

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin,  
Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Beeinflussung der Implementierungsraten von Standard Operating  
Procedures durch die Einführung eines technischen Feedbacksystems  
auf Intensivstationen“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gregor Alexander Schitteck

aus Bonn

Datum der Promotion: 10.03.2017

# Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1. Bemerkung	7
1.2. Implementierung wissenschaftlicher Erkenntnisse in den klinischen Alltag	7
1.3. Infektionen und Sepsis	10
1.4. Ernährung	11
1.5. Blutzuckerkonzentration und seine Einstellung	13
1.6. Nierenfunktion und Nierenversagen	14
1.7. Scores	16
1.8. Ziel der Arbeit	17
2. Methodik	18
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	18
2.2. Therapiezielprotokoll-Standard Operating Procedures	20
2.3. Erhebung und Bearbeitung der Daten	22
2.4. Implementierung und Layout des Feedbackprogramms	22
2.5. Wissenschaftliches Arbeiten	25
2.6. Daten	25
2.7. Errechnete Daten	26
2.8. Endpunkte	27
2.9. Biometrie	27
3. Ergebnisse	29
3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	29
3.2. Primäre Fragestellung - Implementierungsrate für beide Zeiträume	30
3.3. Sekundäre Ziele	31
3.3.1. Infektionen	31
3.3.1.1. Einhaltung der SOPs für die Gabe von Antibiotika	31
3.3.1.2. SOPs-Einhaltung bezogen auf die Cutoff-Werte von 60%	32
3.3.1.3. Einfluss der Antibiotika-SOPs	32
3.3.1.4. Einfluss der Dauer bis zur Initiierung der antimikrobiellen Therapie auf das Überleben	33

3.3.2. Ernährung	34
3.3.2.1. Prozentuale Einhaltung der Ernährungs-SOPs	34
3.3.2.2. Ernährung bezogen auf den errechneten Bedarf	35
3.3.2.3. Parenterale Ernährung	37
3.3.2.4. Einfluss der Ernährung auf die Outcome-Parameter	37
3.3.3. Blutzuckerkontrolle	41
3.3.3.1. Einhaltung der SOP zur Blutzuckertherapie	41
3.3.3.2. Hypoglykämien	41
3.3.3.3. Blutzuckerspiegel und die Outcome Parameter	41
3.3.3.4. Blutzuckerwerte und verabreichte Insulinmengen	42
3.3.3.5. Zusammenhang von Insulingaben und Blutzuckerspiegel	43
3.3.4. Analyse der Nierenfunktion	43
3.3.4.1. Prozentuale Nierenfunktions-SOP-Einhaltung	43
3.3.4.2. RIFLE Gruppe und Outcome	43
3.3.4.3. Deskriptive Daten zur Nierenfunktion	44
3.3.5. Erwartete Mortalität und Score-Veränderung	44
3.3.5.1. Erwartete Mortalität	44
3.3.5.2. Score-Veränderung und prozentuale SOP-Einhaltung	45
4. Diskussion	46
4.1. Primäre Fragestellung	46
4.2. Sekundäre Fragestellungen	48
4.2.1. SOPs und antimikrobielle Therapie	48
4.2.2. SOPs und Ernährungs-Therapie	50
4.2.3. SOPs Blutzucker-Therapie	54
4.2.4. SOPs und Nierenfunktion	56
4.2.5. Mortalität	56
4.2.6. Delta-Scores	57
4.3. Limitationen	58
4.4. Ausblick	60
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	62
Eidesstattliche Versicherung	68
Lebenslauf	69
Danksagung	71

## **Abstract**

### **Title of the thesis:**

**"The effect on adherence rates of standard operating procedures through implementation of a technical feedback systems on intensive care units"**

**Applicant: Gregor Alexander Schittek**

**Introduction:** For the optimisation of treatment-quality and reduction of treatment-variability are guidelines of utmost importance. On the examined intensive-care-unit (ICU) were „Standard Operating Procedures“ (SOP) used to implement guidelines into daily praxis. These are detailed, written instructions adapted to local conditions in compliance to the guidelines.

The aim of this study was to examine whether the daily adherence to standard operating procedures (SOP) for antimicrobial therapy in sepsis, feeding, bloodsugar-treatment and renal function could be improved by implementing a visual technical feedback software in a mixed intensive care unit. Secondary investigations were done about SOP-adherence and patient outcome (length of ICU stay [LOS], length of Ventilation [LOV], mortality etc).

**Method:** The study retrospectively evaluated SOP adherence rates of 187 patients treated in a mixed ICU over a 6-month period (3 months before and 3 months after implementation of the feedback system). The inclusion criteria were met if the patient's age was >16 years and the complete LOS was within the examined periods and at least 24 hours. Exclusion criteria were met if the patient was an organ donor or had a restricted therapy of any kind e.g. "do-not-resuscitate" (DNR). For the calculation of "actual mortality rates" were the DNR patients included.

**Results:** Adherence rates for the SOP did not differ between the periods.

A weak negative correlation was observed between LOS ( $r=-0,301$ ,  $p<0,001$ ) and LOV ( $r=-0,236$ ,  $p=0,001$ ) with procentual adherence of antimicrobial therapy. Patients with feeding SOP adherence for the first and/or fourth day of treatment had shorter LOS and LOV ( $p<0,05$ ). A weak positive correlation was found between LOV and LOS with the number of days with hypoglycaemia (<80 mg/dl) (lack of adherence to bloodsugar-treatment SOP). Patients with a RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease) Score  $\geq 2$  had a longer LOS compared to those with a

Scorevalue<2 (51 h vs 127 h p=0,003). LOV did not differ (26 h vs 39 h, p>0,05).The observed „actual ICU mortality“ was 13% (expected 26%-35%).

**“Take-home-points”:** The SOP-Adherence for antibiotic treatment, feeding, bloodsugar-control and renal function is important and should be striven for to minimise VOS and LOS.

Future implementation-investigations should survey the utilisation of the technical feedbacksystem.

## **Abstract**

### **Titel der Dissertation:**

**„Beeinflussung der Implementierungsraten von Standard Operating Procedures durch die Einführung eines technischen Feedbacksystems auf Intensivstationen“**

**Bewerber: Gregor Alexander Schittek**

**Einleitung:** Zur Optimierung der Behandlungsqualität werden Leitlinien als Entscheidungshilfen zur Qualitätssicherung und Reduzierung der Behandlungsvariabilität verwendet. Um das Wissen aus den Leitlinien in die tägliche Praxis zu integrieren, werden auf der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Intensivstation (ITS) dafür unter anderem „Standard Operating Procedures“ (SOP) verwendet. Diese sind in schriftlicher Form gebündelte klinikinterne Empfehlungen in Anlehnung an die Leitlinien.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung, ob durch die Einführung eines technischen visuellen Feedbacksystems die Einhaltung der SOP für antimikrobielle Therapie in der Sepsis, Ernährung, Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion im klinischen Alltag einer ITS verändert wird. Sekundär wird der Zusammenhang der SOP-Einhaltung mit dem Outcome (u.a. der ITS-Behandlungsdauer, Beatmungstherapiedauer und intensivstationäre Mortalität) der Patienten untersucht.

**Methodik:** Anhand 187 Patienten wurde retrospektiv in zwei Zeiträumen für je 3 Monate auf einer interdisziplinären universitären ITS, vor und nach Einführung des Feedbacksystems, die Einhaltung der klinikinternen SOP für die antimikrobielle Therapie, für die Ernährungs-Therapie, für die Blutzuckerkontrolle und für die

Nierenfunktion untersucht. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, deren vollständige Behandlungsdauer innerhalb dieser Zeiträume war und mindestens 24 Stunden betrug sowie älter als 16 Jahre waren. Ausgeschlossen wurden Organspender oder wenn eine Therapiebeschränkung bestand z.B. ein Reanimationsverbot. Für die Berechnung der tatsächlichen Mortalität wurden die ausgeschlossenen Patienten mitbetrachtet.

**Ergebnis:** Eine Veränderung der SOP-Adhärenz konnte nicht nachgewiesen werden. Sekundär konnte gezeigt werden, dass eine schwach negative Korrelation der Behandlungsdauer (Korrelationskoeffizient=-0,301,  $p < 0,001$ ) und der Beatmungsdauer (Korrelationskoeffizient=-0,236,  $p = 0,001$ ) mit der prozentualen SOP-Einhaltung der antimikrobielle Therapie bestand.

Die Patienten, bei denen die Ernährungs-SOP am ersten und vierten Behandlungstag eingehalten wurden, hatten kürzere Behandlungs- und Beatmungstherapiedauern ( $p < 0,05$ ) auf der Intensivstation.

Es bestand eine schwach positive Korrelation zwischen Behandlungs- sowie Beatmungsdauer und der Anzahl der Tage mit Glukosewerte  $< 80$  mg/dl (Blutzucker SOP-Nicht-Einhaltung).

Patienten mit einer RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss-of-kidney-function, End-stage kidney disease)-Klassifizierung von "Failure" oder schlechter wurden im Vergleich zu den Patienten mit einer besseren Einstufung signifikant länger im Median auf der Intensivstation behandelt (51 h vs 127 h,  $p = 0,003$ ). Die Beatmungsdauer war nicht signifikant länger (26 h vs 39 h,  $p > 0,05$ ).

Die beobachtete Mortalität lag bei 13% (erwartete 26%-35%).

**Schlussfolgerung:** Eine SOP-Adhärenz für antimikrobielle Therapien, Ernährung, Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion sollte angestrebt werden um die Behandlungs- und Beatmungsdauern auf der Intensivstation möglichst gering zu halten. In zukünftigen Untersuchungen zur Implementierungssteigerung durch ein technisches Feedbacksystem sollte dessen Inanspruchnahme miterhoben werden.

## Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotika
AKIN	Acute Kidney Injury Network
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARFS	Acute Renal Failure Syndrome
ARI	Acute Renal Injury
BZ	Blutzucker
COPRA®	Software-Eigenname
DNR	Do Not Resuscitate
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
Einh.	Einhaltung
GFR	Glomeruläre Filtrations Rate
IIT	Intensive Insulin Therapie
ITS	Intensivstation
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
LOS	length of stay
LOV	length of ventilation
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
PDMS	Patient Data Management System
RIFLE	Risk - Injury- Failure - Loss of kidney function - End stage renal disease
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
SOP/SOPs	Standard Operating Procedure(s)
SPSS	Eigenname einer IBM®-Software
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System 28

# 1. Einleitung

## 1.1. Bemerkung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit statt geschlechtsspezifischer Formulierungen (beispielsweise Patientinnen und Patienten) die geschlechtsneutrale Formulierung (in diesem Beispiel Patienten) gewählt.

## 1.2. Implementierung wissenschaftlicher Erkenntnisse in den klinischen Alltag

Laut dem Sozialgesetzbuch V §135a sind deutsche Krankenhäuser zur Qualitätssicherung verpflichtet (1). Unter Qualität versteht man in der Medizin seit über 40 Jahren den Grad der Konformität zwischen tatsächlicher Behandlung und Anforderungen. Sie wird unterteilt in die "Wie-Beschaffenheit" von Strukturen, Prozessen und Ergebnissen. Diese Beschaffenheit wird zunächst ohne jedes Werturteil anhand von validen Indikatoren ermittelt ("gemessen") (2).

Diese Qualitätsindikatoren sind Maße, deren Ausprägung eine Unterscheidung zwischen guter und schlechter Qualität von Strukturen, Prozessen oder Ergebnissen der Versorgung ermöglichen. Sie sind Hilfsgrößen oder „qualitätsbezogene Kennzahlen“, die die Qualität einer Einheit durch Zahlenverhältnisse indirekt abbilden. Die Ergebnisse dieser "Messung(en)" bilden die Grundlage für Maßnahmen der Qualitätssicherung und Verbesserung der Qualität(2).

Die Qualität im Gesundheitswesen wird in Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität unterteilt (3).

Die Strukturqualität ist ein Aspekt der Qualität der medizinischen Versorgung. Dieser wird durch die Rahmenbedingungen im Einzelfall sowie durch die politischen und ökonomischen Faktoren, unter denen die ärztliche Tätigkeit stattfindet (z.B. technische Ausstattung oder Räumlichkeiten des Krankenhauses und Genauigkeit der Datendokumentation), bestimmt (3).

Die Prozessqualität umfasst die Qualität von allen medizinischen Aktivitäten unter Einbeziehung der interpersonellen und interaktionalen Aspekte (3). Hierzu gehören Art und Weise der Diagnostik und Therapie, z. B. der Medikamentenverordnung, aber auch der Gesprächsführung, Anamneseerhebung und Angemessenheit der verordneten Therapien. Beeinflusst wird der Behandlungsprozess u.a. durch die Persönlichkeiten



sowie Einstellungen von Arzt und Patient und der Wechselwirkung zwischen den beiden sowie durch gesellschaftliche und ethische Gesichtspunkte (3).

Die Ergebnisqualität wiederum bezeichnet Veränderungen des Gesundheitszustandes eines Patienten bzw. einer Bevölkerungsgruppe als Ergebnis bestimmbarer therapeutischer oder diagnostischer Maßnahmen bzw. Interventionen in den Versorgungsabläufen (3). Im Rahmen dieser Doktorarbeit steht die Untersuchung der Prozessqualität im Mittelpunkt, die anhand der Ergebnisqualität (Outcome) gemessen wird. In dieser Untersuchung soll unter der Annahme, dass eine gute Prozessqualität zu einer guten Ergebnisqualität führt, die Beeinflussung der Prozessqualität durch ein Feedbacksystem evaluiert werden. Der Einfluss der Prozesse auf die Ergebnisqualität wie beispielweise die Behandlungsdauer auf der Intensivstation, die Krankenhausbehandlungsdauer, die Mortalität und die Dauer der Beatmungstherapie soll mitberücksichtigt werden. Zur Optimierung der Behandlungsqualität werden in der täglichen klinischen Arbeit Leitlinien als Entscheidungshilfen mit validen Qualitätsindikatoren zur Reduzierung der Behandlungsvariabilität und Optimierung der Qualitätssicherung verwendet. Diese sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen zur Durchführung von präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Die durch Leitlinien verringerte Behandlungsvariabilität sorgt für höhere einheitliche Behandlungsqualität und mehr Sicherheit in der Medizin. Leitlinien sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung (2).

Die Einhaltung von Leitlinien kann anhand von Qualitätsindikatoren (klinischen Messgrößen) verfolgt werden. Diese sind Maße, deren Ausprägung eine Unterscheidung zwischen guter und schlechter Qualität von Strukturen, Prozessen oder Ergebnissen der Versorgung ermöglichen. Einzelne Indikatoren beleuchten immer nur Teilaspekte der Qualität. Daher ist es sinnvoll, Zusammenstellungen mehrerer Indikatoren zur Beurteilung eines Versorgungsaspektes zu verwenden. Gute Leitlinien sollten für die Überprüfung ihrer Anwendbarkeit Qualitätsindikatoren enthalten (3).

Besondere Bedeutung kommt der Implementierung der Leitlinien zu, um den tatsächlichen positiven Effekt auf die Versorgung der Patienten zu erreichen. In einem Review aus dem Jahr 2011 von Morris ZS wurden 23 Veröffentlichungen eingeschlossen, die alle die Zeitdauer des Transfers von wissenschaftlichen

Erkenntnissen in die tägliche Praxis untersuchten. Die Arbeitsgruppe beschreibt, dass der Transfer je nach Bereich im Mittel zwischen 6 und 23 Jahren dauert (4).

Um das Wissen aus den Leitlinien in die tägliche Praxis zu integrieren, können unterschiedliche Implementierungstechniken verwendet werden. Es wird prinzipiell zwischen professionellen, organisationalen, finanziellen und regulatorischen Interventionen unterschieden (5). Im Rahmen dieser Arbeit wurden professionelle Interventionen, beispielweise Schulungen und „Standard Operating Procedures“ verwendet, um das Programm zu erklären. Ein Feedbackprogramm an sich ist eine organisationale Intervention.

„Standard Operating Procedures“ Sing. (SOP/ plural SOPs) sind in schriftlicher Form gebündelte klinikinterne Empfehlungen in Anlehnung an die Leitlinien. Die Vorteile von SOPs sind die Optimierung der Behandlungs- und Ausbildungsqualität sowie die Optimierung der Ressourcen-Inanspruchnahme und Kostenentstehung (6). Sie werden unter Berücksichtigung der evidenzbasierten Literatur, Leitlinien und Standards der Fachgesellschaften sowie der lokalen Gegebenheiten entwickelt (6). Zusätzlich ist die interdisziplinäre sowie interprofessionelle Einbindung unter Erfüllung von gewissen formalen Kriterien notwendig, wie z.B. die klinische Flexibilität sowie Durchführbarkeit und die Dokumentation der gefundenen Evidenz (6).

Des Weiteren können SOPs durch Einhaltung von standardisierten Behandlungspfaden zur Qualitätssicherung und zum Qualitätsmanagement beitragen (7). Beispielweise wurde von der Arbeitsgruppe von Nachtigall et al. in mehreren retrospektiven Untersuchungen mit ITS-Patienten eine SOP-Einhaltung ab 60% bezüglich der verabreichten antimikrobiellen Therapie als exzellenter Qualitätsindikator beschrieben (8-10). 2010 wurde von dieser Arbeitsgruppe die SOP-Adhärenzveränderung durch Implementierung eines Entscheidungsfindungsprogrammes bezüglich der kalkulierten antimikrobiellen Therapie beschrieben (9). Anhand von 186 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock konnte eine Erhöhung der SOP-Adhärenz um 35% gezeigt werden. Die Adhärenz bezog sich auf die Einhaltung-"Cutoff"-Grenze von 60%. In derselben Arbeit konnte auch gezeigt werden, dass sich oberhalb der "Cutoff"-Grenze von 60% die Mortalität, die Dauer der antimikrobiellen Therapie und die verwendete Diagnostik signifikant verbesserten.

Auch auf der in dieser Doktorarbeit untersuchten interdisziplinären (internistischen und chirurgischen) Intensivstation (ITS) wurden SOPs mit Anweisungen zur standardisierten Behandlung bereits vor der Durchführung dieser Arbeit verwendet. Diese SOPs waren

auf jedem Rechner der Station bereitgestellt. Eine Zusammenfassung der für diese Arbeit relevanten SOPs werden im Methodik-Abschnitt vorgestellt.

Der Stand der Forschung, der Leitlinien und der Diskussionen über die SOP-Thematiken zum Zeitpunkt der Datenerfassung im Rahmen dieser Doktorarbeit werden in den weiteren Abschnitten der Einleitung beschrieben. In der Literatur existierten zum Zeitpunkt der schriftlichen Erfassung dieser Doktorarbeit keine veröffentlichten Untersuchungen, die entsprechende visuelle Feedbacksysteme für diese intensivmedizinische Bereiche beschrieben.

### 1.3. Infektionen und Sepsis

Laut Aberti et al. können Infektionen bei bis zu 21% der aufgenommenen ITS-Patienten diagnostiziert werden (11). Von diesen sind 82% mit einer Sepsis, schweren Sepsis oder einem septischen Schock assoziiert. Die Mortalität der Patienten mit einer Sepsis beträgt bis zu 54%, während sie sich bei denen ohne Sepsis auf 17% beläuft (11).

Die rechtzeitige Erkennung und der frühzeitige Beginn der antimikrobiellen Therapie sind bei bakteriellen Infekten von großer Bedeutung. Kumar et al. haben 2006 bei Patienten mit der Diagnose einer Sepsis beobachtet, dass durch eine verspätete Initiierung der antimikrobiellen Therapie die Mortalität in den ersten sieben Stunden ab dem Zeitpunkt des Auftretens einer Hypotension stündlich um 7,6% zunimmt (12).

Um Infektionen frühzeitig zu erkennen, werden unterschiedliche klinische Kriterien benutzt. Ein Beispiel sind die "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS)-Kriterien, die 1992 von Bone RC et al. definiert wurden (13) und der folgenden Tabelle vereinfacht zu entnehmen sind.

Fieber ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$ )
Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation (arterielle Blutgasanalyse mit $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{kPa}$ bzw. $33\text{mmHg}$ )
Leukozytose ( $\geq 12.000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4.000/\text{mm}^3$ ) oder 10% oder mehr unreife Neutrophile im Differentialblutbild.

Tabelle 1.1 SIRS Kriterien (13).

Wenn 2 von 4 Kriterien zutreffen, kann die Diagnose SIRS gestellt werden. Die SIRS-Kriterien wurden 2006 als Grundlage für die Sepsis-Kriterien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. verwendet (14). Vereinfacht dargestellt unterscheidet man zwischen:

- Sepsis (SIRS bewiesener oder vermuteter infektiöser Genese ohne Organkomplikation)
- Schwere Sepsis (wenn zusätzlich eine infektionsbezogene Organdysfunktion vorliegt)
- Septischer Schock (SIRS mit Nachweis eines infektiösen Ursprungs und einer arteriellen Hypotonie trotz adäquater Volumentherapie).

In dieser Arbeit wurden die SIRS-Kriterien als Hinweis für eine drohende Sepsis verwendet. Mit Hilfe der SOPs und des Feedbackprogrammes sollte gewährleistet werden, dass die Patienten frühzeitig und adäquat behandelt werden. Gegenstand dieser Arbeit ist, ob durch die Implementierung des Feedbackprogrammes die SOP-Adhärenz der antimikrobiellen Therapie bezüglich ihrer Frühzeitigkeit und Adäquanz verändert werden kann. Als frühzeitig wird eine Therapie bezeichnet, wenn sie innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung einer Sepsis initiiert wird (12). Als adäquat wird in dieser Arbeit die antimikrobielle Therapie nach den jeweils aktuellen Leitlinien mit nachvollziehbarer Begründung bezeichnet.

#### **1.4. Ernährung**

2010 wurde eine multizentrische Beobachtungsstudie von Cahill NE et al. mit 180 teilnehmenden Intensivstationen aus der ganzen Welt und insgesamt 2.946 beatmeten Patienten publiziert (15). In dieser konnte gezeigt werden, dass 34,4% der Patienten unzureichend enteral ernährt wurden. Als unzureichend wurde die Ernährung im Rahmen der Studie bezeichnet wenn die Kalorienanzahl oder die Nahrungszusammensetzung nicht dem Tagesbedarf der Patienten entsprachen und diese Mangelernährung nicht anhand nachvollziehbarer Begründungen dokumentiert wurde.

Die klinische Relevanz einer Mangelernährung von ITS-Patienten konnten Sandstorm et al. 1993 bei 300 postoperativen Patienten zeigen. In dieser Untersuchung wurden Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen entweder vollständig parenteral ernährt oder erhielten 250-300g Glukose parenteral. Die Patienten in der Gruppe der reinen Glukosesubstitution wiesen eine signifikant höhere 14-Tage-Mortalität und Morbidität auf (16). Zusätzlich wurde bereits 1998 von Heyland et al. in einer Metaanalyse gezeigt, dass bei ITS-Patienten eine vollständige parenterale Ernährung gegenüber der enteralen mit höheren Infektionsraten, schlechterer Wundheilung und geringerer

Darmtätigkeit assoziiert ist (17). In diese Metaanalyse wurden 26 randomisierte Untersuchungen mit insgesamt 2.211 Patienten eingeschlossen.

