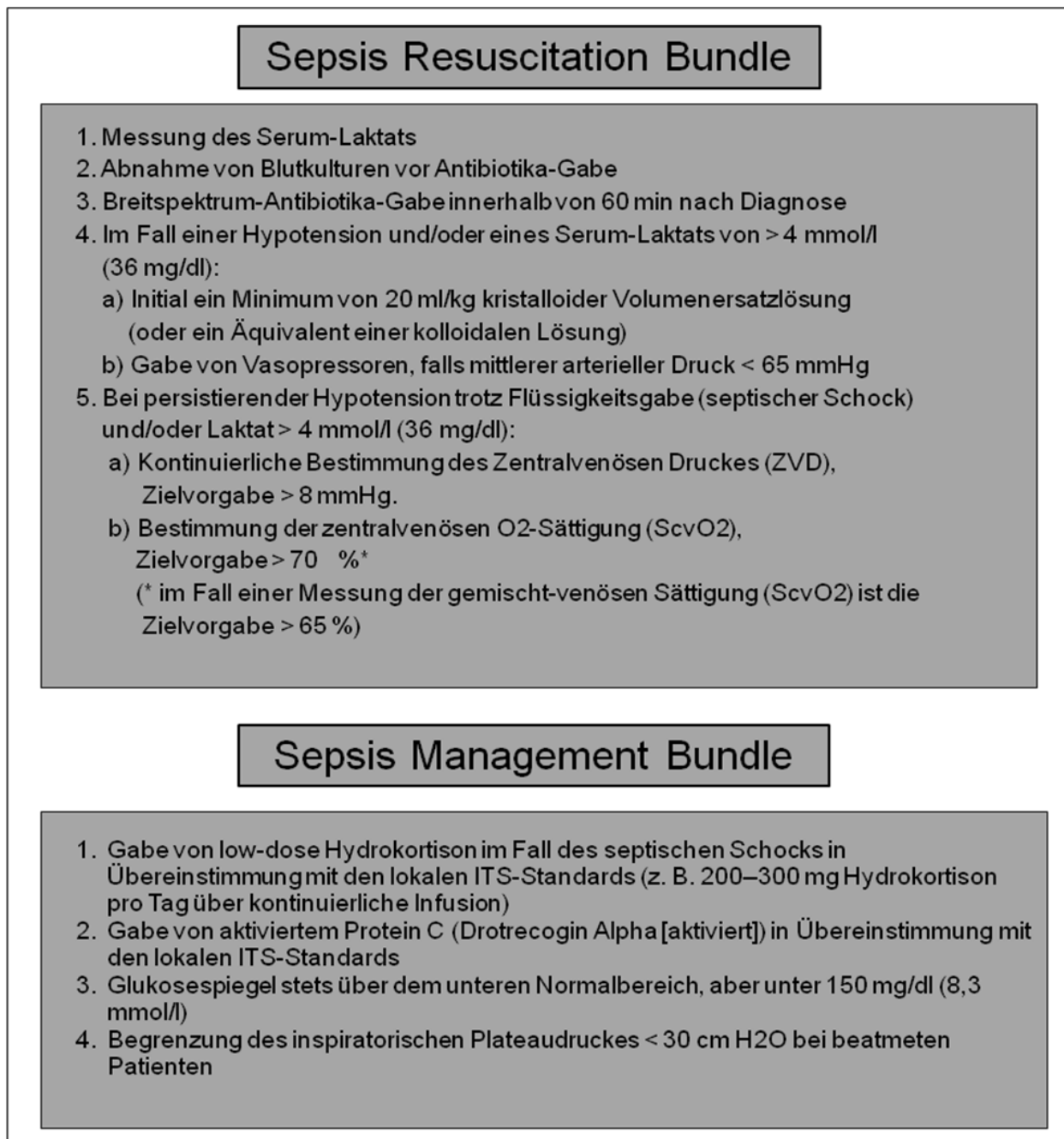


Abb. 3: Maßnahmen, die schnellstens und mindestens innerhalb der ersten sechs Stunden nach Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schockes zu ergreifen sind (Sepsis-Resuscitation-Bundle) und Maßnahmen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Diagnose erfolgen sollten (Sepsis-Management-Bundle), nach den SSC-Leitlinien (2004)¹².

Das Management-Bundle umfasste Maßnahmen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Diagnose der Sepsis zu ergreifen waren. Die Adäquatheit der Gabe von niedrig-

dosiertem Hydrokortison wurde gemäß den zur Zeit der Datenerhebung bereits bestehenden Kontroversen zum Thema großzügig eingeräumt. Die Anwendung von aktiviertem humanem Protein C (Drotrecogin Alpha [aktiviert]), wenngleich selten erfolgt, galt dem klinikinternen Standard entsprechend als angemessen, sofern Kriterien für eine schwere Sepsis und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko vorlagen. Obwohl hinsichtlich eines protektiven invasiven Beatmungsschemas nur der einzuhaltende maximale Spitzendruck Bestandteil des von der SSC und IHI formulierten Management-Bundles¹³ war, wurde im Rahmen der vorliegenden Studie außerdem das maximale Tidalvolumen (Zielwert 4 - 6 ml/kg KG) bewertet, da diesbezüglich ebenfalls eine Empfehlung in den SSC-Leitlinien³⁸ vorlag.

3.8 Endpunkte der Studie

Die SOP-Adhärenz diente als primärer Endpunkt der Studie und wurde als Konformität der Antibiotikatherapie mit den komplexen Handlungspfaden entsprechend den implementierten Diagnostik- und Therapieempfehlungen des ABx-Programmes Version 2, Update 2007, Copyright damals bei der KAI, Charité – Universitätsmedizin Berlin, bzw. der SOPs definiert, welche bereits 2006 detailliert unter Nachtigall et al. veröffentlicht wurden³⁴.

Als Qualitätssicherungsziel für die SOP-Adhärenz in Bezug auf die antibiotische Therapie bei septischem Schock wurde eine Quote von mindestens 70% bezogen auf die Liegedauer der Patienten in Tagen angenommen³⁹.

Weiterhin wurden die beiden Zeiträume sekundär hinsichtlich der Sepsis-Bundle-Adhärenz, der Zeit bis zur Applikation von Antibiotika nach Beginn eines septischen Schockes, der Mortalität sowie der Dauer von intensivstationärer Behandlung und maschineller Beatmung verglichen, wobei die maschinelle Beatmung als assistierte oder kontrollierte Ventilation via endotrachealem Tubus bzw. Tracheostoma definiert war.

Die Beurteilung der Krankheitsschwere bei Aufnahme in beiden Gruppen erfolgte vergleichend auf Basis des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA Score)⁴⁰, des Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)⁴¹ und des Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28 Score)⁴² als validierte Surrogatmarker.

Zudem erfolgte sekundär ein Vergleich der durchgeführten mikrobiologischen und radiologischen Diagnostik in Bezug auf die Dauer der intensivstationären Therapie, der Infektionsverteilung sowie des Anteils von Infektionen mit multiresistenten Erregern. Als

multiresistente Erreger waren solche definiert, die gemäß der lokalen Resistenzstatistik Träger einer potentiellen intrinsischen oder erworbenen Resistenz waren. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), die Extended-spectrum Beta-Lactamase-bildenden Bakterien (ESBL), der Vancomycin-resistente *Staphylococcus aureus* (VRSA), Nonfermenter wie *Pseudomonas* Spezies, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter* Spezies, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus cereus* und *Serratia marcescens*.

Die antiinfektive Therapie in beiden Zeiträumen wurde darüber hinaus bezüglich der Menge eingesetzter Präparate in Bezug auf die intensivstationäre Liegedauer und die damit verbundenen Kosten einander gegenüber gestellt.

Zur Identifikation möglicher Störgrößen erfolgte darüber hinaus eine deskriptive Analyse von Alter und Geschlecht, Operationsstatus, Komorbiditäten sowie Lebensstilfaktoren wie Alkohol-, Nikotin- und Drogenabusus sowie Immunsuppression in beiden Zeiträumen.

3.9 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mittels SPSS® Version SPSS® 15.0 SPSS Inc., Chicago, IL 60606, U.S.A. durchgeführt. Dabei wurde stets ein zweiseitiger Signifikanzwert von $p \leq 0,05$ zugrunde gelegt.

Der univariaten Auswertung binärer Parameter diene der exakte Chi-Quadrat-Test. Bei einem Erwartungswert kleiner 5 kam der exakte Test nach Fisher zur Anwendung.

Es konnte bei stetigen Größen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Nicht normalverteilte metrische oder ordinale Größen wurden daher mittels Mann-Whitney-Test ausgewertet.

Qualitative Daten wurden als absolute Werte und Proportionen (n, %), kontinuierliche Daten als arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung (MW \pm STD) angegeben. Kategoriale und nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden als Median und Quartile angegeben (25 | 50 | 75).

Die Unabhängigkeit der SOP-Adhärenz von aufgrund der kleinen Fallzahlen aufgetretenen Ungleichverteilungen von Basischarakteristika zwischen den Gruppen wurde mittels logistischer Regression mit dem Hosmer-Lemeshaw-Test mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) überprüft.

Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit Hilfe des Log-Rank-Tests auf Signifikanz geprüft.

Die Kostenanalyse erfolgte auf Grundlage des intensivmedizinischen Scoresystems TISS-28, das seit seiner Entwicklung 1996 hauptsächlich zur Evaluation intensivmedizinischen Ressourceneinsatzes verwendet wird⁴². Entsprechend den Berechnungen von Graf et al.⁴³ wurden in der vorliegenden Arbeit tägliche patientenspezifische Kosten von 36 Euro pro TISS-28-Punkt zugrunde gelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation

Primär wurden, wie bereits aus **Abbildung 1** hervorgeht, über die beiden Beobachtungszeiträume 983 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 105 (10,7%) im Verlauf einen septischen Schock entwickelten. Es handelt sich dabei im Beobachtungszeitraum 1 um 48, in Beobachtungszeitraum 2 um 57 Patienten.

Die demographischen und klinischen Charakteristika der beiden Gruppen sind ausführlich in **Tabelle 2** aufgezeigt.

