

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

DISSERTATION

**Untersuchung des Einflusses von computerbasierten lokalen Standards zur  
Auswahl einer antimikrobiellen Therapie bei intensivstationären Patienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marie-Christine Grebe  
aus Göttingen

Datum der Promotion: 11.12.2015



## INHALTSVERZEICHNIS:

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	5
2. ABSTRACT .....	6
3. EINLEITUNG .....	10
3.1 Leitlinien - lokal adaptierte Standards - Clinical Decision Support Systeme .....	11
3.2. Fragestellung.....	12
4. METHODEN.....	14
4.1 Studiendesign und Studienpopulation.....	14
4.2 Erhebungsort und Erhebungszeitraum.....	14
4.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
4.4 Datenerfassung und Studiendatenbank .....	15
4.5 Patientendaten .....	15
4.6 Infektionsverteilung und Erregerspektrum.....	17
4.7 Antimikrobielle Therapie.....	18
4.8 SOP – Einhaltung.....	18
4.9 Dichotomisierung SOP Adhärenz.....	19
4.10 Mortalität.....	20
4.11 Zeitlicher Ablauf und das Programm ABx .....	20
4.12 Statistik.....	22

5. ERGEBNISSE .....	24
5.1 Basischarakteristika .....	24
5.2 Primärer Endpunkt – SOP Adhärenz .....	28
5.3 Einflussfaktoren für den primären Endpunkt SOP Adhärenz .....	29
5.4 Sekundäre Endpunkte.....	31
5.5 Sekundärer Endpunkt SOP Adhärenz und ICU Mortalität.....	33
5.6 Interaktion SOP Adhärenz und Zeitraum in Bezug zur intensivstationären Sterblichkeit .....	36
6. DISKUSSION .....	38
6.1 Basischarakteristika .....	38
6.2 Primärer Endpunkt – SOP Adhärenz / Confounderanalyse .....	40
6.3 Sekundäre Endpunkte.....	42
LITERATURVERZEICHNIS .....	45
DANKSAGUNG .....	50
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....	51
LEBENS LAUF .....	53
PUBLIKATIONS LISTE .....	54

## 1. Abkürzungsverzeichnis

AFT	Antibiotika Freie Tage
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant
CDSS	Computerized Decision Support System
DAU	Daily Antibiotic Usage
eCRF	elektronischer Patientenerhebungsbogen
ESBL	Extended Spectrum Beta Lactamasen
GCP	Good Clinical Practice
HAP	Nosokomiale Pneumonie
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ICU / ITS	Intensive Care Unit, Intensivstation
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
SAPS-2	Simplified Acute Physiology Score
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SOP	standardisierte Verfahrensanweisungen
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

## 2. Abstract

### Einleitung:

Laut der aktuellen NIDEP Studie erhalten 26% der hospitalisierten Patienten eine Antibiotikaaanwendung. Computer-assisted decision support systems (CDSS) sind für die Anordnung einer kalkulierten antiinfektiven Therapie durch die IDSA (Infectious Diseases Society of America) und die WHO (World Health Organization) empfohlen. Im Jahr 2006 wurden durch die Arbeitsgruppe ABx aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Therapierichtlinien in Form eines anwenderfreundlichen, infektiologischen Computerprogramms zur kalkulierten, initialen, frühen Antiinfektivabehandlung eingeführt. Ziel dieser Untersuchung war es, den Langzeiteffekt nach Implementierung eines CDSS herauszuarbeiten.

### Methoden:

In dieser klinischen, prospektiven Prä- Post- Interventionsstudie wurden insgesamt vier Untersuchungszeiträume über fünf Jahren ausgewertet. Die präinterventionelle Phase im Jahre 2006 mit n=328 Patienten (Prä) wurde mit drei postinterventionellen Phasen (Post1 n=311, Post2 n=384, Post3 n=293) verglichen. Die Datenerhebung des Zeitraums Post1 erfolgte ein Jahr nach intensiven Schulungsmaßnahmen zur Implementierung des Programms. Die Phase Post2 wurde drei Jahre und die Phase Post3 vier Jahre nach der Einführung des CDSS durchgeführt. Insgesamt konnten 1316 Patienten erfasst werden, die das 18. Lebensjahr erreicht hatten und länger als 48 Stunden auf einer der 5 anästhesiologisch geführten Intensivstationen der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgenommen wurden. Als primärer Endpunkt galt der prozentuale Anteil an Tagen mit einer leitliniengerechten antibiotischen Therapie, bezogen auf die gesamte intensivstationäre Behandlungsdauer pro Patient.

### Ergebnisse:

Der Mittelwert der Leitlinienadhärenz über alle beobachteten Patienten stieg von initial 61% im Zeitraum Prä auf 92% im Zeitraum Post1 an (Prä/Post1  $p < 0,001$ ). Daraufhin konnte im Zeitraum Post2 ein Rückgang des Mittelwertes der Adhärenz auf 76% beobachtet werden

(Post1/Post2  $p < 0,001$ ). Im Zeitraum Post3 zeigte sich die Variable nahezu stabil mit einem Mittelwert über alle beobachteten Patienten von 71% (Post2/Post3  $p = 0,178$ ). Außerdem konnte eine Zunahme der Tage ohne Antibiotikaaanwendung (Antibiotika Freie Tage) gesehen werden. Innerhalb aller Beobachtungszeiträume konnte eine erhöhte Sterblichkeit für Patienten festgestellt werden, die eine Leitlinienadhärenz  $\leq 70\%$  aufwiesen (12,3% versus 8%,  $p = 0,014$ ). Eine multivariate logistische Regressionsanalyse zur intensivstationären Sterblichkeit zeigte hierbei ein OR von 1,55 (95% CI: 1,05-2,31,  $p = 0,029$ ) für die Leitlinienadhärenz  $\leq 70\%$ .

### Schlussfolgerung:

Die Einführung von computerbasierten Leitlinien für die individuelle Antibiotikaverordnung war mit einer verbesserten Leitlinienadhärenz assoziiert. Obwohl bis auf die Einführungsphase keine weiteren Maßnahmen zur Implementierung stattgefunden haben, kann über 4 Jahre nach Beginn des Projektes eine hohe Leitlinienkonformität gesehen werden. Außerdem waren eine Zunahme der Antibiotika Freien Tage zu beobachten. Gleichzeitig konnte dargestellt werden, dass eine hohe Leitlinienadhärenz mit einer reduzierten intensivstationären Sterblichkeit assoziiert war.

### Introduction:

According to the latest NIDEP study up to 26% of hospitalized patients receive antibiotics. IDSA (Infectious Diseases Society of America) and WHO (World Health Organization) equally recommend computer-assisted decision support systems (CDSS) for the administration of a calculated anti-infective therapy. In 2006, the project-team ABx of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine at Charité hospital introduced therapy guidelines for calculated, initial, and timely anti-infective treatment in the form of user-friendly infectiology software. The objective of this study was the evaluation of long-term effects after implementing CDSS.

### Methods:

A total of four observation periods within five years was analyzed in the course of this prospective clinical “pre/post” interventional study. The pre-interventional period (pre) in 2006 comprising n=328 patients was compared with three post-interventional periods (post1 n=311, post2 n=384, post3 n=293). Data collection for post1 took place one year after intensive training for the ICU staff to implement the program. Period post2 was conducted three years after implementation of CDSS and period post3 four years after implementation. Altogether 1316 patients who were older than 18 years and had spent more than 48 hours on one of the five Intensive Care Units (ICU) at Charité Universitätsmedizin Berlin were analyzed. Primary endpoint of this study was defined as the percentage of days in the ICU with treatment in concordance with antibiotic therapy guidelines in relation to the overall duration of treatment in the ICU per patient.

### Findings:

Mean guideline adherence across all patients increased to 92% in period post1 from initially 61% in period pre before intervention (pre/post1  $p < 0.001$ ). Thereafter, in period post2, a decline in mean adherence of all patients to 76% (post2 versus post3  $p < 0.001$ ) was noticeable. In period post3, the variable remained almost stable at a median of 71% ( $p = 0.178$ ) across all monitored patients. Furthermore, an increase in days without antibiotics administration (antibiotic-free days) could be observed. Within all study periods patients with guideline adherence of  $\leq 70\%$  showed increased mortality (12.3% versus 8%

ICU mortality,  $p=0.014$ ). The corresponding multivariate regression analysis showed an OR of 1.55 (95% CI 1.05 - 2.31,  $p=0.029$ ) for low guideline adherence.

Conclusion:

Implementing computer-assisted guidelines for individualized antibiotic therapy in ICU patients was associated with enhanced guideline adherence. Although initial intensive training was done as implementation measures only following pre period, a constantly high adherence to guidelines over four years after the project launch is apparent. In addition to the advanced guideline adherence, an increase of antibiotic-free days was monitored. At the same time the correlation of high guideline adherence and reduced ICU mortality became evident.

### 3. Einleitung

Die Medizingeschichte betrachtend ist die Entdeckung und Anwendung antimikrobieller Substanzen eine der bedeutendsten Entwicklungen des 19. und 20. Jahrhunderts<sup>1</sup>. Doch die zunächst entstandene Erleichterung wegen des scheinbaren Sieges über bakterielle Infektionen wich schnell der Erkenntnis, dass Resistenzen ein zunehmendes Problem darstellen würden<sup>2</sup>. Die Verwendung antimikrobieller Substanzen in der Human- und Veterinärmedizin selektiert resistente Erreger und führt zu deren vermehrten Entstehung und Verbreitung. Resistenzbildungen wurden und werden besonders durch einen übermäßigen und unangebrachten Einsatz antimikrobieller Substanzen gefördert<sup>3, 4</sup>. Die gerade veröffentlichte nationale Prävalenzstudie zeigt einen Anstieg in der Antibiotika Anwendung im Vergleich zum Jahr 1994 (NIDEP 1)<sup>5</sup>. Dies hat entscheidende Konsequenzen für den schwerkranken Patienten: Die Therapieoptionen sind beschränkt, Sterblichkeit und Morbidität des Patienten nehmen zu<sup>6-9</sup>. Insbesondere wird das Behandlungsergebnis des Patienten von Faktoren wie vorausgegangener antimikrobieller Therapie, lokalen Resistenzen und dem Zustand eines septischen Schocks bestimmt<sup>10</sup>. Mit dem Anstieg der Behandlungskosten dieser Patienten ist ein über deren persönliches Wohlergehen hinausgehender sensibler Punkt des Gesundheitssystems betroffen<sup>11</sup>.

Des Weiteren ist die rechtzeitig initiierte Therapie beim kritisch kranken Patienten essentiell für dessen Behandlungsergebnis<sup>10, 12, 13</sup>. Untersuchungen bei beatmeten Patienten mit einer ventilatorassoziierten Pneumonie konnten eine 7-fach erhöhte Sterblichkeit zeigen, sofern die Therapie mit einer Verzögerung von mehr als 24 Stunden erfolgte<sup>14</sup>. Kumar et al. veröffentlichten 2006 im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie elementare Ergebnisse in Bezug auf die Relevanz einer rechtzeitig begonnenen antibiotischen Therapie zu Beginn eines septischen Schockgeschehens<sup>15</sup>. Sie konnten zeigen, dass eine frühzeitige, adäquate antimikrobielle Therapie nach einer neu aufgetretenen persistierenden hypotensiven Phase eines intensivstationären Patienten mit der Überlebensrate assoziiert ist. Mit jeder Stunde Verzögerung der Einleitung einer Therapie sank die Überlebensrate um 7,6%.