In der bereits oben zitierten Arbeit von Sandstrom et al. wurde gezeigt, dass durch eine ausreichende Ernährung der Patienten einer Unter- bzw. Mangelernährung und der damit einhergehenden erhöhten Mortalität sowie Morbidität entgegengewirkt werden kann (16). Daher wurden in den Jahren 2006 und 2009 von der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) die Ernährungsleitlinien entsprechend für die enterale (18) und parenterale Ernährung (19) veröffentlicht. Diese beinhalten 44 Empfehlungen für den Bereich der Intensivmedizin und betreffen die Indikation, Applikation, Applikationsroute und Zusammensetzung der Ernährung. In einer vereinfachten Zusammenfassung dieser *ESPEN-Guidelines* kann Folgendes formuliert werden:

- i) Die enterale Zufuhr der Nahrung stellt die erste Wahl dar.
- ii) Mit der Ernährung sollte frühzeitig begonnen werden (innerhalb 24 Stunden also am ersten Behandlungstag auf Station).
- iii) Im Fall einer unzureichenden enteralen Zufuhr, also weniger als 20-25 kcal pro kg Körpergewicht (KG), sollte frühzeitig (nach 72 Stunden) mit der parenteralen Supplementierung begonnen werden.
- iv) Spätestens nach 72 Stunden sollte den Patienten eine ausreichende Kalorienzufuhr gewährleistet werden.

Anhand dieser Leitlinien wurden die Ernährungs-SOPs der in dieser Arbeit untersuchten ITS entwickelt. Diese sollten dazu beitragen, dass die Patienten ausreichend ernährt werden bzw., dass Abweichungen von der empfohlenen Praxis begründet werden. Die Einhaltung der oben genannten Aspekte in Bezug auf die Outcome-Parameter, vor und nach Einführung des automatischen Feedbackprogrammes, war Gegenstand dieser Arbeit. Um die Aufmerksamkeit des Behandlungsteams auf die oben genannten zusammengefassten Aspekte aus den Leitlinien in der täglichen Arbeit zu lenken, wurden die SOPs entsprechend veranschaulicht (siehe Abbildung 1.4.1).

<b>Enteral</b>			
wegen OP keine mgl.	<input type="checkbox"/>	keine vollst. enterale Ernährung Tag 1.-3.	<input type="checkbox"/>
post-OP-Tag:	<input type="checkbox"/>	oder ab Tag 4. Kalorienzufuhr nicht > 1 kcal/kg/h	<input type="checkbox"/>
			1320 kcal gesamt
			Keine vollständige enterale Ernährung weit

Abbildung 1.4.1 Ausschnitt aus der Seite mit dem Feedback, unten rechts ist der Bereich zur Eintragung der eventuellen Begründung bei Abweichung von den SOPs. Gesamtes Layout des Feedbackprogramms. Abbildung 2.4.1 Seite 25.

## 1.5. Blutzuckerkonzentration und seine Einstellung

Die Bedeutung der Normoglykämie wird durch die Komplikationen von Hyper- sowie Hypoglykämien deutlich. Durch Hyper- sowie Hypoglykämien können permanente neurologische Schäden, epileptische Anfälle, Bewusstlosigkeit und der Tod begünstigt werden (20).

Wie bereits in einer prospektiven randomisierten Untersuchung von Van den Berghe et al. aus dem Jahr 2001 anhand von 1.548 chirurgischen beatmeten Patienten gezeigt werden konnte, können bis zu 98% der Patienten einer ITS insulinpflichtig sein (21). In derselben Studie wurde zusätzlich beschrieben, dass es durch eine engmaschige Blutzucker(BZ)-Einstellung, eine sogenannte "Intensive Insulin Therapie" (IIT), zu einer Reduktion der Gesamtmortalität im Krankenhaus um 34%, der hämatogenen bakteriellen Infektionsrate um 46%, des akuten Nierenversagens um 41%, des Bedarfs an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten um 50% und der "critical-illnesspolyneuropathy" um 44% kam. Die IIT wurde als eine enge BZ-Einstellung mit Normoglykämiegrenzen von 80 bis 110 mg/dl definiert. Sie wurde in dieser Arbeit von Van den Berghe et al. mit einer BZ-Therapie mit Normoglykämiegrenzen von 180 bis 215 mg/dl verglichen.

Die Arbeitsgruppe um Van den Berghe hat in mehreren Veröffentlichungen beschrieben, dass die IIT die Morbidität sowie Komorbiditäten der Patienten reduzieren kann (21,22). Anhand von 1.200 Patienten einer internistischen ITS konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Nierenversagen von 8,9% auf 5,9 % ( $p=0,04$ ) sowie die Bildung von Gallenblasen-Sludge von 66,4% auf 50,4% ( $p=0,01$ ) reduziert wurde. Die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung (Weaning) konnte beschleunigt (Hazard Ratio=1,21; 95%-KI 1,02-1,44,  $p=0,03$ ) und die ITS-Behandlung (Hazard Ratio=1,15, 95%-KI 1,01-1,32,  $p=0,04$ ) sowie Krankenhausbehandlung verkürzt werden (Hazard Ratio=1,16; 95%-KI 1,00-1,35,  $p=0,05$ ) (22,23). Des Weiteren konnten Van den Berghe et al. in den oben zitierten Arbeiten zeigen, dass sowohl für die chirurgische als auch die internistische ITS die IIT nicht patientengefährdend war und durch diese die Mortalität der Patienten um bis zu 32% reduziert werden konnte ( $p=0,04$ ) (21, 22, 23).

Die positiven Aspekte der IIT inklusive der Patientensicherheit werden von vielen anderen Gruppen kontrovers diskutiert und in Frage gestellt. Beispielweise konnte in einer retrospektiven Untersuchung von Ligtenberg et al. anhand 1.085 ITS-Patienten auf einer interdisziplinären (internistischen und chirurgischen) ITS über einen

Untersuchungszeitraum von 2 Jahren gezeigt werden, dass der BZ-Spiegel nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität und für Infektionen fungiert (24). Brunkhorst et al. zeigten 2008, in einer multizentrischen Studie mit 537 ITS-Patienten im septischen Schock, dass die IIT aufgrund der circa vierfach höheren Gefahr (17.0% versus 4.1%,  $p < 0,001$ ) des Auftretens einer schweren Hypoglykämie ( $BZ \leq 40$  mg/dl oder  $2,2$  mmol/l) mit hohen potentiellen Gefahren für den Patienten verbunden sein kann (25). Unter anderem konnte in einer weiteren internationalen multizentrischen Studie (NICE-SUGAR) mit 6104 chirurgischen und internistischen ITS-Patienten nachgewiesen werden, dass die Mortalitätsrate unter einer IIT im Verhältnis zur konventionellen Therapie ( $BZ < 180$  mmol/l) signifikant höher ist (27,5% versus 24,9%, Odds Ratio=1,14; 95%-KI 1,02-1,28,  $p=0,02$ ) (26).

In den nachfolgenden Reviews konnten sich die Autoren wegen der beschriebenen nicht eindeutigen Studien- bzw. Datenlage weder für noch gegen eine IIT positionieren (27, 28). Erst in einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2009 mit 26 Untersuchungen mit insgesamt 13.567 eingeschlossenen ITS-Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die geringste Komplikationsrate bei einer BZ-Einstellung von maximal 180 mg/dl (10mmol/l) auftritt (29). Dies war auch die Obergrenze der NICE-SUGAR Studie. Die Auswertung in dieser Metaanalyse ergab, dass die IIT das Hypoglykämierisiko signifikant erhöht und keine Mortalitätsreduktion gegenüber der Therapie mit 180 mg/dl als Obergrenze bewirkt (29).

In dieser Doktorarbeit wurde der Zielbereich von 80-130 mg/dl definiert. Dieser Bereich wurde aufgrund der Studienlage zum Zeitpunkt der Erstellung der SOPs (vor 2008) und der Datenerhebungen (2008 und 2009) gewählt. Die Einhaltung der SOPs sollte den BZ der Patienten in diesen Zielbereich führen. Dementsprechend war Gegenstand dieser Arbeit ob durch die Implementierung eines visuellen Feedbackprogramms die SOP-Adhärenz der Blutzuckertherapie verändert wurde.

## **1.6. Nierenfunktion und Nierenversagen**

Bei Nierenversagen wird pathophysiologisch eine Interaktion von Entzündungsprozessen sowie vaskulären und tubulären Faktoren angenommen (30). Vereinfacht erklärt, kommt es beim Beginn einer Nierenschädigung zu einer Art Teufelskreis, beispielsweise durch eine Minderdurchblutung in Folge eines septischen Schocks. Die Minderdurchblutung führt zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des tubulären Systems, was in einem Untergang der dortigen Zellen resultiert. Diese

Schädigung wird durch toxische Substanzen (Medikamente, bakterielle Toxine) verstärkt, und es kommt zu einer lokalen inflammatorischen Reaktion mit Ödembildung und Fortsetzung der apoptotischen Vorgänge. Die geschädigten Zellen verlieren (teilweise reversibel) ihre Funktion. Die Reversibilität dieser Schädigung hängt unter anderem von einer renalen Vorerkrankung des Patienten ab. Die Verschlechterung der Nierenfunktion führt zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten und resultiert so in einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion (30).

Bellomo R et al. erstellten 2001 die Definition des akuten Nierenversagens und seiner Abstufungen in drei Stadien (31). Diese werden unterschieden in a) acute renal injury (ARI), b) acute renal function syndrome (ARFS) und c) severe acute renal function syndrome (severe ARFS). 2004 wurde zur besseren Risikostratifizierung des akuten Nierenversagens von denselben Autoren der RIFLE-Score (Risk - Injury- Failure - Loss of kidney function - End stage renal disease) eingeführt (32). Im Jahr 2007 wurde aus dem gleichen Grund der AKIN Score (Acute Kidney Injury Network) von Mehta RL et al. publiziert (33). Um die Einschränkung der Nierenfunktion einzustufen, berücksichtigen alle 3 Scores die Urinproduktion, die Verwendung von Nierenersatzverfahren (Dialyse), Kreatinin- und Harnstoff-Konzentrationen im Blut bzw. ihre Fluktuation (31-33).

In einem Vergleich der Scores anhand 41.972 retrospektiv untersuchten ITS-Patienten konnte gezeigt werden, dass durch die AKIN- und RIFLE-Klassifikationen ähnlich viele Patienten mit akutem Nierenversagen erfasst werden konnten und so die ARI/ARFS/severe-ARFS-Klassifikation in der Sensitivität sowie Spezifität übertroffen wurde (34). Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die unterschiedlichen Stufen des Nierenversagens mit der Mortalität sowie der Behandlungsdauer auf der ITS und im Krankenhaus assoziiert sind (35-36). In einer Meta-Analyse mit insgesamt mehr als 71.000 ITS-Patienten konnte für die RIFLE-Kriterien beschrieben werden, dass eine Zunahme des relativen Risikos der Mortalität von 2,4 bei der Stufe „Risk“ zu 6,37 bei der „Failure“ zu beobachten ist (35). Zusätzlich konnte in einer weiteren Publikation der Arbeitsgruppe von Ostermann M et al. in einer prospektiven Kohortenstudie mit 41.972 ITS-Patienten beschrieben werden, dass die Mortalität entsprechend der unterschiedlichen Stufen der Klassifikation 8,4%, 20,9%, 45,6%, und 56,8% beträgt (36). Trotz technologischer und diagnostischer Fortschritte beträgt laut einer prospektiven Untersuchung an 6.762 ITS-Patienten die 28-, 90- und 365-Tages-Mortalität entsprechend 51%, 60%, und 64% bei den Patienten, die eine Dialysetherapie benötigen (N=240) (37).



In Bezug auf diese Doktorarbeit stellt sich die Frage, ob durch die Einführung eines visuellen technischen Feedbacksystems das Outcome verändert wird. Denn durch die weiterhin hohe Mortalität bei ITS-Patienten unter Dialysetherapie kommt der Prävention des Nierenversagens von hospitalisierten Patienten eine hohe Bedeutung zu. Die Prävention wird durch eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Organs und Vermeidung von nephrotoxischen Medikamenten sowie Substanzen erreicht. Die Nierenfunktion wird auch von der entsprechenden Blutzuckerspiegel-Einstellung beeinflusst. In zwei Veröffentlichungen mit 1.548 chirurgisch und 1200 internistisch ITS-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine IIT die Inzidenz des schweren akuten Nierenversagens von 12,3% auf 9,0% bzw. entsprechend von 8,9% auf 5,9% reduziert ( $p=0,04$ )(21,22). Dies konnte allerdings in einer später durchgeführten großen multizentrischen Studie mit über 6.000 chirurgisch und internistisch ITS- Patienten nicht bestätigt werden (25). Wenn die oben genannten präventiven konservativen Maßnahmen nicht ausreichend sind, muss eine Dialyse als einzige Therapiemöglichkeit herangezogen werden (38). An diese Erkenntnisse knüpft das Prinzip eines automatischen Feedbackprogrammes an, da es eine Verschlechterung der Nierenfunktion entsprechend der RIFLE-Kriterien für die Behandler erstmalig visualisiert und dadurch eventuell das Outcome, durch eine frühzeitige Therapieoptimierung, verbessern kann.

## **1.7. Scores**

Scores (Plural aus dem Englischen Score= u.a. Punktestand, Punktezahl) sollen helfen, die Risikostratifizierung der klinischen Situation des Patienten vereinfacht darzustellen (39-42). Sie können ebenfalls im Rahmen von Studien zum Vergleich der Population benutzt werden (39-42). Die Scores, die in dieser Arbeit erwähnt werden sind:

- APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (39)
- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) (40)
- SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) (41)
- TISS-28 (Therapeutic Intervention Scoring System 28) (42)

Diese genannten Scores wurden zur Evaluation der Prognose (APACHE II und SAPS II), der Beschreibung des Aufwandes an Therapien und Interventionen (TISS 28), sowie der Beschreibung des allgemeinen Schweregrades der Erkrankung ITS-Patienten (SOFA) entwickelt (39-42). Der APACHE II wurde bereits 1985 von Knaus et al veröffentlicht (39). Um genauere Einschätzungen der intrahospitalen Mortalität von ITS-

Patienten nach dem Aufnahmetag zu treffen, wurde der Score von der selben Arbeitsgruppe erweitert. So wurden 1991 der APACHE III und 2006 der APACHE IV veröffentlicht (43,44). 1995 wurde von Barie et al. in einer prospektiven Kohortenstudie mit 844 ITS-Patienten gezeigt, dass obwohl der APACHE III komplizierter ist er im Vergleich zur Vorgeneration keine genaueren Aussagen liefert (45). Auch die nächste Generation wurde in einer prospektiven Untersuchung von Brinkmann et al. mit 44.112 Patienten aus 59 ITS im Jahr 2011 als nicht überlegen dargestellt (46). Brinkmann et al. konnten zeigen, dass alle drei Generationen keine signifikant unterschiedlichen Vorhersagen treffen (46).

Die Veränderung bzw. der Deltawert der Scores während der Intensivstationären-Behandlung eines Patienten korreliert mit gewissen Outcome-Parametern wie Engel et al. 2003 beschrieben haben (47). Sie konnten anhand von 524 erwachsenen chirurgisch Patienten zeigen, dass die Delta-SOFA-Werte mit der intensivstationären Behandlungsdauer korrelieren ( $r=0,576$ ,  $p<0,001$ ). Die Autoren schlugen den Delta-SOFA Wert für die Erstellung eines Index zum Vergleich von Therapieerfolgen von Intensivstationen vor. Als Deltawerte beschrieben sie die Differenz der Scorewerte am Aufnahmetag und vorletzten Behandlungstag der Patienten vor.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmalig untersucht ob durch die Implementierung des Feedbackprogramms diese indirekten Parameter des Krankheitsverlaufes bzw. die Scores der Patienten beeinflusst werden.

## **1.8. Ziel der Arbeit**

Diese Arbeit untersucht die Beeinflussung der Implementierungsraten der SOPs für Infektionen, Ernährung, Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion durch die Einführung eines technischen visuellen Feedbacksystems.

Primäres Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung, ob durch die Einführung dieses Systems (Prozessänderung) die Einhaltung der SOPs gemessen anhand der Implementierungsrate von >60% im klinischen Alltag einer ITS verändert wird (primärer Endpunkt).

Sekundär wird der Zusammenhang der SOP-Einhaltung mit dem Outcome der Patienten auf einer interdisziplinären universitären ITS untersucht. Gemessen wurde dies unter anderem anhand der ITS-Behandlungsdauer, Beatmungstherapiedauer und Mortalität.

## **2. Methodik**

### **2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv**

Diese retrospektiven Prä-/Post-Interventions-Beobachtungsstudie wurde auf einer interdisziplinären universitären ITS des Campus Charité Mitte der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operativer Intensivmedizin durchgeführt. Die untersuchte ITS versorgt sowohl Patienten mit internistischen Krankheiten als auch postoperative chirurgische Patienten. Die Ethikkommission und die Datenschutzbeauftragten der Charité haben die retrospektive anonymisierte Erhebung und Auswertung der Patientendaten genehmigt (Antragsnummer EA1/126/08).

In die Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die auf eine interdisziplinäre ITS innerhalb der vordefinierten Zeiträume (Zeitraum 1: 30.6.08-27.09.08 und Zeitraum 2: 28.12.08-27.3.2009) aufgenommen und wieder entlassen wurden. Zusätzlich mussten sie mindestens 24 Stunden auf der ITS behandelt worden und über 16 Jahre alt sein.

Ausgeschlossen wurden Patienten wenn sie Organspender waren oder wenn sie als "Do-Not-Resuscitate" (DNR/Reanimationsverbot durch Patientenverfügung oder juristisch festgelegte Betreuer) bei Aufnahme bzw. nach Gesprächen mit den Angehörigen oder dem Betreuer deklariert wurden. Diejenigen, die erst im Verlauf der Erhebung als "DNR-Patienten" festgelegt wurden, blieben bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossen. Danach wurden deren Werte bis auf die ITS-Mortalität in den weiteren Erhebungen nicht berücksichtigt.

Bei der Berechnung der erwarteten Mortalität nach dem APACHE II wurden alle Patienten berücksichtigt (auch DNR-Patienten). Dies erfolgte um zu verhindern, dass durch eine Therapiebeschränkung bei moribunden Patienten die tatsächliche Mortalität durch "DNR"-Deklaration artifiziell niedrig gehalten wurde. Bei Wiederaufnahme auf die ITS während der gleichen Krankenhausbehandlung galten sie für diese Berechnung nicht als neuer Fall, sondern wurden zum bereits existierenden Fall addiert.

In den beiden Zeiträumen wurden unterschiedliche Patienten (beobachtet, wie in den Ergebnissen noch beschrieben wird. Als Primärziel wurde die SOP-Einhaltung in den verschiedenen Zeiträumen betrachtet, auch wenn sich die beiden Zeiträume auf unterschiedliche Patientengruppen bezogen.

Sekundär wurden, falls sich keine Unterschiede in der SOP-Einhaltung zwischen den Zeiträumen ergeben sollten, die Patienten aus beiden Zeiträumen zu einem Gesamtzeitraum zusammengefasst und die SOP-Einhaltung für dieses Gesamtkollektiv untersucht. Bezüglich der Cutoff-Grenze von 60% der SOP-Einhaltung wurde in der folgenden Abbildung die Anzahl von Patienten mit SOP-Einhaltung versus Nicht-Einhaltung sowohl für die einzelnen Zeiträume als auch für den Gesamtzeitraum der antimikrobiellen Therapie, der Ernährung, des Blutzuckers und der Nierenfunktion dargestellt (siehe Abbildung 2.1.1).

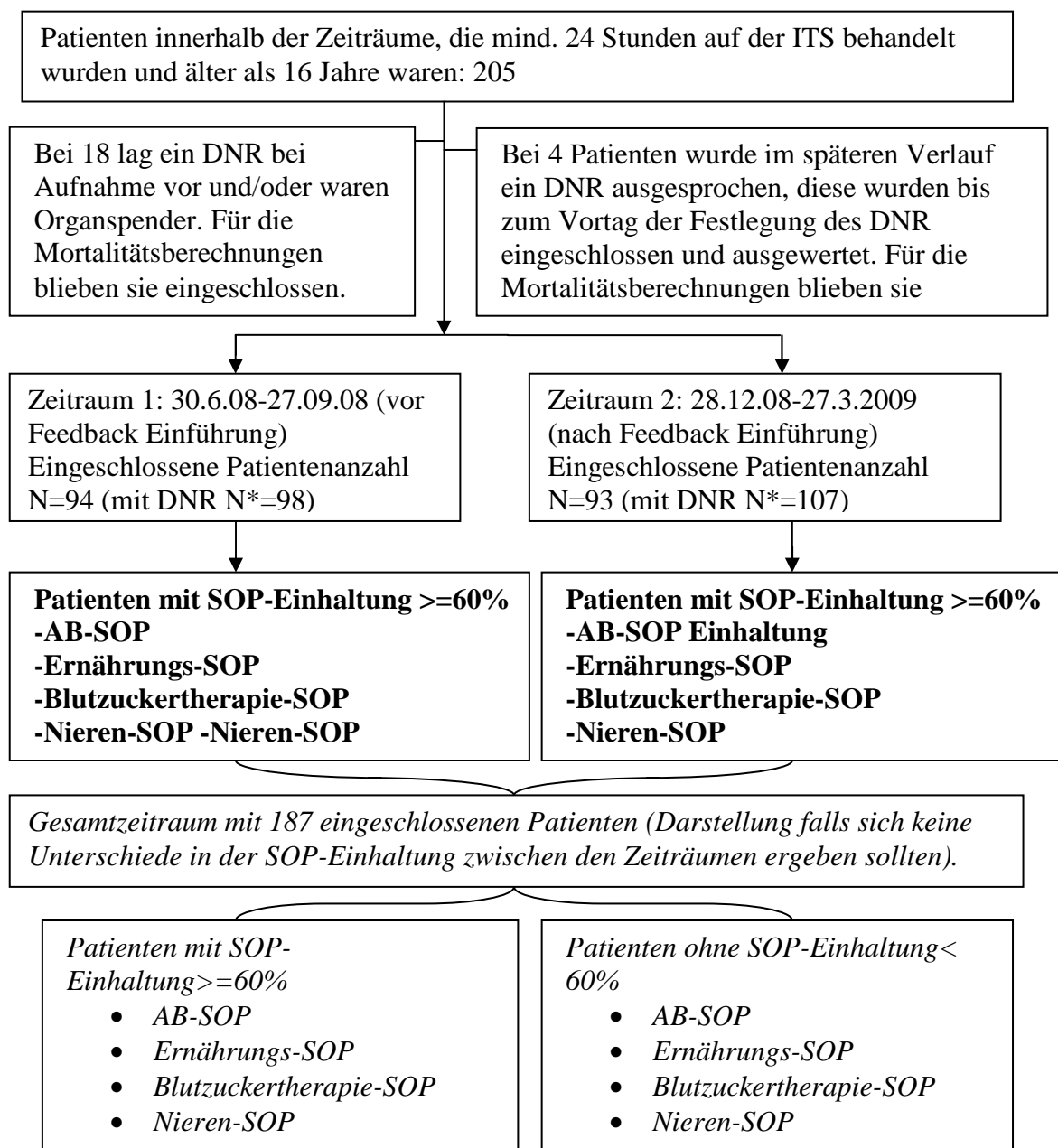


Abbildung 2.1.1 Flussdiagramm der Patientenkollektivgewinnung. "N\*"="N" mit DNR-Patienten. Mit **fetter** Schriftstärke wird die Aufteilung bezüglich der primären Fragestellung dargestellt. *Kursiv* wird die Aufteilung nach der sekundären Fragestellung dargestellt.