Basischarakteristika	ZR 1 n= 48	ZR 2 n= 57	p-Wert
Alter in Jahren, [MW ± STD] [25 Median 75]	66,8 ± 14,9 55 70 78	62,9 ± 15,1 51 65 75	0,11
männliches Geschlecht, n [%]	29 (60,4)	22 (38,6)	0,03
Anteil operativer Patienten, n [%]	42 (87,5)	52 (91,2)	0,53
Nikotinabusus, n [%]	5 (10,4)	7 (12,3)	1,00*
Alkoholabusus, n [%]	4 (8,3)	4 (7)	1,00*
Drogenabusus, n [%]	0 (0)	4 (7)	0,12*
Immunsuppression, n [%]	3 (6,3)	2 (3,5)	0,65*
vorbestehende Gefäßerkrankung, n [%]	30 (62,5)	34 (59,7)	0,77
vorbestehender Hypertonus, n [%]	28 (58,3)	32 (56,1)	0,82
vorbestehende Lebererkrankung, n [%]	2 (4,2)	7 (12,3)	0,18*
vorbestehende Nierenerkrankung, n [%]	9 (18,8)	12 (21,1)	0,77
vorbestehende Lungenerkrankung, n [%]	9 (18,8)	19 (33,3)	0,09
vorbestehende Stoffwechselerkrankung, n [%]	24 (50)	25 (43,9)	0,59
vorbestehende psychiatrische Erkrankung, n [%]	6 (12,5)	9 (15,8)	0,63

Tabelle 2 – Demographische und klinische Basischarakteristika der Studienpopulation in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2]. Angaben als absolute Werte und als Proportionen [%], als Mittelwert [MW], Standardabweichung [STD] sowie 25%-, 50%- (= Median) und 75%-Quartilen [25 | Median | 75]. Bei dem mit [*] gekennzeichneten p-Werten kam bei der Berechnung des Signifikanzniveaus der exakte Test nach Fischer zur Anwendung.

Der Anteil von Männern lag in Beobachtungszeitraum 1 mit 60,4% signifikant über dem Anteil männlicher Patienten in Zeitraum 2 mit 38,6% ($p = 0,03$).

Eine Analyse der Aufnahmekategorien auf die Intensivstationen (siehe **Tabelle 3**) ergab bei ansonsten nicht unterschiedlicher Verteilung eine signifikant höhere Inzidenz pulmonaler Erkrankungen in ZR 1 mit 31,3% gegenüber 14,0% in ZR 2 ($p = 0,03$).

ICD-10-Aufnahmekategorie	ZR 1 n= 48	ZR 2 n= 57	p-Wert
Kardiovaskuläre Erkrankungen, n [%]	19 (39,6)	21 (36,8)	0,77
Pulmonale Erkrankungen, n [%]	15 (31,3)	9 (15,8)	0,03
Abdominelle und urogenitale Erkrankungen, n [%]	6 (12,5)	11 (19,3)	0,35
Erkrankungen des Bindegewebes und andere, n [%]	3 (6,3)	10 (17,5)	0,14*
Neurologische Erkrankungen, n [%]	4 (8,3)	6 (10,5)	0,75*
Muskuloskeletale Erkrankungen, n [%]	1 (2,1)	1 (1,8)	1,00*

Tabelle 3 Aufnahmekategorie auf die Intensivstation (nach ICD-10) in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2]. Angaben als absolute Werte und als Proportionen [%]. Bei den mit [*] gekennzeichneten p-Werten kam zur Berechnung des Signifikanzniveaus der exakte Test nach Fischer zur Anwendung.

Die Krankheitsschwere bei Aufnahme auf die Intensivstation, gemessen anhand der Krankheitsschwere-Scores (SAPS II, SOFA, TISS-28) als Surrogatmarker, ist **Tabelle 4** zu entnehmen.

Krankheitsschwere-Score	ZR 1 n= 48	ZR 2 n= 57	p-Wert
SAPS II zum Aufnahmezeitpunkt, [MW ± STD] [25 Median 75]	48,6 ± 13,8 41 48 56	44,8 ± 18,7 33 41 59	0,2
SOFA zum Aufnahmezeitpunkt, [MW ± STD] [25 Median 75]	8,6 ± 3,2 6 8 11	7,6 ± 4 5 8 10	0,17
TISS-28 zum Aufnahmezeitpunkt, [MW ± STD] [25 Median 75]	46,7 ± 10,7 39 47 56	44,2 ± 11,2 25 44 52	0,25

Tabelle 4 Krankheitsschwere-Scores zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2]. Angaben als Mittelwert [MW] und Standardabweichung [± STD] sowie 25%-, 50%- (= Median) und 75%-Quartilen [25 | Median | 75].

4.2 Verteilung von Infektionen und Erregeranalyse

Die Analyse der Infektionen über die gesamte intensivstationäre Verweildauer zeigte bei ansonsten nicht signifikant unterschiedlicher Verteilung einen deutlichen Unterschied bezüglich des Auftretens einer Bakteriämie. Hier lag die Häufigkeit in Beobachtungszeitraum 1 mit 33,3% deutlich über der Häufigkeit in Beobachtungszeitraum 2 mit 5,3%, was sich auch nach Analyse mittels exaktem Test nach Fischer als statistisch signifikant herausstellte ($p < 0,001$). Eine ausführliche Auflistung der Verteilung der Foki im Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes zeigt **Tabelle 5**.

Fokus im Verlauf	ZR 1 n= 48	ZR 2 n= 57	p- Wert
Pneumonie, n [%]	40 (83,3)	48 (84,2)	0,90
Lokale katheterassoziierte Infektion, n [%]	9 (18,8)	11 (19,3)	0,94
Weichteil- und Wundinfektion, n [%]	9 (18,8)	10 (17,5)	0,87
Bakteriämie, n [%]	16 (33,3)	3 (5,3)	< 0,001*
Endokarditis, n [%]	6 (12,5)	9 (15,8)	0,63
Infektion der ableitenden Harnwege, n [%]	4 (8,3)	9 (15,8)	0,37*
Behandelter Fokus unklar, n [%]	4 (8,3)	9 (15,8)	0,75*
Abdominelle Infektion, n [%]	4 (8,3)	6 (10,5)	0,75*
Infektion der oberen Harnwege, n [%]	0 (0)	2 (3,5)	0,50*
Meningitis, n [%]	0 (0)	2 (3,5)	0,50*
Pseudomembranöse Colitis (Clostridium difficile), n [%]	1 (2,1)	1 (1,8)	1,00*
Knochen- und Gelenkinfektion, n [%]	0 (0)	0 (0)	entfällt
Anzahl von Infektionen pro Patient im Verlauf des gesamten intensivstationären Aufenthaltes [MW ± STD] [25 Median 75]	1,1 ± 1,4 (0 1 2)	1,0 ± 1,0 (0 1 1)	0,67

Tabelle 5 Verteilung des Auftretens von Infektionen im Verlauf der intensivstationären Behandlung in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2]. **Mehrere Infektionen pro Patient sind über die Dauer des Aufenthaltes möglich.** Angaben als absolute Werte und als Proportionen [% der Patienten] bzw. als Mittelwert [MW ± STD] sowie als Median, 25%- und 75%-Quartile. Bei den mit [*] gekennzeichneten p-Werten kam zur Berechnung des Signifikanzniveaus der exakte Test nach Fischer zur Anwendung.

Die Erregeranalyse zeigte zudem einen signifikant selteneren Nachweis der zuvor definierten multiresistenten Erreger bei 35,1% der Patienten in Beobachtungszeitraum 2 gegenüber 54,2% der Patienten im Kontrollzeitraum ($p = 0,05$), siehe **Tabelle 6**.

	ZR 1 n= 48	ZR 2 n= 57	p- Wert
Nachweis Gram-negativer Bakterien, n [%]	32 (66,7)	28 (49,1)	0,07
Nachweis von Pilzen, n [%]	36 (75)	40 (70,2)	0,58
Nachweis von multiresistenten Erregern, n [%]	26 (54,2)	20 (35,1)	0,05

Tabelle 6 Erregeranalyse in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2]. Angaben als absolute Werte [n] und als Proportionen [%].

4.3 Primärer Endpunkt der Studie und Behandlungsergebnis

4.3.1 SOP-Adhärenz

Der Vergleich der Konformität von Diagnostik und Therapie bei septischem Schock gemäß den infektiologischen SOPs in Gestalt der Handlungsempfehlungen des ABx-Programmes in beiden Zeiträumen ergab statistisch gleichbleibende Werte. Während in Beobachtungszeitraum 1 Diagnostik- und Therapie von Infektionen an 85% ($\pm 25\%$) der beobachteten Patiententage als SOP-konform bewertet werden konnten, so war dies in Beobachtungszeitraum 2 bei 84% $\pm 17\%$ möglich ($p = 0,14$). Der Anteil von Patienten mit einer SOP-Adhärenz von $\geq 70\%$ während des gesamten intensivstationären Aufenthaltes war mit 81,25% in ZR1 ebenfalls nicht statistisch unterschiedlich zu ZR 2 mit 82,5% ($p = 0,87$). Eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse geben **Abbildungen 4 und 5** wieder.