Es ist versucht worden, Hindernisse in Gesundheitssystemen zu identifizieren, um eine effizientere Herangehensweise mit einem verbesserten Behandlungsergebnis zu

induzieren<sup>16</sup>. Gründe für eine Verzögerung in der initialen antimikrobiellen Therapie sind unter anderem mangelhafte klinische Expertise, um auf Normal- oder Intensivstation zu jeder Tageszeit eine Infektion zu erkennen und zu therapieren. Außerdem kommt es aus organisatorischen Gründen häufig zu einer Verzögerung zwischen Erkennen einer notwendigen Therapie und deren Verordnung sowie der effektiven Ausführung der Anordnung<sup>17</sup>. Ein weiteres zeitliches Problem stellt die Gewinnung von Untersuchungsmaterialien, beispielsweise von Tracheal- und Bronchialsekret, Liquor oder Blutkulturen, dar. Zudem nimmt die mikrobiologische Anzucht und Resistenzauswertung der gewonnenen Proben durch das angebundene Labor wiederum Zeit in Anspruch. Neue Studienergebnisse zeigen, dass eine weniger aggressive Behandlungsstrategie von Vorteil für das Behandlungsergebnis des Patienten sein könnte, sofern eine schnelle mikrobiologische Analyse vor Ort möglich ist<sup>18</sup>.

Zusammenfassend sollte der schwerkranke intensivstationäre Patient mit einer akuten Infektion eine schnellstmögliche und unter Kenntnis der lokalen Resistenzstatistik bestmögliche kalkulierte antimikrobielle Therapie erhalten. Hierbei ist der schmale Grad zwischen „zu viel“ und „zu wenig“ Therapie schwierig zu begehen.

Albert Einstein schrieb einst „Wir leben in einem gefährlichen Zeitalter. Der Mensch beherrscht die Natur, bevor er gelernt hat, sich selbst zu beherrschen.“

### **3.1 Leitlinien - lokal adaptierte Standards - Clinical Decision Support Systeme**

Die Implementierung von Leitlinien ist in vielen Bereichen der Medizin dringend erforderlich<sup>19, 20</sup>. Lokal adaptierte Leitlinien (Standard Operating Procedures, SOPs) helfen, die mikrobiologische Diagnostik und Therapieentscheidung zu verbessern und zu beschleunigen. So konnten beispielsweise Nachtigall et al. zeigen, dass eine SOP konforme Behandlung von kritisch kranken Patienten über 60 Jahren auf der Intensivstation mit einer signifikant reduzierten Sterblichkeit einhergeht<sup>21</sup>.

Doch erscheint eine papierbasierte Version von SOPs im Zeitalter von Handhelds, Smartphones und anderen mobilen Geräten unpraktisch, zeitraubend und nahezu reaktionär. Viele Studien haben sich in den letzten Jahren mit dem Thema Computerized Decision Support System (CDSS) befasst<sup>22, 23</sup><sup>9</sup>. Diese Programme wurden mit dem Ziel

eingeführt, eine Erleichterung in Diagnose- und Behandlungsstrategien zu finden. Schon Ende der 80er Jahre entwickelten Evans et al. ein Computerprogramm zur Auswahl der geeigneten individuellen Antibiotika-Therapie und konnten eine Kostenreduktion sowohl innerhalb der antimikrobiellen Therapie als auch durch Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes aufzeigen.

Leitlinien wurden in verschiedene computerbasierte Programme integriert, um die klinische Arbeit effizienter zu gestalten<sup>22</sup>. Garg et al. betrachteten 100 Studien, die sich mit der Fragestellung beschäftigten, inwieweit die Einführung von CDSS die Leistungsfähigkeit zur leitliniengerechten Entscheidungsfähigkeit von niedergelassenen Ärzten positiv beeinflusste. 64% dieser Veröffentlichungen konnten Vorteile in der Nutzung von CDSS zeigen<sup>24</sup>. Samore et al. beschrieben unter Verwendung von CDSS eine signifikante Reduktion von nicht indizierter Antibiotikaverordnungen in ambulanten Polikliniken<sup>25</sup>. Busing et al. konnten zeigen, dass CDSS viel effizienter als alleinige Schulungsmaßnahmen in Bezug auf Verbesserung der leitliniengerechten medikamentösen Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien sind<sup>26</sup>. Tafelski et al. arbeiteten eine signifikant erhöhte ITS Mortalität für septische Patienten oder Patienten im septischen Schock heraus, sofern diese nicht nach den lokal adaptierten computerbasierten Standards behandelt wurden. Außerdem konnten sie zeigen, dass die Einführung eines CDSS die Adhärenz der geltenden SOPs um 35% steigerte<sup>27</sup>. Experten weltweit haben als eines der größten Ziele für die kommenden Jahre die Entwicklung von solchen computerbasierten Entscheidungs- und Informationssystemen festgelegt<sup>19, 28, 29</sup>.

### **3.2. Fragestellung**

In der bisherigen Literatur zur Einführung von CDSS konnte lediglich ein begrenzter Untersuchungszeitraum analysiert werden. So beschränken sich die bislang längsten Studien auf einen Zeitraum von zwei Jahren nach Einführung eines CDSS.

Ziel dieser Arbeit war vor diesem Hintergrund, die Implementierung eines multidisziplinär erstellten kontinuierlich an die Evidenz adaptierten, webbasierten Programmes zur

Entscheidungsfindung einer angemessenen antimikrobiellen Therapie, in Bezug auf die Leitlinienadhärenz über 5 Jahre zu prüfen.

## **4. Methoden**

### **4.1 Studiendesign und Studienpopulation**

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine klinische, prospektive Prä-Post- Interventionsstudie in vier Untersuchungszeiträumen über fünf Jahren.

### **4.2 Erhebungsort und Erhebungszeitraum**

Die Datenerhebung erfolgte auf insgesamt 5 verschiedenen Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum. Hierzu gehören am Campus Virchow die Station 1i als interdisziplinäre Intensivstation mit 15 Bettplätzen, auf welchen Patienten mit neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen behandelt werden. Die Stationen 8i und 14i des Virchow Klinikums umfassen 21 Intensivbetten mit Patienten aus der Allgemein- und Unfall-, der Mund-Kiefer-Gesichts- und Hals-Nasen-Ohrenchirurgie. Auf der Station 8i besteht zudem der Schwerpunkt in der Behandlung von polytraumatisierten Patienten sowie in der Therapie von Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom).

Am Campus Charité Mitte werden auf zehn Plätzen und einem Notintensivbett der Station 101i postoperative Patienten aller chirurgischen Fachbereiche medizinisch versorgt. Auf der Station 103i stehen zehn Bettenplätze und ein Notbett für die intensivmedizinische Therapie kardiochirurgischer Patienten zur Verfügung.

Die Erhebung der Daten erfolgte über vier Zeiträume von insgesamt 320 Tagen. Nach der präinterventionellen Erhebungsphase von Januar bis April 2006 zur Analyse der SOP Adhärenz vor Einführung eines computerisierten Systems folgten drei postinterventionelle Erhebungen im Abstand von 1 Jahr (post1: Februar–April 2007), 3 Jahren (post2: August–Oktober 2009 ) und 4 Jahren (post3: Februar-April 2010 ).

Die Durchführung der klinischen Untersuchung wurde im Vorfeld bei der Ethikkommission beantragt und genehmigt (Ethiknummer EA / 127 / 07). Die Erfassung und Speicherung

der Daten in der vorliegenden Studie wurde durch den Datenschutzbeauftragten der Charité autorisiert. Die Studie ist im internationalen Studienregister registriert mit der Nummer ISRCTN54598675.

### **4.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Datenerhebung eingeschlossen wurden primär alle Patienten, die auf eine der oben genannten Intensivstationen aufgenommen wurden, eine Behandlungsdauer von 48 Stunden aufwiesen und das 18. Lebensjahr vollendet hatten.

### **4.4 Datenerfassung und Studiendatenbank**

Die Datenerfassung erfolgte einerseits auf der Grundlage von schriftlichen Befunden, andererseits auf Basis der elektronischen Patientendokumentation. Auf den genannten Intensivstationen wurde zur Zeit der Datenerfassung mit den Programmen COPRA (Computer Organized Patient Report Assistant) Version 6-10 und MedVision Version 38.8 gearbeitet. Sie garantieren eine nahezu lückenlose Dokumentation des medizinischen Verlaufes.

Die Datenextraktion und Eingabe in die Studiendatenbank erfolgte durch Studienpersonal. In einem Rotationsverfahren wurden durch je 2 Mitarbeiter des Studienteams pro Campus täglich die Daten standardisiert erhoben. Hierzu diente ein elektronischer Patientenerhebungsbogen (eCRF), der für jeden intensivstationären Behandlungstag angelegt wurde. Fehlende Daten wurden durch Anamneseerhebung und Rücksprache mit den behandelnden Ärzten der jeweiligen Intensivstation vervollständigt. Das Rotationsverfahren des Studienpersonals sollte vor allem vor systematischen Fehlern schützen.

### **4.5 Patientendaten**

Die Basischarakteristika für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten waren: Geschlecht, Alter, Gewicht, Vorerkrankungen, Infektionen während der intensivstationären Betreuung, Operationen unmittelbar vor intensivmedizinischer Aufnahme und eine

Medikamentenanamnese. Die Vorerkrankungen werden in der Tabelle 1 näher erläutert und wurden aus der Krankenakte extrahiert. Aus derselben konnten außerdem Angaben in Bezug auf Immunsuppression, Alkohol-, Nikotin- und Drogenabusus entnommen werden. Die intensivmedizinischen Scores SOFA und SAPS II (nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)) werden ab dem Aufnahmetag des Patienten durch die Ärzte mit Hilfe des Programms COPRA berechnet und konnten dementsprechend fortlaufend dokumentiert werden. Der täglich angelegte Visitedatensatz umfasste aus der elektronischen Datenerfassung die Werte in Bezug auf hämodynamische Parameter, Laborwerte, Medikamenteneinnahmen, die angesetzte antimikrobielle Therapie, mikrobiologische und radiologische Befunde, Blutgasanalysen sowie Flüssigkeitsbilanzierung. Als Immunsuppression wurde eine aktuelle Einnahme von Kortikosteroiden über der Cushingschwelle (z.B. Prednison 7,5mg/Tag) oder Einnahme anderer immunsuppressiver Medikation (z.B. Cellcept, Prograf, Orthoclona OKT 3, Simulect, Sandimmun etc), aktuelle Therapie mit monoklonalen Antikörper-Agonisten/Antagonisten (z.B. Remicade), HIV- Infektion, Leukämien oder vorausgehende Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Wochen definiert.

<b>Tabelle 1 – Vorerkrankungen</b>	
<b>Vorerkrankungen</b>	<b>Beispielkrankungen</b>
Arterieller Hypertonus Gefäßkrankungen	Primäre Hypertonie, sekundäre Hypertonie Periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose
Lebererkrankungen	Steatosis hepatis, Hepatitis, Leberzirrhose, Zustand nach Lebertransplantation
Lungenerkrankungen	Lungenfibrose, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, COPD
Nierenerkrankungen	Akute Niereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Zustand nach Nierentransplantation, Einzelniere
Metabolische Erkrankungen Psychische Erkrankungen	Diabetes mellitus, Dyslipidämie Depression, Schizophrenie, Demenz

Außerdem wurde die Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmungstherapie der Patienten erfasst und darüber hinaus die Anzahl der Beatmungstunden exzerpiert. Dies ist mittels COPRA problemlos möglich, da teils automatisiert, teils manuell der Einsatz von Beatnungsmaßnahmen dokumentiert wird.

Ein weiterer Parameter stellen durchgeführte operative Maßnahmen dar. Es wurde das Operationsdatum sowie der Eingriffsort dokumentiert. Die verschiedenen Lokalisationen wurden nach Eingriffen am Kopf, Herz, Thorax, Abdomen, Urogenitaltrakt, Weichteiloperationen und am muskuloskelettalen System unterschieden.