## 2.2. Therapiezielprotokoll-Standard Operating Procedures

Die Therapieziele wurden durch Standard Operating Procedures (SOPs) vorgegeben. Diese sind jederzeit von jedem Rechner der untersuchten Station im Intranet aufrufbar. Es folgt eine vereinfachte Darstellung der verwendeten SOPs:

### **Antimikrobielle Therapie:**

- Bei Auftreten eines SIRS, einer Sepsis oder schweren Sepsis sollte eine Fokussuche erfolgen oder zumindest eine Erklärung der Symptomatik dokumentiert werden. Bei Nachweis oder Verdacht einer bakteriellen Infektion sollte eine antimikrobielle Therapie initiiert werden. Dabei war für die SOPs-gerechte Behandlung entscheidend, dass der frühzeitige Einsatz (innerhalb der ersten Stunde nach Auftreten einer Hypotension bei Sepsis) und die zeitgerechte Deeskalation bzw. Beendigung der antimikrobiellen Therapie eingehalten wurden. Zusätzlich war für die SOP-Konformität die Wahl der kalkulierten oder resistenzgerechten antimikrobiellen Medikamente wichtig. Bei der Wahl der richtigen kalkulierten Therapie sollten die bereits verabreichten Substanzen sowie die Kombinierbarkeit der jeweils gewählten Antibiotika beachtet werden.

### **Ernährung** (in Anlehnung an die ESPEN-Leitlinien[18,19]):

- Beginn der enteralen oder oralen Ernährung der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme, also am ersten Behandlungstag auf der ITS.
- Ab dem vierten Tag sollten die Patienten mit mindestens 1 kcal pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde ernährt werden oder oral Nahrung zu sich nehmen.
- Sind eine enterale oder orale Ernährung nicht oder nur unzureichender möglich, so sollte mit parenteraler Ernährung supplementiert werden.
- Patienten mit einem Body-Mass-Index >30 kg/m<sup>2</sup> sollten nach Idealgewicht ernährt werden.

### **Blutzuckerkontrolle:**

- Die Konzentration von Glukose im Blut sollte auf 80 bis 130 mg/dl eingestellt werden. Bei Abweichung sollte die Insulintherapie optimiert werden und der BZ-Spiegel mehrmals bis zum Erreichen des Zielbereiches bestimmt werden.
- Beendigung der Therapie wurde als "Nicht-Einhaltung" der SOP gewertet.

## Nierenfunktion:

- Eine Abnahme der Diurese des Patienten oder eine Erhöhung des Kreatininwertes, also eine Verschlechterung der Nierenfunktion entsprechend den RIFLE-Kriterien, sollte das Personal auf ein drohendes akutes Nierenversagen aufmerksam machen. Dadurch sollten die Behandler die Therapie u.a. bezüglich der ausreichenden Organ-Sauerstoffversorgung, der adäquaten Flüssigkeitstherapie, der Vermeidung von nephrotoxischen Medikamenten bzw. Einhaltung von entsprechenden Wirkspiegel von Substanzen optimieren. Zusätzlich sollte bei entsprechender Konstellation der oben genannten Aspekte sowie der Stufe der RIFLE-Klassifikation die Indikation zeitgerecht für eine Dialysetherapie gestellt werden.
- Zur Überprüfung beziehungsweise Risikostratifizierung des Outcome der Patienten im Bezug zu ihrer Nierenfunktion wurde die RIFLE-Klassifikation verwendet (32). In der folgenden Abbildung werden die einzelnen Stufen der Klassifikation bezüglich der Urinproduktion, der Serumkreatininwerte, der Spezifität und Sensitivität schematisch dargestellt:

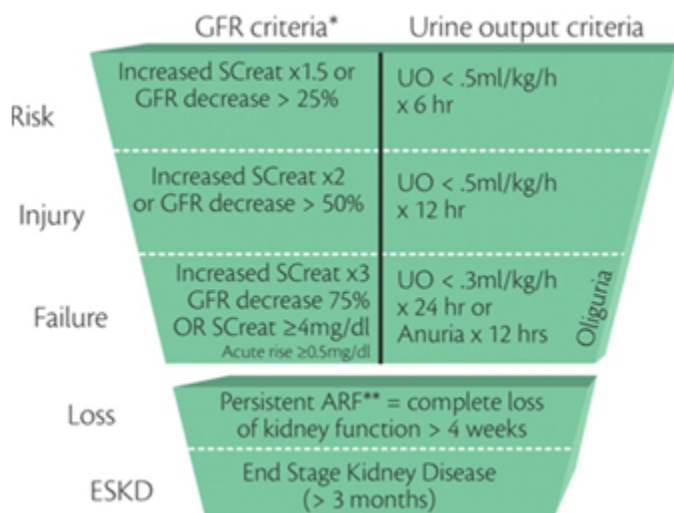


Abbildung 2.2.1 RIFLE Kriterien (32) (Genehmigung dieser Originalabbildung erhalten).

## Für alle Bereiche galt:

- Wenn von den SOPs im klinischen Alltag abgewichen wurde, musste das Behandlungsteam dies dokumentieren und nachvollziehbar begründen, sonst wurde durch den Doktoranden eine Nichteinhaltung der SOPs markiert. Unabhängig von der SOP-Einhaltung wurden alle messbaren Parameter, die für eine SOP-Einhaltung notwendig waren, miterhoben.

### **2.3. Erhebung und Bearbeitung der Daten**

Als klinisches Dokumentationsprogramm Patient Data Management System (PDMS) wurde COPRA® (COPRA-Systems GmbH, Sasbachwalden, Deutschland) verwendet. Dies ist nach Angaben der COPRA-Systems GmbH ein im Jahr 1993 an der Universität Leipzig entwickeltes Computerprogramm (48). Durch den Einsatz von COPRA® kann auf die Benutzung einer Papierdokumentation verzichtet werden, da alle Formulare elektronisch geführt werden.

Die Patientendaten die im Abschnitt 2.6 (siehe unten) beschrieben werden, werden in Echtzeit vom Überwachungsmonitor durch das PDMS dokumentiert. Danach werden sie auf dem Klinik-Server gespeichert. Zusätzlich wurde dem PDMS eine Seite eingefügt, auf der die Einhaltung der SOPs mit Hilfe von Kennzahlen berechnet wurde und als Feedback in Ampelfarben dargestellt wurde. Bei diesen Farben signalisierten Grün die „Einhaltung“ und Rot die „Nichteinhaltung“ der Therapieziele (siehe Abbildung 2.1). Die Auswertung erfolgte täglich kurz nach 06:00 Uhr und beinhaltete die SOP-Einhaltung der letzten 24 Stunden. Dadurch sollte erreicht werden, dass das Personal bereits zur morgendlichen Patientenübergabe das Feedback über die Einhaltung der SOPs erhalten konnte.

Im ersten Zeitraum (30.06.08-27.09.08) wurde täglich die Einhaltung der oben genannten SOPs manuell durch den Doktoranden für den Vortag überprüft und ausgewertet. Diese Auswertung wurde dokumentiert, resultierte jedoch nicht in einem visuellen Feedback für das Behandlungsteam. Im zweiten Zeitraum erfolgte die Auswertung der SOP-Einhaltung automatisch durch das Feedbackprogramm. Das Ergebnis der letzten 24 Stunden wurde täglich um 06:00 Uhr farblich im PDMS für das Behandlungsteam dargestellt (siehe Abbildung 2.1.) und wurde anschließend täglich zeitnah durch den Doktoranden manuell kontrolliert und wenn indiziert korrigiert. Diese Darstellung des Feedbacks war erst im zweiten Erhebungszeitraum (28.12.08-27.03.2009) der Untersuchung verfügbar.

### **2.4. Implementierung und Layout des Feedbackprogramms**

Zur Implementierung der SOPs auf der untersuchten ITS wurden mehrere Techniken, hauptsächlich professionelle Interventionen, verwendet. Es wurden Schulungen von ausgebildeten Mitarbeitern der Klinik veranstaltet, um das restliche ärztliche und pflegerische Personal in die Thematik einzuführen. Die Leiter dieser Schulungen waren auch für die Beratung und Begleitung der restlichen Kollegen zuständig. Zusätzlich

wurde die Implementierung der SOPs im klinischen Alltag von den Oberärzten der Intensivstation (ITS) supervidiert und unterstützt. Zur weiteren Verbesserung der Patientenversorgung wurde in diesem Implementierungsrahmen die Einführung eines computerbasierten automatischen Feedbackprogrammes auf der Station veranlasst. Computerbasierte Feedbackprogrammes werden den organisationalen Interventionen zugeordnet (5).

In der folgenden Abbildung 2.4.1 ist das Bildschirmlayout des visuellen Feedbacks für einen Patienten für einen ausgewerteten Tag dargestellt (oben links ist das Datum zu entnehmen: 14.11.2011). Das Feedback bezieht sich auf die Einhaltung der SOPs der 6 Teilkomplexe der intensivmedizinischen Behandlung (Sedierung, Respiration [Beatmung], Herz-Kreislauf [Katecholamintherapie], Renal [Niere], Enteral [Ernährung & Blutzuckertherapie], Infektion [SIRS-Kriterien mit Aussage zum Fokus]). In jedem Bereich befinden sich gelbe "Kästchen" in denen die Abweichung von den SOPs für den aktuellen Tag begründet werden konnte. Die grüne Farbe signalisiert die Einhaltung und die rote die Nicht-Einhaltung der jeweiligen SOP.



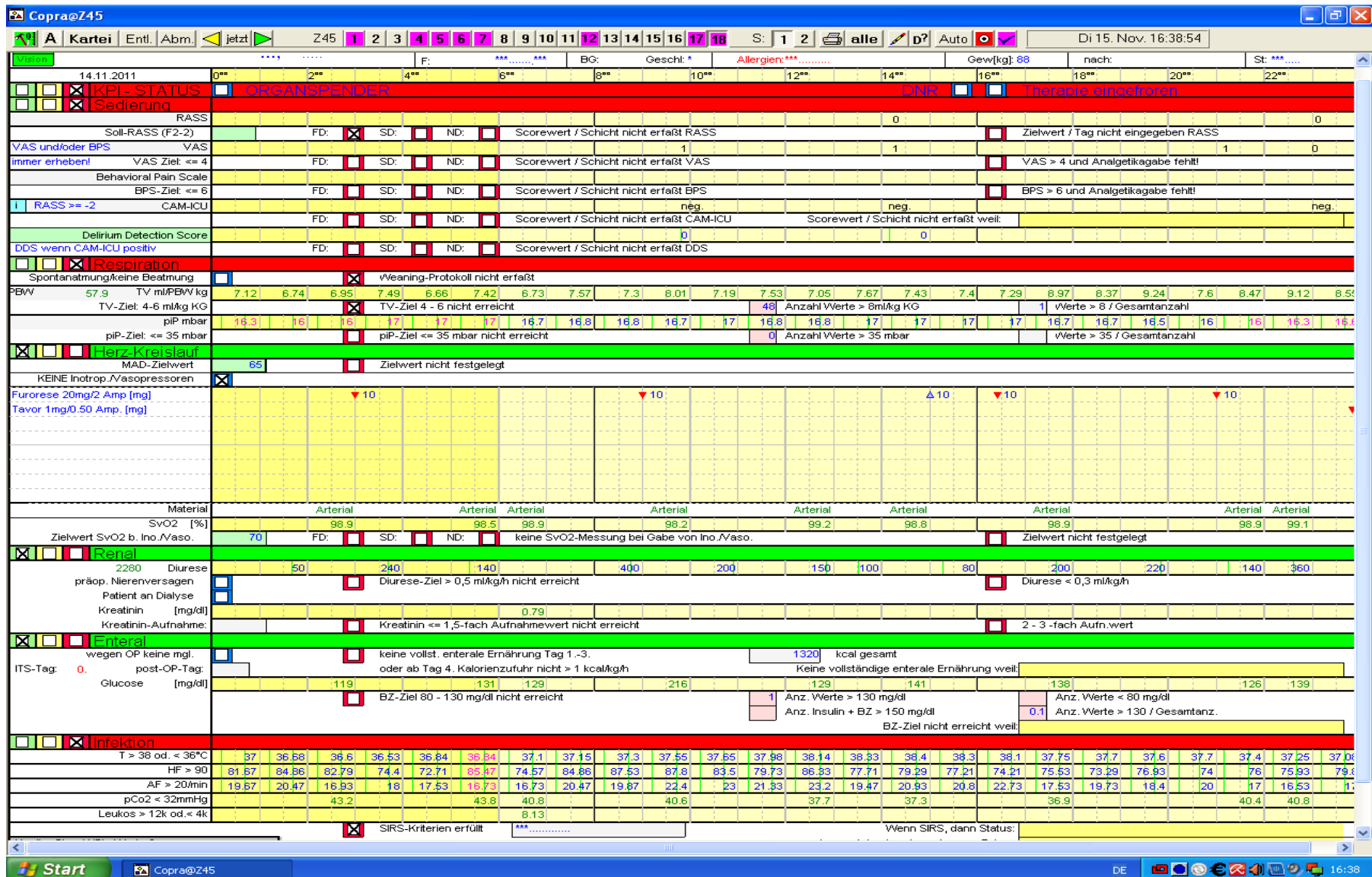


Abbildung 2.4.1 Bildschirmlayout des visuellen Feedbacks (siehe Abschnitt 2.4)

## **2.5.      Wissenschaftliches Arbeiten**

Die Dokumentation und die nachfolgende Auswertung der Ergebnisse wurden stets im Rahmen der "Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" durchgeführt. Die manuelle Auswertung der Einhaltung der SOPs wurde im Anschluss manuell sowie vollständig per Computerprogramm kontrolliert. Erst dann wurden die Daten statistisch ausgewertet.

## **2.6.      Daten**

Mittels SQL® wurden die Patientenverläufe pro Tag und Patient extrahiert. Im Folgenden sind die täglich pro Patient zu erfassenden und dann zu extrahierenden Parameter für alle Patienten aufgelistet (in Klammern befinden sich die jeweiligen Einheiten):

Alter (Jahre),  
Geschlecht (weiblich/männlich),  
Gewicht (kg), bei Aufnahme auf der ITS  
Größe (cm), bei Aufnahme auf der ITS  
Dauer der Intensivbehandlung (Stunden),  
Dauer der Beatmungstherapie (Stunden),  
Dauer der Dialysetherapie (Stunden und Dialysetage),  
Vorbestehendes Nierenversagen (ja/nein),  
Überleben (ja/nein),  
SOFA-Score bei Aufnahme,  
SOFA-Score für den vorletzten Tag,  
SOFA-Score für jeden Tag,  
TISS –Score bei Aufnahme,  
TISS-Score für den vorletzten Tag,  
TISS-Score für jeden Tag,  
APACHE-Score bei Aufnahme,  
APACHE -Score für den vorletzten Tag,  
APACHE -Score für jeden Tag,  
SAPS-Score bei Aufnahme,  
SAPS -Score für den vorletzten Tag,

SAPS -Score für jeden Tag,  
SOPs Einhaltung für die Bereiche der Ernährung, Blutzuckerkontrolle, Nierenfunktion und antibiotische Therapie (ja/nein/nein mit nachvollziehbarer Begründung),  
Verabreichte Kalorienmenge (Kcal)(inkl. Applikationsroute),  
Begründung, warum von den SOPs abgewichen wurde,  
Alle gemessenen Blutzuckerwerte (mg/dl),  
Verabreichte Menge an Insulin (IE),  
SIRS-Kriterien,  
Antibiotika-Gaben (welche Antibiotika verabreicht wurden, mit welcher dokumentierten oder nicht-dokumentierten Indikation, sowie die Tage dokumentiert, wenn keine antimikrobielle Therapie verabreicht wurde).

## **2.7. Errechnete Daten**

Aus den erhobenen Daten wurden mit Hilfe des IBM SPSS 22<sup>®</sup> Computerprogramms sowohl für die einzelnen Zeiträume als auch für den Gesamtzeitraum bezüglich der Gesamtbehandlung auf der ITS folgende Werte bestimmt:

- a) Die prozentuale SOP-Einhaltung pro Patient mittels Division der Tage mit einer SOP-Einhaltung durch die jeweilige Gesamtbehandlungsdauer (in Tagen).
- b) Die Anzahl von Patienten mit prozentualer Einhaltung der jeweiligen SOPs bei definierter Cut-Off Grenze von 60%, also ob für die jeweiligen Patienten mindestens an 60% der Behandlungstage die jeweiligen SOPs eingehalten wurden.
- c) Die Delta-Scores, also die Score-Veränderungen vom ersten zum vorletzten Behandlungstag, als Delta TISS-28, Delta SAPS II, Delta SOFA und Delta APACHE II. Diese "Delta" sind leicht messbar und können übersichtlich die Veränderung beispielweise der zu erwartenden Mortalität oder des Pflegeaufwandes während der ITS-Gesamtbehandlung darstellen. Für diese Berechnungen wurden die Score-Werte vom vorletzten Tag verwendet, da die Scores routinemäßig täglich nur für die 24 Stunden des Vortages errechnet werden und daher eine Erhebung für den letzten Behandlungstag nicht möglich ist.
- d) Die erwartete Mortalität wurde mit Hilfe des Scores "APACHE II" und der folgenden Abbildung 2.7.1 errechnet (49):

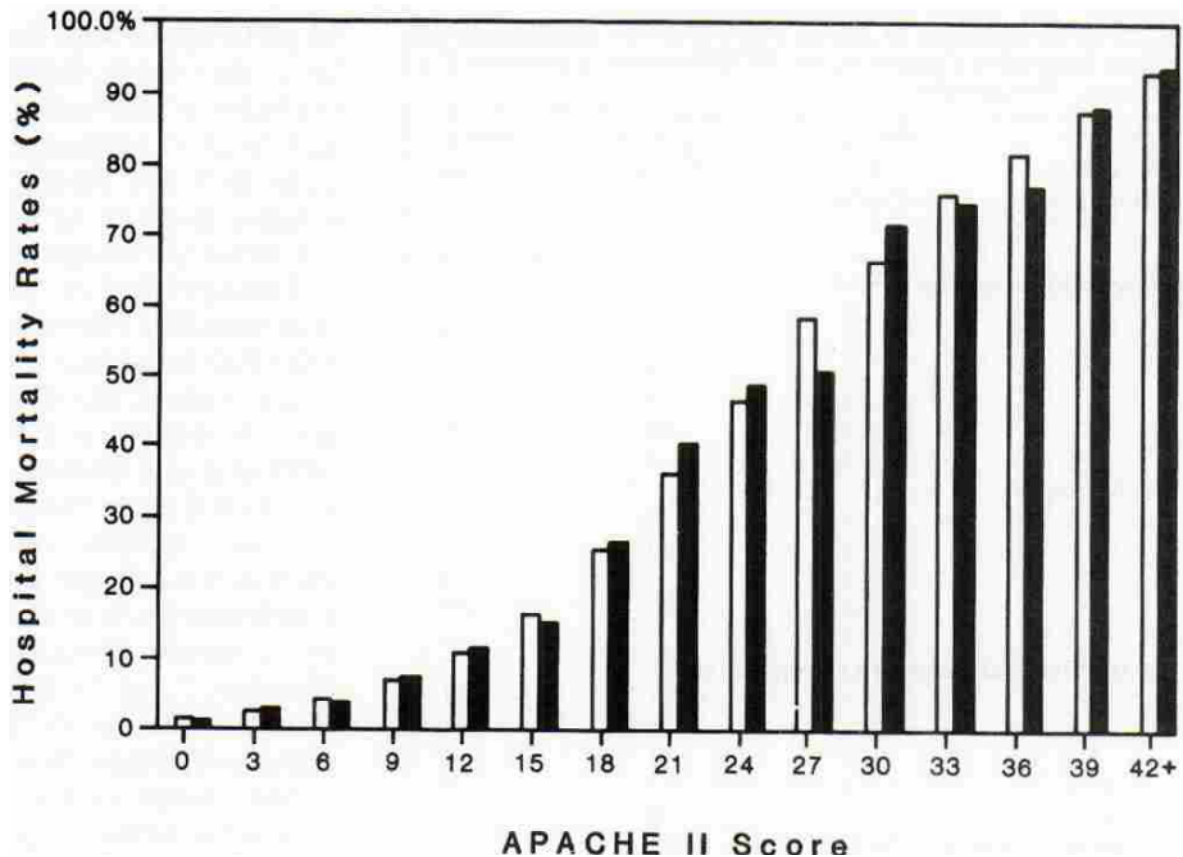


Abbildung 2.7.1. Die offenen Balken stellen die erwartete Mortalität und die geschlossenen die tatsächliche Mortalität bei der multizentrischen Validierung des Scores dar. Sie wurde bereits 1986 von Knaus et al veröffentlicht (49). (Genehmigung für diese Originalabbildung erhalten).

## 2.8. Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde die prozentuale SOP-Einhaltung pro Patient definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl von Patienten mit SOP-Einhaltung bezüglich des Cut-Offs von 60%, die Outcome-Parameter ITS-Behandlungsdauer, Beatmungstherapiezeitdauer, Mortalität, akutes Nierenversagen und Hypoglykämien. Die primäre Hypothese bestand in der Prüfung, ob die prozentuale SOP-Einhaltung sich in den Zeiträumen 1 (vor Feedback-Einführung) von der im Zeitraum 2 (nach Feedback-Einführung) unterscheidet. Sekundär wurde untersucht, ob auch Unterschiede für die Anzahl von Patienten mit SOP-Einhaltung bezüglich der Cut-Offs von 60% und 70% in den beiden Zeiträumen bestehen und ob durch veränderte bzw. unterschiedliche SOP-Einhaltungswerte das Patientenoutcome (ITS-Behandlungsdauer, Beatmungstherapiezeitdauer, Mortalität und akutes Nierenversagen) beeinflusst werden kann.