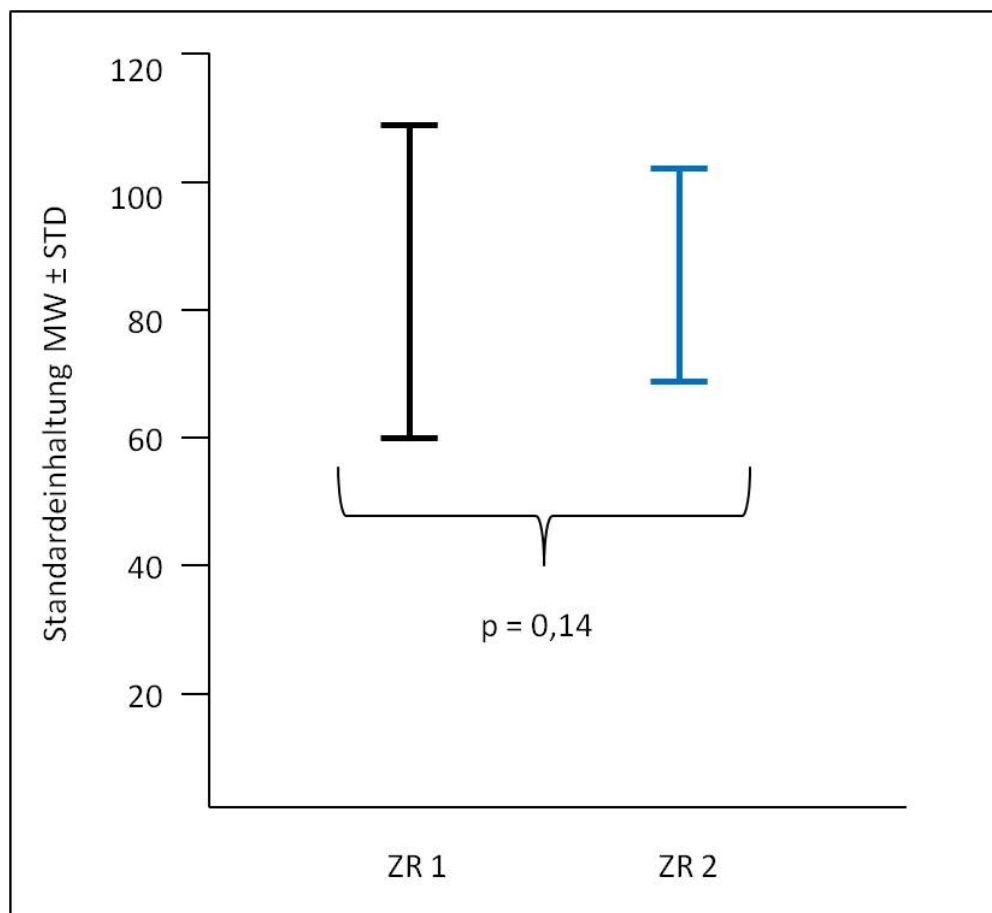


Abbildung 4: Vergleich der SOP-Adhärenz in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1, n= 48] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2, n= 57]. Die Darstellung erfolgt in Bezug auf die gesamte Verweildauer.

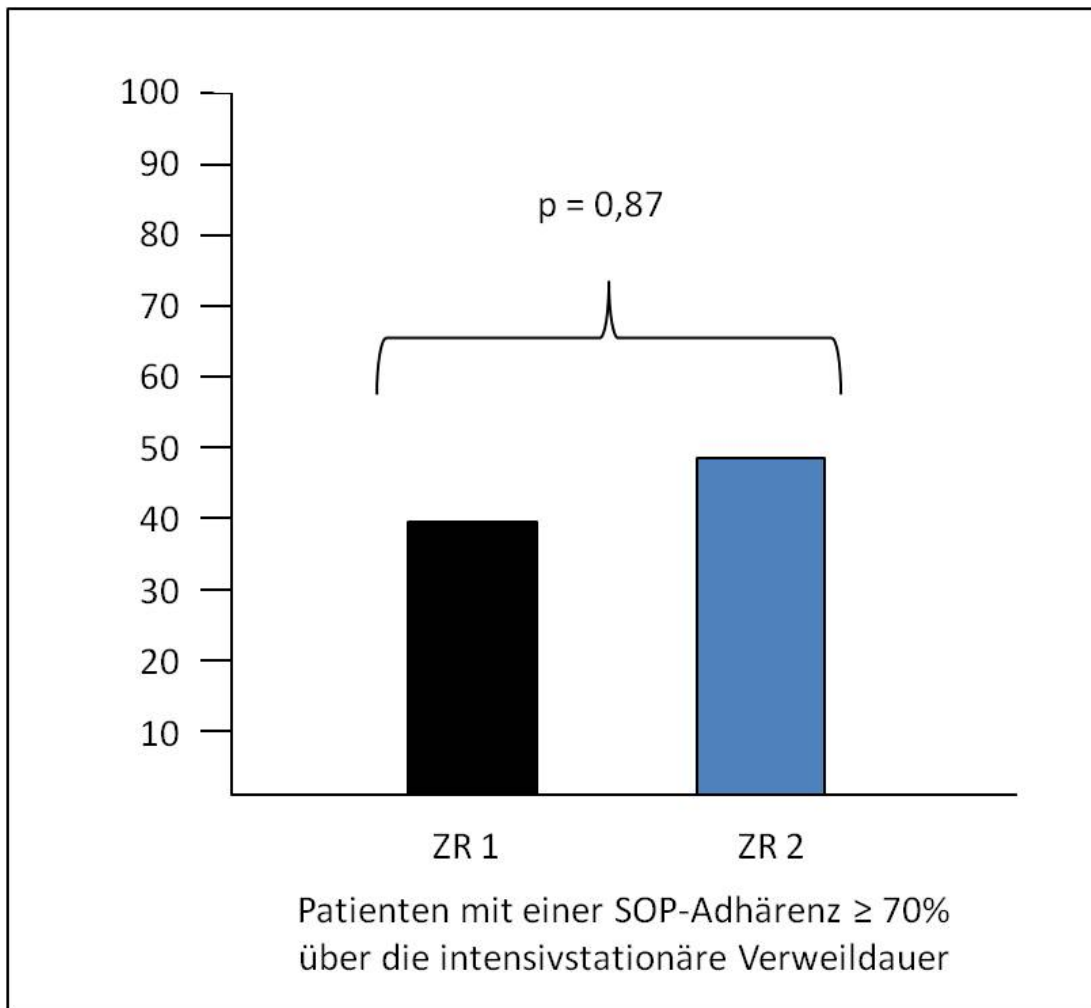


Abbildung 5: Vergleich der SOP-Adhärenz in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1, n= 48] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2, n= 57]. Die Darstellung erfolgt als Anteil an Patienten, bei denen eine SOP-Adhärenz von mindestens 70% während des gesamten intensivstationären Aufenthaltes vorlag.

4.3.2 Intensivstationäre Sterblichkeit

Zwischen den Gruppen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der intensivstationären Mortalität. So verstarben in ZR 1 41,7 % der Patienten, in ZR 2 36,8% ($p = 0,64$). Eine graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufes der intensivstationären Sterblichkeit nach Kaplan-Meier-Analyse gibt **Abbildung 6** wieder.

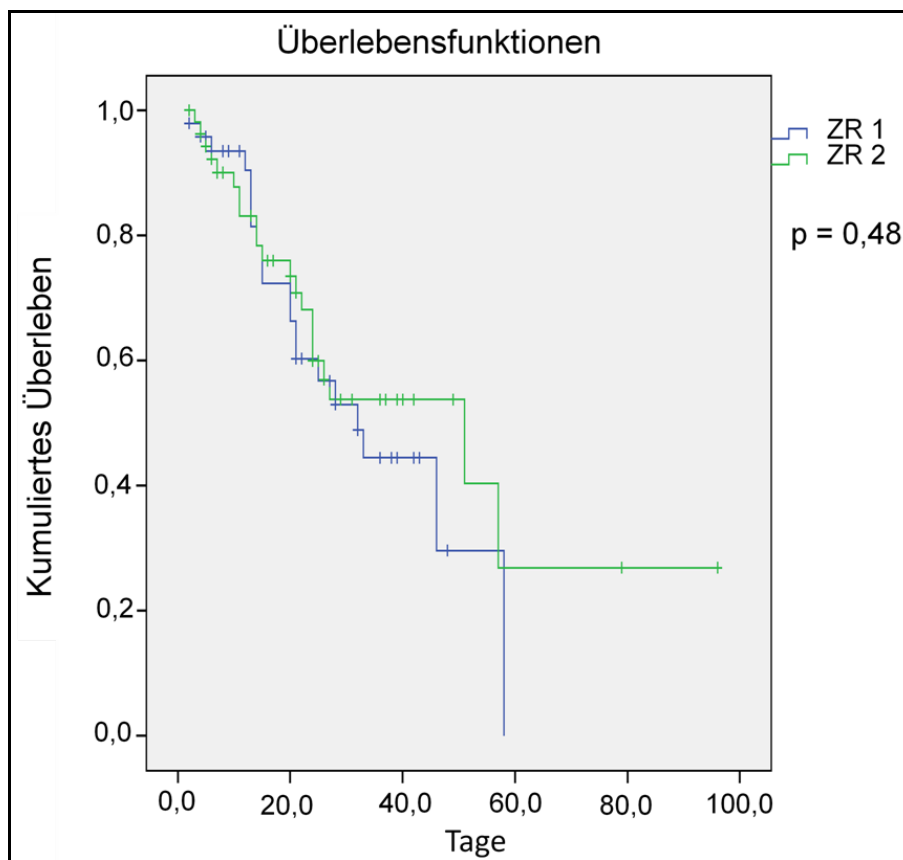


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse, zeitlicher Verlauf in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1, $n = 48$] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2, $n = 57$].

4.3.3 Dauer der intensivstationären Behandlung und der maschinellen Beatmung

Die Dauer der intensivstationären Behandlung, der Anteil von Patienten mit notwendiger maschineller Beatmung sowie die Dauer dieser maschinellen Beatmung waren in beiden Gruppen annähernd gleich. Eine detaillierte Übersicht über die primären Endpunkte der Studie sowie über die Parameter des Behandlungsergebnisses in beiden Populationen liefert **Tabelle 7**.

	ZR 1 n = 48	ZR 2 n = 57	p-Wert
Primärer Endpunkt der Studie			
SOP-Adhärenz, [MW ± STD] [25 Median 75]	0,85 ± 0,25 (0,78 0,96 1)	0,84 ± 0,17 (0,75 0,88 1)	0,14
SOP-Adhärenz ≥ 70%, n [% der Patienten]	39 (81,3)	47 (82,5)	0,87
Sekundäre Parameter des Behandlungsergebnisses			
Intensivstationäre Mortalität, n [%]	20 (41,7)	21 (36,8)	0,61
Dauer der intensivstationären Behandlung in Tagen, [MW ± STD] [25 Median 75]	20,3 ± 14,4 (8 17,5 32)	22,5 ± 19,2 (6,5 20 33,5)	0,87
Dauer der invasiven Beatmung in Stunden, [MW ± STD] [25 Median 75]	396,7 ± 333,8 (109,3 301 617,3)	340,12 ± 581,6 (62,5 209 403,5)	0,08
Anzahl der Patienten mit notwendiger invasiver Beatmung, n [% der Patienten]	29 (60,4)	32 (56,1)	0,66

Tabelle 7 Übersicht über die primären Endpunkte der Studie und die sekundären Parameter des Behandlungsergebnisses in Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2] im Vergleich. Angaben als Mittelwert [MW] und Standardabweichung [± STD] sowie als 25%-, 50%- (= Median) und 75%-Quartilen [25 | Median | 75], als absolute Werte [n] und Proportionen [%].