Die Dauer der Behandlung wurde durch das Ende der jeweiligen intensivstationären Behandlung definiert. Hierbei wurde unterschieden, ob es sich um eine Verlegung des Patienten handelte (z.B. zwischen zwei Intensivstationen oder auf eine Intermediate Care Station, Verlegung auf eine Normalstation, Verlegung in eine Rehabilitation) oder um dessen Ableben.

### 4.6 Infektionsverteilung und Erregerspektrum

Während der täglichen Visite wurde überprüft, ob die Patienten einen neuen Infektfokus aufzuweisen beziehungsweise ob sich dieser verändert hatte. Außerdem wurde überprüft, ob ein weiterer Fokus nachzuweisen war. In Tabelle 2 sind die erfassten Infektionen aufgelistet.

#### **Tabelle 2 – Aufgetretene Infektionen**

Pneumonie
Abdominelle Infektionen
Harnwegsinfektionen und Infektionen des oberen ableitenden Harnweges
Infektionen der Knochen oder Gelenke
Endokarditis
Wund- oder Weichteilinfektionen
Meningoenzephalitis
Bakteriämie
Katheterassoziierte Infektion
Pseudomembranöse Colitis durch <i>C. difficile</i>
Infektionen mit nicht spezifiziertem Fokus

Damit einhergehend wurden die mikrobiologischen Befunde täglich gesichtet und die nachgewiesenen Erreger dokumentiert. In der Auswertung erfolgte die Differenzierung zwischen Infektionen durch Pilze und Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster.

Bei den zuletzt genannten wurden alle Bakterien eingeschlossen, welche aufgrund intrinsischer oder akquirierter Resistenz (basierend auf den lokalen Resistenzdaten) schwieriger mit der empirischen Initialtherapie zu erfassen sind. Eine Zusammenstellung derselben findet sich in Tabelle 3.

**Tabelle 3 – Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster**

Methicillin-Resistenter Staphylococcus aureus  
Extended Spektrum Beta Lactamase- Bildner  
Vancomycin Resistente Enterokokken  
Pseudomonas spp.  
Stenotrophomonas maltophilia  
Acinetobacter baumannii  
Citrobacter spp.  
Enterobacter cloacae  
Enterococcus faecium  
Bacillus cereus

### **4.7 Antimikrobielle Therapie**

In COPRA sind alle täglich applizierten Medikamente nachvollziehbar, bei unklaren Applikationen oder Dosierungen wurde Rücksprache mit den Stationsärzten gehalten. Protokolliert wurden alle verabreichten antimikrobiellen Substanzen bzw. auch das Fehlen einer Therapie. Somit konnte die Anzahl der täglich applizierten Wirkstoffe (Daily Antibiotic Usage - DAU) und die Intensivstationären Tage ohne eine antimikrobielle Therapie berechnet werden.

### **4.8 SOP – Einhaltung**

Nach Abschluss jedes Datenerhebungszeitraumes fand durch ein infektiologisch und intensivmedizinisch erfahrenes, unabhängiges Expertenteam eine Überprüfung der zugrundeliegenden Infektionen statt. Diese Analyse der Infektionen erfolgte nach den Kriterien des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention von 1988<sup>30</sup>. Die Bewertung der jeweiligen Therapie wurde anhand der klinikinternen, den lokalen Resistenzen angepassten Leitlinien durchgeführt. Eine Übersicht der verwendeten Kriterien ist in Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt<sup>31</sup>.

**Tabelle 4. Kriterien für die Bewertung einer antimikrobiellen Therapie**

Infektion

- Vorliegen einer Infektion
- Fokussuche
- Infektiologische Diagnostik

Antimikrobielle Therapie

- Vorangegangene antimikrobielle Therapie gewürdigt
- Suffiziente Diagnostik
- Richtige Kombination von Präparaten
- Einsatz aller sinnvollen Kombinationspräparate
- Infektion nachgewiesen

SOP Konformität

- Nichteinhaltung einer Empfehlung zur Diagnostik oder eines Antibiotikums bedeutet: keine SOP-Konformität
- Therapieabweichungen bei auf den Patienten zugeschnittener Therapie bei Antibiotikaresistenzen/Grunderkrankungen die nicht in den SOPs erfasst sind bedeutet: SOP-Konformität

Bestand eine Therapie mit mehreren antimikrobiellen Substanzen zur selben Zeit, musste für jede Substanz die Übereinstimmung mit den Richtlinien erfüllt sein oder die spezifische Entscheidung zu einer Abweichung dokumentiert worden sein.

Um aus der binären Variable SOP Adhärenz einen relativen Parameter pro Patient zu erhalten, wurde die Summe aller SOP-konformen Therapietage durch die Gesamtbehandlungstage des Patienten dividiert. Somit repräsentierte die resultierende Variable eine Zusammenfassung der Therapieadhärenz über den gesamten intensivstationären Aufenthalt. In vorangegangenen Veröffentlichungen konnte diese Variable in Zusammenhang mit dem Behandlungsergebnis des Patienten gebracht werden

32

#### **4.9 Dichotomisierung SOP Adhärenz**

Das erfasste Patientenkollektiv wurde basierend auf einem klinisch relevanten Grenzwert einer SOP Adhärenz von 70% aufgeteilt. Der Richtwert von 70% wurde gewählt, da er an unserer Klinik als Qualitätsindikator für die Implementierungsrate im Rahmen unseres zertifizierten Qualitäts-Managementsystems gilt (DIN EN ISO 9001:2000). Desgleichen wurde er auch in anderen Studien als Schwellenwert verwendet. In diesen

Veröffentlichungen konnte der Zusammenhang zwischen diesem Schwellenwert und dem Behandlungsergebnis herausgearbeitet werden<sup>31-34</sup>.

### **4.10 Mortalität**

Um die Gesamtmortalität beurteilen zu können, wurden die Patienten bis zur Entlassung aus der intensivstationären Behandlung beobachtet. Wie unter 4.9 beschrieben wurde das Kollektiv in 2 Gruppen (SOP Adhärenz  $\leq 70$  oder  $>70$ ) unterteilt. Das Behandlungsergebnis von Patienten mit einer SOP Konformität  $>70\%$  wurde mit den Patienten verglichen, welche eine Übereinstimmung  $\leq 70\%$  aufwiesen.

### **4.11 Zeitlicher Ablauf und das Programm ABx**

Während des Zeitraumes „Prä“ wurde jedem auf der Station tätigen Arzt der Zugang zu den papierbasierten intern geltenden Richtlinien betreffend Erkennung und Behandlung von Infektionen ermöglicht. Diese standardisierten Verfahrensanweisungen wurden unter anderem im Rahmen des Buches „Kox, Wolfgang J.; Spies, Claudia Check-up Anästhesiologie. Standards Anästhesie – Intensivmedizin – Schmerztherapie – Notfallmedizin, 2. Auflage“ veröffentlicht<sup>35</sup>. Die SOPs zur antimikrobiellen Therapie wurden zu jener Zeit von einem ärztlichen intensivmedizinischen Expertenteam in Zusammenarbeit mit Mikrobiologen entwickelt. Sie basierten auf Empfehlungen aus international gültigen Leitlinien und den lokalen Resistenzstatistiken<sup>30</sup>. In der nachfolgenden Periode wurde das webbasierte Entscheidungs- und Unterstützungsprogramm (computerized decision support system CDSS) entwickelt. Dieses sollte den Stationsärzten die wesentlichen richtlinienbasierten Informationen in Bezug auf die Behandlung von Infektionen, die Verwendung von antimikrobiellen Substanzen und die notwendigen mikrobiologischen Diagnostiken auf der Intensivstation bereitstellen. Das CDSS konnte von jedem internetfähigem Computer innerhalb des Krankenhauses geöffnet werden. Das Computerprogramm beinhaltet Algorithmen und Pfade für die meisten bei intensivstationären Patienten auftretenden Infektionen. Jeder Algorithmus wurde von einem interdisziplinären Team von Intensivmedizinern entwickelt, die aus den Fachdisziplinen der Anästhesiologie, Mikrobiologie, Infektiologie, Pulmonologie, Chirurgie,

Pharmakologie und Spezialisten für jeden Fokus eines Pfades stammten. Das Team wurde zudem durch direkte Anwender des Programmes am Patientenbett und durch weniger erfahrene Kollegen (Assistenzärzte und Studenten) komplettiert. Das Programm beinhaltet unter anderem auch didaktische Aspekte, indem zu jedem Algorithmus die entsprechenden aktuellen Literaturangaben hinterlegt sind, um die evidenzbasierte Empfehlung des Programms auch nachvollziehbar zu machen. Außerdem sind zu den einzelnen Fokussen die wahrscheinlichen Erregerspektren mit entsprechenden Therapieempfehlungen und Referenzen aufgeführt. Alle antimikrobiellen Substanzen sind zudem separat aufgelistet und sowohl über den Wirkstoffnamen als auch den Handelsnamen abrufbar. Hier finden sich entsprechende Informationen betreffend Wirkspektrum, Dosisempfehlungen und möglichen Applikationsformen. Die einzelnen diagnostischen Verfahren sind separat erklärt. Für jedes Verfahren sind die Angaben bezüglich Sensitivität, Spezifität, Indikation und Interpretation des Befundes hinterlegt. In einem separaten Kapitel namens „Tools“ finden sich hilfreiche Anwendungen beispielsweise zur Bestimmung von anthropometrischen Werten, Einschätzen der Nierenfunktion oder zur Berechnung von speziellen Risikoscores. Darüber hinaus sind hier auch Hinweise und Vorgehensweisen betreffend der Postexpositionsprophylaxe bei Nadelstichverletzungen aufgeführt.

Nach der Fertigentwicklung wurde das CDSS auf den anästhesiologisch geführten Intensivstationen über insgesamt drei Monate eingeführt. Im Rahmen der Einführung wurden engmaschige Instruktionen zur Bedienung des Programmes auf den genannten Intensivstationen durchgeführt. Die Einweisungen erfolgten in kleinen Gruppen durch einen Kollegen aus dem Entwicklerteam. Mit Hilfe eines direkten Links auf jeder aufzurufenden Seite des Programmes konnte bei Fragen stets die schriftliche Kontaktierung des Entwicklerteams gewährleistet werden. Außerdem gab es werktäglich einen ärztlichen Kollegen des Teams, der über ein Telefon bei Problemen direkt ansprechbar war. Jedwede Anmerkung wurde zeitnah innerhalb des Entwicklerteams diskutiert. Bei entsprechender Relevanz erfolgte die Einarbeitung in den Entscheidungspfad.

Änderungen im Programm Abx erfolgten zudem in einem kontinuierlichen Prozess. Im Rahmen von Aktualisierungstreffen wurden und werden zwei- bis dreimal jährlich bestehende Algorithmen überprüft und gegebenenfalls an geänderte Leitlinien oder Empfehlungen angepasst. Außerdem wurden neue Erkenntnisse diskutiert und im

Konsensusverfahren als neue Algorithmen integriert. Wie die Entwicklung des Programmes selber, wurden auch diese Treffen interdisziplinär abgehalten. Somit unterliegt das Programm einer stetigen fachübergreifenden positiven kritischen Überprüfung.

Die aktuelle Version des Computerprogramms ABx ist sowohl in den Sprachen Deutsch als auch Englisch unentgeltlich verfügbar unter [www.dgai-abx.de](http://www.dgai-abx.de). Jedes Krankenhaus, welches mit ABx arbeitet, kann einen Administrator wählen, der die Verantwortung trägt, das Programm den entsprechenden internen Bedürfnisse (z.B. lokale Resistenzraten) anzupassen. Auch durch die kollegiale Zusammenarbeit mit diesen externen Kollegen erfolgte durch regelmäßige Rückmeldungen und Anmerkungen eine stetige Verbesserung des Programmes.