## 2.9. Biometrie

Die Daten für diese Studie wurden aus der Datenbank, in der das PDMS (COPRA) die Daten speichert, mittels SQL extrahiert (MySQL®, Oracle Corporation, CA, USA).

Anschließend wurden sie in Microsoft Excel® 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) vorbereitet und danach ins SPSS 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) eingefügt. Dort wurden sie kontrolliert sowie letztlich korrigiert und validiert.

Alle Zielgrößen (primäre und sekundäre) wurden zunächst mit Methoden der exploratorischen Datenanalyse untersucht und deskriptiv ausgewertet. Insbesondere wurden statistische Maßzahlen wie Mittelwert und Standardabweichung (metrisch skalierte und normalverteilte Merkmale), Median und 25% - 75% Quartile [P25, P75] (kategoriale und nicht normalverteilte metrische Merkmale) bzw. Häufigkeiten und Proportionen (qualitative Merkmale) ermittelt. Ein eventueller Unterschied in der prozentualen SOP-Einhaltung für die Zeiträume 1 (vor Feedback-Einführung) und 2 (nach Feedback-Einführung) wurde wegen möglicher Abweichungen von der Normalverteilung als Differenztest über den nichtparametrischen Mann-Whitney U-Test analysiert. Die Anzahl von Patienten mit SOP-Einhaltung bezüglich der Cut-Offs von 60% in den beiden Zeiträumen wurde mittels Chi-Quadrat-Tests auf Unterschiedlichkeit geprüft. Entsprechende nichtparametrische Tests wurden zum Prüfen der Hypothese, ob durch unterschiedliche SOP-Einhaltungswerte das Patientenoutcome (ITS-Behandlungsdauer, Beatmungstherapiedauer, Mortalität und akutes Nierenversagen) beeinflusst wurde, verwendet. Sämtliche Tests wurden wegen der geringen Stichprobenumfänge, Unbalanziertheit oder nur spärlich besetzten Kontingenztafeln als exakte Tests verwendet. Korrelationen zwischen ausgewählten Merkmalen wurden mittels Spearman's Korrelationskoeffizienten getestet. Sämtliche Tests wurden zweiseitig, mit einem Fehler 1. Art  $\alpha = 5\%$  durchgeführt. Die erzielten p-Werte für alle Endpunkte verstehen sich als explorativ, d. h. sie lassen keine konfirmative Verallgemeinerung zu. Aus diesem Grunde erfolgte keine  $\alpha$ -Adjustierung für multiples Testen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Mit Hilfe von QQ Plots konnte gezeigt werden, dass die zu untersuchenden Merkmale bzw. die Variablen nicht normal verteilt sind. Deshalb wurden die Mediane und die 25% - 75%-Quartile zur deskriptiven Darstellung benutzt. Bis auf das Alter unterschieden sich alle untersuchten Basis-Charakteristika der Patienten nicht zwischen Zeitraum 1 (30.06.08-27.09.08) und 2 (28.12.08-27.03.2009). Das höhere Alter der Patienten im zweiten Zeitraum (72 vs 68 Jahre) stellte das einzige Merkmal dar, bei dem die Verteilung in den Gruppen signifikant unterschiedlich war ( $p=0,006$ ). Die allgemeine Beschreibung der Patienten für die beiden Zeiträume kann der Tabelle 3.1.1. entnommen werden:

	Zeitraum 1 (30.06.08-27.09.08)			Zeitraum 2 (28.12.08-27.03.2009)			p		
	N	Median (25-75Q)			N	Median (25-75Q)			
Alter (Jahre)	94	68 (58-75)			93	72 (62-78)			0,006
Männer/Frauen	51/43				59/34				0,203
Größe (cm)	45	168 (163-174)			44	173 (165-178)			0,052
Gewicht (kg)	87	76 (63-88)			87	75 (68-86)			0,700
Verstorben	2				0				
Verstorbene inkl. DNR*	5/98				9/107				>0,05
Behandlungsdauer ITS (h)	94	64 (39-134)			93	59 (33-140)			0,290
Beatmungsdauer (h)	94	26 (7-61)			93	11	(29-73)		0,451
TISS-28 (Aufnahme)	94	33 (28-39)			93	33 (27-37)			0,769
TISS-28 (vorletzter Tag)	94	31 (26-36)			93	32,00 (27-35)			0,840
SAPS II (Aufnahme)	94	41,0 (28-56)			93	44 (33-58)			0,238
SAPS II(vorletzter Tag)	94	36 (35-44)			93	39 (31-49)			0,157
SOFA (Aufnahme)	94	6 (3-8)			93	6 (3-8)			0,872
SOFA (vorletzter Tag)	94	5 (3-7)			93	6 (3-8)			0,174
APACHE II (Aufnahme)	94	19 (14-27)			93	19 (15-26)			0,754
APACHE II (vorletzter Tag)	94	18 (14-23)			93	19 (16-25)			0,325

Tabelle 3.1.1 Hauptcharakteristika-Auflistung der Patienten, p-Wert (asympt. zweiseitige Signifikanz) für deren Verteilung per Mann-Whitney U. Die „Tage“ in der Tabelle beziehen sich auf die Behandlungstage. Die sich nicht unterscheidende und nicht in der Tabelle aufgeführten Charakteristika sind: Dauer von extrakorporalen Verfahren (Stunden), Dauer der Dialysetherapie (Stunden und Dialysetage), Vorbestehendes Nierenversagen, Verabreichte Kalorienmenge pro kg KG pro Stunde, Blutzuckerwerte, Verabreichte Menge an Insulin (IE) und SIRS-Kriterien. \*Die Zeile „Verstorbene inkl. DNR“ beschreibt die Mortalität unter Einschluss der ausgeschlossenen Patienten, daher die hohen N.

### 3.2. Primäre Fragestellung - Implementierungsrate für beide Zeiträume

Die Einhaltung der SOP für die antimikrobielle Therapie (AB-Therapie) in der Sepsis, für die Ernährung, für die Blutzuckerkontrolle und für die Nierenfunktion im klinischen Alltag der untersuchten universitären interdisziplinären ITS unterscheidet sich nicht zwischen den Zeiträumen vor und nach Einführung des technischen visuellen Feedbackprogrammes (siehe Tabelle 3.2.1 und Abbildung 3.2.1).

	N	Zeitraum 1 (30.6.08-27.09.08)	N	Zeitraum 2 (28.12.08-27.3.09)	P
AB-SOP Einhaltung	94	95%	93	93%	0,694
Ernährungs-SOP Einh.	94	99%	93	89%	0,171
Blutzucker-SOP-Einh.	94	91%	93	97%	0,418
Renale-SOP Einhaltung	94	96%	93	92%	0,531

Tabelle 3.2.1 Auflistung der SOP-Einhaltung der Patienten nach Zeiträumen, p-Wert (asympt. zweiseitige Sign.) für deren Verteilung per Mann-Whitney U.

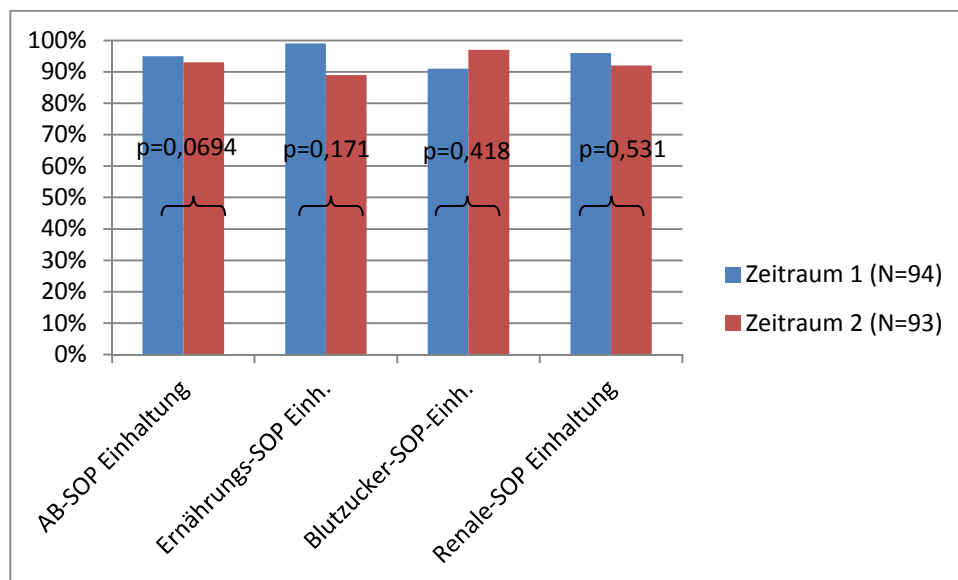


Abbildung 3.2.1 Auflistung der SOP-Einhaltung für die antimikrobielle Therapie, die Ernährungstherapie, die BZ-Therapie und die Nierenfunktion der Patienten nach Zeiträumen, p-Wert (asympt. zweiseitige Sign.) für deren Verteilung per Mann-Whitney U.

Die prozentuale Einhaltung der SOP nach der Cutoff-Grenze von 60% für die antimikrobielle Therapie (AB) in der Sepsis, für die Ernährung, für die Blutzuckerkontrolle und für die Nierenfunktion im klinischen Alltag der untersuchten universitären interdisziplinären ITS unterscheidet sich nicht zwischen den Zeiträumen (siehe Tabelle 3.2.2 und Abbildung Seite 31).

SOP-Einhaltung für:	Zeitraum 1 (30.06.08- 27.09.08)	Zeitraum 2 (28.12.08- 27.03.09)	p
AB-SOP Cutoff-Grenze von 60%	N=91	N=87	0,330
Ernährungs-SOP Cutoff-Grenze von 60%	N=88	N=80	0,096
Blutzuckertherapie-SOP Cutoff-Grenze von 60%	N=43	N=45	0,770
Nieren-SOP Cutoff-Grenze von 60%	N= 79	N=70	0,150

Tabelle 3.2.2 Auflistung der Erfüllung der prozentualen SOP-Einhaltung mit der Cutoff-Grenze von 60% der Patienten nach Zeiträumen, p-Wert (asympt. zweiseitige Sign.) für deren Verteilung per Mann-Whitney U.

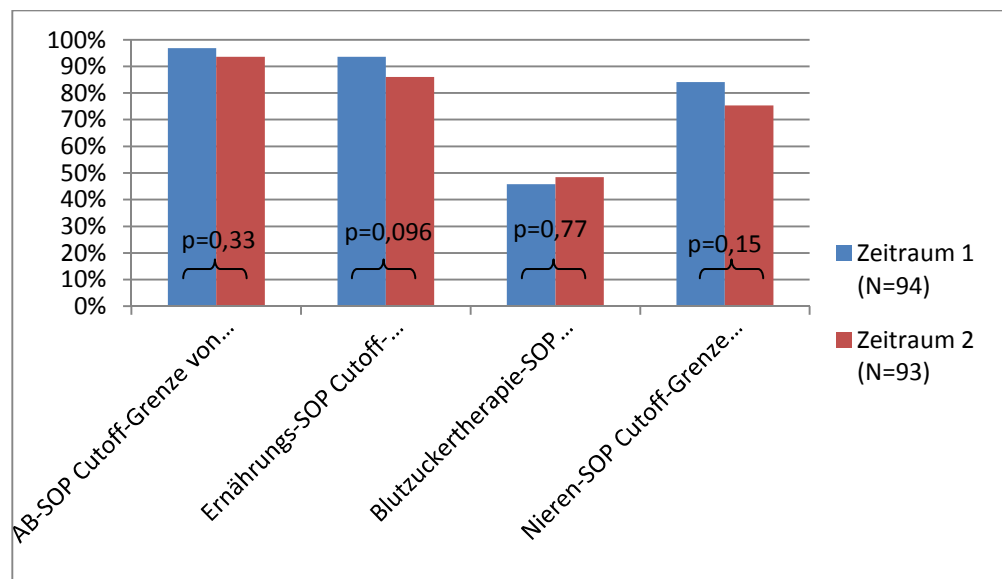


Abbildung 3.2.2 Auflistung der Erfüllung der prozentualen SOP-Einhaltung bzgl. der Cutoff-Grenze von 60% der Patienten nach Zeiträumen, p-Wert (asympt. zweiseitige Sign.) für deren Verteilung per Mann-Whitney U.

### 3.3. Sekundäre Ziele

#### 3.3.1. Infektionen

##### 3.3.1.1. Einhaltung der SOPs für die Gabe von Antibiotika

Der prozentuale Anteil der SOPs-Einhaltung der Antibiotika-Therapie (AB-Therapie) pro Patient in den beiden Zeiträumen war nicht unterschiedlich und betrug im Median 95% und 93% (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,694$ ). Im gesamten Zeitraum wurden an 845 von 1324 (64%) Patiententagen Antibiotika (AB) gegeben. Die SOPs gerechte AB-Therapie wurde an 100 von 1324 (8%) Patiententagen nicht eingehalten. Diese Patiententage setzten sich zusammen aus 62 Tagen, an denen eine AB-Verabreichung erfolgte, ohne dass eine Indikation bestand oder dokumentiert wurde und aus 38 Tagen, an denen die Therapie nicht deeskaliert wurde. Demzufolge war die SOPs



gerechte AB Therapie an 1224 von 1324 (92%) Tagen erfüllt. An diesen 1224 Tagen wurden AB nur bei Vorliegen der entsprechenden SOPs Indikationen gegeben oder bei Abweichung mit schriftlich dokumentierter Begründung. Die einzelnen Untergruppen bezüglich der SOPs-Einhaltung sind in der Tabelle 3.3.1 zu sehen.

Keine Indikation und keine Therapie mit Antibiotika (SOPs eingehalten)	479
Antibiotikagabe erfolgt bei Vorliegen einer Indikation (SOPs eingehalten)	309
Antibiotikagabe ohne SOPs Indikation, aber mit Begründung (SOPs eingehalten)	26
Antibiotikagabe ohne SOPs Indikation ohne Begründung (SOPs <b>nicht</b> eingehalten)	62
Keine Deeskalation der Antibiotika-Therapie nach SOPs (SOPs <b>nicht</b> eingehalten)	38
Perioperative Gabe von Antibiotika (SOPs eingehalten)	130
Gezielte Therapie nach Resistogramm (SOPs eingehalten)	280
Patiententage gesamt	1324

Tabelle 3.3.1 Gruppeneinteilung der Patiententage nach den Antibiotika-SOPs (Zahlen sind Patiententage).

### 3.3.1.2. Betrachtung der SOPs–Einhaltung bezogen auf die Cutoff–Werte von 60%

Es wurde im gesamten Zeitraum beobachtet, dass 95% der Patienten die SOPs Einhaltungsgrenze von 60% erreichten. Der Vergleich der Gruppen zwischen den beiden Zeiträumen zeigte keine unterschiedliche Verteilung für die Grenze von 60% ( $p=0,330$ ).

### 3.3.1.3. Einfluss der Antibiotika-SOPs

Es konnte eine schwach negative Korrelation der Behandlungsdauer (Korrelationskoeffizient=  $-0,301$  mit  $p<0,001$ ) und der Beatmungsdauer (Korrelationskoeffizient=  $-0,236$  mit  $p=0,001$ ) mit der prozentualen AB-SOP-Einhaltung gezeigt werden. Zwischen den Patienten mit hoher SOP-Einhaltung (oberhalb der 60%) und denjenigen mit niedriger Einhaltung bezüglich Beatmungs- und Behandlungsdauer konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden (siehe Abbildungen 3.3.1).

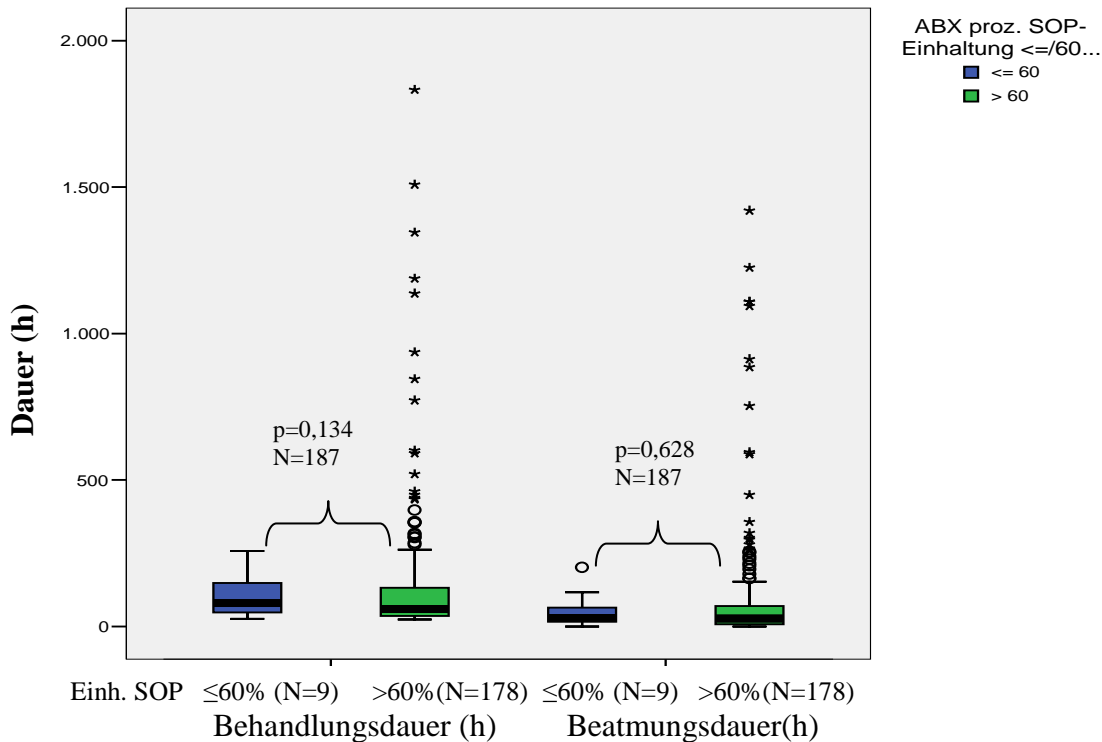


Abbildung 3.3.1 Prozentuale Antibiotika-Therapie, Antibiotika SOPs-Einhaltung von  $\leq$  oder  $>$  60%. Die beiden Zeiträume wurden nicht getrennt abgebildet, da es zwischen diesen keinen statistisch signifikanten Unterschied gab.

#### 3.3.1.4. Einfluss der Dauer bis zur Initiierung der antimikrobiellen Therapie auf das Überleben

Über den gesamten Zeitraum (30.06.08-27.09.08 und 28.12.08-27.03.2009) ist bei 22 Patienten an 25 Patiententagen eine schwere Sepsis während der intensivstationären Behandlung neu aufgetreten. Das Zeitintervall bis zur Initiierung der antimikrobiellen Therapie ist der Abbildung 3.3.2 zu entnehmen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Dauer bis zur Initiierung der antimikrobiellen Therapie und dem Überleben gefunden werden.

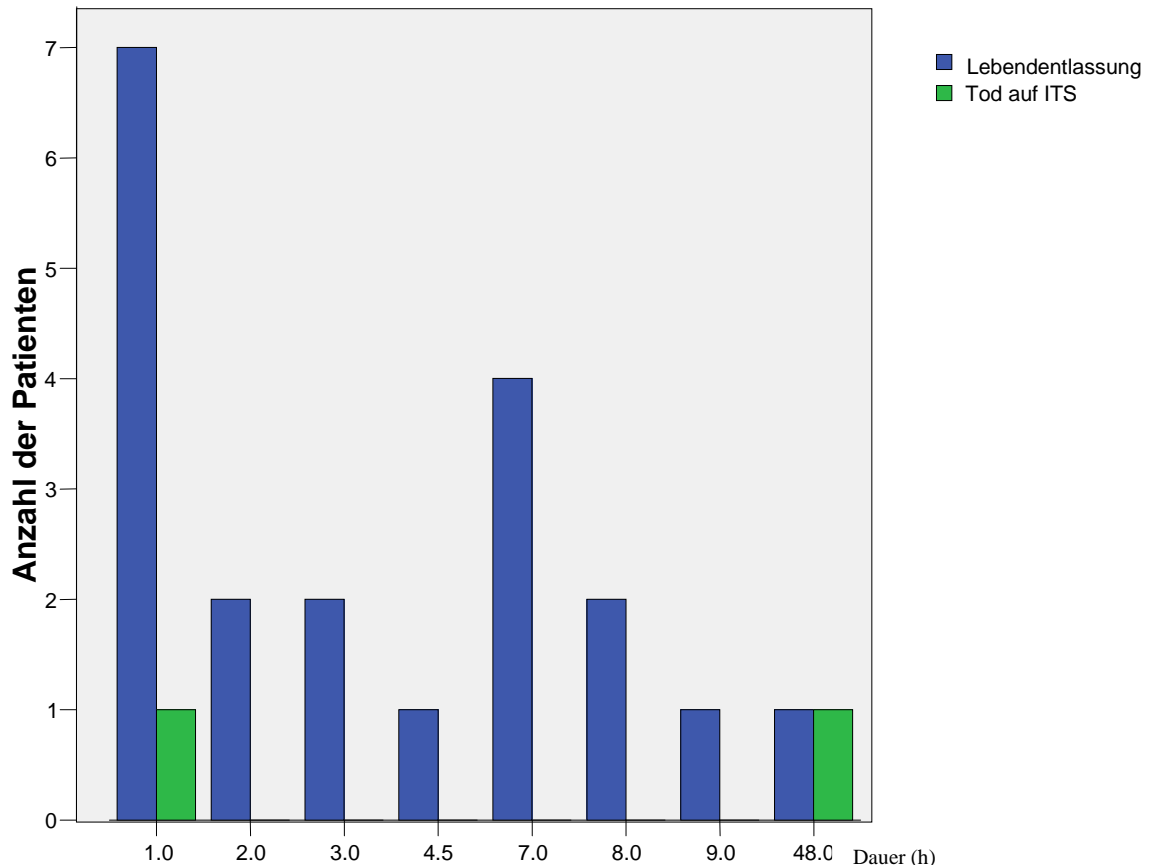


Abbildung 3.3.2 Dauer bis zur Initiierung der antibiotischen Therapie (nach Auftreten der Hypotonie) und Überleben für den Gesamtzeitraum. Die beiden Zeiträume wurden nicht getrennt abgebildet, da es zwischen diesen keinen signifikanten statistischen Unterschied gab.