4.4 Diagnostik- und Therapiebeschreibung

4.4.1 Mikrobiologische und radiologische Diagnostik

Hinsichtlich der mikrobiologischen und radiologischen Diagnostik bezogen auf die intensivstationäre Verweildauer ergaben sich zwischen den beiden Zeiträumen keine signifikanten Unterschiede (siehe **Tabelle 8**).

4.4.2 Antibiotische Therapie und Behandlungskosten

Bei ansonsten statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der antibiotischen Therapie einschließlich eines gleichen Anteils an empirischen Therapieregimen in Bezug auf die LOS in beiden Zeiträumen, fand sich jedoch eine rückläufige Tendenz gezielter antibiotischer Therapie in ZR 2. Lag der Anteil gezielter antibiotischer Therapie in ZR 1 noch bei 31%, verminderte er sich in ZR 2 auf durchschnittlich 18,34% ($p = 0,03$).

Die genauen Angaben zu den Parametern der Diagnostik- und Therapiebeschreibung sind **Tabelle 8** zu entnehmen.

Parameter	ZR 1 n = 48	ZR 2 n= 57	p-Wert
Diagnostik			
Tage mikrobiologischer Diagnostik, [% von LOS ± STD] [25 50 75]	40,49 ± 17,46 (29,76 44,74 50)	36,98 ± 20,53 (25 33,3 50)	0,14
Tage radiologischer Diagnostik, [% von LOS ± STD] [25 50 75]	57,3 ± 18,24 (48,21 55,13 66,67)	64,25 ± 22,75 (44,63 63,89 82,14)	0,16
Therapie			
Anteil empirischer Therapie, [% von LOS ± STD] [25 50 75]	39,7 ± 32,02 (8 33,5 69,5)	50,7 ± 34 (19,9 47,6 79,6)	0,10
Anteil gezielter Therapie, [% von LOS ± STD] [25 50 75]	31 ± 33,2 (0 18,3 64,6)	18,34 ± 26,8 (0 0 33,3)	0,03
Anzahl täglich applizierter Antibiotika, [MW / Tag ± STD] [25 50 75]	1,15 ± 0,68 (0,66 1,03 1,4)	1,28 ± 0,7 (0,87 1,21 1,78)	0,21
Antibiotikafreie Tage, [% von LOS ± STD] [25 50 75]	14,76 ± 10,62 (5,75 12,5 21,25)	17,96 ± 17,04 (5 14 25)	0,70
Anteil antibiotikafreier Tage, [% von LOS ± STD] [25 50 75]	77,47 ± 26,97 (59,22 85,71 100)	83,83 ± 27,3 (80 100 100)	0,16
Tägliche Behandlungskosten durch Antibiotika, [n Euro ± STD] [25 50 75]	37 ± 25,81 (15,38 34,4 61,1)	43,34 ± 37,06 (12,65 37,58 59,52)	0,66
Kosten der intensivstationären Behandlung basierend auf TISS-28, [n Tsd. Euro ± STD] [25 50 75]	31 ± 24,2 (10,5 26,1 44,6)	31,8 ± 27,1 (10,6 28,2 40,4)	0,94

Tabelle 8 Parameter der Diagnostik- und Therapiebeschreibung vergleichend für Beobachtungszeitraum 1 [ZR 1] und Beobachtungszeitraum 2 [ZR 2]. Angaben als Mittelwert [MW] und Standardabweichung [± STD] sowie als 25%-, 50%- (= Median) und 75%-Quartilen [25 | 50 | 75], als absolute Werte in Euro [n Euro] und als Proportionen [%] bezogen auf die intensivstationäre Liegedauer [% von LOS].

4.5 Sepsis Bundles und Zeit bis zur Applikation von Antibiotika

Die Analyse des Sepsis Resuscitation Bundles als Zusammenfassung evidenzbasierter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, die schnellstens, mindestens aber innerhalb der ersten sechs Stunden nach Beginn eines septischen Schocks, ergriffen werden sollten³⁸, ergab eine mit 71,9% der Patienten signifikant seltenere adäquate Volumentherapie in ZR 2 gegenüber 89,6% in ZR 1 ($p = 0,04$). Die restlichen Parameter veränderten sich jedoch gegenüber dem Vergleichszeitraum nicht relevant. Auch die Dauer vom Beginn des septischen Schockes bis zur Antibiotikaapplikation in ZR 2 zeigte keine signifikanten Veränderungen zum Vergleichszeitraum.

Die Auswertung der Teilgrößen des Sepsis Management Bundles ergab hinsichtlich des geforderten protektiven Beatmungsschemas innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn des septischen Schocks einen signifikanten Anstieg bei der Einhaltung adäquater Tidalvolumina in ZR 2 (ZR 1 = 52,1% versus ZR 2 = 77,1%, $p = 0,04$). Einen Überblick über die Ergebnisse der Bundle-Analyse liefert **Tabelle 9**.

	ZR 1 n= 48	ZR 2 n= 57	p-Wert
Sepsis Resuscitation Bundle (innerhalb der ersten 6 Stunden nach Beginn des septischen Schocks)			
Laktatmessung erfolgt, n [%]	48 (100)	57 (100)	entfällt
Blutkulturen vor Beginn der Antibiotikatherapie abgenommen, n [%]	28 (58,3)	33 (57,9)	0,96
Zeit von Beginn des septischen Schocks bis zur Antibiotikaapplikation, [MW in min ± STD] [25 50 75]	139,79 ± 161,19 (0 120 240)	283 ± 625,59 (0 50 409)	0,88
adäquate Volumentherapie, n [%]	43 (89,6)	41 (71,9)	0,04
Vasopressoreinsatz bei volumenrefraktärer Hypotonie, n [%]	41 (85,4)	42 (73,7)	0,14
Zentralvenöser Druck >8 mm Hg (Spontanatmung), 12-15 mm Hg (Ventilation), n [%]	22 (45,8)	25 (43,9)	0,90
Zentralvenöse Sauerstoffsättigung > 70%, n [%]	21 (43,8)	22 (38,6)	0,59
Sepsis Management Bundle (innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn des septischen Schocks)			
Korrekte Anwendung niedrig-dosierter Kortikosteroide, n [%]	23 (47,9)	23 (42,1)	0,45
Korrekte Anwendung von aktiviertem Protein C (Drotrecogin Alpha), n [%]	45 (93,8)	55 (96,5)	0,66
Intensivierte Insulintherapie mit Blutzuckereinstellung zwischen 80 und 150 mg/dl, n [%]	37 (77,1)	40 (70,2)	0,51
Adäquates Tidalvolumen (4-6 ml/kg KG) eingehalten, n[%]	25 (52,1)	44 (77,1)	< 0,01
Maximalen Spitzendruck eingehalten, n[%]	38 (20,8)	41 (28,1)	0,39

Tabelle 9 Konformität mit den Sepsis Bundles der Surviving Sepsis Campaign in den Beobachtungszeiträumen 1 [ZR 1] und 2 [ZR 2] im Vergleich. Angaben als absolute Werte [n] und als Proportionen bezogen auf alle Patienten des jeweiligen Beobachtungszeitraumes [%], sowie als Mittelwert in Minuten [MW in min] und Standardabweichung [± STD] sowie als 25%--, 50%- (= Median) und 75%-Quartilen [25 | 50 | 75].

4.6 Logistische Regression

Aufgrund der Ungleichverteilung zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das männliche Geschlecht sowie die ICD-Aufnahmediagnose aus dem Bereich „pulmonaler Erkrankungen“ erfolgte zur Überprüfung der Unabhängigkeit der ermittelten SOP-Adhärenz in beiden Zeiträumen von diesen Basischarakteristika eine logistische Regression mittels Hosmer-Lemeshaw-Test. Dabei konnte die Unabhängigkeit bestätigt werden (siehe **Tabelle 10**).

Parameter	Odds Ratios	Konfidenzintervalle	p-Wert
Männliches Geschlecht	0,37	0,16 - 0,849	0,02
ICD-10-Aufnahmediagnose aus dem Bereich „Erkrankungen der Atmungsorgane“	2,45	0,95 - 6,29	0,06
SOP-Adhärenz bezogen auf die gesamte Verweildauer	1,242	0,02 - 11	0,66

Tabelle 10 Regressionsanalyse (nur signifikant unterschiedlich verteilte Parameter zwischen ZR 1 und ZR 2): SOP-Adhärenz bezogen auf die gesamte Verweildauer. Als abhängige Variable diente der jeweilige Zeitraum.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte mehrere Monate nach Einführung eines infektiologischen Computer-assisted Decision Support Systems (CDSS) gegenüber den festgestellten zeitnahen Effekten eine gleichbleibend hohe Konformität von antibiotischer Therapie bei septischem Schock auf der Intensivstation aufgezeigt werden. Der Anteil adäquater initialer empirischer Therapie konnte bei gleichbleibend kurzer Applikationslatenz gesteigert werden. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise auf eine positive Beeinflussung des mikrobiologischen Milieus auf den eingeschlossenen Intensivstationen, was sich vorrangig in Form selteneren Nachweises von multiresistenten Erregern und Bakteriämien zeigte. Diese Erkenntnisse stellen eine wichtige Ergänzung der aktuellen Studienlage dar, da sich bisherige Untersuchungen nur mit den kurzfristigen Auswirkungen dieser Technologie auf die Qualität antiinfektiver Therapien bei septischen Komplikationen befassen und besonders Änderungen der lokalen Erregerepidemiologie nur langfristig zu erreichen und zu evaluieren sind.

5.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulationen

Insgesamt wurden für diese Studie 983 konsekutiv aufgenommene Patienten untersucht, von denen 10,7% im Verlauf einen septischen Schock entwickelten. Diese Zahl steht im Einklang mit anderen im Rahmen epidemiologischer Studien veröffentlichten Angaben. So erwähnen Quenot et al. im Rahmen einer jüngeren großangelegten Multicenterstudie eine Inzidenz des septischen Schocks von 13,7% bei einer heterogenen intensivstationären Studienpopulation⁴.

Die beiden Beobachtungszeiträume der vorgelegten Studie zeigten hinsichtlich möglicher Störgrößen wie dem Alter und bestehenden Vorerkrankungen, den Anteilen operativer Patienten sowie solcher mit dokumentiertem Nikotin-, Alkohol- oder Drogengebrauch eine insgesamt homogene Verteilung. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch betreffs des Anteils männlicher Patienten in den Populationen mit einer Häufung in ZR 1. In einer Studie von Nachtigall et al.⁴⁴, die den Einfluss des Geschlechts auf das Outcome von intensivstationären Patienten mit Sepsis untersuchte, stellte sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für das weibliche Geschlecht dar, so dass an dieser Stelle ein möglicher Störfaktor betreffs der Vergleichbarkeit der Gruppen vorliegt. In der logistischen Regression, die wir mittels Hosmer-Lemeshaw-

Test durchführten, ergab sich diesbezüglich jedoch kein signifikanter Einfluss auf die SOP-Adhärenz.