### **4.12 Statistik**

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS Version 20.0 (SPSS Inc. 1998-2011, Chicago, Illinois 60606, USA) durchgeführt. Die Präsentation von kategorialen Variablen erfolgte über die Angabe von absoluter und relativer Häufigkeit. Für die Darstellung von stetigen Variablen wurden bei Normalverteilung Mittelwerte und Standardabweichungen genutzt. Handelte es sich um nicht normalverteilte stetige Parameter wurden die Ergebnisse als Mediane mit dem 25. und 75. Quartil aufgezeigt. Die Signifikanzprüfungen wurden zweiseitig mit einem Fehler erster Art von  $\alpha = 5\%$  durchgeführt. Für die univariate Analyse von binären Parametern wurde der exakte  $\chi^2$ -Test nach Fischer verwendet. Bei nicht normalverteilten stetigen oder ordinalen Daten wurde bei Vergleich mehrerer Gruppen der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Wurden nur 2 Gruppen verglichen, erfolgte die Überprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test. Um den Einfluss einzelner Parameter auf die primären und sekundären Endpunkte zu überprüfen, wurden außerdem multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Einbezogen wurden hierbei alle zuvor in den Basischarakteristika aufgefallenen, für die jeweiligen Studienendpunkte als signifikant identifizierten Einflussfaktoren. Bei der logistischen multivariaten Regressionsanalyse war eine Rückwärtselimination zur Ergebnisvalidierung nicht möglich, da alle eingeschlossenen Parameter im 1. Schritt signifikant waren.

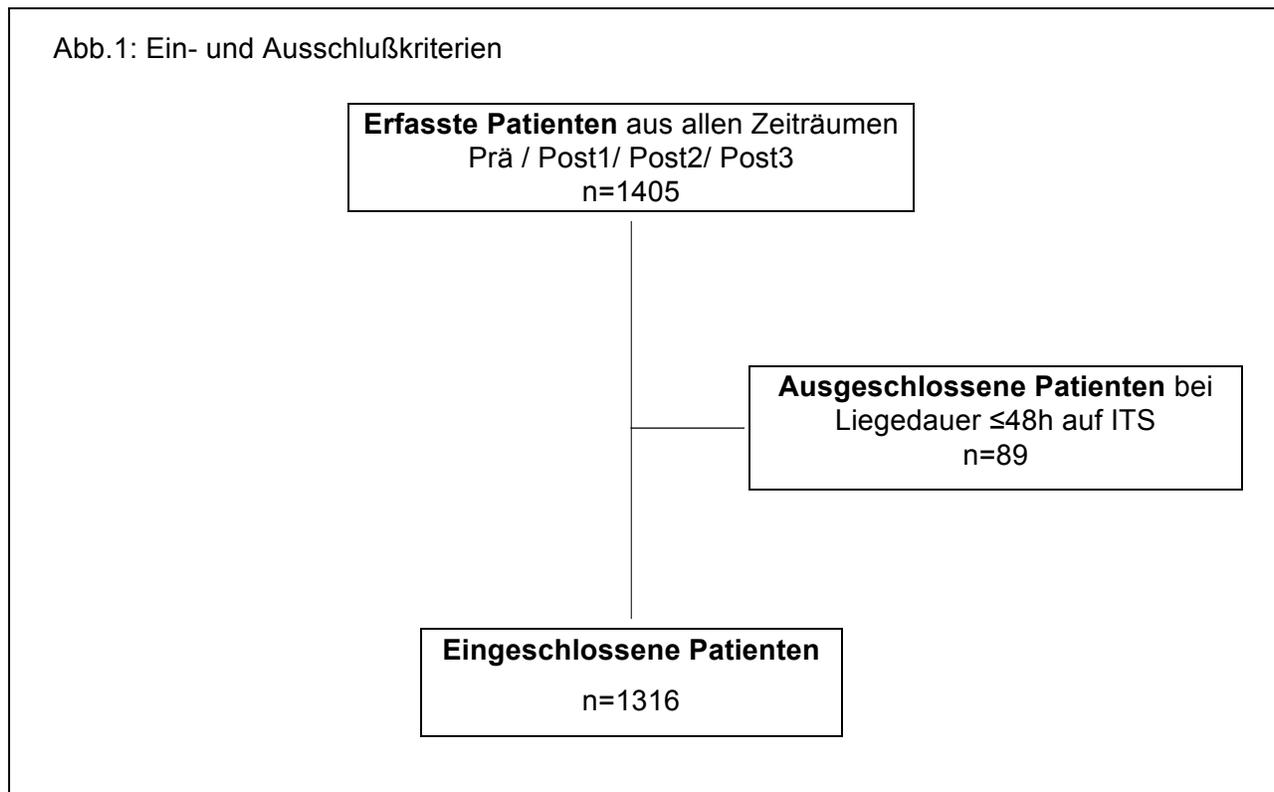
Zur Überprüfung der Kalibrierung der verwendeten Regressionsmodelle wurde der Hosmer-Lemeshow-Test verwendet. Ergebnisse der Regressionsanalysen werden in Odds Ratio (OR) mit zugehörigem 95%- Konfidenzintervall angegeben.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Basischarakteristika

Über die vier Beobachtungszeiträume konnten zunächst 1405 Patienten erfasst werden. Nach Ausschluss der Patienten, die einen Aufenthalt von weniger als 48 Stunden aufwiesen, ergab sich eine Gesamtstichprobe von n=1316. Für den Zeitraum im Jahre 2006 (Prä: Januar-April 2006) konnten n=328 Patienten eingeschlossen werden. Nach Implementierung des CDSS erfolgte die Datenerhebung in den Jahren 2007 (Post1: Februar-April 2007) mit Einschluss von n=311 Patienten, 2009 (Post2: August-Oktober 2009) mit n=384 und 2010 (Post3: Februar-April 2010) mit n=293 Patienten.

Abb.1: Ein- und Ausschlusskriterien



## Ergebnisse

In Tabelle 5 sind die Basischarakteristika für die einzelnen Beobachtungszeiträume dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte hier über den Kruskal-Wallace-Test, da vier Zeiträume beziehungsweise Gruppen miteinander verglichen wurden. Das Alter der Patienten lag im Median zwischen 62 und 67 Jahren und stellte sich signifikant unterschiedlich dar ( $p=0,031$ ). Im Trend waren die Patienten im Beobachtungszeitraum Post2 und Post3 jünger. In der Häufigkeitsverteilung von männlichen oder weiblichen Patienten fand sich kein statistischer Unterschied. Bei Betrachtung der dokumentierten Vorerkrankungen ergaben sich signifikante Unterschiede in allen Unterkategorien. Hier auffallend ist eine Zunahme der Häufigkeit pulmonaler Vorerkrankungen (Prä 10,7% / Post3 22,5%) und der chronischen Niereninsuffizienz (Prä 17,7% / Post3 27,3%) über die 4 Beobachtungszeiträume. Ebenso signifikant unterschiedlich war die Häufigkeit operierter Patienten, wobei hier eher eine Abnahme derselben vorlag ( $p=0,001$ ).

**Tabelle 5:** Basischarakteristika für die Beobachtungszeiträume Prä / Post1 / Post2 / Post3  
(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Median (25-75% Quartil; N [%])

Charakteristika	Prä	Post1	Post2	Post3	p-Wert
	N=328 [24,9%]	N=311 [23,6%]	N=384 [29,2%]	N=293 [22,3%]	
Alter	62,6 $\pm$ 16,1	63,5 $\pm$ 16,6	60,5 $\pm$ 15,9	60,7 $\pm$ 16,1	0,031
Median (25-75% Quartil)	66 (51–75)	67 (53–74)	62 (51–72)	64 (51–72,5)	
Geschlecht weiblich	138 [42,1]	137 [44,1%]	153 [39,8%]	137 [46,8]	0,321
<b>Intensivmedizinische Scores</b>					
SOFA (bei Aufnahme)	4,8 $\pm$ 3,3	5,3 $\pm$ 3,3	5 $\pm$ 4,38	5,1 $\pm$ 4,2	0,118
Median (25-75% Quartil)	4 (2-7)	5 (3-7)	4 (1-8)	5 (1,5-8)	
SAPS2 (bei Aufnahme)	35,6 $\pm$ 14,8	38,3 $\pm$ 15,3	37,7 $\pm$ 18,3	37,9 $\pm$ 17,3	0,179
Median (25-75% Quartil)	34,5 (25,3-44)	37 (28-48)	35 (24-48,8)	36 (25,5-49)	
<b>Komorbiditäten</b>					
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	148 [45,1%]	143 [46%]	147 [38,3%]	150 [51,2%]	0,009
Pulmonale Vorerkrankung	35 [10,7%]	40 [12,9]	79 [20,6%]	66 [22,5%]	<0,01
Chronische Lebererkrankung	17 [5,2%]	25 [8,0%]	42 [10,9%]	36 [12,3%]	0,007
Chronische Niereninsuffizienz	58 [17,7%]	45 [14,5]	84 [21,9%]	80 [27,3%]	0,001
Diabetes mellitus	169 [51,5%]	123 [39,5%]	142 [37,0%]	123 [42,0%]	0,001
Psychiatrische Vorerkrankung	75 [22,9%]	48 [15,4%]	24 [6,2%]	35 [11,9%]	<0,01
Immunsuppression <sup>1</sup>	37 [11,3%]	11 [3,5%]	22 [5,7%]	29 [9,9%]	<0,01
<b>Voroperationen (unmittelbar vor Aufnahme)</b>	278 [84,8%]	252 [81%]	282 [73,4%]	223 [76,1%]	0,001

<sup>1</sup> Faktoren der Immunsuppression sind immunsuppressive Medikamente wie Cortisonpräparate über der Cushingschwelle, Immunsuppressiva (z.B. Cellcept®, Prograf®, Orthoclone OKT 3®, Simulect®, Sandimmun® etc.), monoklonale Antikörper-Agonisten/Antagonisten (z.B. Humira®, Remicade®) etc. oder Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Wochen oder bekannte Organ-Transplantation

## Ergebnisse

In Tabelle 6 sind die Verteilung der Infektionen, sowie das Erregerspektrum dargestellt. Je Patient war das Auftreten mehrerer Infektionsfokuse und mehrerer Erregernachweise möglich. Signifikante Unterschiede fanden sich bei dem Auftreten abdomineller Infektionen ( $p=0,037$ ), bei Infektionen der Knochen und Gelenke ( $p=0,009$ ), bei Wund- oder Weichgewebeeinfektionen ( $p<0,01$ ), bei der Meningoenzephalitis ( $p=0,002$ ), bei Infektionen mit unklarem Fokus ( $p<0,01$ ) und bei Katheterassoziierten Infektionen ( $p=0,003$ ). Unabhängig vom Zeitraum stellten Pneumonien die häufigsten Infektionsfokuse dar (Prä=35,7% / Post1=29,6% / Post2=34,1% / Pos3=32,1%).