### 3.3.2. Ernährung

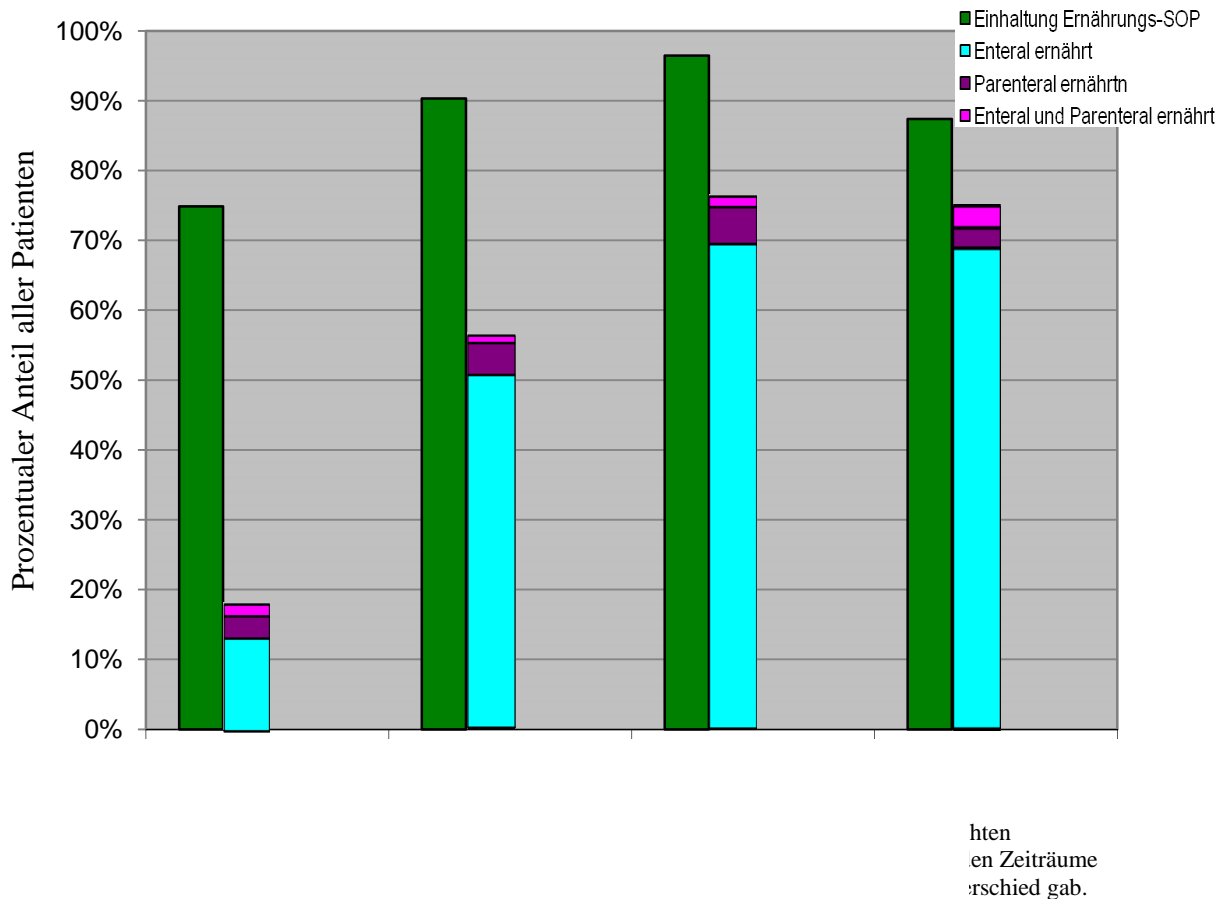
#### 3.3.2.1. Prozentuale Einhaltung der Ernährungs-SOPs

Der prozentuale Anteil der SOPs-Einhaltung der Ernährungs-Therapie pro Patient in den beiden Zeiträumen war nicht unterschiedlich und betrug im Median 99% und 89% (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,171$ ). Der prozentuale Anteil der SOPs-Einhaltung der Ernährungs-Therapie pro Zeitraum bezüglich der Cutoff-Grenze von 60% war nicht unterschiedlich und betrug entsprechend 94% und 86% (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,096$ )

Bei den Untersuchungen bezüglich der SOP-Einhaltung spielten zusätzlich zur verabreichten Menge und Applikationsform auch die nachvollziehbare Begründungen bei Abweichungen eine Rolle.

Die SOP-Einhaltung im Gesamtzeitraum für den ersten Behandlungstag betrug 75% (140 von 187 Patienten) (siehe Abbildung 3.3.3). Für den zweiten Tag betrug sie 90% (168 von 187 Patienten), für den dritten Tag war sie 97% (136 von 141 Patienten) und

für den vierten Tag war sie 87% (83 von 95 Patienten). Ab dem vierten Tag betrug die Einhaltung laut Median 100%. Insgesamt wurden die Patienten an 81% der Tage (1075 von 1324) SOP-gerecht ernährt.



### 3.3.2.2. Ernährung bezogen auf den errechneten Bedarf (ausreichende Ernährung)

Die verabreichte Kalorienmenge und die Applikationsformen (oral, enteral oder parenteral) zeigten vor bzw. nach der Einführung des automatischen Feedbackprogrammes keinen signifikanten Unterschied für die beiden Zeiträume.

Die Untersuchungen ohne Beachtung der Kontraindikationen für eine Ernährung, wie z.B. erhebliche Mengen an Reflux, ergaben, dass 15 von 187 (8%) der Patienten die Nahrung an ihrem ersten Behandlungstag auf der ITS oral zu sich nahmen. Diese Nahrungsaufnahme ist als eine über den Mund mit einem selbstständig durchgeführten Schluckakt zu verstehen. Insgesamt wurden am ersten Tag 37 (18%) Patienten oral

oder enteral ernährt, also durch die Einnahme von Nahrungsmitteln bzw. Verabreichung von Ernährungspräparaten über eine Magensonde.

Unter den gleichen Aspekten wurden auch Untersuchungen bezüglich einer ausreichenden Kalorienzufuhr (1 kcal pro kg Körpergewicht pro Stunde über Magensonde bzw. parenteral oder eine selbstständige orale Nahrungsabnahme unabhängig der Kalorienmenge) durchgeführt. Diese ergaben, dass am ersten Behandlungstag 34 (18%) Patienten, am zweiten Tag 108 (58%) Patienten, am dritten 101 (73%) Patienten und am vierten Behandlungstag 49 (51%) Patienten ausreichend ernährt wurden (siehe Abbildung 3.3.4). Der Median der prozentualen vollständigen Ernährung ab dem vierten Tag betrug 70% (P25=33%, P75=100%).

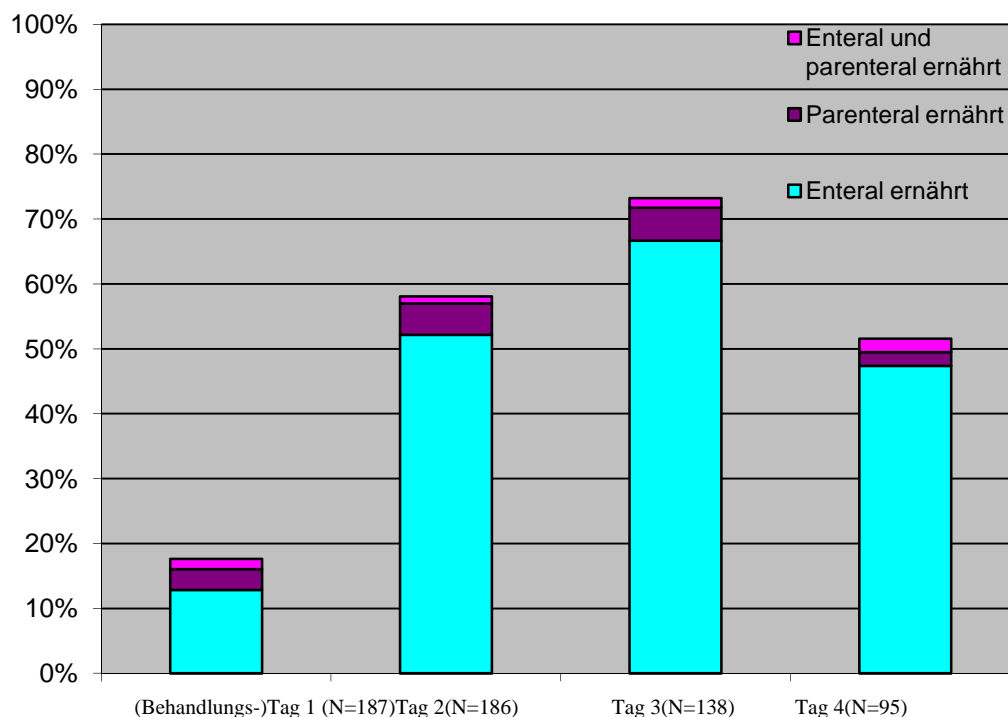


Abbildung 3.3.4 Prozentualer Anteil der Patienten mit ausreichender Kalorienzufuhr unabhängig einer SOP-Einhaltung, N der Behandlungstage (seit Aufnahme auf der ITS) sind entsprechend 187, 186, 138 und 95. Die beiden Zeiträume wurden nicht getrennt abgebildet, da es zwischen diesen keinen signifikanten statistischen Unterschied gab. Zusätzlich wurde in dieser Abbildung die Applikationsroute farblich differenziert. Unter enteraler Ernährung sind die Patienten die über Magensonde oder oral ernährt wurden aufgeführt. Am ersten Tag wurden 13% "enteral", 3% parenteral und 2% kombiniert ausreichend ernährt. Am zweiten Tag waren es 52% enteral, 5% parenteral und 1% kombiniert. Am dritten Tag wurden 67% enteral, 5% parenteral und 1% kombiniert ausreichend ernährt. Am Vierten waren es entsprechend 47%, 2% und 2%.

### 3.3.2.3. Parenterale Ernährung

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der applizierten Menge parenteraler Ernährung vor und nach Einführung des Feedbacksystems beobachtet werden. Daher erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der beiden Zeiträume zusammengefasst. 18 von 187 Patienten bekamen parenterale Nahrung und 6 davon wurden ausschließlich parenteral ernährt, also nur mit speziell angefertigten Ernährungspräparaten über einen venösen Zugang. Bei Patienten mit parenteraler Ernährung betrug die durchschnittliche parenterale Ernährungsdauer 7 Tage (69% ihrer ITS-Behandlung).

### 3.3.2.4. Einfluss der Ernährung auf die Outcome-Parameter

Es konnte gezeigt werden, dass ab dem vierten Tag die prozentuale vollständige Ernährung schwach negativ mit der Behandlungsdauer mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,328 und für die Beatmungstherapiedauer mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,327, beide mit einem p Wert von 0,001 (N=94) korrelierten. Das heißt, dass je mehr Kalorien die Patienten ab dem vierten Behandlungstag auf der ITS erhielten, desto kürzer waren deren Liege- und Beatmungstherapiedauer. Diese und die im weiteren Verlauf dargestellte Auswertungen für den vierten Behandlungstag erfolgten, weil wie bereits in der Methodik beschrieben die SOP und Leitlinien vorsehen, dass ITS-Patienten spätestens ab dem vierten Behandlungstag auf der ITS mit ca. 1 kcal/kg KG/h ernährt werden müssen.

Zusätzlich konnten schwach negative Korrelationen der Behandlungsdauer (Korrelationskoeffizient=-0,291, exakte zweiseitige Signifikanz<0,001, N=187) und Beatmungsdauer (Korrelationskoeffizient=-0,323, exakte zweiseitige Signifikanz=0,000, N=187) mit der Einhaltung der Ernährungs-SOP gezeigt werden.

Für den ersten Behandlungstag konnte mittels des Mann-Whitney-U Tests gezeigt werden, dass die Medianwerte der Gruppen „Einhaltung“ und „Nichteinhaltung“ der SOPs bezüglich der Liege- und Beatmungsdauer unterschiedlich waren ( $p < 0,115$ ). Zusätzlich konnte für den ersten Behandlungstag gezeigt werden, dass die Verteilung der Mediane bezüglich der Liege- und Beatmungsdauer in den Gruppen „Ernährt“ und „Nicht ernährt“, also der Beginn der Ernährung innerhalb der ersten 24 Behandlungsstunden, nicht signifikant unterschiedlich war ( $p = 0,682$ ).

Für den vierten Behandlungstag stellte sich heraus, dass unabhängig von der Ernährungsform die Medianverteilung für die Behandlungsdauer (120 [P25=73,P75=262] versus 243 [P25=170,P75=818] Stunden,  $p=0,002$ ) in den Gruppen „Einhaltung“ und „Nichteinhaltung“ der SOPs unterschiedlich war. Auch für die Beatmungstherapiedauer (60 [P25=30, P75=179] versus 184 [P25=83, P75=797]Stunden,  $p=0,012$ ) war die Medianverteilung in den Gruppen „Einhaltung“ und „Nichteinhaltung“ der SOPs unterschiedlich. Zusätzlich konnte für den vierten Behandlungstag errechnet werden, dass unabhängig von der Ernährungsform die Behandlungsdauer (120 [P25=73, P75=262] versus 243 [P25=170, P75=818] Stunden,  $p=0,001$ ) sowie Beatmungsdauer (60 [P25=30, P75=179] versus 183 [P25=82, P75=797] Stunden,  $p=0,002$ ) unterschiedlich in den Gruppen „Vollständig ernährt“ (mehr als 1 kcal/kg KG/h) und „Nicht vollständig ernährt“ (weniger als 1 kcal/kg KG/h) war.

Die Patienten, bei denen die SOPs am ersten und vierten Tag eingehalten wurden, hatten kürzere Behandlungsdauern und Beatmungstherapiedauern ( $p<0,05$ ) auf der ITS. Der Zusammenhang von SOPs und Ernährung wird in den Abbildungen 3.3.5-3.3.8 gezeigt. Eine SOP-Einhaltung trotz "Nicht ernährt" oder "Nicht vollständig ernährt" Kennzeichnung ist als nachvollziehbar dokumentiert und begründete Abweichung von der vorgesehenen, jeweils ausreichenden Ernährung zu betrachten. Wobei eine ausreichende Ernährung am ersten ITS-Behandlungstag bereits mit der Initiierung eines Kostaufbaus erreicht ist.

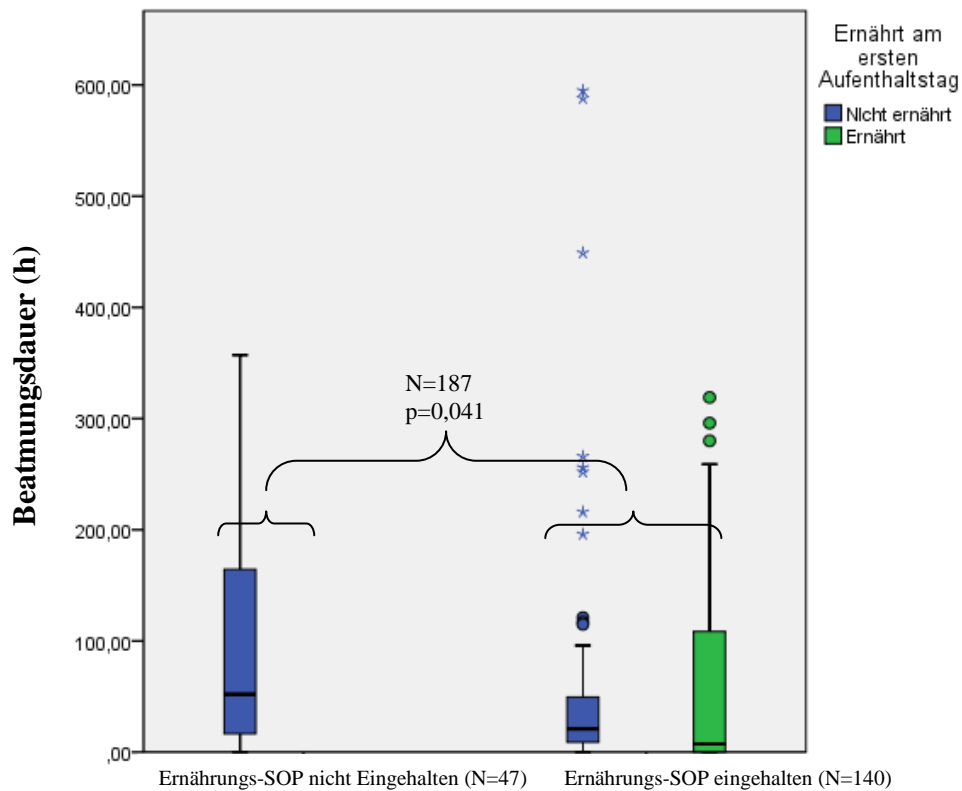


Abbildung 3.3.5 Ernährungs-SOPs Einhaltung am ersten Behandlungstag bzw. Behandlungstag hinsichtlich der entsprechenden Beatmungsdauer. 5 Ausreißer für den ersten, 2 für den zweiten und 1 für den dritten Boxplot wurden zugunsten der besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet.

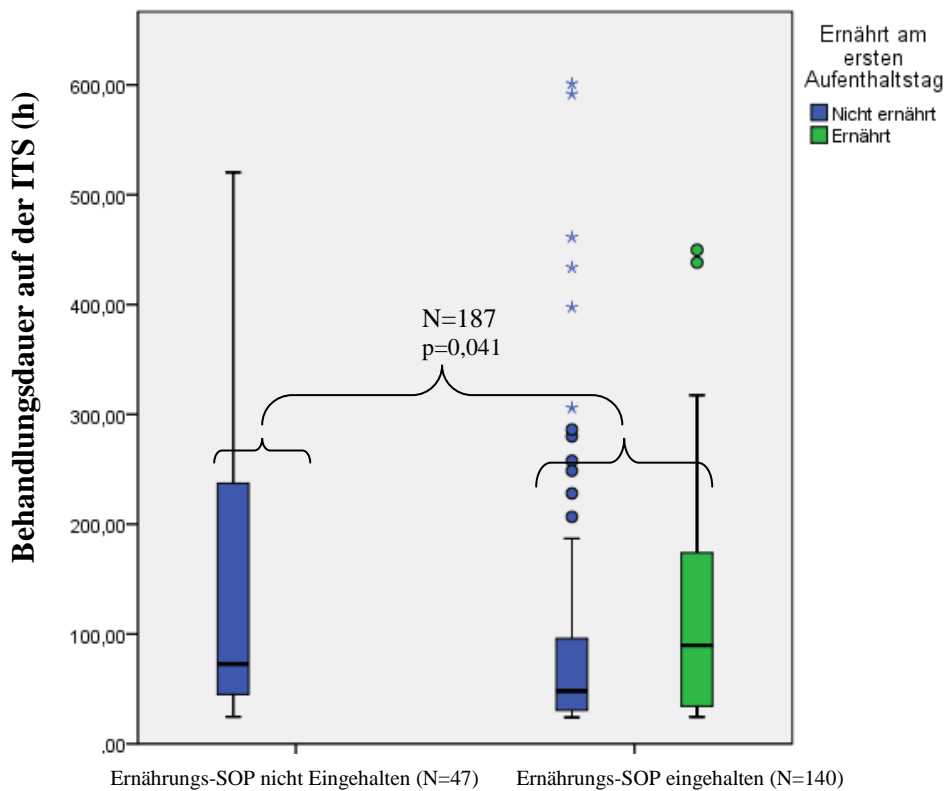


Abbildung 3.3.6 Ernährungs-SOPs Einhaltung am ersten Behandlungstag hinsichtlich der Behandlungsdauer. 5 Ausreißer für den ersten, 2 für den zweiten und 1 für den dritten Boxplot wurden zugunsten der besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet.



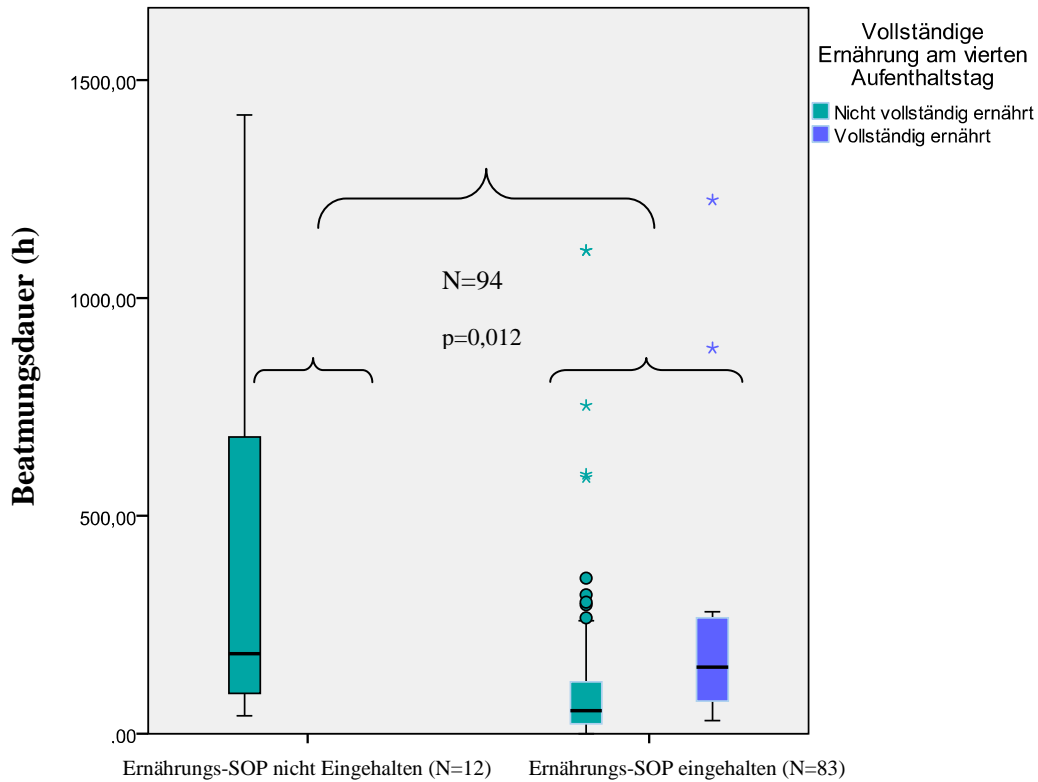


Abbildung 3.3.7 Ernährungs-SOPs Einhaltung am vierten Behandlungstag hinsichtlich der Beatmungsdauer.