Darüber hinaus ergab die Analyse eine statistisch relevante Häufung von Patienten mit einer ICD-10-Aufnahmediagnose aus dem Bereich „Erkrankungen der Atmungsorgane“ in Beobachtungszeitraum 1. Dabei könnte es sich um eine saisonale Häufung handeln, da ZR 1 mit Februar und März zwei Wintermonate umfasste, in denen besonders pulmonale Infekte gehäuft vorkommen. In diesem Zusammenhang ist auch der Umstand bedeutsam, dass eine der in die Studie eingeschlossenen Stationen ein überregionales Zentrum für das adulte Atemnotsyndrom (ARDS) ist, welches wiederum – hauptsächlich bedingt durch einen höheren Anteil pulmonaler Infektionen – ebenfalls eine höhere Inzidenz in den Wintermonaten aufweist⁴⁵. Auch hier zeigte sich in der logistischen Regression kein signifikanter Einfluss auf die SOP-Adhärenz in beiden Zeiträumen.

Hinsichtlich der weiteren ICD-10-Aufnahmekategorien sowie der Krankheitsschwere, gemessen anhand der validierten intensivmedizinischen Punktsummenwerte, ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, sodass insgesamt von einer guten Vergleichbarkeit beider Gruppen ausgegangen werden konnte.

5.2 SOP-Adhärenz und Behandlungsergebnis

Nachdem bereits zuvor ein signifikanter Anstieg der SOP-Adhärenz nach erstmaliger Implementation des ABx-Programmes auf operativen Intensivstationen gezeigt werden konnte¹, fokussierte sich diese Studie auf die Langzeiteffekte dieser Einführung. Als primärer Endpunkt diente daher die Konformität der beobachteten Diagnostik und Therapie mit den Handlungsempfehlungen des ABx-Programmes gleich nach seiner Einführung (ZR 1) im Vergleich zu einem Beobachtungszeitraum im weiteren Verlauf (ZR 2). Es fand sich dabei mit einer durchschnittlichen Konformität von 85% in ZR 1 und 84% der beobachteten Patiententage in Zeitraum 2 (Unterschied statistisch nicht signifikant) eine im Verlauf stabil hohe SOP-Adhärenz. Auch der Anteil von Patienten mit einer Mindestadhärenz von 70% der beobachteten Patiententage als Qualitätsmarker der Behandlung³⁹ konnte als gleichbleibend hoch charakterisiert werden.

Die intensivstationäre Mortalität lag mit 41,7% in ZR 1 und 36,8% in ZR 2, statistisch wiederum nicht signifikant unterschiedlich, im Bereich der bereits in zahlreichen internationalen Veröffentlichungen genannten und zum Teil stark divergierenden Zahlen

zur Sterblichkeit bei septischem Schock^{3, 21, 46}. So berichtet eine aktuelle epidemiologische Studie von Quenot et al. von einer 28-Tage-Mortalität von 42%⁴.

Auch die intensivstationäre Behandlungs- und invasive Beatmungsdauer als Morbiditätsmarker stellten sich in der vorliegenden Studie für beide Zeiträume als statistisch gleich lang heraus. Die dieser Untersuchung vorausgegangene Studie des zeitnahen Effektes der intensivstationären Implementation des ABx-Programmes¹ ließ bei gleichzeitig deutlichen Verbesserungen im Bereich der SOP-Adhärenz bezüglich der Mortalität und Morbiditätsmarker bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss erkennen. Dass ein relevanter Einfluss der SOP-Adhärenz auf das Outcome bei Patienten mit septischen Komplikationen besteht, wurde jedoch bereits im Rahmen mehrerer Studien, auch unserer Arbeitsgruppe, dargestellt^{32, 39} und zuletzt von Nachtigall et al. für kritisch Kranke bestätigt³⁶

Es bleibt als Fazit für die vorgelegte Studie festzuhalten, dass bei gleichbleibend hoher SOP-Adhärenz im Langzeitverlauf die Liege- und Beatmungsdauer sowie die intensivstationäre Sterblichkeit bei Patienten im septischen Schock ebenfalls ein unverändert gutes Outcome anzeigen.

5.3 Verteilung von Infektionen, Erregeranalyse und Diagnostik

Bei der Analyse der identifizierten Foki im Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes stellte sich bei beiden Beobachtungszeiträumen im Vergleich eine größtenteils gleichmäßige Verteilung heraus. In beiden Gruppen kamen Pneumonien als häufigste Infektionslokalisation vor, gefolgt von katheterassoziierten Infektionen als zweit-, sowie Wund- und Weichgewebeeinfektionen als dritthäufigster Fokus. Das Infektionsspektrum entspricht dabei insgesamt der von Brun-Buisson et al. im Rahmen einer Multicenterstudie beschriebenen Verteilung bei schwerer Sepsis und septischem Schock⁴⁷. Auch Pittet et al. berichten in einer epidemiologischen Singlecenter-Studie eine ähnliche Verteilung unter chirurgischen Intensivpatienten⁴⁸.

Der operative Schwerpunkt der beteiligten Intensivstationen (87,5% und 91,2% operative Patienten in ZR 1 und 2, respektive) dürfte wesentlich für den hohen Anteil von Wund- und Weichgewebeeinfektionen verantwortlich sein. Die deutliche Häufung von Pneumonien ist dabei erneut auch im Zusammenhang mit dem ARDS-Schwerpunkt der bereits erwähnten Intensivstation zu sehen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich hinsichtlich des Auftretens einer Bakteriämie, die sich als vierthäufigster Fokus herausstellte. Definitionsgemäß handelt es sich bei der Bakteriämie (englisch BSI, blood stream infection) um den Nachweis von Bakterien im Rahmen einer Blutkultur und unabhängig von ansonsten identifizierten Foki³⁷. Konnte diese Diagnose in ZR 1 noch bei 33,3% der Patienten gestellt werden, waren es in ZR 2 mit 5,3% der Patienten bereits deutlich weniger ($p < 0,001$). Wenngleich eine Erhebung der absoluten Anzahl durchgeführter Blutkulturen in beiden Zeiträumen primär nicht erfolgte, ergab der im Rahmen der Bundle-Analyse erfolgte Vergleich durchgeführter Blutkulturen innerhalb der ersten sechs Stunden nach Diagnose eines septischen Schockes keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden ZR. Da zudem der Nachweis Gram-negativer Bakterien ($p = 0,07$) ebenso wie die Anzahl der Tage mit mikrobiologischer Diagnostik ($p = 0,14$) in ZR 2 gegenüber ZR 1 stabil blieben, kann von einer gleichbleibenden Güte der Diagnostik ausgegangen werden.

Die Erregeranalyse ergab für Beobachtungszeitraum 2 ferner einen signifikant selteneren Nachweis jener multiresistenter Erreger, die gemäß der lokalen Resistenzstatistik Träger einer potentiellen intrinsischen oder erworbenen Resistenz waren (54,2% in ZR 1 versus 35,1% in ZR 2). Da der entsprechende p-Wert mit 0,05 jedoch grenzwertig war und zudem eine relativ kleine Stichprobe vorlag, muss dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden. Es kann jedoch von einem Trend gesprochen werden.

Die Abnahme sowohl der nachgewiesenen Bakteriämien als auch der Problemerreger in ZR 2 lässt sich mit Vorsicht im Sinne einer verbesserten Qualität der antiinfektiven Therapie in Beobachtungszeitraum 2 und einer daraus folgenden Änderung des mikrobiologischen Milieus auf den eingeschlossenen Intensivstationen interpretieren.

5.4 Antiinfektive Therapie

Als hauptverantwortlich für den weltweiten Vormarsch multiresistenter Erreger gilt der unter anderem durch massenhaften und undifferenzierten Einsatz besonders von Breitbandantibiotika hervorgerufene Selektionsdruck. Andere Ursachen für diesen Selektionsdruck sind nicht indizierte Gaben von Antibiotika (etwa bei der Behandlung viraler Infektionen), der Einsatz falscher antibiotischer Präparate, die gegen den ursächlichen Erreger nicht wirksam sind, eine zu lange Behandlung mit Antibiotika sowie eine Unterdosierung³⁰.

Der Anteil gezielter antibiotischer Therapie bezogen auf die intensivstationäre Liegedauer zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung in ZR 2 gegenüber dem Kontrollzeitraum als signifikant rückläufig, wobei die gleichbleibende Anzahl täglich applizierter Antibiotika ($p = 0,21$) einen stabilen Verbrauch anzeigt. Vor dem Hintergrund gleichbleibender Güte der mikrobiologischen Diagnostik und unverändertem Anteil empirischer Therapie bezogen auf die intensivstationäre Liegedauer ist dieser Zusammenhang schwer zu deuten. So weist Niederman in einer Übersichtsarbeit darauf hin, dass eine übermäßige Anwendung empirischer Therapie, das heißt also der Einsatz zu breit wirkender Antibiotika, ebenfalls als inadäquate Verschreibungspraxis anzusehen ist, die ihrerseits Resistenzen Vorschub leistet⁴⁹. Führt man sich andererseits vor Augen, dass ein Erregernachweis trotz guter mikrobiologischer Diagnostik sehr oft nicht gelingt, so kann die Reduktion des Anteils spezifischer Therapie vor dem Hintergrund eines nachweislich unverändert guten Outcomes der Patienten in ZR 2 auch als eine Erhöhung des Anteils adäquater initialer empirischer Therapie gesehen werden, der in der Behandlung der Sepsis und ihrer Komplikationen eine zentrale Bedeutung zukommt^{22, 25}. Dies gilt umso mehr in Bezug auf kritisch Kranke, bei denen eine kalkulierte Therapie als definitive Therapie fortgeführt werden kann, sofern sie sich als resistenzgerecht erweist („never change a winning team“⁵⁰). Eine Deeskalation von einer Kombinationstherapie zu einem Schmalspektrumantibiotikum entsprechend Erregernachweis und in-vitro-Resistenztestung, wie sie auch das ABx-Programm empfiehlt, kann ausschließlich in Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild des individuellen Patienten erfolgen. Dies gilt umso mehr unter Berücksichtigung multiresistenter Erreger, die, wie bereits ausgeführt, besonders im intensivstationären Setting ein zentrales Problem darstellen. Die Deeskalation einer breiten empirischen Therapie auf eine schmale spezifische Therapie, sofern für den individuellen Patienten nach oben genannten Kriterien vertretbar, stellt ein anzustrebendes Mittel dar, die Therapiequalität (Verminderung des Selektionsdruckes auf die intensivstationäre Flora, Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen) weiter zu verbessern – im Sinne zukünftiger Patienten⁵¹. Hinsichtlich der Qualität der antiinfektiven Therapie septischer Komplikationen lässt sich zusammenfassend für das ABx-Programm, das entsprechend der so genannten Tarragona-Strategie⁵² fokusspezifisch und unter Berücksichtigung patientenspezifischer („look at your patient“) Faktoren sowie ständig aktualisierter Resistenzstatistiken („listen

to your hospital“) evidenzbasierte Empfehlungen gibt, im Langzeitverlauf ein messbarer positiver Effekt darstellen.