**Tabelle 6:** Infektionsfokusverteilung und Erregerspektrum N [%]

Charakteristika	Prä N=328 [24,9%]	Post1 N=311 [23,6%]	Post2 N= 384 [29,2%]	Post3 N=239 [22,3%]	p-Wert
<b>Infektionen</b>					
Pneumonie	117 [35,7%]	92 [29,6%]	131 [34,1%]	94 [32,1%]	0,387
Wunde oder Weichgewebe	90 [27,4%]	32 [10,3%]	17 [4,4%]	8 [2,7%]	<0,01
Abdomen	44 [13,4%]	22 [7,1%]	33 [8,6%]	24 [8,2%]	0,037
Urogenital	29 [8,8%]	28 [9,0%]	23 [6,0%]	20 [6,8%]	0,346
Nicht spezifizierter Fokus	27 [8,2%]	29 [9,3%]	9 [2,3%]	24 [8,2%]	<0,01
Bakteriämie	23 [7,0%]	26 [8,4%]	27 [7,0%]	20 [6,8%]	0,879
Knochen und Gelenke	16 [4,9%]	2 [0,6%]	10 [2,6%]	7 [2,4%]	0,009
Meningoenzephalitis	9 [2,7%]	1 [0,3%]	18 [4,7%]	9 [3,1%]	0,002
Katheter assoziiert	7 [2,1%]	15 [4,8%]	3 [0,8%]	12 [4,1%]	0,003
Endokarditis	7 [2,1%]	8 [2,6%]	10 [2,6%]	5 [1,7%]	0,897
<b>Erreger *</b>					
Pilze	61 [18,6%]	50 [16,1%]	46 [12%]	61 [20,8%]	0,012
Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster	42 [12,8]	27 [8,7%]	32 [8,3%]	34 [11,6%]	0,155
Collitis C. difficile	3 [0,9%]	2 [0,6%]	10 [2,6%]	6 [2,0%]	0,138

\* Auftreten mehrerer Infektionen als auch mehrere Erregernachweise pro Patient möglich

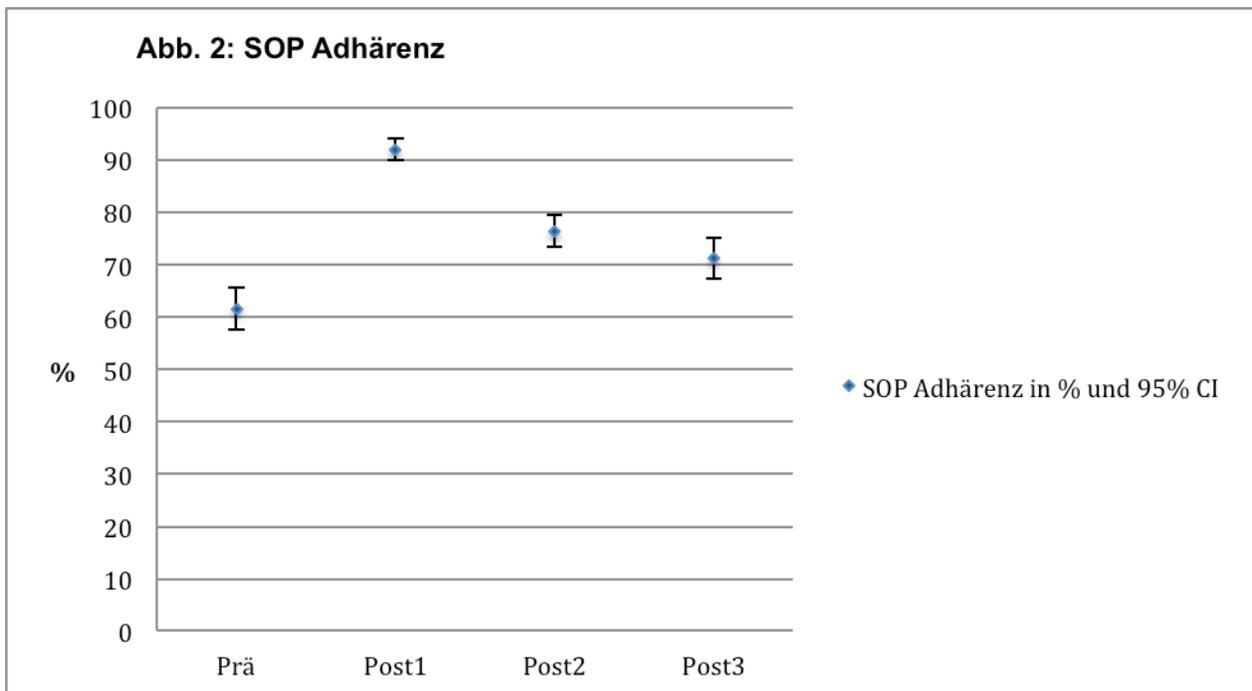
## Ergebnisse

---

Die Analyse des Erregerspektrums ergab signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Nachweises von Pilzen in mikrobiologischen Präparaten ( $p=0,012$ ). Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster schließt Bakterien ein, welche aufgrund intrinsischer oder potentiell akquirierter Resistenz basierend auf den lokalen Resistenzdaten schwerer mit der empirischen Initialtherapie zu erfassen sind (Methicillin-Resistenter *Staphylococcus aureus*, ESBL, VRE, Nonfermenter wie *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, oder *Citrobacter* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium* und *Bacillus cereus*). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten derselben über die 4 Beobachtungszeiträume ( $p=0,155$ ). Ebenfalls war kein signifikanter Unterschied in dem Auftreten einer Infektion durch den Erreger *Clostridium difficile* zu erkennen.

## 5.2 Primärer Endpunkt – SOP Adhärenz

Wie in Abbildung 2 dargestellt zeigt sich eine signifikante Veränderung der SOP Adhärenz zwischen dem Zeitraum Prä – also vor Implementierung des computerbasierten Entscheidungstools - und den Zeiträumen Post1, Post2 und Post3 ( $p < 0,01$ ). Im Mittelwert über alle beobachteten Patienten fand sich hier im Zeitraum Prä eine mittlere SOP Konformität von  $61\% \pm 37\%$  Standardabweichung. Im Zeitraum Post1 konnte eine mittlere Adhärenz von  $92\% \pm 19\%$  nachgewiesen werden ( $p < 0,001$  im Vergleich Prä/Post1). Im Zeitraum Post2 fiel der Mittelwert der SOP Adhärenz auf  $76\% \pm 31\%$  ( $p < 0,001$  im Vergleich Post1/Post2) und blieb im Zeitraum Post3 wiederum nahezu stabil bei  $71\% \pm 34\%$  (Vergleich Post2/Post3  $p = 0,178$ ; Vergleich Prä/Post3  $p = 0,01$ ).



Modifiziert nach Nachtigall et al <sup>36</sup>

### 5.3 Einflussfaktoren für den primären Endpunkt SOP Adhärenz

Zum Ausschluss von Störfaktoren auf den primären Endpunkt – SOP Adhärenz wurden die signifikanten Ergebnisse innerhalb der Basischarakteristika mittels einer logistischen Regressionsanalyse überprüft. Zunächst wurde dafür nochmals ein Vergleich der Patientenpopulationen der Beobachtungszeiträume Prä und Post3 durchgeführt. Hier wiederum ergaben sich signifikante Unterschiede für Pulmonale Vorerkrankungen, Chronische Lebererkrankungen, Chronische Niereninsuffizienz, eine Erkrankung an Diabetes mellitus, psychiatrische Vorerkrankungen und ob die Patienten eine operative Maßnahme erhalten hatten (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Basischarakteristika für die Beobachtungszeiträume Prä / Post3 (Mittelwert ± Standardabweichung; Median (25-75% Quartil; N [%])

Charakteristika	Prä N=328 [24,9%]	Post3 N=293 [22,3%]	p-Wert
Alter	62,6 ± 16,1	60,7 ± 16,1	ns
Median (25-75% Quartil)	66 (51–75)	64 (51-72,5)	
Geschlecht weiblich	138 [42,1%]	137 [46,8%]	ns
<b>Intensivmedizinische Scores</b>			
SOFA (bei Aufnahme)	4,8 ± 3,3	5,1 ± 4,2	ns
Median (25-75% Quartil)	4 (2-7)	5 (1,5-8)	
SAPS2 (bei Aufnahme)	35,6 ± 14,8	37,9 ± 17,3	ns
Median (25-75% Quartil)	34,5 (25,3-44)	36 (25,5-49)	
<b>Komorbiditäten</b>			
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	148 [45,1%]	150 [51,2%]	ns
Pulmonale Vorerkrankung	35 [10,7%]	66 [22,5%]	<0,01
Chronische Lebererkrankung	17 [5,2%]	36 [12,3%]	0,002
Chronische Niereninsuffizienz	58 [17,7%]	80 [27,3%]	0,005
Diabetes mellitus	169 [51,5%]	123 [42,0%]	0,020
Psychiatrische Vorerkrankung	75 [22,9%]	35 [11,9%]	<0,01
Immunsuppression <sup>1</sup>	37 [11,3%]	29 [9,9%]	ns
<b>Voroperationen (unmittelbar vor Aufnahme)</b>	278 [84,8%]	223 [76,1%]	0,008

Die signifikant unterschiedlichen Variablen der Langezeitauswertung Prä zu Post3 innerhalb der Basischarakteristika (Pulmonale Vorerkrankungen, Chronische Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Neurologische Erkrankungen und Operationen) wurden zusammen mit der SOP Adhärenz in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. In diesem Modell wurde als binäre abhängige Variable Zeitraum Prä versus Post3 verglichen. Die Ergebnisse des Regressionmodells sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Bei bestehender statistischer Signifikanz aller Faktoren konnte im resultierenden Regressionsmodell keine ergänzende Rückwärtselimination erfolgen. Für den primären Endpunkt SOP Adhärenz ergab sich im Regressionsmodell weiterhin ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den Studienzeiträumen ( $p < 0,001$ ), so dass für diese Assoziation eine Verfälschung des Ergebnisses durch die zuvor genannten Basisvariablen ausgeschlossen werden kann.

**Tabelle 8:** Multivariate logistische Regressionsanalyse möglicher Confounder der SOP Adhärenz

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Komorbiditäten</b>		
Pulmonale Erkrankung	2,362 (1,462-3,816)	<0,001
Chronische Lebererkrankung	3,035 (1,564-5,890)	0,001
Chronische Nierenerkrankung	1,634 (1,068-2,500)	0,024
Diabetes mellitus	0,643 (0,454-0,909)	0,012
Psychiatrische Erkrankung	0,382 (0,237-0,616)	<0,001
<b>Voroperationen (unmittelbar vor Aufnahme)</b>		
Operationen	0,608 (0,396-0,932)	0,023
<b>SOP-Adhärenz</b>	<b>1,905 (1,359-2,669)</b>	<b>&lt;0,001</b>

### **5.4 Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte betrachtend, ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation ( $p < 0,01$ ) mit einem verlängerten Aufenthalt im Beobachtungszeitraum Post3. Kein signifikanter Unterschied konnte hingegen bei der Anzahl der Todesfälle beobachtet werden ( $p = 0,624$ ).

Betreffend der antimikrobiellen Therapie konnte ein signifikanter Unterschied in der kalkulierten antimikrobiellen Therapie ( $p < 0,01$ ) und in der Anzahl an Tagen ohne antimikrobielle Therapie (Antibiotika Freie Tage (AFT)  $p < 0,01$ ) über die vier Zeitfenster gesehen werden. Hier ist eine Zunahme der AFT im Verlauf zu erkennen mit einer deutlich sichtbaren Veränderung ab dem Zeitraum Post2. In der Variable gezielten antimikrobiellen Therapie zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,084$ ) (Tab.9).

## Ergebnisse

**Tabelle 9:** Sekundäre Endpunkte der Beobachtungszeiträume Prä/Post1/Post2/Post3 (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; N [%]).