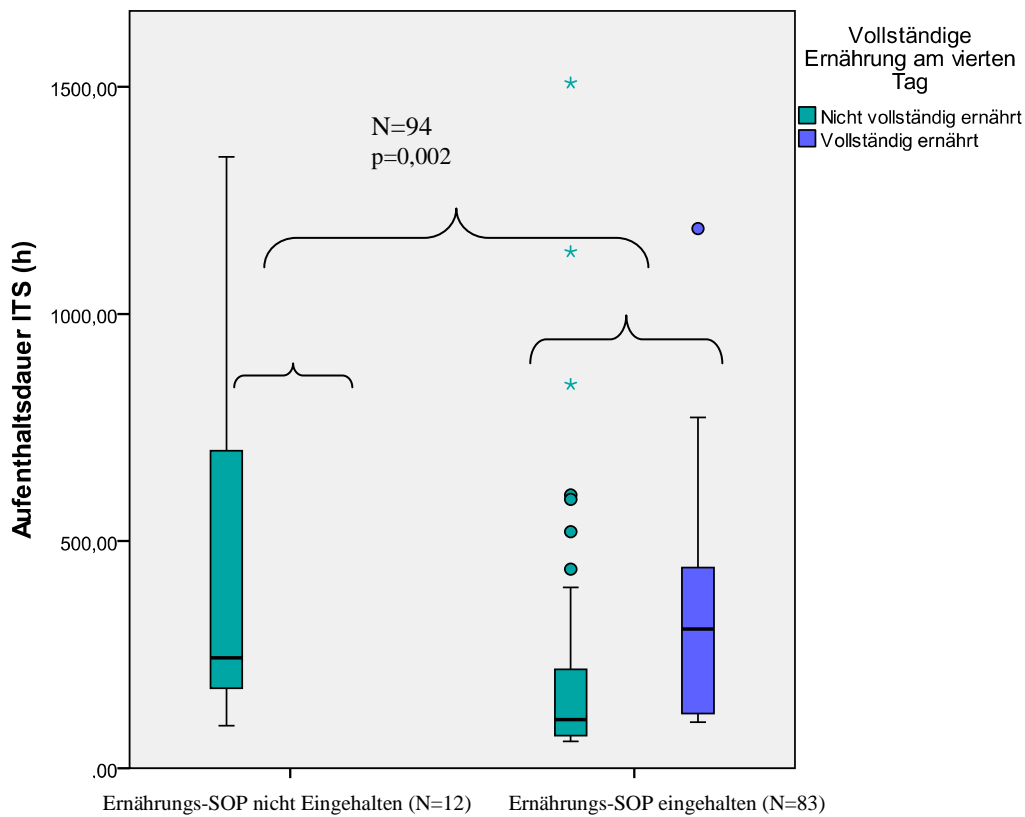


Abbildung 3.3.8 Ernährungs-SOPs Einhaltung am vierten Behandlungstag hinsichtlich der Behandlungsdauer. 1 Ausreißer für den ersten Boxplot wurde zugunsten der besseren Darstellbarkeit nicht abgebildet.

### 3.3.3. Blutzuckerkontrolle

#### 3.3.3.1. Einhaltung der SOP zur Blutzuckertherapie

Der prozentuale Anteil der SOPs-Einhaltung der Blutzucker-Therapie pro Patient in den beiden Zeiträumen war nicht unterschiedlich und betrug im Median 91% und 97% (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,418$ ). Der prozentuale Anteil der SOP-Einhaltung der Blutzucker-Therapie pro Zeitraum bezüglich der Cutoff-Grenze von 60% war nicht unterschiedlich und betrug entsprechend 46% und 48% (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,770$ )

#### 3.3.3.2. Hypoglykämien

Im gesamten Zeitraum wurden bei 2 (1%) Patienten an 3 (0,002%) Patiententagen keine Blutzuckermessungen durchgeführt. Schwere Hypoglykämie von unter 40 mg/dl traten insgesamt 11 Mal auf. Diese waren auf 8 (4%) Patienten (bei 5 einmal und bei 3 zweimal) an insgesamt 11 Tagen (0,8% der Tage) verteilt. Davon waren 3 Patienten des ersten Zeitraumes (3% der 94 Patienten) und 5 des Zweiten (6% der 93 Patienten) betroffen. Der Vergleich der Verteilung der Patienten der beiden Zeiträume in Bezug auf schwere Hypoglykämien, also mit Glukosewerten  $< 40$  mg/dl versus Werten  $\geq 40$  mg/dl, zeigte keinen signifikanten Unterschied (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,721$ ). Ein BZ-spiegel von unter 80 mg/dl (einfache Hypoglykämie) trat bei 91 (49%) Patienten auf (bei 37 einmal, bei 16 zweimal und bei 1 zweiundzwanzigmal), an insgesamt 309 Tagen (23% der Tage). Darunter waren 49 Patienten im ersten Zeitraum (53% der 94 Patienten) und 42 im zweiten Zeitraum (45% der 93 Patienten). Der Vergleich der Verteilung der Patienten der beiden Zeiträume in Bezug auf Hypoglykämien (Glukose unter 80 mg/dl) zeigte keinen signifikanten Unterschied (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,271$ ).

#### 3.3.3.3. Blutzuckerspiegel und Outcome-Parameter

Es konnte ein Unterschied in der Beatmungsdauer (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,010$ ) der Patienten, bei denen eine schwere Hypoglykämie auftrat, im Vergleich zu den restlichen gezeigt werden. Für die Patienten mit einer Hypoglykämie (BZ-Spiegel unter 80 mg/dl) konnte gezeigt werden, dass der Unterschied, sowohl in der

Behandlungsdauer als auch in der Beatmungsdauer signifikant war (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,000$ ) (siehe Tabelle 3.3.2).

Hypoglykämie bzw. schwere Hypoglykämie	Behandlungsdauer ITS (h)			Beatmungstherapie (h)	
	N	Median	p	Median	p
Glucose < 40 mg/dl	8	187	0,067	183	0,01
Glucose $\geq$ 40 mg/dl	179	60		27	
Glucose < 80 mg/dl	91	130	0,000	48	0,000
Glucose $\geq$ 80 mg/dl	96	42		16	

Tabelle 3.3.2 Einteilung nach Auftreten einer Hypoglykämie oder einer schweren Hypoglykämie.

Es bestand eine schwach positive Korrelation zwischen Liege- sowie Beatmungsdauer und der Anzahl der Tage an denen Glukosewerte unter 80 mg/dl auftraten (siehe Tabelle 3.3.3). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Dauer der Beatmungstherapie mit der Anzahl der Tage mit schwerer Hypoglykämie (Glukosewerte < 40 mg/dl) schwach positiv korrelierte. Zusätzlich korrelierte die Dauer der Beatmungstherapie schwach positiv mit dem Glukosemittelwert der Tagesmittelwerte pro ITS Behandlung des jeweiligen Patienten. Dies bedeutet, dass je höher die Glukosemittelwerte waren und je häufiger eine schwere oder einfache Hypoglykämie auftrat, desto länger wurden die Patienten auf der ITS behandelt und desto längere Beatmungstherapien erhielten sie (siehe Tabelle 3.3.3).

	Behandlungsdauer ITS (h)			Beatmungstherapie (h)		
	N	Korrelationskoeffizient	asympt. Sign.	N	Korrelationskoeffizient	asympt. Sign.
Glukosemittelwert der Tagesmittelwerte pro Patient	187	0,450	0,539	187	0,231	0,001
Anzahl der Tage mit Glukose < 40 mg/dl	185	0,137	0,063	185	0,187	0,011
Anzahl der Tage mit Glukose < 80 mg/dl	185	0,620	0,000	185	0,520	0,000

Tabelle 3.3.3 Korrelation der Behandlungsdauer bzw. Beatmungsdauer auf der ITS und Beatmungstherapiedauer mit den durchschnittlichen Glukosewerten sowie der Anzahl der Tage mit einer einfachen Hypoglykämie oder einer schweren Hypoglykämie.

#### 3.3.3.4. Blutzuckerwerte und verabreichte Insulinmengen

Es wurde an 1.321 (von 1.324) Patiententagen der BZ-Spiegel bestimmt. Dieser betrug im Median für den Gesamtzeitraum 132 (P25=121, P75=146) mg/dl. Für den ersten

Zeitraum (30.06.08-27.09.08) betrug er 133 (P25=120, P75=145) mg/dl, für den zweiten (28.12.08-27.03.2009) 130 (P25=121, P75=146) mg/dl und sie unterschieden sich nicht signifikant ( $p=0,901$ ).

Die Insulinmenge, die pro Tag und Patient verabreicht wurde, war im Median für den Gesamtzeitraum 24 (P25=13, P75=42) IE. Für den ersten Zeitraum betrug sie 22 IE und für den zweiten betrug sie 26 IE. Der Vergleich der Insulinmengen ( $p=0,429$ ) die täglich pro Patient verabreicht wurden, der BZ-Spiegel ( $p=0,901$ ) im Median sowie deren Verteilung (entsprechend  $p=0,429$  und  $p=0,901$ ) zwischen den beiden Zeiträumen zeigte, dass es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied gab.

#### 3.3.3.5. Zusammenhang von Insulingaben und Blutzuckerspiegel

Die Ermittlung der nicht parametrischen Korrelation hat gezeigt, dass keine Korrelation zwischen der mittleren verabreichten Menge an Insulin und der Anzahl der Tage mit Hypoglykämien besteht (Korrelationskoeffizient=0,142, zweiseitige Signifikanz=0,054). Es konnte eine positive Korrelation zwischen der verabreichten Menge an Insulin und der Anzahl der Tage mit schwerer Hypoglykämie (Korrelationskoeffizient=0,175, zweiseitige Signifikanz=0,017) gezeigt werden.

### 3.3.4. Analyse der Nierenfunktion

#### 3.3.4.1. Prozentuale Nierenfunktions-SOP-Einhaltung

Der prozentuale Anteil der SOPs-Einhaltung zur Nierenfunktion (Dokumentation der nephroprotektiven Therapie sowie Dialyse bei Nierenversagen) pro Patient in den beiden Zeiträumen war nicht unterschiedlich und betrug im Median 96% und 91% (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,531$ ). Der prozentuale Anteil der SOP-Einhaltung zur Nierenfunktion pro Zeitraum bezüglich der Cutoff-Grenze von 60% war nicht unterschiedlich und betrug entsprechend 84% und 75% (exakte zweiseitige Signifikanz  $p=0,150$ ).

#### 3.3.4.2. RIFLE Gruppe und Outcome

Es wurde beobachtet, dass die Patienten mit einem RIFLE Scorewert  $\geq 2$  ("Failure" oder "Loss/End-Stage-Kidney-Disease") im Vergleich zu den Patienten mit einem RIFLE Scorewert  $< 2$  signifikant länger im Median auf der ITS behandelt wurden (51

Stunden [N=145] versus 127 Stunden [N=42]  $p=0,003$ ). Die Beatmungsdauer war nicht signifikant länger (26 Stunden [N=145] versus 39 Stunden [N=42]  $p>0,05$ ).

### 3.3.4.3. Deskriptive Daten zur Nierenfunktion

Die Berechnung der Zugehörigkeit der Patienten für den jeweiligen Tag in die entsprechende RIFLE-Gruppe kann in der Tabelle 3.3.4 eingesehen werden. Insgesamt wiesen die Patienten an 984 Tagen eine erhaltene Nierenfunktion auf. An 185 Tagen musste dialysiert werden. An 46 Tagen erfüllten die Patienten die RIFLE-Kriterien bezüglich ihrer Diurese und an 145 Tagen bezüglich ihrer Kreatininwerte.

RIFLE-Gruppe nach [Kreatinin] im Blut		nach produzierter Urinmenge				Gesamt
		0 Gesund	1Risk/Injury	2Failure	3Dialysis	
0 Gesund		984	0	0	0	984
1Risk/Injury		99	17	0	0	116
2Failure		10	1	29	0	39
3Dialysis		0	0	0	185	185
Gesamt		1093	18	28	185	1324

Tabelle 3.3.4 Einteilung der Patiententage in die entsprechende RIFLE-Gruppe

Insgesamt gab es 145 (78%) Patienten mit einem RIFLE-Score unter 2 und 42 (22%) mit einem von 2 oder höher. Davon waren 15 (16%) Patienten aus dem ersten und 27 (29%) aus dem zweiten Zeitraum. Diese Patientenzahlen unterschieden sich nicht signifikant ( $p=0,171$ ). Bezüglich der Anzahl der Tage an denen dialysiert wurde, der durchschnittlichen produzierten Urinmengen pro Patient und der Dialysestunden konnte gezeigt werden, dass die Mediane ähnlich sind mit entsprechenden zweiseitigen asymptotischen Signifikanzen von  $p=0,905$ ,  $p=0,171$  und  $p=0,814$ .

### 3.3.5. Erwartete Mortalität und Score-Veränderung

#### 3.3.5.1. Erwartete Mortalität

Die erwartete Mortalität nach dem APACHE II für das Patientenkollektiv läge laut Kraus WA et al. bei circa 25% bis 35% (40). Die beobachtete Mortalität lag bei ca. 13% (26 von 205). Diese Mortalitätsrate beinhaltete alle „Do-Not-Resuscitate“ (DNR) Patienten, also alle Patienten, bei denen durch eine Patientenverfügung oder durch einen Konsens unter Einbeziehung des mutmaßlichen Patientenwillens Teile der Behandlung und eine Wiederbelebung abgelehnt werden. Da im gesamten Zeitraum, genauer gesagt im ersten Teil der Erhebung, insgesamt nur 2 Personen gestorben sind, die nicht als DNR-

Patienten festgelegt waren, wurden die Untersuchungen auf Mortalität als nicht sinnvoll bewertet und somit unterlassen.

### 3.3.5.2. Score-Veränderung und prozentuale SOP-Einhaltung

Für den SAPS II und die prozentuale Ernährungs-SOP-Einhaltung wurde eine schwach negative Korrelation nachgewiesen. Für die restlichen prozentualen SOP-Einhaltungen zur antimikrobiellen Therapie in der Sepsis, zur Ernährungs-, zur Blutzucker- und Nierenfunktionstherapie sowie der RIFLE-Gruppen Zuordnung und den Delta-Scores konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden (exakte zweiseitige Signifikanz > 0,05).

Der Delta-Score (Score-Veränderungen vom ersten zum vorletzten Behandlungstag) für den TISS-28, den SAPS II, den SOFA und den APACHE II korrelierte schwach positiv mit der Behandlungsdauer (r entsprechend 0,21, 0,38, 0,166, 0,144) und der Beatmungstherapiezeitdauer (r entsprechend 0,174, 0,259, 0,156, [keine Signifikanz für SOFA]) (exakte zweiseitige Signifikanz für alle  $p < 0,05$ ) (siehe Tabelle 3.3.5).

Spearman Rho		%Einh. AB-SOP	%Einh. Ernährungs-SOP	%Einh. BZ-SOP	%Einh. Nieren-SOP
Delta TISS-28	Korrelationskoeffizient	0,102	0,024	-0,091	-0,028
	Signifikanz zweiseitig	0,165	0,740	0,217	0,703
	N	187	187	187	187
Delta SAPS II	Korrelationskoeffizient	-0,199	-0,075	0,051	-0,115
	Signifikanz zweiseitig	0,006	0,309	0,491	0,117
	N	187	187	187	187
Delta SOFA	Korrelationskoeffizient	-0,072	0,088	0,120	-0,051
	Signifikanz zweiseitig	0,329	0,229	0,103	0,485
	N	187	187	187	187
Delta APACHE II	Korrelationskoeffizient	-0,031	0,016	0,038	-0,047
	Signifikanz zweiseitig	0,677	0,823	0,609	0,527
	N	187	187	187	187

Tabelle 3.3.5 Zusammenhang der Score-Veränderungen (vom ersten zum vorletzten Behandlungstag) von TISS-28, SAPS II, SOFA sowie APACHE II und der prozentualen SOP-Einhaltungen zur antimikrobiellen Therapie in der Sepsis, zur Ernährungs-, zur Blutzucker- und Nierenfunktionstherapie.

## 4. Diskussion

### 4.1. Primäre Fragestellung

In dieser Arbeit konnte nicht gezeigt werden, dass sich die Einhaltung der SOPs für die untersuchten Bereiche (Infektionen, Ernährung, Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion) 3 Monate vor und 3 Monate nach der Einführung eines technischen visuellen Feedbacksystems signifikant geändert hat. Dabei ist kritisch anzumerken, dass die Implementierungsrate vor Einführung des technischen Feedbacksystems schon über 70% bzw. bis teilweise über 90% betrug, was in der Literatur für klinische SOPs als exzellent bezeichnet wird (8-10, 50-53). Dass diese hohe Einhaltungsrates nicht bereits vor Erhebung der Daten bekannt war, ist bei wissenschaftlichen Arbeiten erhebungsbedingt, denn die Fragestellung muss vor Erhebung der Daten formuliert werden (54).

Eine Intervention (z.B. Feedbackprogramm) wird von Grimshaw JM und seiner Arbeitsgruppe in mehreren systematischen Reviews zu Implementierungstechniken im Gesundheitswesen als „wirksam“ bezeichnet, wenn eine absolute Verhaltensveränderung um circa 10% erreicht werden konnte (50-53). Um eine Verhaltensänderung zu erreichen werden manchmal mehrere Transferstrategien benötigt. In den gleichen Übersichtsarbeiten wird beschrieben, dass eine signifikante Änderung von 10% bei Ausgangswerten von über 90% unmöglich ist (50-53).

In der Literatur existiert (Pubmed-Suche am 19.11.2015 mit den Stichwörtern "visual feedback icu" oder "feedback sop icu" oder "technical feedback system icu" mit oder ohne die Kombination von "Implementation", "Antibiotics", "Infections", "Nutrition", "Blood-Sugar", "Insulin Therapy" und "Renal function") keine Veröffentlichung die eine erfolgreiche Implementierung von SOPs für Infektionen, Ernährung, Blutzuckerkontrolle und Nierenfunktion im klinischen Alltag einer ITS mit Hilfe eines oder in Kombination mit einem computergestützten visuellen Feedbackprogramm beschreibt. Es wurden lediglich ähnliche Feedbacktechniken beschrieben.

2009 wurde die Steigerung der vollständigen Ernährung auf einer interdisziplinären universitären ITS durch die Einführung einer computergestützten Entscheidungshilfe und täglicher Feedbacks per E-Mail beschrieben (55). Die Implementierungszeit mittels Vorträgen von speziell geschulten Mitarbeitern betrug 12 Monate. So konnte die

prozentuale Anzahl von Patienten, die ausreichend ernährt wurden, von 30% auf 50% ( $p < 0,05$ ) gesteigert werden.

In einer weiteren Veröffentlichung wurde die Verwendung von visuellem Feedback mittels Checklisten für die Anlage von zentralen Venenkathetern beschrieben (56). Mit deren Hilfe wurden Katheter-assoziierte Infektionen nach einem Jahr Implementierungszeit von 7 auf 1 pro 1000 Behandlungstage reduziert. Allerdings veröffentlichten die Autoren keine p-Werte zu ihren Ergebnissen (56).

In einer prospektiven Arbeit aus dem Jahr 2012 wurden unterschiedliche Audit- und Feedbackarten zur Verbesserung der antimikrobiellen Therapie auf der ITS miteinander verglichen (57). Es wurden drei Gruppen gebildet. Diese Gruppen wurden chronologisch konsekutiv gebildet und bezogen sich auf dieselbe ITS. Die erste Gruppe erhielt kein Feedback, die zweite erhielt Empfehlungen von Experten und in der dritten Gruppe nahm der Experte bei den täglichen Visiten teil. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die antimikrobielle Therapie (i=70%, ii= 78%, iii=82%, p-Wert=0,042) als auch die Resistenzen (i=31%, ii= 25%, iii=17%, p-Wert=0,033) in der dritten Gruppe am besten ausfielen.

In einer weiteren Veröffentlichung wurde von einer signifikanten Implementierungssteigerung in einem Zeitraum von 6 Monaten mittels desselben Feedbackprogrammes wie in dieser Doktorarbeit berichtet (58). In dieser Studie wurde die Implementierung der SOPs für die Sedierung, das Weaning sowie die Delir- und Schmerzbehandlung auf einer kardiochirurgischen ITS untersucht. Es konnte eine signifikante Steigerung der SOPs für alle untersuchten Bereiche außer den Sedierungs-SOPs gezeigt werden. Dies wurde auf die bereits sehr hohen Einhaltungswerte vor der Programmeinführung (circa 65%) zurückgeführt. Die SOPs-Einhaltung wurde für das Weaning von 0,27% auf 42%, für die Delir-Behandlung von 1% auf 38% und für die Schmerzbehandlung von 62% auf 66% gesteigert. Alle diese genannten SOP-Adhärenzwerte aus der Literatur (55-58) liegen weit unter den Ausgangswerten, die im Rahmen dieser Doktorarbeit gemessen wurden. Zusätzlich war im Rahmen dieser Doktorarbeit der Implementierungszeitraum kürzer und daher wurde im Vergleich zu jeder der diskutierten Veröffentlichungen weniger Implementierungszeit zur Verfügung gestellt (55-58).



## 4.2. Sekundäre Fragestellungen

Sekundär wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit die Zusammenhänge zwischen der SOPs-Einhaltung und den Outcome-Parametern (Behandlungsdauer auf ITS, Beatmungstherapiedauer) der Patienten auf der ITS untersucht.

### 4.2.1. SOPs und antimikrobielle Therapie

Es konnte gezeigt werden, dass eine SOP-gerechte antimikrobielle Therapie an 1242 von 1324 (92%) Patiententagen stattfand. Die AB-Gabe erfolgte an diesen Tagen nur bei Vorliegen der entsprechenden SOPs-Indikationen oder anhand schriftlich dokumentierter Begründung bei Abweichung von den SOPs. Bezüglich der AB-SOPs Einhaltung erreichten 95% der Patienten die Cutoff Grenze von 60%. Laut einer Cochrane Analyse aus dem Jahr 2005 werden bis zu 50% aller hospitalisierten Patienten in der Europäischen Union unnötig oder pharmakologisch inadäquat antimikrobiell behandelt (60). Nachtigall I et al. veröffentlichten in den Jahren 2008 und 2009 2 Studien bezüglich der Bedeutung von SOP-Einhaltung für das Outcome der Patienten (7,8). Diese waren reine prospektive Observationsstudien. In der ersten dieser beiden Arbeiten wurde anhand von 228 ITS-Patienten, die über 60 Jahre alt waren und länger als 72 Stunden auf der ITS behandelt wurden, gezeigt, dass die Patienten mit einer hohen SOP-Einhaltung (Cut-off >70%) bezüglich der antimikrobiellen Therapie eine signifikant geringere Mortalität aufwiesen (6% vs 20%,  $p < 0,05$ ). In der zweiten Publikation wurden 131 Patienten, die über 18 Jahre alt waren, länger als 36 Stunden auf der ITS behandelt wurden und eine Pneumonie hatten, eingeschlossen. Anhand dieser wurde gezeigt, dass bei einer hohen SOP-Einhaltung (Cut-off >70%) bezüglich der antimikrobiellen Therapie die Beatmungstherapiedauer und (318 +/-336 vs 178 +/-191 Stunden  $p < 0,05$ ) die Behandlungsdauer auf der ITS (20+/-17 vs 12+/- 10 Tage,  $p < 0,005$ ) signifikant geringer waren. In diesen beiden Untersuchungen wurden (bei einer Qualitäts-Cutoff-Grenze von 70%) 35% bzw. 66% der Patienten adäquat laut SOPs therapiert. Daher zeigt sich im Vergleich dieser Doktorarbeit mit der Literatur eine deutlich höhere gemessene SOP-Einhaltung bezüglich der antimikrobiellen Therapie und dementsprechend der Leitlinien.