Die abnehmende Inzidenz von Infektionen mit multiresistenten Erregern und Bakteriämien im Langzeitverlauf, wie oben beschrieben, könnte ein Hinweis auf eine durch das Programm gezeitigte Veränderung der Erregerepidemiologie der eingeschlossenen Intensivstationen durch eine verbesserte antiinfektive Therapie sein, was sich mit den Ergebnissen einer kürzlich von Nachtigall et al. veröffentlichten Studie deckt. Über einen Zeitraum von insgesamt fünf Jahren fand man nach Einführung von „ABx“ einen signifikanten kontinuierlichen Anstieg antibiotikafreier Behandlungstage bei kritisch kranken Patienten, was, obigen Ausführungen folgend, gleichbedeutend ist mit einer Reduktion des Selektionsdruckes³⁶.

Eine signifikante Änderung der Wahrscheinlichkeit einer Besiedlung oder Infektion mit antibiotikaresistenten Erregern wenige Monate nach Änderung der antibiotischen Verschreibungspraxis wurde bereits von Bradley et al. für Glykopeptid-resistente Enterokokken auf einer hämatologischen Normalstation gezeigt⁵³. Singh et al. legten im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie das Potential offen, durch Optimierung etablierter empirischer Verschreibungspraxis das Auftreten antimikrobieller Resistenzen im intensivstationären Setting maßgeblich zu reduzieren⁵⁴.

Dass sich trotzdem keine (weitere) Beeinflussung der primären Outcomeparameter wie Mortalität, Liege- und Beatmungsdauer sowie im Hinblick auf die Kostenanalyse darstellen lässt, steht im Einklang mit Kommentaren von Evans et al. Sie weisen in Bezug auf ihr eigenes infektiologisches CDSS darauf hin, dass es schwieriger ist die Qualität antiinfektiver Therapie zu messen als die Akzeptanz und Effektivität eines Computerprogrammes. Dies gelte umso mehr, da besonders Outcomeparameter wie Liegedauer und Kosten vielen verschiedenen Einflussgrößen unterliegen, die sich zudem über die Zeit stetig verändern können⁵⁵.

Eine etwaige langfristige Beeinflussung der Outcome-Parameter durch infektiologische CDSS ist daher vielleicht nur in größeren Studien, etwa durch längere Beobachtungszeiträume oder unter Einschluss von mehr Intensivstationen mit entsprechend mehr Patienten, z.B. multizentrisch, erfassbar.

5.5 Sepsis Bundles und Zeit bis zur Applikation von Antibiotika

Die frühe Erkennung kritisch Kranker, durch Nutzung des vorgestellten infektiologischen CDSS formal unterstützt, ist wesentlich für die Prognoseverbesserung dieser Patienten,

da sie die Möglichkeit früher kausaler sowie supportiver therapeutischer Maßnahmen eröffnet²⁰. Die Surviving Sepsis Campaign hat für die schwere Sepsis und den septischen Schock jene dieser frühen Maßnahmen in so genannte Bundles zusammengefasst, für die eine ausreichende Evidenz vorliegt. Die Empfehlungen unterliegen dabei regelmäßiger Reevaluation der aktuellen Studienlage^{12, 20, 56}.

Die bereits erwähnte signifikante Abnahme adäquater Volumentherapie innerhalb der ersten sechs Stunden nach Beginn des septischen Schockes in ZR 2 weist mit Hinblick auf die niedrige Gesamtkonformität auf eine mögliche und eventuell notwendige Optimierung der Implementation der Bundles hin.

Das deutlich häufiger eingehaltene protektive Beatmungsschema innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn eines septischen Schocks in Beobachtungszeitraum 2 ist am ehesten im Zusammenhang mit anderen im Vorfeld der Untersuchung oder zeitgleich stattgehabten Interventionen zu sehen, die nicht in direktem Zusammenhang zum ABx-Programm stehen. Darüber hinaus sei auch an dieser Stelle auf die geringe Fallgröße der vorliegenden Studie hingewiesen, die eine zurückhaltende Interpretation der Daten gebietet.

Kumar et al.^{25, 28}, Gaieski et al.²² sowie Garnacho-Montero et al.⁵⁷ gelang es, in mehreren Studien den Zeitfaktor als entscheidend bei der Applikation einer adäquaten antiinfektiven Therapie nach Beginn eines septischen Schockes herauszustellen, so dass dieser sowohl bei der Untersuchung der Soforteffekte¹ als auch in der vorliegenden Studie zu den Langzeiteffekten besondere Beachtung fand. Nachdem direkt nach Einführung des Programmes eine Verkürzung der Dauer vom Beginn des septischen Schocks bis zur adäquaten Therapie um etwa eine Stunde verzeichnet werden konnte¹, blieb dieser Wert im Verlauf konstant. Da jedoch die durchschnittliche Dauer bis zur Applikation adäquater antimikrobieller Therapie mit durchschnittlich jeweils über einer Stunde in beiden Vergleichspopulationen noch über dem aktuell empfohlenen Therapieziel (unter einer Stunde) liegt und dies auch im Einklang mit anderen Studien zu diesem Thema steht⁵⁸, stellt sich die Frage, ob eine weitere Optimierung mithilfe eines CDSS erreicht werden kann. Dellinger et al. weisen in ihrer letzten Ausgabe der Surviving Sepsis Campaign Richtlinien darauf hin, dass bisher nicht untersuchte praktische Gründe, wie die benötigte Dauer zur Bereitstellung adäquater Antibiotika durch die Apotheke, für die mangelhafte Umsetzung dieses Therapieziels von Bedeutung sein könnten²⁰. Eine Barriereanalyse auf den entsprechenden Intensivstationen könnte helfen, etwaige hinderliche Faktoren zu identifizieren. Die

frühestmögliche Erkennung einer septischen Komplikation als Voraussetzung für eine rasche Therapie ist eine weitere wichtige Komponente, die zu erreichen ebenfalls Gegenstand der Forschung ist. Im Hinblick auf die dabei bereits entwickelten Screening-Werkzeuge, die vor allem auf die engmaschige Reevaluation intensivstationärer Patienten setzen, konnte eine Senkung der Mortalität bei Patienten mit Sepsis gezeigt werden^{59, 60, 61}. Inwiefern das ABx-Programm diesbezüglich erweitert werden kann, gilt es zu prüfen.

5.6 Methodenkritik

Den wichtigsten Kritikpunkt an der vorgelegten Studie stellt das Studiendesign dar. Als kontrollierte Beobachtungsstudie besitzt sie grundsätzlich eine geringere Aussagekraft als eine randomisierte kontrollierte Studie und birgt die Gefahr einer ungleichmäßigen Verteilung diverser bekannter und nicht bekannter Einflussfaktoren. So ergibt sich bereits aus der Wahl der Beobachtungszeiträume mit ZR 1 im Winter und ZR 2 im Sommer eine mögliche saisonale Beeinflussung der Daten, wie sie sich z.B. bei der unterschiedlichen Verteilung von Lungenerkrankungen als ICD-10-Aufnahmediagnose in beiden Gruppen vermuten lässt. Auch populationsspezifische Besonderheiten wie die ungleiche Verteilung männlicher Patienten in beiden Beobachtungszeiträumen lassen sich aufgrund des Studiendesigns nicht vermeiden und stellen mögliche Confounder dar. Da ein randomisiertes kontrolliertes Studienprotokoll zwar wünschenswert, an einer einzigen Institution, zumal mit einer so kleinen Studienpopulation, aber nicht sinnvoll durchführbar ist, kommt an dieser Stelle nur ein multizentrisches Verfahren in Frage, wie es jedoch in noch keiner vergleichbaren Studie erfolgt ist. Es wurde sogar ganz im Gegenteil von Sintchenko et al.⁶² dafür plädiert, dass Beobachtungsstudien mit Prä-Postinterventionsdesign die beste zur Verfügung stehende Methode seien, klinische Fragestellungen wie die Implementierung von CDSS zu untersuchen. Ein wesentlicher Vorteil des Studiendesigns ergibt sich aus der prospektiven täglichen Datenerhebung begleitend zum intensivstationären Aufenthalt eines jeden konsekutiv aufgenommenen Patienten, da so eine fundierte Aussage zu epidemiologischen Kenngrößen in einer realen Patientenpopulation möglich ist.

Zudem weist die Homogenität der übrigen demografischen und klinischen Basischarakteristika der Vergleichspopulationen auf eine weitestgehende Reduktion populationsspezifischer Störfaktoren hin, wobei jedoch beim Vergleich der Gruppen nicht auf Adipositas als möglichen Confounder untersucht wurde. Übergewicht scheint

jedoch, jüngeren Erkenntnissen von Arabi et al. folgend, protektiven Einfluss auch auf den Verlauf eines septischen Schocks im Sinne des „Adipositas-Paradoxon“⁶³ zu haben⁶⁴. Auch Wurzinger et al. konnten diesen Zusammenhang darstellen⁶⁵.