Charakteristika	Prä	Post1	Post2	Post3	p-Wert
	N=328 [24,9%]	N=311 [23,6%]	N=384 [29,2%]	N=293 [22,3%]	
<b>ICU Verweildauer</b> MW $\pm$ SD in Tagen	9,2 $\pm$ 10,7	9,1 $\pm$ 9,6	9,9 $\pm$ 12,1	11,3 $\pm$ 12,2	<0,01
Median	5	5	5	7	
<b>Verstorben N [%]</b>	34 [10,4%]	34 [10,9%]	32 [8,3%]	26 [8,9%]	0,624
<b>Radiologische Diagnostik</b> MW $\pm$ SD	0,5 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2	<0,01
Median	0,5	0,5	0,5	0,5	
<b>Antimikrobielle Therapie</b>					
<b>Kalkulierte Antimikrobielle Therapie*</b> MW $\pm$ SD	0,4 $\pm$ 0,35	0,2 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,4	0,3 $\pm$ 0,4	<0,01
Median	0,3	0	0	0,2	
<b>Gezielte Antimikrobielle Therapie*</b> MW $\pm$ SD	0,15 $\pm$ 0,3	0,15 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2	0,084
Median	0	0	0	0	
<b>Antibiotika Freie Tage*</b> MW $\pm$ SD	0,3 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,4	<0,01
Median	0,3	0,3	0,4	0,4	
<b>Daily Antibiotic Usage</b> MW $\pm$ SD	1,1 $\pm$ 0,7	0,98 $\pm$ 0,6	1 $\pm$ 0,9	1 $\pm$ 0,9	0,142
Median	0,9	0,9	0,97	1	

\*Antimikrobielle Therapie im Verhältnis zu den Behandlungstagen auf Intensivstation

### **5.5 Sekundärer Endpunkt SOP Adhärenz und ICU Mortalität**

Um den Zusammenhang zwischen SOP Konformitätsrate und Behandlungsergebnis (ICU Mortalität) näher zu beleuchten, wurde die Variable SOP Adhärenz in 2 Gruppen unterteilt: SOP Einhaltung  $\leq 70\%$  versus SOP Einhaltung  $> 70\%$ .

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, wählten wir eine SOP Adhärenz von  $> 70\%$  als Grenzwert, da er sowohl intern als Qualitätsindikator gilt als auch in vorangegangenen Veröffentlichungen als valider Richtwert gewählt wurde. Von 471 Patienten mit einer Konformität von  $\leq 70\%$  verstarben 58 (12,3%) verglichen mit 68 Patienten von insgesamt 845, die eine Adhärenz von über 70% aufwiesen (8%;  $p=0,014$ ) (Tab.10). Die Assoziation zwischen der Leitlinienkonformität und der Sterblichkeit auf ICU wurde in einer erneuten multivariaten logistischen Regressionsanalyse auf eventuelle Störfaktoren untersucht. Als Störfaktoren waren zuvor die Variablen Alter, Immunsuppression, Infektionen von Knochen und Gelenken, Wund- und Weichgewebsinfektionen, Infektionen mit unklarem Fokus, Pilzinfektionen und Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster identifiziert worden (Tab. 11 und Tab. 12).

## Ergebnisse

**Tabelle 10:** Basischarakteristika für SOP≤70 vs. SOP>70 (Mittelwert ± Standardabweichung Median (25-75% Quartil; N [%]))

Charakteristika	SOP ≤70	SOP >70	p-Wert
<b>Geschlecht</b>			
Weibliches Geschlecht N [%]	198 [42%]	367 [43,4%]	0,642
Männliches Geschlecht N [%]	273 [58%]	478 [56,6%]	0,642
<b>Alter</b>			
MW ± SD	59,4 ± 16,7	63,1 ± 15,4	<0,01
Median (25-75% Quartil)	62 (49-72)	66 (54-74)	
<b>Intensivmedizinische Scores</b>			
SOFA (bei Aufnahme)	5,1 ± 4,0	5,1 ± 3,8	0,897
Median (25-75% Quartil)	5 (2-8)	5 (2-7)	
SAPS2 (bei Aufnahme)	37,6 ± 17,5	37,2 ± 16,04	0,887
Median (25-75% Quartil)	36 (25-47)	35 (26-47)	
<b>Komorbiditäten</b>			
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	195 [41,4%]	393 [46,5%]	0,083
Pulmonale Vorerkrankung	83 [17,6%]	137 [16,2%]	0,538
Chronische Lebererkrankung	46 [9,8%]	74 [8,8%]	0,550
Chronische Niereninsuffizienz	86 [18,3%]	181 [21,4%]	0,175
Diabetes mellitus	203 [43,1%]	354 [41,9%]	0,684
Psychiatrische Vorerkrankung	77 [16,3%]	105 [12,4%]	0,55
Immunsuppression <sup>1</sup>	50 [10,6%]	49 [5,8%]	0,02
<b>Voroperationen (unmittelbar vor Aufnahme)</b>	373 [79,2%]	662 [78,3%]	0,779
<b>Verstorben N [%]</b>	58 [12,3%]	68 [8%]	0,014

## Ergebnisse

**Tabelle 11:** Infektionen und Erreger für SOP $\leq$ 70 vs. SOP $>$ 70 [%]

	SOP $\leq$ 70	SOP $>$ 70	p-Wert
Anzahl Patienten	N = 471	N = 845	
<b>Infektionen</b>			
Pneumonie	215 [57%]	219 [59,3%]	0,553
Wunde oder Weichgewebe	98 [26,0%]	49 [13,3%]	<0,01
Abdomen	68 [18%]	55 [14,9%]	0,278
Nicht spezifizierter Fokus	54 [14,3%]	35 [9,5%]	0,043
Bakteriämie	45 [11,9%]	51 [13,8%]	0,447
Urogenital	43 [11,4%]	57 [15,4%]	0,108
Knochen und Gelenke	24 [6,4%]	11 [3,0%]	0,037
Meningoenzephalitis	22 [5,8%]	15 [4,1%]	0,313
Katheter assoziiert	18 [4,8%]	19 [5,1%]	0,867
Endokarditis	14 [3,7%]	16 [4,3%]	0,712
<b>Erreger</b>			
Pilze	97 [20,6%]	121 [14,3%]	0,04
Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster <sup>2</sup>	67 [14,2%]	68 [8,0%]	0,01
Collitis C. difficile	9 [2,4%]	12 [3,3%]	0,514

Das Ergebnis der Regressionsanalyse zeigte aber weiterhin eine bestehende Signifikanz für eine gesteigerte Mortalität in der Variable SOP $\leq$ 70 mit einer adaptierten Odds Ratio (OR) von 1,556 und einem CI von 1,05 – 2,31 (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Multivariate, logistische Regressionsanalyse für Confounder für SOP $\leq$ 70 und Mortalität

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>SOP <math>\leq</math>70</b>	1,556 (1,047 - 2,314)	0,029
<b>Alter</b>	1,028 (1,014 - 1,042)	<0,01
<b>Komorbiditäten / Infektionen</b>		
Immunsuppression	1,279 (0,652 - 2,509)	0,474
Knochen und Gelenkinfektionen	1,168 (0,416 - 3,275)	0,768
Nicht spezifizierter Fokus	1,252 (0,659 - 2,376)	0,492
Wund- und Weichgewebsinfektion	1,023 (0,572 - 1,829)	0,939
<b>Erreger</b>		
Pilze	2,862 (1,864 – 4,394)	<0,001
Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster	1,335 (0,769 - 2,318)	0,305

Hosmer-Lemeshow-Test. Chi<sup>2</sup> 14,82; p = 0,63

## 5.6 Interaktion SOP Adhärenz und Zeitraum in Bezug zur intensivstationären Sterblichkeit

Aus den vorherigen Ergebnissen ergibt sich die Frage, inwieweit der sekundäre Endpunkt intensivstationäre Sterblichkeit von der SOP Adhärenz und der Zeitraumzugehörigkeit (Prä vs. Post3) beeinflusst wird und ob eine Interaktion dieser Variablen besteht. Um einen unabhängigen Effekt von SOP Adhärenz und Zeitraumzugehörigkeit darzustellen und gegebenenfalls einen Interaktionseffekt für diese Variablen auf den unabhängigen Endpunkt Sterblichkeit darzustellen, sollte hierzu eine multivariate logistische Regressionsanalyse einschließlich Interaktionsterm durchgeführt werden. In der vorangehenden multivariaten Regressionsanalyse für die ITS Sterblichkeit zeigte sich zunächst, dass die Variable Zeitraum (Prä vs. Post 3) einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit hat (Tabelle 13). Gleichzeitig konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen SOP Adhärenz und intensivstationärer Sterblichkeit dargestellt werden (Tabelle 14).

**Tabelle 13:** Multivariate Regressionsanalyse Abhängige Variable ITS Sterblichkeit, Kofaktor Zeitraum Prä vs. Post3 und Zeitraum Confounder

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Zeitraum (PRÄ vs POST3)</b>	<b>0,483 (0,254 – 0,920)</b>	<b>0,027</b>
Pulmonale Vorerkrankungen	1,799 (0,885 – 3,658)	0,105
Chronische Lebererkrankungen	1,270 (0,475 – 3,393)	0,634
Chronische Niereninsuffizienz	1,237 (0,636 – 2,409)	0,531
Diabetes Mellitus	0,859 (0,475 – 1,554)	0,615
Psychiatrische Vorerkrankungen	0,646 (0,286 – 1,459)	0,293
Voroperationen (vor Aufnahme)	0,818 (0,413 – 1,620)	0,564
SAPS2 (bei Aufnahme)	1,065 (1,046 – 1,084)	<0,01

## Ergebnisse

**Tabelle 14:** Multivariate Regressionsanalyse Abhängige Variable ITS Sterblichkeit, Kofaktor SOP Adhärenz binär und SOP Adhärenz Confounder

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>SOP Adhärenz binär</b>	<b>0,409 (0,222 – 0,755)</b>	<b>0,004</b>
Alter	1,031 (1,011 – 1,052)	0,003
Immunsuppression	1,191 (0,501 – 2,832)	0,692
Knochen- und Gelenksinfektionen	0,542 (0,105 – 2,792)	0,464
Nicht spezifizierter Fokus	1,705 (0,759 – 3,830)	0,197
Wund- und Weichgewebeinfektion	0,860 (0,379 – 1,949)	0,717
Pilzinfektionen	3,526 (1,940 – 6,409)	<0,01
Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster	1,103 (0,503 – 2,423)	0,806

In der nachfolgenden Regressionsanalyse wurde dann sowohl der Zeitraum als auch die SOP Adhärenz zusammen gegen die unabhängige Variable Sterblichkeit geprüft. In dieser Analyse zeigte sich, dass eine ausgeprägte Abhängigkeit dieser beiden Variablen besteht (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Multivariate Regressionsanalyse Abhängige Variable ITS Sterblichkeit, Kofaktor SOP Adhärenz binär und Zeitraum Prä vs. Post3

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Zeitraum (PRÄ vs POST3)</b>	<b>0,949 (0,550 – 1,639)</b>	<b>0,852</b>
<b>SOP Adhärenz binär</b>	<b>0,443 (0,252 – 0,776)</b>	<b>0,004</b>

Ein gemeinsames multivariates logistisches Regressionsmodell mit beiden Merkmalen und weiteren Kofaktoren oder Interaktionsterm erwiesen sich wegen dieser Abhängigkeit als nicht sinnvoll.

### **6. Diskussion**

Als zentrales Studienergebnis ergab sich für die untersuchte Population, dass die Implementierung eines computerbasierten Entscheidungstools zu einer relevanten Steigerung der Adhärenz von lokal adaptierten Standards führt und diese zudem auf einem klinisch bedeutsamen Niveau gehalten werden konnte. Dies ist insbesondere deswegen interessant, da bis auf die anfänglichen Schulungen keine weiteren Maßnahmen betreffend der Einführung des CDSS oder der Leitlinienadhärenz durchgeführt wurden<sup>36</sup>.

Außerdem konnte im Verlauf der Beobachtungszeiträume eine Steigerung der Tage ohne Antibiotikagebrauch (Antibiotika freie Tage) registriert und bei den Patienten mit einer SOP Adhärenz unter 70% eine erhöhte Mortalität beobachtet werden. Dies verhält sich teilweise gegensätzlich zu bisherigen Erkenntnissen aus anderen Studien und wird im Folgenden diskutiert.