Die vergleichsweise hohe Adhärenz an die SOPs, die in dieser Doktorarbeit beschrieben wird, ist am wahrscheinlichsten auf die Einführung und erfolgreiche Implementierung einer computergestützten Entscheidungshilfe für die SOPs der

antimikrobiellen Therapie vor Durchführung dieser Untersuchung zurückzuführen. Diese Entscheidungshilfe wurde 2010 in einer Interventions-Studie zur antimikrobiellen Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf mehreren chirurgischen und interdisziplinären ITS mit Hilfe von Entscheidungsfindungsprogrammen von Tafelski et al. als erfolgreich, bezüglich der Erhöhung der SOP-Adhärenz der antimikrobiellen Therapie, beschrieben (9). In diese Studie wurden 186 Patienten, die älter als 18 Jahre waren und länger als 36 Stunden auf der ITS behandelt wurden, eingeschlossen. Die Daten wurden für jeweils 3 Monate vor und nach der Implementierung des Computerprogrammes erhoben. Die Implementierungsperiode zwischen den Erhebungsperioden betrug 12 Monate. Die SOP-Einhaltungs-Cutoff-Grenze wurde bei 60% definiert. Es konnte gezeigt werden, dass vor der Implementierung 40% der Patienten SOP gerecht behandelt wurden und danach 91%. Dies entsprach einer signifikanten Steigerung der SOP-Einhaltung ( $p < 0,05$ ). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer SOP-Einhaltung über 60% eine signifikant geringere Mortalität aufwiesen (19% vs 32%,  $p < 0,05$ ). Die von Tafelski et al. beschriebenen SOP-Einhaltungswerte nach der Implementierung des Entscheidungsfindungsprogramms sind den in dieser Doktorarbeit gemessenen Werten näher als die oben beschriebenen von Nachtigall I et al. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass auf der in dieser Doktorarbeit untersuchten ITS dieses Computerprogramm in der täglichen klinischen Routine zur Verfügung stand. Zusätzlich könnten die unterschiedlichen Ergebnisse auf die unterschiedlichen Patientenkollektive zurückzuführen sein. Denn diese Studien hatten engere Einschlusskriterien, beispielsweise nur die geriatrischen Patienten oder die mit einer Pneumonie oder einem schweren septischen Schock, als in dieser Doktorarbeit. Denn im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden alle Patienten, die älter als 16 Jahre waren und länger als 24 Stunden auf der ITS behandelt wurden, eingeschlossen. Daher sind die untersuchten Patienten in den genannten Studien Untergruppen der in dieser Arbeit untersuchten Patienten und ein direkter Vergleich ist nur beschränkt möglich.

In dieser Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass eine schwach negative Korrelation der Behandlungsdauer (Korrelationskoeffizient=-0,301 mit  $p=0,000$ ) und der Beatmungsdauer (Korrelationskoeffizient=-0,236 mit  $p=0,001$ ) mit der prozentualen SOP-Einhaltung bezüglich der antimikrobiellen Therapie bestand. Die im Rahmen dieser Arbeit gemessenen Liege- und Beatmungstherapiedauern unterschieden sich

nicht ober- und unterhalb der 60% SOP-Einhaltungs-Cutoff-Grenze. Dieses Ergebnis bezüglich des Zusammenhangs der AB-SOPs-Einhaltung mit der Liege- und Beatmungsdauer konnte in einer Untersuchung von Nachtigall I et al. aus dem Jahr 2009 gezeigt werden (8). Dort konnte nachgewiesen werden, dass die Beatmungstherapie und Behandlungsdauer signifikant kürzer bei Patienten mit einer SOPs-Einhaltung über 70% war.

In dieser Doktorarbeit wurde der Einfluss der Dauer bis zur Initiierung der Antibiotika-Therapie auf das Überleben untersucht. Es konnte kein Zusammenhang gezeigt werden. Kumar A et al. haben in einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2006 anhand von 2.154 ITS-Patienten mit einer bakteriellen Sepsis beschrieben, dass durch eine verspätete Initiierung einer effektiven antimikrobiellen Therapie die Mortalität in den ersten sieben Stunden ab dem Zeitpunkt des Auftretens einer Hypotension stündlich um 7,6% zunimmt (12). Die in dieser Doktorarbeit fehlenden Zusammenhänge der SOP-Adhärenz und der Mortalität sind am ehesten auf die geringe Anzahl an Verstorbenen zurückzuführen.

#### **4.2.2. SOPs und Ernährungstherapie**

In den Untersuchungen bezüglich der Ernährung wurde beobachtet, dass durch Einführung des Feedbackprogrammes die Ernährung der Patienten nicht verändert wurde. Bezüglich der Ernährungs-SOP wurde beobachtet, dass die Patienten an 81% aller Behandlungstage auf der ITS SOP-gerecht behandelt wurden. Innerhalb von 48 Stunden wurde bei circa 58% der Patienten mit der enteralen Ernährung begonnen. Heyland et al. veröffentlichten 2010 einen internationalen Vergleich bzw. eine Rangliste von 81 ITS aus 18 Ländern (Kanada, USA, Europa, Südafrika, Australien, Neuseeland, Südamerika, Indien und China) bezüglich der leitliniengerechten ausreichenden Ernährung (61). In diesem Vergleich wurden 2956 invasiv beatmete Patienten, die mindestens für 72 Stunden auf der ITS behandelt wurden, eingeschlossen. Alle teilnehmenden Stationen mussten eine Ernährungs-SOP bereits implementiert haben. Die Rangplatzierung wurde nach unterschiedlich gewichteten Kriterien ermittelt. Diese Kriterien waren die ausreichende enterale bzw. indizierte parenterale Ernährung, der prozentuale Anteil der Patienten die enteral ernährt wurden, der Anteil der Patienten bei denen innerhalb von 48 Stunden mit einer enteralen Ernährung begonnen wurde, der prozentuale Anteil der Patienten mit hohen Refluxmengen, die Prokinetika erhielten, der

Anteil der Patienten, die bei erhöhten Refluxmengen Dünndarm-Sonden erhielten und der Anteil der Patienten deren Blutzuckerwerte 10 mmol/L überschritten. Die 10 besten Stationen begannen bei 74% bis 95% ihrer Patienten mit einer enteralen Ernährung innerhalb von 48 Stunden. Im Mittel aller Stationen wurden bei 65% der Patienten mit einer enteralen Ernährung innerhalb von 48 Stunden begonnen. Im Mittel aller Stationen wurde eine adäquate Ernährung 56% der Patienten verabreicht. Die 10 ranghöchsten Stationen ernährten 62% bis 91% ihrer Patienten adäquat. Im Vergleich der 10 besten Stationen bzw. des Mittelwertes aller Stationen mit der in dieser Doktorarbeit untersuchten ITS zeigte sich, dass bezüglich der Ernährung innerhalb von 48 Stunden weniger Patienten enteral ernährt wurden. Bezüglich der ausreichenden Ernährung zeigte sich, dass diese (mit prozentualer vollständiger Ernährung ab dem vierten Tag von 70%) innerhalb der Werte der 10 rangbesten Stationen war. Diese Ergebnisse sind durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Genauere Angaben bezüglich der Rangplatzierung sind nicht möglich, da nur die 10 besten und 10 schlechtesten Stationen aufgeführt werden. Der Vergleich mit der oben zitierten Arbeit ist schwierig, da die eingeschlossenen Patienten eine Untergruppe der in dieser Arbeit untersuchten ITS-Patienten waren (Einschluss nach 72 Stunden vs 24 Stunden Behandlungsdauer). Zusätzlich muss bei dieser Veröffentlichung kritisch betrachtet werden, dass anders als in dieser Arbeit die Verabreichung von Propofol als parenterale Ernährung gewertet wurde und in die Kalorienkalkulation miteinbezogen wurde (60).

Des Weiteren konnte in dieser Doktorarbeit für die Ernährungs-SOPs gezeigt werden, dass Patienten, die SOP-gemäß am ersten und am vierten Tag ernährt wurden, signifikant geringere Behandlungsdauern auf der ITS und weniger Stunden Beatmungstherapie benötigten. Ähnliche Ergebnisse wurden schon in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2004 von Barr J et al. beschrieben (61). Dort wurde anhand 200 Patienten einer interdisziplinären ITS mit einer Behandlungsdauer von mindestens 48 Stunden von einer signifikanten Reduktion der Beatmungstherapiedauer (von 18 auf 11 Tage [ $p=0,03$ ]) nach Einführung von Ernährungs-SOPs gezeigt. Die Implementierungszeit für diese SOPs betrug einen Monat. Als Implementierungstechnik wurden Vorträge verwendet. Diese SOPs waren der in dieser Arbeit verwendeten sehr ähnlich. Sie unterschieden sich lediglich in Kleinigkeiten, wie beispielweise die Erhöhungsschritte der Laufrate der verabreichten enteralen Ernährung oder die

Indikationsstellung für eine Jejunalesonde. Im selben Jahr wurde eine randomisiert kontrollierte Studie (ACCEPT) mit 492 Patienten von 12 chirurgischen sowie internistischen ITS aus Ontario publiziert (62). In dieser konnte gezeigt werden, dass durch die Implementierung von Ernährungs-SOPs eine Reduktion der Krankenhausbehandlungsdauer um 10 Tage (25 versus 35 [ $p=0,003$ ]) erreicht werden konnte. Die verwendeten SOPs waren denen dieser Doktorarbeit sehr ähnlich und unterschieden sich bis auf Kleinigkeiten, wie beispielweise die Erhöhungsschritte der Laufrate der verabreichten enteralen Ernährung oder die Indikationsstellung für eine Jejunalesonde, nicht. Die Implementierungsmethoden wurden nur bei der Interventionsgruppe, also der Hälfte der Stationen, durchgeführt. Die verwendeten Methoden waren Fortbildungen, Erinnerungshilfen mittels Postern sowie Ernährungsberatern und speziell geschulten Mitarbeitern, die eine frühe enterale Ernährung betont haben („Academic Detailing“). Diese Methoden wurden vor und während der gesamten Laufzeit der Studie (12 Monate) zur Implementierung durchgeführt. Wie hoch die Implementierungsrate bzw. SOP-Einhaltung war, wurde in der Studie nicht gemessen bzw. nicht publiziert.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte nachgewiesen werden, dass die Patienten mit einer vollständigen Ernährung (mindestens 1 kcal pro kg KG pro Stunde) am vierten Behandlungstag signifikant kürzere Beatmungstherapiedauern ( $p=0,023$ ) benötigten. Hingegen benötigten Patienten mit einer SOP-Einhaltung (mindestens 1 kcal pro kg KG pro Stunde oder bei nicht ausreichender enteraler Ernährung nachvollziehbare dokumentierte Begründung), sowohl am ersten als auch am vierten Tag kürzere Behandlungsdauern und Beatmungstherapiedauern ( $p<0,05$ ) auf der ITS. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass ungefähr die Hälfte der Patienten nur 3 Tage auf der ITS behandelt wurden und anscheinend die vollständige Ernährung für das Outcome dieser Patienten eine untergeordnete Rolle spielte. Dies wurde auch schon von Villet et al. 2005 beschrieben (63). In dieser prospektiven Beobachtungsstudie mit 48 chirurgisch Patienten mit einer ITS-Mindestbehandlungsdauer von 5 Tagen konnten die Autoren zeigen, dass ein Energiedefizit von  $12.600\pm 10.520$  kcal signifikant ( $p<0,001$ ) mit Komplikationen korreliert. Diese Komplikationen drückten sich in Form von Infektionen und Wundheilungsstörungen aus, traten bereits eine Woche nach Aufnahme auf und konnten durch anschließend hyperkalorische Ernährung nicht kompensiert werden.

Darauf deuten auch die Ergebnisse dieser Doktorarbeit hin, denn die vollständige enterale Ernährung zeigte im Vergleich zur unterkalorischen unabhängig von Kontraindikationen erst ab dem vierten Behandlungstag einen signifikanten Unterschied bezüglich der Beatmungstherapiedauer. In den Leitlinien wird auch während der ersten drei Tage lediglich der Beginn der Ernährung bzw. der Kostaufbau empfohlen, während nach 3 Tagen die ausreichende Ernährung empfohlen wird. Hingegen konnte in dieser Doktorarbeit gezeigt werden, dass eine Korrelation der täglichen SOP-Einhaltung und des Outcomes sowohl für den ersten als auch den vierten Behandlungstag besteht. Dadurch wird auch in dieser Arbeit gezeigt, dass durch die SOP die Verbesserung der Ernährungssituation gewährleistet ist und auch anhand ihrer Implementierung gemessen werden kann. Dieses Fazit stimmt mit den oben zitierten Publikationen überein.

Die Arbeitsgruppe um Arabi YM veröffentlichte 2015 anhand 894 Patienten einer interdisziplinären ITS, dass eine frühzeitige, dafür aber im Mittel 46% des täglichen Energiebedarfes entsprechende, also eine unterkalorische Ernährung mit gleichzeitiger ausreichender Proteinsubstitution, nicht nachteilig für die Patienten sei (64). Dieser Interventionsgruppe gegenüber erhielt die Kontrollgruppe im Mittel 71% des täglichen Kalorienbedarfs sowie auch ausreichend Proteine. Diese Gruppierungen wurden für maximal 14 Tage während der ITS-Behandlung aufrechterhalten. In dieser Veröffentlichung wurde nachgewiesen, dass die Unterschiede für das Outcome (90-Tage-Mortalität, Krankenhaus- und ITS-Behandlungsdauer, Infektionsrate) nicht signifikant waren ( $p > 0,05$ ). Allerdings wurden in dieser Veröffentlichung keine Untersuchungen auf Normalverteilung der Patienten und deren Daten beschrieben, obwohl nur von Mittelwerten berichtet wird. Zusätzlich wird nicht angegeben wie der Ernährungszustand der Patienten war und wie der Energiebedarf berechnet wurde. Diese Ergebnisse widersprechen den Leitlinien sowie den bereits vorgestellten Untersuchungen inklusive dieser Doktorarbeit. Ebenfalls anzumerken ist, dass eine dem Energiebedarf 71% entsprechende Ernährung nicht als ausreichend bezeichnet werden kann und daher in dieser Publikation zwei Gruppen miteinander verglichen wurden, die laut Leitlinien beide aus unterernährten Patienten bestanden. In dieser Doktorarbeit wiederum konnte für die Kalorieneinnahme gezeigt werden, dass die prozentuale vollständige Ernährung für die Gesamtzahl der Behandlungstage der Patienten schwach negativ mit der Liege- und Beatmungsdauer mit entsprechenden

Korrelationskoeffizienten von -0,328 und -0,327 korreliert ( $p=0,001$ ). Die Schwäche der Korrelation ist möglicherweise auf die scharfe Abgrenzung der „vollständigen Ernährung“ bei 1 kcal pro kg KG pro Stunde zurückzuführen. Diese scharfe Abgrenzung ist im Rahmen der Empfehlung der ESPEN-Leitlinie, diese empfiehlt 20-25 kcal pro kg KG pro Tag (19). Allerdings muss angemerkt werden, dass die Grenze im Rahmen dieser Doktorarbeit im oberen Grenzbereich angesiedelt wurde. Daher sind unter den Patienten, die in dieser Arbeit als "nicht ausreichend ernährt" bezeichnet werden, trotzdem welche, die tatsächlich leitliniengerecht ernährt wurden. Beispielsweise wurde ein Patient, der 23,99 kcal pro kg KG pro Tag erhielt, wurde er als "nicht ausreichend ernährt" bezeichnet. Dies könnte teilweise das geringe Ausmaß der Korrelation erklären.

#### **4.2.3. SOPs und Blutzuckertherapie**

Die Untersuchungen zur Blutzuckertherapie ergaben minimal erhöhte Werte im Median (132 mg/dl) in Bezug auf den SOP-Zielbereich (80-130mg/dl). Dieser Medianwert ist nach den Ergebnissen bzw. Rückschlüssen der Arbeitsgruppe um Frau Van den Berghe erhöht (21). In dieser Untersuchung konnte anhand von 1.548 beatmeten Patienten einer interdisziplinären ITS gezeigt werden, dass eine IIT (BZ-Zielbereich 80 bis 110 mg/dl) gegenüber einer konventionellen Therapie (BZ-Zielbereich 180 bis 215 mg/dl) die Mortalität signifikant reduziert. Die gemessenen durchschnittlichen BZ-Konzentrationen betrugen 103 mg/dl in der IIT-Gruppe und 153 mg/dl in der konventionellen Gruppe. Die im Rahmen dieser Doktorarbeit vergleichsweise erhöhten Medianwerte (Zielbereich 80-130 mg/dl) sind am ehesten auf das Fehlen eines standardisierten Protokolls zur Erhebung von Blutzuckerwerten zurückzuführen. Denn durch das SOP-konforme Vorgehen entstehen unproportional mehr gemessene Werte außerhalb des Idealbereiches und verzerren somit das Ergebnis. Trotzdem entsprechen diese Werte den Empfehlungen der "NICE-SUGAR Study Investigators" zur idealen Insulin und Blutzuckertherapie (26). Die NICE-SUGAR Study Investigators konnten in ihrer internationalen randomisiert kontrollierten klinischen Untersuchung bei 6.104 Patienten interdisziplinärer ITS in Neuseeland und Australien Blutzuckermedianwerte von 108 mg/dl (Zielbereich 81 bis 108 mg/dl) in der IIT-Gruppe und von 142 mg/dl (Zielbereich unter 180 mg/dl) in der konventionellen Gruppe nachweisen. Sie konnten

keine Nachteile für die Kontrollgruppe nachweisen und empfahlen die konventionelle Therapie gegenüber der IIT wegen der geringeren Komplikationsrate.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit schwerer Hypoglykämie (Blutzucker < 40 mg/dl) längere Beatmungstherapiedauern aufweisen ( $p=0,01$ ). Es wurde ebenfalls beobachtet, dass eine schwach positive Korrelation zwischen Behandlungs- ( $r=0,137$ ) und Beatmungsdauer ( $r=0,187$ ) mit der Anzahl der Tage mit Glukosewerten unter 40 mg/dl bestand ( $p<0,05$ ). In der Literatur ist eine schwere Hypoglykämie nicht explizit im Zusammenhang zur Liege- und Beatmungsdauer beschrieben. Für die Patienten mit einer Hypoglykämie (Blutzucker<80 mg/dl) konnte im Rahmen dieser Doktorarbeit gezeigt werden, dass sie längere Behandlungs- und Beatmungstherapiedauern ( $p<0,001$ ) aufwiesen. Ebenfalls wurde beobachtet, dass eine positive Korrelation zwischen Behandlungs- ( $r=0,620$ ,  $p<0,001$ ) und Beatmungsdauer ( $r=0,520$ ,  $p<0,001$ ) mit der Anzahl der Tage, an denen Glukosewerte unter 80 mg/dl auftraten, bestand. 2011 wurde schon von Krinsely et al. anhand von 2.063 Patienten gezeigt, dass eine milde Hypoglykämie (BZ<70 mg/dl) mit verlängerten intensivstationären Behandlungen einhergeht (1,8 versus 3,0 Tage,  $p<0,001$ ) (65). Zusätzlich beschreiben die Autoren, dass eine starke positive Korrelation zwischen der Anzahl der hypoglykämischen Episoden und der intensivstationären Behandlungsdauer existiert. Über diesen Zusammenhang der Hypoglykämie und ihren Auswirkungen auf die Beatmungstherapiedauer sowie Behandlungsdauer auf ITS gibt es nur Studien in der Literatur, die diese Fragestellung sekundär bearbeitet haben. So konnten beispielweise die NICE-SUGAR Study Investigators in ihrer internationalen randomisiert kontrollierten klinischen Untersuchung bei 6.104 Patienten interdisziplinärer ITS in Neuseeland und Australien diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied in der Liege- sowie Beatmungstherapiedauer zeigen (26). Dort wurde dargestellt, dass die Patienten, die eine IIT erhielten (BZ-Zielbereich 80 bis 110 mg/dl) zwar signifikant mehr schwere Hypoglykämien (BZ<40 mg/dl) aufwiesen als die Kontrollgruppe, allerdings hatte dies keine Auswirkung auf die Beatmungs- und Behandlungsdauer. Diese Hypoglykämien kamen vermehrt in der IIT Gruppe vor und weisen auf die iatrogene Hypoglykämiegefahr, die mit einer IIT einhergeht, hin. D'Ancona et al. konnten ähnliche Ergebnisse wie die in dieser Doktorarbeit beschriebenen für kardiochirurgische ITS-Patienten nachweisen. Es wurde anhand von 596 Patienten gezeigt, dass iatrogene Hypoglykämien (BZ<80 mg/dl) im multivariaten



Regressionsmodell Determinanten für die Mortalität ( $p=0.002$ ,  $OR=20,0$ ) und das respiratorische Versagen ( $p=0.0001$ ,  $OR=1,4$ ) sind (66).

#### **4.2.4. SOPs und Nierenfunktion**

Ostermann und Chang veröffentlichten 2007 eine retrospektive Untersuchung von 41.175 Patienten, aufgenommen zwischen 1986 und 1999 aus 22 deutschen und britischen ITS, bezüglich deren Nierenfunktion nach den RIFLE-Kriterien (35). Dort wurde beschrieben, dass auf den untersuchten ITS 19% der Patienten hohe Stufen (Failure und Dialysis) der RIFLE-Klassifikation aufwiesen. Im Vergleich dazu waren auf der in dieser Doktorarbeit untersuchten ITS geringfügig mehr Patienten (22%) den hohen Stufen zugeordnet. Diese Ergebnisse bestätigen die Ähnlichkeit der Patientenpopulation der in dieser Doktorarbeit untersuchten ITS und der Referenzpopulation.

Des Weiteren konnte in dieser Doktorarbeit gezeigt werden, dass Patienten mit einem höheren RIFLE Score signifikant länger auf der ITS behandelt wurden. Diese Ergebnisse wurden auch von Hoste et al. beschrieben (67). Die Autoren konnten anhand von 5.383 Patienten aus 7 unterschiedlichen ITS eines akademischen Krankenhauses in den USA 2006 zeigen, dass Patienten mit höherem RIFLE-Score signifikant längere Krankenhaus- und ITS-Behandlungsdauern aufwiesen (6 versus 10-16 Tage,  $p=0,001$ ). Bezüglich der Dauer der Beatmungstherapie und der Stufe des Nierenversagens gibt es in der Literatur für erwachsene ITS-Patienten keine Publikationen (Pubmed-Stand 19.11.2015). In dieser Doktorarbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Einführung des Feedbacksystems und einer Veränderung der Inzidenz von Nierenversagen auf der untersuchten Station festgestellt werden. Dies ist möglicherweise auf die Implementierungsbarrieren zurückzuführen. Auf diese wird im weiteren Abschnitt eingegangen. In der Literatur lassen sich keine Arbeiten finden die auf diese Aspekte eingehen.