Unabhängig davon birgt das retrospektive Expertenaudit, das bei der Bewertung der SOP-Adhärenz zur Anwendung kam, prinzipiell die Gefahr eines Untersucherbias, sodass ein einheitlicher Bewertungskatalog zur Erhöhung der Objektivität zur Anwendung kam. Eine noch bessere Kontrolle wäre nur durch eine Reanalyse mit anschließender Konsensuskonferenz erreichbar gewesen.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft dieser Studie ergibt sich aus dem primären Ausschluss jener Patienten von der Studienpopulation, die weniger als 36 Stunden auf der Intensivstation behandelt wurden. Das gilt auch für Patienten, die gegebenenfalls, etwa aufgrund eines fulminant verlaufenden septischen Schocks, binnen weniger als 36 Stunden auf der Intensivstation verstarben. Berücksichtigt man dabei die von Blanco et al. angegebene 48-Stunden-Mortalität von 14,8% bei schwerer Sepsis⁶⁶, als deren Kontinuum dabei der septische Schock gelten kann, so ergibt sich ein möglicher konzeptioneller Störfaktor für die beobachtete Mortalität.

Die wesentliche diesbezügliche Aussage der Studie, dass sich die intensivstationäre Sterblichkeit im Langzeitverlauf nicht verändert hat, bleibt davon jedoch unbeeinflusst.

Eine systematische Übersichtsarbeit von Garg et al. aus dem Jahr 2005, die mehrere Studien zum Einfluss von CDSS auf die Behandlungsqualität und das Outcome von Patienten in den Fokus nahm, legt einen weiteren Schwachpunkt dieser Untersuchung offen. Dort fiel auf, dass besonders für durch die eigenen Entwickler evaluierte Programme hohe Effektivitätsraten gefunden wurden⁶⁷. Da sowohl die Entwicklung als auch die vorliegende Untersuchung innerhalb der gleichen Arbeitsgruppe vorgenommen wurden, ist demnach prinzipiell eine weitere externe Evaluation des ABx-Programmes wünschenswert. So wird seit 2012 die spanische Version im Rahmen der groß angelegten multizentrischen Studie ABISS Edusepsis (AntiBiotic Intervention in Severe Sepsis) der Arbeitsgruppe um Ricard Ferrer (Klinik für Intensivmedizin Mutua Terrassa University Hospital Barcelona, Spanien) genutzt⁶⁸.

5.7 Limitationen

Diese Studie nimmt die Langzeiteffekte nach Implementation eines webbasierten infektiologischen CDSS auf die SOP-Adhärenz sowie das Behandlungsergebnis im Sinne der Morbidität und Mortalität von Patienten mit septischem Schock in den Fokus.

Dabei steht insbesondere die Güte der antibiotischen Therapie im Mittelpunkt. Die hier aufgezeigten Langzeiteffekte sowohl auf den Anteil adäquater initialer Therapie als auch auf die Erregerepidemiologie stellen wichtige neue Erkenntnisse dar.

Darüber hinaus ist aber die Therapie des septischen Schockes auf Grundlage einer Pilzinfektion hier nicht näher betrachtet worden, obwohl dieser mit einer Zunahme von 207% von 1979 bis 2000² und einer hohen Mortalität⁶⁹ einen wichtigen Subtyp darstellt. Kollef et al. sowie Kumar et al.⁷⁰ haben sich bereits mit dieser Entität gesondert auseinandergesetzt und auch hier einen wesentlichen Einfluss zeitnaher und adäquater Therapie auf das Outcome der betroffenen Patienten verzeichnen können. Da die antifungale Therapie Berücksichtigung bei den ABx-Empfehlungen findet, besteht auch hier der Bedarf nach einer Evaluation von Effekten auf die Qualität der Versorgung im Rahmen weiterer Studien.

Auch die Lebensqualität nach überlebtem septischem Schock stellt einen wichtigen Outcomeparameter dar, der jedoch in dieser Untersuchung unberücksichtigt blieb.

Schließlich bleibt die Aussagekraft dieser Studie formal auf chirurgische Intensivpatienten mit septischem Schock beschränkt. Ob sich die Ergebnisse ohne weiteres auf internistische Patientenpopulationen oder andere Entitäten übertragen lassen, gilt es im Rahmen weiterer Studien unter Einschluss einer heterogeneren Studienpopulation zu prüfen.

Darüber hinaus hat es seit Abschluss der Datenerhebung besonders hinsichtlich der Sepsis-Bundles eine Vielzahl neuer Erkenntnisse und daraus folgender Empfehlungen gegeben. So ist nicht nur die Verwendung von Hydroxyethylstärke (HAES) im Rahmen der Volumentherapie beim septischen Schock laut den aktuellen Empfehlungen nicht mehr angeraten. Auch für sämtliche Maßnahmen des Management-Bundles, ausgenommen das protektive Beatmungsschema, liegt zurzeit keine ausreichende Evidenz vor, um eine weitere Empfehlung zu rechtfertigen²⁰. Neuere Studien, zuletzt die von Mouncey et al. 2015 veröffentlicht, stellen außerdem den Vorteil des kontinuierlichen Monitorings der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung im Sinne der EGDT in Frage, wie sie im Resuscitation-Bundle bislang vorgegeben wurde⁷¹. In den aktuellen Leitlinien (Stand 2012) werden sowohl das Resuscitation- als auch das Management-Bundle durch ein 3-Stunden- und ein 6-Stunden-Bundle ersetzt, deren Empfehlungen im Wesentlichen den zuvor im Resuscitation-Bundle zusammengefassten Maßnahmen entsprechen²⁰.

5.8 Ausblick

Seit der Ersteinführung des ABx-Programmes 2006 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde das Programm stetig zu einer überregionalen, übertragbaren Form weiterentwickelt und als Netzwerk deutschlandweit einer größeren Zahl an klinischen Zentren zugänglich gemacht. So sind zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Studie neben einer wachsenden Anzahl an Einzelnutzern circa 200 Intensivstationen und Kliniken registriert und nutzen regelmäßig das Programm, das nunmehr, wie bereits bei Tafelski et al. beschrieben, um die Option zur lokalen Anpassung erweitert wurde⁷². Es besteht nun die Möglichkeit zur Durchführung multizentrischer Studien wie der von Quenot et al.⁴ Untersuchungen unter anderem zu den Effekten der Implementation des Programmes auf das Outcome der Patienten, auf die Qualität der infektiologischen Diagnostik, auf die regionalen Resistenzstatistiken aber auch zu epidemiologischen Fragestellungen sind damit möglich. Auf diese Weise erlaubt das Programm neben seiner ursprünglich edukativen Zielstellung auch eine Beobachtung der lokalen Entwicklung in diesen Bereichen. Eine Übersetzung des Programmes ins Englische und Spanische sowie die damit verbundene Erweiterung des Netzwerkes ermöglichte so bereits seinen Einsatz im Rahmen der erwähnten aktuellen spanischen Multicenterstudie ABISS Edusepsis⁶⁸. Außerdem wurde kürzlich die mobile Version „ABx mobile App“ als Applikation für Smartphones freigeschaltet und soll in Zukunft ebenfalls einem großen Nutzerkreis zur Verfügung stehen, wodurch die Verfügbarkeit im klinischen Alltag weiter verbessert wird.

Bislang konnten die positiven Kurz- und auch Langzeiteffekte der Implementation des Programmes auf das Outcome von vor allem operativen intensivstationären Patienten mit septischen Komplikationen abgebildet werden. Inwieweit CDSS, wie das vorgestellte das ABx-Programm, auch bei anderen Populationen und Entitäten eine Verbesserung der Versorgungsqualität erreichen können, müssen weitere Studien klären.

6 Literaturverzeichnis

1	Tafelski S., Nachtigall I., Deja M., Tamarkin A., Trefzer T., Halle E., Wernecke KD, Spies C. Computer assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. J Int Med Res. 2010; 38: 1605 – 1616.
2	Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003 Apr 17; 348(16):1546-54.
3	Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 June; 10(6): 701–706.
4	Quenot JP et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. Crit Care. 2013 Apr 5;17(2):R65.
5	Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 1999. National vital statistics reports. Vol. 49. No. 8. Hyattsville, Md.: National Center for Health Statistics, 2001.
6	Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Ann Intern Med 1990;113:227-42.
7	Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb; 34(2):344-53.
8	Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Burchardi H. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. Crit Care. 2007; 11(3):R69.
9	Review American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992 Jun; 20(6):864-74.
10	Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2010. (Accessed January 19, 2014 at http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Leitlinien/Sepsis-Leitlinie-2010?sid=EizLuhH1vfRQakQh0AmNwM&iid=1).
11	Slade E, Tamber PS, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. Crit Care. 2003 Feb;7(1):1-2.

12	Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004 Vol. 32, No. 3.
13	Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. Crit Care Med 2004; 32 (suppl): S595–97.
14	Gerlach H, Touissant S. Sepsis therapy – Why change management of sepsis can lower its lethality. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2006 Oct; 14(10). 614-24.
15	Nguyen HB. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. Crit Care Med. 2007 Apr;35(4):1105-12.
16	Levy MM. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med. 2010 Feb;38(2):367-74.
17	Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, Ramos R, Pérez-Fernández E, Duque M, Martínez-Casanova E; REASEP Sepsis Study Group. Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. J Trauma. 2010 Nov;69(5):1282-7.
18	Castellanos-Ortega et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. Crit Care Med. 2010 Apr;38(4):1036-43.
19	The World Sepsis Declaration, 2013. (Accessed January 19, 2014 at http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2013_World_Sepsis_Day_Declaration_English.pdf).
20	Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup*. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. Intensive Care Med. 2013 Jan 30.
21	Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368–1377.
22	Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med. 2010 Apr;38(4):1045-53.
23	Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections: A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. Chest. 1999 Feb;115(2):462-74.