#### **6.1 Basischarakteristika**

Nach Ausschluss der Patienten, die einen Aufenthalt <48 Stunden aufwiesen, ergab sich eine Gesamtstichprobe von n=1316, die in den vier Beobachtungszeiträumen erfasst werden konnten.

Das Alter zeigte sich im Median zwischen 62-67 Jahren und stellte sich signifikant unterschiedlich dar. Im Trend waren die Patienten im Beobachtungszeitraum Post2 und Post3 im Median jünger. Das ermittelte Durchschnittsalter fügt sich allerdings nahtlos in die Ergebnisse anderer großer intensivmedizinischer Studien ein<sup>37, 38</sup>.

In der Häufigkeitsverteilung von männlichen oder weiblichen Patienten fand sich kein statistischer Unterschied. Hinsichtlich der intensivmedizinischen Scores SAPS II und SOFA konnte kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Der „Simplified Acute Physiology Score“ wurde erstmals 1984 publiziert und zuletzt 1993 als SAPS II in überarbeiteter Version vorgelegt. Er wurde entwickelt um einen objektiven Zahlenwert zur Einschätzung des physiologischen Zustandes des Patienten zu erhalten und wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme des Patienten erhoben. In die Berechnung werden insgesamt 17 Variablen mit einbezogen, unter anderem das Alter, chronische Vorerkrankungen, die

aktuellen Laborparameter, die Vitalparameter wie Herzfrequenz und Blutdruckwerte und die Nierenfunktion. Dieser Score ermöglicht es, Populationen in ihrer Krankheitsschwere innerhalb klinischer Studien vergleichbar zu machen und dient zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit der Krankenhaussterblichkeit<sup>39</sup>. Der SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment) wurde 1996 entwickelt und soll die Organdysfunktion oder das Organversagen bei Patienten beurteilen. Er kann zur Vorhersage der Letalitätswahrscheinlichkeit genutzt werden. Die Ergebnisse beider Scores in der hiesigen Untersuchung decken sich mit den Daten der 2009 veröffentlichten weltweit durchgeführten EPIC II Prävalenzstudie von Jean-Louis Vincent et al. Diese Studie befasste sich mit der Fragestellung von Prävalenz und Behandlungsergebnis von Infektionen auf Intensivstationen und umfasste insgesamt 13796 Patienten aus 75 Ländern<sup>40</sup>.

Bei Betrachtung der dokumentierten Vorerkrankungen ergaben sich signifikante Unterschiede in allen Unterkategorien. Auffallend ist hier insbesondere eine Zunahme der Häufigkeit pulmonaler Vorerkrankungen und der chronischen Niereninsuffizienz über die 4 Beobachtungszeiträume. Das Ergebnis deckt sich mit anderen epidemiologischen Untersuchungen, welche zeigen konnten, dass der „Chronisch Kranke Patient“ (CCI) ein zunehmendes Patientengut auf Intensivstationen darstellt<sup>36, 41</sup>. Dies sei sowohl auf die demographische Entwicklung und die wachsende Bevölkerung als auch auf den bestehenden Behandlungswunsch des älteren Patienten und den aktuell gängigen Behandlungsstrategien zurückzuführen. In Konkordanz mit diesen Daten war auch in der hier betrachteten Patientenpopulation über die Zeit eine Zunahme von Komorbiditäten zu betrachten. So waren mehr als doppelt so häufig Patienten im letzten Beobachtungszeitraum von pulmonalen oder auch hepatischen Erkrankungen betroffen.

In der Verteilung der Infektionsfokusse fanden sich signifikante Unterschiede bei dem Auftreten abdomineller Infektionen, bei Infektionen der Knochen und Gelenke, bei Wund- oder Weichgewebeeinfektionen, bei der Meningoenzephalitis, bei Infektionen mit unklarem Fokus und bei katheterassoziierten Infektionen. Hier befindet sich innerhalb der Untersuchungszeiträume zumeist ein Wert, der stark von der sonstigen Tendenz abweicht. Da die Ursache für Infektionen von verschiedenen Faktoren abhängig ist, könnte diese Variabilität einerseits auf die unterschiedlichen Jahreszeiten zurückzuführen sein, in denen

die Datenerhebung jeweils über 3 Monate erfolgte<sup>42, 43</sup>. Andererseits können sich solche Verzerrungen auch durch eine geringe oder erhöhte Fallzahl auf den jeweiligen 5 unterschiedlichen Intensivstationen erklären oder eine zufällige Streuung darstellen.

Die in den Basischarakteristika als statistisch signifikant unterschiedlich identifizierten Faktoren wurden in einem multivariaten Regressionsmodell integriert um mögliche Confounder identifizieren zu können. Auch nach Korrektur der Basischarakteristika konnte weiterhin eine statistisch signifikante Assoziation der SOP Adhärenz und der Behandlungszeiträume gesehen werden, unabhängig vom Krankheitsschweregrad oder der vorbestehenden Erkrankungen der Patienten.

Die Analyse des Erregerspektrums ergab keine signifikanten Unterschiede in dem Auftreten von Erregern mit einem erweiterten Resistenzmuster. Außerdem ist die Rate an Infektionen durch den Erreger *Clostridium difficile* stabil über alle beobachteten Zeiträume. Dieses anaerobe, gram positive Stäbchenbakterium ist der ursächliche Erreger für antibiotikaassoziierte Diarrhoe und Colitis und wird auch als Indikator für den übermäßigen Einsatz von antibiotisch wirksamen Medikamenten angesehen<sup>44</sup>.

### **6.2 Primärer Endpunkt – SOP Adhärenz / Confounderanalyse**

Es konnte herausgearbeitet werden, dass sich eine signifikante Veränderung der SOP Adhärenz zwischen den Zeiträumen Prä, also vor Einführung des CDSS, zu den Zeiträumen Post1, Post2, und Post3 zeigt. Es ist ein vorerst deutlicher Anstieg in der Konformität zu den SOPs zu erkennen, die zwar im Verlauf wieder abfällt, aber weiterhin einen stabilen Wert über 70% beibehält (siehe Abb.2). In der Confounderanalyse mittels einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte dargestellt werden, dass die signifikant unterschiedlichen Variablen innerhalb der Basischarakteristika für sich alleinstehend zwar einen Einfluss auf den primären Endpunkt haben, allerdings die SOP-Adhärenz für sich selbständig gesehen ebenfalls signifikant bleibt (siehe Tab.8). Wir konnten also ausschließen, dass das positiv zu bewertende Ergebnis im Endpunkt allein durch Confounder, also beispielsweise andere Komorbiditäten, erklärt werden kann.

Basierend auf anderen Studien wurde der Cut-off für eine positiv zu bewertende SOP-Adhärenz mit einem Wert größer als 70% bestimmt<sup>21, 32-34, 45</sup>. Nach der erfolgreichen Implementierungsphase sank die Leitlinien Adhärenz über die folgenden Zeiträume Post2

und Post3 wieder ab, blieb aber stabil über dem kritischen Wert von 70%. In unserer Langzeitbeobachtung über insgesamt 5 Jahren können wir auch nach längerer Zeit immer noch eine SOP-Adhärenz von 71% erkennen. In Zusammenhang mit der Tatsache, dass es nur eine Implementierungsphase im Jahre 2007 mit intensiven Schulungsmaßnahmen des intensivmedizinischen ärztlichen Personals gab, ist dies ein bemerkenswertes Ergebnis. Insbesondere im Vergleich mit anderen klinischen Studien, die sich mit dem Thema „Implementierung von Leitlinien“ befasst haben, kann hier eine äußerst positive Entwicklung gesehen werden<sup>36</sup>. Vergleichend konnten Ferrer et al. bei der Umsetzung der Sepsis Leitlinien einen signifikanten Anstieg von 5,3% auf 10% ( $p < 0,01$ ) innerhalb des „Sepsis Resuscitation Bundles“ nach fokussierten Schulungsmaßnahmen zeigen. Dieses „Bundle“ legt die notwendigen Maßnahmen wie Blutentnahmen, Gewinnung von Material zur mikrobiellen Diagnostik und Beginn einer Antibiotikatherapie innerhalb der ersten 6 Stunden bei Verdacht eines neu aufgetretenen septischen Geschehens fest. Anfangs konnten 59 chirurgische Intensivstationen eingeschlossen werden. In der Langzeitauswertung ein Jahr nach den Schulungsmaßnahmen konnten noch 23 dieser Intensivstationen mit einbezogen werden. Die Auswertung der Konformitätsdaten ein Jahr nach den Schulungsmaßnahmen zeigte einen Rückgang der Adhärenzrate auf Werte, die nahezu denen vor jeglicher Intervention entsprachen (vor Intervention 6,3%, nach Intervention 12,9%, Langzeitauswertung 7,3%)<sup>46</sup>.

Die bestehende hohe Adhärenzrate von größer 70% über insgesamt 4 Jahre nach Einführung des Programmes kann unseren Erachtens unter anderem auf die Art und Weise der Entwicklung des CDSS zurückgeführt werden. So wurden ausnahmslos Kollegen in die Entwicklung involviert, die aktiv am Stationsbetrieb teilnehmen und dementsprechend Wünsche und Anliegen gezielt mit einbringen konnten. Wie andere Studien für die Bewertung von Qualitätsindikatoren zeigen konnten, ist die Einführung derselben am effizientesten, wenn klinisch aktives Personal am Entwicklungsprozess mitbeteiligt ist<sup>47</sup>. Ein positiver Nebeneffekt des von uns entworfenen Programmes scheint die Überwindung von „prescribing etiquette“ und sozialen Interferenzen in Bezug auf eine adäquate Antibiotikaanordnung zu sein. Dieses wurde kürzlich von Charani und Kollegen in einer Studie näher beleuchtet<sup>48, 49</sup>. Aufgrund der Integration von verschiedenen klinischen hierarchischen Ebenen während des Entwicklungsprozesses gab es von Beginn

an keine Akzeptanzprobleme, unabhängig davon, ob junge auszubildende Ärzte oder erfahrene Fachärzte auf Basis des Programms Therapieentscheidungen trafen<sup>36</sup>. Diese Annahme wird von der Metaanalyse von Davey et al unterstützt. Er konnte veranschaulichen, dass bei Vorliegen von stark restriktiven Maßgaben in der Verschreibung von antimikrobiellen Medikamenten im kurzfristigen Verlauf ein Erfolg in der Reduktion von deren Anwendung gesehen werden kann. Im Vergleich wurden Studien betrachtet, die für die Reduktion der Antibiotikaverordnungen einen edukativen, überzeugenden und damit langfristig orientierten Ansatz wählten. So wurden Untersuchungen einbezogen, in denen die Ärzte gelehrt wurden „wie man verschreibt“ oder ihnen nachfolgend Rückmeldung betreffend der Anordnungen gegeben wurde. Nach einem Jahr ergab sich zwar in beiden Vorgehensweisen kein signifikanter Unterschied, allerdings sei hier die Nachhaltigkeit in dem zweitgenannten Ansatz zu betonen, da langfristig gesehen der gleiche Erfolg und somit die gleiche Akzeptanz gesehen werden kann<sup>29</sup>. Ein weiterer Vorteil des hier beschriebenen Programms ist das webbasierte Design, welches eine schnelle Integration von neuen Studienergebnissen erlaubt und somit eine effiziente Weitergabe von wichtigen Informationen ermöglicht, was normalerweise schwierig im klinischen Alltag zu gewährleisten ist<sup>16</sup>. Außerdem erhöht sich durch die stetige Aktualisierung das Vertrauen der Nutzer in die vorliegenden Empfehlungen<sup>36</sup>.