#### **4.2.5. Mortalität**

Die Untersuchungen bezüglich der Mortalität ergaben mit Hilfe der im Methodikteil vorgestellten Abbildung von Knaus et al. (siehe Abbildung 2.2), dass die tatsächliche Mortalität geringer war als die erwartete (13% versus 25-35%) (49). Allerdings liegt dies eventuell an der Tatsache, dass der APACHE II Score vor über 26 Jahren entworfen

wurde und daher die technologischen und wissenschaftlichen Fortschritte der vergangenen Jahre möglicherweise nicht ausreichend einbezogen wurden. Schäfer et al. zeigten in ihrer prospektiven Untersuchung mit 941 internistisch ITS-Patienten, dass die erwartete und tatsächliche Mortalität für einzelne Krankheitsbilder signifikant unterschiedlich waren (68). Zusätzlich zeigten sie die geringe klinische Relevanz des Scores für die weitere Therapie. Der APACHE II ist noch in Gebrauch, weil sich die zwei neueren Generationen, APACHE III und IV, die Erweiterungen des APACHE II um weitere Parameter darstellen, um eine genauere Mortalitätsprognose zu erreichen, in mehreren Untersuchungen als nicht überlegen zeigen konnten (45, 46).

#### **4.2.6. Delta-Scores**

In dieser Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass der Delta-SAPS II (Score-Veränderungen vom ersten zum vorletzten Behandlungstag) schwach negativ mit der prozentualen Einhaltung der AB-SOP korreliert ( $r=-0,199$ ,  $p=0,006$ ). Die Delta-Scorewerte für den TISS-28, den SAPS II, den SOFA und den APACHE II korrelieren nicht signifikant mit der prozentualen Einhaltung der untersuchten SOP.

Es konnte auch gezeigt werden, dass die Delta-Scores für den TISS-28, den SAPS II, den SOFA (nur für die Behandlungsdauer auf der ITS) und den APACHE II schwach positiv mit der Behandlungsdauer und der Beatmungstherapiedauer korrelieren. Das bedeutet, je größer die Score-Änderung war, desto länger hat die Genesung des jeweiligen Patienten gedauert. In der Literatur ist dieser Zusammenhang bereits 2003 beschrieben worden (47). Engel et al. konnten anhand von 524 erwachsenen chirurgischen ITS-Patienten zeigen, dass die Delta SOFA Werte mit der intensivstationären Behandlungsdauer korrelieren ( $r=0,576$ ,  $p<0,001$ ). Die Autoren schlugen den Delta-SOFA-Wert für die Erstellung eines Index zum Vergleich von Therapieerfolgen von ITS vor. Dieses Konzept wurde auch von der Arbeitsgruppe um Engel JM nicht weiter verfolgt bzw. verbreitet. Bezüglich der restlichen Scores, Liege- sowie Beatmungstherapiedauern auf der ITS, gibt es keine Veröffentlichungen. Theoretisch könnten anhand dieser Ergebnisse auch die restlichen Deltawerte als Therapieerfolgs-Indizes verwendet werden.

### 4.3. Limitationen

Hauptlimitation der Arbeit stellt die bereits vor Implementierung des technischen Feedbacksystems exzellente SOP-Adhärenz dar. Diese ist auf das Studiendesign zurückzuführen und nicht vermeidbar gewesen. Zusätzlich zu dieser und den weiteren bereits diskutierten Schwachstellen wurden beim Planen der Implementierung mögliche Barrieren nicht ausreichend berücksichtigt.

Die eventuell fehlende Implementierungssteigerung im Rahmen dieser Untersuchung kann auf unterschiedliche Barrieren, also Mechanismen die die Implementierung behindern, zurückgeführt werden (50-53). Prinzipiell kann laut Cabana et al. zwischen 7 Kategorien von Barrieren unterschieden werden (69). Vereinfacht zusammengefasst sind diese das fehlende theoretische Wissen (Fehlen der Informationen), die Haltung (fehlende Wahrnehmung der Informationen) und die Einstellung der Therapeuten (Ablehnung einer Leitlinie oder der Leitlinien allgemein) sowie die externen Barrieren (Therapiewünsche der Patienten, Fehler in den Leitlinien und umfeldbedingte Schwierigkeiten).

In dieser Doktorarbeit wurden anhand einer Prozessänderung (Einführung des Feedbackprogrammes) die Veränderungen auf das Outcome gemessen. Um dieses Feedbackprogramm zu implementieren wurden unterschiedliche Techniken verwendet. Darunter waren unter anderem die Vorträge bei Fortbildungen, die Verteilung von Informationsmaterial, die Konsensfindung bezüglich klinikinterner Behandlungsempfehlungen, die Beauftragung von klinikinternen Ansprechpartnern für Weiterbildungen und Fragenklärung, die Audits mit anschließenden Feedbacks, die Erinnerung (z.B. mittels Poster) an die geltenden Standards und die Verwendung von Massenmedien. Ob diese Techniken für die im Rahmen dieser Doktorarbeit untersuchte ITS sinnvoll gewesen wären, wurde weder im Vorfeld noch nach Durchführung dieser Doktorarbeit untersucht bzw. bestimmt oder erhoben. Die gerade genannten Implementierungstechniken, die auf der untersuchten Station verwendet wurden, sowie Techniken, die auf "klinikexterne Personen" beruhen, wurden von der Arbeitsgruppe um Grimshaw JM 2003 zusammengefasst (50-53). Grimshaw und seine Arbeitsgruppe konnte in diesen Metaanalysen zeigen, dass keine Implementierungstechnik bei alleiniger Anwendung in allen Situationen ausreichend wirksam ist. Zusätzlich konnten sie belegen, dass auch eine Kombination mehrerer Verfahren nicht unbedingt effektiver als einzelne Implementierungstechniken sein müssen (50-53). Grimshaw und seine

Arbeitsgruppe bezeichnen in ihren Übersichtsarbeiten eine Technik als „wirksam“, wenn eine absolute Verhaltensveränderung um circa 10% erreicht wird. Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass nicht der Einsatz mehrerer unterschiedlicher, sondern der geeigneten Techniken zu einer erfolgreichen Verhaltensänderung führt (52).

Aber nicht nur die Techniken als solche, sondern auch die Zeit für den Wissenstransfer könnte eine Rolle spielen. Denn in den Publikationen von Tafelski et al., Kastrup et al. und Schijndel et al., die die Implementierungen von Leitlinien bzw. SOPs untersucht haben, wurden unterschiedliche Implementierungszeiten gewählt (9, 55, 58). So wurde beispielsweise, bei der Arbeit von Tafelski et al bei der Implementierung der computergestützten Entscheidungsfindung zur antimikrobiellen Therapie ein Zeitraum von 13 Monaten gewählt (9). In der Veröffentlichung von Kastrup et al., in der das gleiche Feedbackprogramm wie in dieser Doktorarbeit verwendet wurde, jedoch für andere SOPs, betrug die Implementierungszeit 6 Monate (59). In der Publikation von van Schijndel et al zur Implementierung der computergestützten Entscheidungsfindung bezüglich einer ausreichenden Ernährung wurde eine Implementierungszeit von 12 Monaten in Anspruch genommen (55). In dieser Arbeit von van Schijndel et al. wurde zusätzlich gezeigt, dass ein 3-monatiges Intervall zwischen den Zeiträumen zu gering gewesen wäre, um eine signifikante Verhaltensänderung zu erreichen. Im Rahmen dieser Doktorarbeit betrug der Implementierungszeitraum 3 Monate. Daher wurde im Vergleich zu jeder der diskutierten Veröffentlichungen weniger Implementierungszeit zur Verfügung gestellt. Dadurch wurden eventuell die Wissensbarrieren nicht ausreichend in dem Sinn abgebaut, dass das Verständnis und der Sinn des Programmes nicht ausreichend vermittelt wurden. Das Verständnis und die Akzeptanz des Feedbackprogrammes wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht erhoben. Des Weiteren war die Miteinbeziehung der Nutzer in die Entwicklung oder Verbesserung des Computerprogrammes nicht vorgesehen und wurde auch nicht erhoben. Zusätzlich gab es durch den Studienaufbau keine Randomisierung und parallel untersuchte Kontrollgruppen. Zudem ermöglicht die klinische Realität nicht perfekte Vergleichsgruppen und Bedingungen. Beispielsweise kommt es durch den klinischen Alltag der ITS es zu einer inkonstanten ITS-Teambesetzungen, die durch Rotationen und Schichtdienste, sowohl in der ärztlichen als auch der pflegerischen Berufsgruppe, bedingt und unvermeidlich sind. Eine weitere mögliche Barriere könnte die Nichtinanspruchnahme des Feedbacksystems sein, da die Nutzung des

Feedbacksystems den Therapeuten nur als Möglichkeit angeboten und weder forciert noch erhoben wurde. Diese genannten Barrieren könnten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen plausibel erklären. Eine genauere Aussage zu den Barrieren im Rahmen dieser Doktorarbeit kann aus erhebungstechnischen Gründen nicht getroffen werden. In keiner der bereits zitierten klinischen Untersuchungen wurden Erhebungen bezüglich der Implementierungsbarrieren durchgeführt (9, 55, 58). Die beschriebenen möglichen Barrieren dieser Doktorarbeit sind laut der Einteilung von Cabana et al. externe und Haltungs-Barrieren. Ähnliche Implementierungsbarrieren werden auch von Kahn et al. 2007 beschrieben (70). In dieser Veröffentlichung einer telefonischen Anfrage bei 72 ITS-Chefärzten bezüglich der Implementierungsrate von Empfehlungen konnte gezeigt werden, dass die wichtigsten Barrieren der Einkommensverlust, der Kontrollverlust und die erhöhten Kosten für die Klinik waren. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden keine entsprechenden Erhebungen bezüglich der Barrieren durchgeführt. Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die Erhebungsmethodik der Blutzuckerwerte. Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte nur ein, laut den klinikinternen SOPs, „hyperglykämier“ Median nachgewiesen werden. Dies ist am wahrscheinlichsten, wie bereits diskutiert, auf das SOP-konforme Prozedere bei Hyperglykämien zurückzuführen. Denn es wurden keine standardisierten Zeitvorgaben für die Blutzuckerwertbestimmungen gemacht, sondern es wurden vermehrt Werte gemessen, bis der Zielbereich erreicht wurde.

#### **4.4. Ausblick**

Zukünftige Studien sollten eine längere Implementierungszeit als 3 Monate einplanen. Das Behandlungsteam müsste in die Planung von Implementierungsstudien einbezogen werden. Zudem sollten Barrieren standardmäßig erhoben und mit Hilfe didaktisch geeigneter Methoden überwunden werden. Idealerweise müssten Tests entwickelt werden, die die Implementierungsbarrieren identifizieren und die jeweils am besten geeigneten Implementierungsmethoden empfehlen. Auch eine zu implementierende Software sollte vor permanenter Einführung die Akzeptanz der Mitarbeiter genießen und möglichst fehlerfrei funktionieren. Die Inanspruchnahme der Software müsste im Rahmen der Studien miterhoben werden. Vom Studienaufbau wäre eine qualitativ hochwertigere Aussage möglich, wenn die Verwendung der neu eingeführten und untersuchten Software verpflichtend wäre.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es darzustellen, ob durch die Einführung eines technischen Feedbacksystems die Implementierung und Einhaltung der SOPs im klinischen Alltag einer ITS verbessert werden können. Um dies zu erreichen wurden täglich für jeweils 3 Monate (Zeitraum 1: 30.06.08-27.09.08 und Zeitraum 2: 28.12.08-27.03.2009) auf einer interdisziplinären ITS des Campus Charité Mitte vor und nach Einführung des Feedbacksystems die Einhaltung der klinikinternen Behandlungsempfehlungen (SOPs) erhoben.

Eine Implementierungssteigerung konnte nicht nachgewiesen werden. Dies kann sowohl an den bereits exzellenten Einhaltungswerten als auch an den Barrieren gelegen haben. Allerdings wurde auch kein negativer Effekt durch die Einführung des Feedbackprogrammes festgestellt beziehungsweise gemessen, denn die SOP-Konformität blieb unverändert. Trotz der nicht idealen Studiendurchführung spiegelt diese Doktorarbeit die Realität und Schwierigkeit der Einführung eines technischen Feedbacksystems auf einer interdisziplinären universitären ITS ohne Randomisierung und der alltäglichen Variabilität der Behandlung wider.

In zukünftigen Arbeiten sollte die Inanspruchnahme, des technischen Feedbackprogramms miterhoben werden. Des Weiteren sollte das Feedback zeitnah erfolgen und individuell auf das Personal abgestimmt sein.

## Literaturverzeichnis

1. [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5) (entnommen am 19.11.2015)
2. <http://www.awmf.org/service/gesamtarchiv/qualitaetssicherung.html> (entnommen am 19.11.2015)
3. Leitlinienglossar der AWMF, [www.awmf.org/leitlinien/ll-glossar.html](http://www.awmf.org/leitlinien/ll-glossar.html) (entnommen am 19.11.2015)
4. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med.* 2011 Dec;104(12):510-20.
5. <http://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/uploads/EPOC%20Taxonomy%20of%20Interventions%202002.pdf>(entnommen am 19.11.2015)
6. Martin J, Schleppers A, Kastrup M, Kobylinski C, König U, Kox W.J, Milewski P, Spies C. Development of Standard Operating Procedures in anaesthesiology and critical care medicine *Anästhesiologie&Intensivmedizin* 2003, 44: 871-876
7. Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, Tamarkin A, Schaller K, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies. Adherence to Standard Operating Procedures is Crucial for Intensive Care Unit Survival of Elderly Patients. *The Journal of International Medical Research*, Volume 36, Number 3, May 2008 , pp. 438-459(22)
8. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1):159-66
9. 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 Sep-Oct;38(5):1605-16.
10. Nachtigall I, Deja M, Halle E, Kastrup M, Weber-Carstens S, Krieg H, Puhmann B, Eggers V, Heymann A, Rohr J, Viviano E, von Dossow V, MacGuill M, Sander M, Göbel U, Spies C. Implementation of Standard Operating Procedures for the initial empirical antimicrobial therapy for adults - A new computer program at the University Hospital Charité. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41(10): 626-635
11. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall R. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002 Feb;28(2):108-21. Epub 2001 Dec 4.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of

hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96.

13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644-55.
14. <http://www.sepsis-gesellschaft.de/> (entnommen am 19.11.2015)
15. Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, Jiang X, Heyland DK. Nutrition therapy in the critical care setting: what is "best achievable" practice? An international multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2):395-401.
16. Sandström R, Drott C, Hyltander A, Arfvidsson B, Scherstén T, Wickström I, Lundholm K. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993;217:185–95.
17. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.* 1998 Dec 16;280(23):2013-9.
18. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):210-23. Epub 2006 May 11.
19. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):387-400. Epub 2009 Jun 7.
20. Cryer PE: Hypoglycemia. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. New York, Oxford Univ. Press, 1997
21. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R.. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
22. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R.. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006 Feb 2;354(5):449-61.
23. Mesotten D, Wauters J, Van den Berghe G, Wouters PJ, Milants I, Wilmer A. The effect of strict blood glucose control on biliary sludge and cholestasis in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2345-52. Epub 2009 Apr 14.



24. Ligtenberg JJ, Meijering S, Stienstra Y, van der Horst IC, Vogelzang M, Nijsten MW, Tulleken JE, Zijlstra JG.. Mean glucose level is not an independent risk factor for mortality in mixed ICU patients. *Intensive Care Med.* 2006 Mar;32(3):435-8. Epub 2006 Feb 14.
25. Brunkhorst FM<sup>1</sup>, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008, 358:125-139.
26. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1283-97. Epub 2009 Mar
27. Merz TM Finfer S. Pro/con debate: Is intensive insulin therapy targeting tight blood glucose control of benefit in critically ill patients? *Crit Care.* 2008; 12(2): 212.
28. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37:1769-1776
29. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009 Apr 14;180(8):821-7. Epub 2009 Mar 24
30. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *ContribNephrol* 2010; 165: 9-17.
31. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001; 27:1685–8.
32. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:R204–12.
33. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31
34. Ostermann M, Chang RW, QJM. Challenges of defining acute kidney injury. 2011 Mar;104(3):237-43. Epub 2010 Oct 8.

35. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *KidneyInt* 2008; 73:538–46
36. Ostermann M, Chang R. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837–1843, 46
37. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW, Rosenal T. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9(6):R700-9.
38. Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, Johnson C, Karvellas CJ, Kutsiogiannis DJ, Mehta R, Pannu N, Romanovsky A, Sheinfeld G, Taylor S, Zappitelli M, Gibney RT. Review article: Acute kidney injury in critical illness. *Can J Anaesth* 2010; 57: 985-998
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*.1985 Oct;13(10):818-29.
40. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800.
41. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63.
42. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*. 1996 Jan;24(1):64-73.
43. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991 Dec;100(6):1619-36.,
44. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1297-310.
45. Barie PS, Hydo LJ, Fischer E. Comparison of APACHE II and III scoring systems for mortality prediction in critical surgical illness. *Arch Surg*. 1995 Jan;130(1):77-82.
46. Brinkman, Bakhshi-Raiez F, Abu-Hanna A, de Jonge E, Bosman RJ, Peelen L, de Keizer NF. External validation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV in Dutch intensive care units and comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II. *J Crit Care*. 2011 Feb;26(1):105.e11-8

47. Engel JM, Junger A, Zimmer M, Hartmann B, Benson M, Röhrig R, Banzhaf A, Hempelmann G. [Correlation of a computerized SOFA score and derived measures with length of stay at an operative ICU]. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2003 Jun;38(6):397-402.
48. <http://www.copra-system.de/> (entnommen am 19.11.2015)
49. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. *Ann Intern Med*. 1986 Mar;104(3):410-8.
50. Grimshaw JM, Eccles MP. Is evidence-based implementation of evidence-based care possible? *Med J Aust*. 2004 Mar 15;180(6 Suppl):S50-1.
51. Grimshaw JM. Towards effective professional practice. *Therapie*. 1996 May-Jun;51(3):233-6
52. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003 Oct 11;362(9391):1225-30.
53. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, Whitty P, Eccles MP, Matowe L, Shirran L, Wensing M, Dijkstra R, Donaldson C. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess*. 2004 Feb;8(6):iii-iv, 1-72.
54. Christel W. *Basiswissen medizinische Statistik* 3. Auflage, S. 12-14
55. van Schijndel RJ, de Groot SD, Driessen RH, Ligthart-Melis G, Girbes AR, Beishuizen A, Weijs PJ. Computer-aided support improves early and adequate delivery of nutrients in the ICU. *Neth J Med*. 2009; 67(11):388-93.
56. Seddon ME, Hocking CJ, Mead P, Simpson C. Aiming for zero: decreasing central line associated bacteraemia in the intensive care unit. *Journal. N Z Med J*. 2011 Jul 29;124(1339):9-21
57. Diaz Granados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control*. 2012 Aug;40(6):526-9. doi: 10.1016/j.ajic.2011.07.011.
58. Kastrup M, Nolting MJ, Ahlborn R, Braun JP, Grubitzsch H, Wernecke KD, Spies C. An electronic tool for visual feedback to monitor the adherence to quality indicators in intensive care medicine. *J IntMed Res*. 2011;39(6):2187-200.
59. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003543.
60. Heyland DK, Heyland RD, Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, Jiang X, Morrison S, Davies AR. Creating a culture of clinical excellence in critical care nutrition: the 2008 "Best of the Best" award. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010 34: 707

61. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK.. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest*.2004 Apr;125(4):1446-57.
62. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ; Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ*.2004 Jan 20;170(2):197-204.
63. Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux R N MC, Delarue J, Berger MM. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005;24:502–9.
64. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, Mehta S, McIntyre L, Solaiman O, Sakkijha MH, Sadat M, Afesh L; PermiT Trial Group. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2398-408.
65. Krinsley J, Schultz MJ, Spronk PE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, Mélot C, Preiser JC. Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay. *Ann Intensive Care*.2011 Nov 24;1:49.
66. D'Ancona G, Bertuzzi F, Sacchi L, Pirone F, Stringi V, Arcadipane A, Bellazzi R, Pilato M. Iatrogenic hypoglycemia secondary to tight glucose control is an independent determinant for mortality and cardiac morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*.2011 Aug;40(2):360-6. Epub 2011 Jan 21.
67. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006; 10(3): R73
68. Schäfer JH, Maurer A, Jochimsen F, Emde C, Wegscheider K, Arntz HR, Heitz J, Krell-Schroeder B, Distler A.. Outcome prediction models on admission in a medical intensive care unit: do they predict individual outcome? *Crit Care Med*.1990 Oct;18(10):1111-8.
69. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. October 20, 1999;282(15):1458–1465
70. Kahn JM, Matthews FA, Angus DC, Barnato AE, Rubenfeld GD. Barriers to implementing the Leapfrog Group recommendations for intensivist physician staffing: A survey of intensive care unit directors. *Crit Care* 2007: 22, 97-103.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gregor Alexander Schitteck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Beeinflussung der Implementierungsraten von Standard Operating Procedures durch die Einführung eines technischen Feedbacksystems auf Intensivstationen“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum  
10.03.2017

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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



## Danksagung

Ich danke meiner Betreuerin Frau Professor Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die formalen Voraussetzungen zur Umsetzung der Promotion, die umfangreichen konstruktiven Diskussionen, die kritische Durchsicht sowie ihren engagierten Einsatz zur Einreichung dieser Dissertation.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Dr. med. Marc Kastrup, der mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt hat und mich während der schriftlichen Verfassung der Arbeit durch seine Supervision in meiner eigenen Entwicklung sowohl der Schriftweise als auch der kritischen Betrachtungsweise von wissenschaftlichen Fragen unterstützt hat, bedanken. Insbesondere durch seine Betreuung war es möglich, dass wir die SOP-Einhaltung bezüglich der antimikrobiellen Therapie gemeinsam überprüft haben und ich eigenständig täglich auf der Intensivstation die Daten erheben sowie nach Extraktion der Daten diese statistisch bearbeiten konnte.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei allen Mitarbeitern, die an diesem Projektmitgewirkt haben, stellvertretend bei Herrn Robert Ahlborn, der maßgeblich an der Entwicklung der Feedbacksoftware beteiligt war und die Datenextraktion durchgeführt hat.

Herrn Professor Dr. Klaus-Dieter Wernecke, dem emeritierten Direktor des Institutes für Medizinische Biometrie, und seiner Mitarbeiterin Frau Dr. Wegner möchte ich ganz besonders für die Unterstützung in statistischen Fragestellungen danken.

Selbstverständlich danke ich herzlichst meiner Familie und allen, die mir bei dieser Arbeit zur Seite gestanden haben.