24	Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, Laporta D, Lapinsky S, Ellis P, Mirzanejad Y, Martinka G, Keenan S, Wood G, Arabi Y, Feinstein D, Kumar A, Dodek P, Kravetsky L, Doucette S; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. <i>Crit Care Med</i> . 2010 Sep;38(9):1773-85. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd. Review.
25	Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. <i>Crit Care Med</i> 2006;34:1589–1596.
26	Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. <i>Crit Care Nurs Clin North Am</i> . 2011 Mar;23(1):79-97. Review.
27	Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2005 Oct 19;(4):CD003543.
28	Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a 5-Fold Reduction of Survival in Human Septic Shock. 2009 Aug 20.
29	Pestotnik ST et al. Implementing Antibiotic Practice Guidelines through computer-assisted decision support: Clinical and Financial Outcomes. <i>Ann Intern Med</i> . 1996; 124:884-890.
30	Zweigner J, Schwab F, Gastmeier P. Rationale Antibiotikatherapie in der ambulanten medizinischen Versorgung. <i>Krankenhaushygiene up2date</i> 2012; 7:183-197.
31	Carlet et al. The Barcelona Declaration from the World Alliance against Antibiotic Resistance: engagement of intensivists. <i>Critical Care</i> 2012, 16:145.
32	Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, et al. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. <i>Crit Care Med</i> . 2009 Jan;37(1):159-66.
33	McKinley BA, Moore LJ, Sucher JF, Todd SR, Turner KL, Valdivia A, Sailors RM, Moore FA. Computer protocol facilitates evidence-based care of sepsis in the surgical intensive care unit. <i>J Trauma</i> . 2011 May;70(5):1153-66; discussion 1166-7.
34	Nachtigall I, Deja M, Halle E, et al. Implementation of standard operating procedures for the initial empirical antimicrobial therapy for adults—a new computer program at the University Hospital Charité. <i>Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther</i> . 2006 Oct;41(10):626-35.
35	Ferrer R et al. Improvement of process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. <i>JAMA</i> . 2008 May, 299(19):2294-303.

36	Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C. Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective 'before/after' cohort study. <i>BMJ Open</i> . 2014 Dec 22;4(12):e005370. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005370.
37	Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. <i>Am J Infect Control</i> . 1988 Jun; 16(3): 128-40.
38	Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. <i>Intensive Care Med</i> 2004;30:536–555.
39	Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, et al. Adherence to Standard Operating Procedures is crucial for Intensive Care Unit survival of elderly patients. <i>J Int Med Res</i> . 2008 May-Jun;36(3):438-59.
40	Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. <i>Intensive Care Med</i> . 1996; 22: 707-710.
41	Le Gall JR, Lemeshow S, Saulier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on European / North American multicenter study. <i>JAMA</i> 1993; 270: 2957-63.
42	Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W et al. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items. Results from a multicenter-study. <i>Crit Care Med</i> . 1996;24:64-73.
43	Graf J, et al. Kostenanalyse und Prognoseabschätzung mittels TISS und TISS-28. <i>Med Klin</i> 2003;98:123–32 (Nr. 3).
44	Nachtigall I, Tafelski S, et al. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. <i>Crit Care</i> . 2011; 15(3): R151.
45	Michael Donahoe. Acute respiratory distress syndrome: A clinical review. <i>Pulm Circ</i> . 2011 Apr-Jun; 1(2):192-211.
46	Lin SM, Huang CD, Lin HC, et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. <i>Shock</i> . 2006 Dec;26(6):551-7.
47	Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. <i>JAMA</i> . 1995 Sep 27;274(12):968-74.
48	Pittet D, Rangel-Frausto S et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. <i>Intensive Care Med</i> (1995) 21:302-309.

49	Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. <i>Int J Antimicrob Agents</i> . 2005 Dec; 26 Suppl 3: S170-5.
50	One fits all and never change a winning team: The need for balanced strategies in antibiotic therapy. <i>Crit Care Med</i> 2011;39:607-608.
51	Hoeffken G, Niederman MS. Nosocomial Pneumonia - The Importance of a De-escalating Strategy for Antibiotic Treatment of Pneumonia in the ICU. <i>CHEST</i> 2002; 122:2183–2196.
52	Sandiumenge A., Diaz E, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator associated pneumonia. A patient-based approach to the ten rules of "The Tarragona Strategy". <i>Intensive Care Med</i> 2003; 29:876-883.
53	Bradley SJ, Wilson ALT, et al. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant <i>Enterococcus</i> spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> (1999) 43, 261–266.
54	Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2000 Aug;162(2 Pt 1):505-1.
55	Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. <i>N Engl J Med</i> . 1998 Jan 22;338(4):232-8.
56	Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. <i>Intensive Care Med</i> . 2008 Jan;34(1):17-60.
57	Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. <i>Critical Care</i> 2006, 10:R111.
58	Levy MM, Artigas A et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2012 Dec;12(12):919-24. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70239-6. Epub 2012 Oct 26.
59	Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. <i>J Trauma</i> 2009; 66:1539-46.
60	Subbe CP, Kruger M, Rutherford P et al. Validation of a modified early warning score in medical admission. <i>Quart J Med</i> 2001; 94:521-26.
61	Rivers EP, Ahrens T. Improving outcome for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. <i>Crit Care Clin</i> 2008; 23:S1-S47.

62	Sintchenko V, Iredell JR, Gilbert GL, Coiera E. Handheld computer-based decision support reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care. <i>J Am Med Inform Assoc.</i> 2005 Jul-Aug;12(4):398-402.
63	Fleischmann E, Teal N, et al. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. <i>Kidney International</i> 1999 Apr; 55(4):1560-1567.
64	Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. <i>Crit Care.</i> 2013 Apr 17;17(2):R72.
65	Wurzinger B, Dünser MW, et al. The association between body-mass index and patient outcome in septic shock: a retrospective cohort study. <i>Wiener klinische Wochenschrift</i> 2010 Jan; 122(1-2):31-36.
66	Blanco J et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. <i>Crit Care.</i> 2008; 12(6): R158.
67	Garg AX et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. <i>JAMA.</i> 2005 Mar 9;293(10):1223-38.
68	ABISS-Edusepsis (AntiBiotic Intervention in Severe Sepsis). (Accessed January 19, 2014 at http://www.edusepsis.org/en/abiss-edusepsis.html).
69	Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to <i>Candida</i> infection: importance of empiric therapy and source control. <i>Clin Infect Dis.</i> 2012 Jun;54(12):1739-46.
70	Kumar et al. The high mortality of <i>Candida</i> septic shock is explained by excessive delays in initiation of antifungal therapy. <i>ICAAC</i> 2007; Abstract K-2174.
71	Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:1301-11.
72	Tafelski S, Nachtigall I, Trefzer T, et al. Evidenzbasiertes Anti-Infektiva-Programm durch erweiterte Funktionen zur lokalen Anpassung. <i>Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie.</i> 2009 Juli;44(7-8): 500-501.

7 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, *Nadine Lojewski*, versichere an Eides Statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema: „Langzeiteffekte nach Implementierung computerassistierter Algorithmen auf die Therapie des septischen Schocks bei intensivstationären Patienten“ von mir selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und dass ich keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts [URM] des ICMJE [www.icmje.org]) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten und statistische Aufarbeitung) und Ergebnissen (insbesondere Abbildungen und Tabellen) entsprechen den URM (siehe oben) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an der Publikation zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind.

Die Publikation, die aus dieser Dissertation hervorgegangen ist und bei der ich Autor bin, entspricht den URM und wird von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Tamarkin A, Tafelski S, Nachtigall I, Lojewski N, Deja M, Spies C. Computerassistierte Algorithmen sichern konstant hohe Behandlungsqualität der Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten im septischen Schock. Abstract und Poster. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie 2013 in Berlin.

Alle Autoren haben einen intellektuellen Beitrag zur Erstellung des Manuskripts geleistet. I. Nachtigall, A. Tamarkin, S. Tafelski und C. Spies erarbeiteten das Konzept und das Design der Studie. I. Nachtigall, S. Tafelski und N. Lojewski waren verantwortlich für die Datenerhebung. I. Nachtigall, A. Tamarkin, S. Tafelski, N. Lojewski, M. Deja und C. Spies waren verantwortlich für die Datenanalyse und Dateninterpretation. I. Nachtigall, S. Tafelski und N. Lojewski kontrollierten und analysierten die primären Studiendaten. A. Tamarkin, S. Tafelski, I. Nachtigall und N. Lojewski waren für die statistische Analyse verantwortlich. N. Lojewski erstellte den Abstract und entwarf das Poster, A. Tamarkin und I. Nachtigall reevaluierten die entsprechenden Entwürfe. C. Spies korrigierte die endgültige Abstrakt- und Posterversion. Alle Autoren haben die endgültige Abstrakt- und Posterversion gesehen und ihre Zustimmung für die Veröffentlichung gegeben.

Unterschrift und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

8 Lebenslauf

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

9 Publikationsliste

Ein Abstract und Poster zu dieser Studie wurde veröffentlicht:

Tamarkin A, Tafelski S, Nachtigall I, Lojewski N, Deja M, Spies C. Computerassistierte Algorithmen sichern konstant hohe Behandlungsqualität der Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten im septischen Schock. Abstract und Poster. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie 2013 in Berlin.

Danksagung

Frau Privatdozentin Dr. med. Irit Nachtigall danke ich für die Konzeption dieses spannenden Themas, für ihren engagierten Einsatz bei der Dateninterpretation, für die Begleitung des Themas und die finale Korrektur. Ich bin sehr dankbar, dass ich in ihrer Arbeitsgruppe mitwirken durfte und für die Möglichkeit, mir den Wunsch einer Promotion realisieren zu können.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum, die dieses interessante Thema mitkonzipiert hat. Ich danke ihr für die Inspiration mit neuen Gedankengängen und Lösungsansätzen. Ferner danke ich ihr für die Bereitstellung von Ressourcen zur Umsetzung der Promotion.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Andrey Tamarkin, der mich über die gesamte Dauer der Studie unermüdlich begleitet und mir mit Rat und Tat stets zur Seite gestanden hat. Für all seine Mühe und Zeit von der Akquise der wissenschaftlichen Literatur bis hin zu den mehrfachen Korrekturen der Monographie und vor allem auch für seine Geduld möchte ich mich bedanken.

Ich bedanke mich außerdem recht herzlich bei Dr. med. Sascha Tafelski, der mein thematischer Wegbereiter war und mich sowohl beim Design der Studie als auch bei der statistischen Auswertung und bei der Dateninterpretation sehr unterstützt hat.

Allen Mitgliedern der ABx-Arbeitsgruppe danke ich für die Unterstützung, die mir und dieser Arbeit direkt oder indirekt zuteilwurde.

Allen Doktoranden der ABx-Arbeitsgruppe in 2007 sei herzlich für die Datenerhebung und für die gute Zusammenarbeit gedankt.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke und den Mitarbeitern der Sostana GmbH für die Durchführung der statistischen Analysen und für die qualifizierte Beratung.

Frau Juliane Hartung danke ich recht herzlich für die Übernahme des Lektorats.

Nicht zuletzt gilt mein großer Dank meiner Familie, insbesondere meinem Mann und meinen Eltern, ohne deren stete Ermutigungen und tatkräftige Hilfe diese Arbeit wohl keinen Abschluss gefunden hätte.