### **6.3 Sekundäre Endpunkte**

Die Adhärenz zu den bestehenden Leitlinien ist nur ein Prozessparameter und sagt wenig über die Qualität der getroffenen Therapieentscheidungen aus. Die Gefahren eines übermäßigen Einsatzes von Antibiotika sind wohlbekannt<sup>22</sup> und ein Ziel von CDSS ist es, den unnötigen Einsatz von Antibiotika zu reduzieren<sup>29</sup>. Aus diesem Grund wurde ebenfalls die Antibiotikatherapie untersucht. Die Variable Antibiotika Freie Tage (AFT) stieg im Verlauf der beobachteten Zeiträume an. Somit legen die Daten nahe, dass der individuelle Patient im Verlauf der Zeiträume über kürzere Zeit eine antibiotische Therapie erhält, wobei auf der anderen Seite aber eine höhere Adhärenz zu den Leitlinien auf ICU besteht. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, dass CDSS den Einsatz von Antibiotika

reduzieren können<sup>50</sup>. Im Zeitraum Post1 fiel die Anzahl an Antibiotikaanordnungen nicht so ausgeprägt aus, wie man bei der deutlichen Zunahme der SOP Adhärenz hätte annehmen können. Aber vermutlich war eine gewisse Zeit für einen Sinneswandel unter den Ärzten notwendig, da im weiteren Verlauf ein Anstieg der Antibiotika Freien Tage zu verzeichnen war<sup>36</sup>. Dieses Phänomen ist ebenfalls in einer Untersuchung den Einfluss von CDSS auf Antibiotikaverordnungen im ambulanten Bereich betreffend beschrieben. Samore et al konnten eine signifikante Reduktion der Gesamtverordnungen und eine verbesserte und angemessenere Antibiotikaauswahl nach der Implementierung des Programmes erkennen<sup>25</sup>. Im zweiten Jahr der Nutzung konnte zudem eine Senkung der Antibiotikaverordnungen gesehen werden. Leider war der Beobachtungszeitraum dieser Studie ebenfalls nicht länger als zwei Jahre, so dass auch in diesem Fall keine Aussage über die Nachhaltigkeit dieser Maßnahmen getroffen werden kann. Evans et al. konnten im Rahmen ihrer Untersuchung zeigen, dass Patienten nach der Einführung eines CDSS weniger Antibiotika erhielten und eine kürzere antibiotische Behandlungsdauer aufwiesen<sup>23</sup>. Aber auch diese Studie veröffentlichte wie die zuvor genannte nur Daten über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren<sup>36</sup>.

Kein signifikanter Unterschied konnte in der Mortalität beobachtet werden. Hier ist kritisch zu hinterfragen, warum trotz verbesserter beziehungsweise stabiler SOP Adhärenz keine Veränderung in der Mortalität zu erkennen ist. Betrachtet man allerdings die Zeiträume Prä, Post1 und Post2 hinsichtlich des intensivmedizinischen Scores SAPS II, ist eine Steigerung vor allem zwischen dem Zeitraum Prä zu Post1 zu erkennen (siehe Tab.5). Ab Post1 stellte sich der Wert nahezu stabil dar. Zudem ist ein Anstieg in der Anzahl von Patienten mit chronischen Vorerkrankungen der Lunge, der Leber und der Niere zu erkennen (siehe Tab.5 und Tab.7). Somit ergibt sich also eine stabile Sterblichkeit bei einem Patientengut, welches eine erhöhte Krankheitsschwere aufweist. Basierend auf anderen Studien wurde, wie zuvor beschrieben, ein Grenzwert von 70% als angestrebtes Resultat für eine zufriedenstellende Adhärenz zu den bestehend Guidelines gewählt<sup>22, 32</sup>. Die Mortalität der Patienten mit einer Adhärenz von mehr als 70% war über alle Zeiträume betrachtet reduziert. Um eine Assoziation beziehungsweise Beeinflussung der Basischarakteristika auf die Variable Mortalität auszuschließen, wurde erneut eine Regression durchgeführt. Hierbei konnte eine direkte Assoziation zwischen der Mortalität

und der SOP Adhärenz nachgewiesen werden. Vorangegangene Studien konnten den Zusammenhang von inadäquater initialer antimikrobieller Therapie und erhöhter Mortalität herausarbeiten <sup>13</sup>.

Es könnte also mit der Einführung eines CDSS zur Bestimmung der initialen Antibiotikatherapie des schwerkranken Patienten ein einfaches Instrument etabliert werden, um die Überlebenschancen des Patienten zu verbessern. Zur Überprüfung dieser Annahme müssten allerdings weitere randomisierte, klinische Untersuchungen durchgeführt werden. Zukunftsblickend könnten diese computerbasierten Entscheidungshilfen insbesondere in den kommenden Jahren an Bedeutung gewinnen. Weltweit ist eine Zunahme an Resistenzen von Erregern gegenüber antimikrobiellen Substanzen zu verzeichnen. Schon Ende der 90er Jahre war durch Studien die Warnung vor steigenden Resistenzraten aufgrund des übermäßigen Einsatzes von Antibiotika ausgesprochen worden <sup>51 52</sup>. Über die letzten Jahrzehnte ist zudem eine Verschiebung von multiresistenten Erregern aus dem gram-positiven Bereich in den gram-negativen zu erkennen <sup>53-55</sup>. Schwerwiegend kommt eine fehlende Weiter- beziehungsweise Neuentwicklung von antimikrobiellen Substanzen hinzu <sup>49, 56</sup>. Eine Forderung zur Neuentwicklung von 10 antimikrobiellen Substanzen bis zum Jahr 2020 wurde 2010 durch die Infectious Disease Society of America (IDSA) formuliert. Mittlerweile nimmt die Problematik globales Ausmaß an, so dass die World Health Organization (WHO) die Thematik der steigenden Resistenzraten in den Fokus des World Health Day 2011 stellte <sup>57</sup>. Zusammenfassende Empfehlungen und Forderungen zur Vermeidung der weiteren Verbreitung und Entwicklung von Resistenzen sind von großen Organisationen wie der Infectious Disease Society of America (IDSA) zusammengefasst worden <sup>58</sup>. CDSS sind in der Problembehandlung als wichtiges Element zu betrachten, da sie unter anderem hilfreich in der Detektion von Patienten mit einem Risikoprofil für Infektionen durch multiresistente Erreger sein können. Somit wäre darüber hinaus eine adäquate initiale Therapie gewährleistet und eine verbesserte Überlebenschancen zu erwarten.

## Literaturverzeichnis

1. Yazdankhah, S., Lassen, J., Midtvedt, T. & Solberg, C.O. [The history of antibiotics]. *Tidsskr Nor Laegeforen* **133**, 2502-7 (2013).
2. Tillotson, G.S. & Theriault, N. New and alternative approaches to tackling antibiotic resistance. *F1000Prime Rep* **5**, 51 (2013).
3. Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M. & Group, E.P. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* **365**, 579-87 (2005).
4. Meyer, E., Gastmeier, P., Deja, M. & Schwab, F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* **303**, 388-95 (2013).
5. Behnke, M. et al. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* **110**, 627-33 (2013).
6. Gastmeier, P. et al. [Healthcare-associated infection rates: measuring and comparing. Experiences from the German National Nosocomial Infection Surveillance System (KISS) and from other surveillance systems]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **55**, 1363-9 (2012).
7. Geffers, C. & Gastmeier, P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int* **108**, 87-93 (2011).
8. Meyer, E., Schwab, F., Schroeren-Boersch, B. & Gastmeier, P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* **14**, R113 (2010).
9. Goff, D.A. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr Opin Infect Dis* **24 Suppl 1**, S11-20 (2011).
10. Rello, J. et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* **37**, 1332-9 (2011).

11. Maragakis, L.L., Perencevich, E.N. & Cosgrove, S.E. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* **6**, 751-63 (2008).
12. Kollef, M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* **31 Suppl 4**, S131-8 (2000).
13. Garnacho-Montero, J. et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* **31**, 2742-51 (2003).
14. Iregui, M., Ward, S., Sherman, G., Fraser, V.J. & Kollef, M.H. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* **122**, 262-8 (2002).
15. Kumar, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* **34**, 1589-96 (2006).
16. Grol, R. & Grimshaw, J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* **362**, 1225-30 (2003).
17. Deja, M. et al. [Strategies in the treatment of infections with antibiotics in intensive care medicine]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **42**, 108-15 (2007).
18. Hranjec, T. et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* **12**, 774-80 (2012).
19. Finch, R.G. & Low, D.E. A critical assessment of published guidelines and other decision-support systems for the antibiotic treatment of community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* **8 Suppl 2**, 69-91 (2002).
20. Schunemann, H.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* **174**, 605-14 (2006).
21. al, N.I.e. Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit. *Journal of international medical research* 2008 **36** : 438 (2008).

22. Schurink CA, L.P., Hoepelman IM, et al. Computer-assisted decision support for the diagnosis and treatment of infectious diseases in intensive care units. *The Lancet Infectious Diseases* **5**: 305-312 (2005).
23. Evans, R.S.e.a. A computer-assisted management Program for antibiotics and other antiinfective agents. *The New England Journal of Medicine* **338**:232-238 (1998).
24. Garg AX, A.N., McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* **293**: 1223-1238 (2005).
25. Samore, M.H. et al. Clinical decision support and appropriateness of antimicrobial prescribing: a randomized trial. *JAMA* **294**, 2305-14 (2005).
26. Buising, K.L. et al. Improving antibiotic prescribing for adults with community acquired pneumonia: Does a computerised decision support system achieve more than academic detailing alone?--A time series analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* **8**, 35 (2008).
27. Tafelski, S. et al. Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. *J Int Med Res* **38**, 1605-16 (2010).
28. Goossens, H. Expert-proposed European strategies to monitor and control infection, antibiotic use, and resistance in health-care facilities. *Lancet Infect Dis* **11**, 338-40 (2011).
29. Davey, P. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* **4**, CD003543 (2013).
30. Garner, J.S., Jarvis, W.R., Emori, T.G., Horan, T.C. & Hughes, J.M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* **16**, 128-40 (1988).
31. Nachtigall, I. et al. Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. *J Int Med Res* **36**, 438-59 (2008).
32. Nachtigall, I. et al. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Crit Care Med* **37**, 159-66 (2009).
33. Schouten, J.A. et al. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* **44**, 931-41 (2007).

34. Yealy, D.M. et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **143**, 881-94 (2005).
35. Kox, W.C., Spies. Check-up Anästhesiologie. Standards Anästhesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Notfallmedizin. **2. Auflage** (2005).
36. Nachtigall, I. et al. Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective 'before/after' cohort study. *BMJ Open* **4**, e005370 (2014).
37. van den Berghe, G. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* **345**, 1359-67 (2001).
38. Moss, M. Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis* **41 Suppl 7**, S490-7 (2005).
39. Le Gall, J.R., Lemeshow, S. & Saulnier, F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **270**, 2957-63 (1993).
40. Vincent, J.L. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* **302**, 2323-9 (2009).
41. Carson, S.S. The epidemiology of critical illness in the elderly. *Crit Care Clin* **19**, 605-17, v (2003).
42. Richet, H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect* **18**, 934-40 (2012).
43. Lok, C.E. et al. Catheter-related Infection and Septicemia: Impact of Seasonality and Modifiable Practices from the DOPPS. *Semin Dial* **27**, 72-7 (2014).
44. Piacenti, F.J. & Leuthner, K.D. Antimicrobial stewardship and clostridium difficile-associated diarrhea. *J Pharm Pract* **26**, 506-13 (2013).
45. O'Connor, C.M. The new heart failure guidelines: strategies for implementation. *Am Heart J* **153**, 2-5 (2007).
46. Ferrer, R. et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* **299**, 2294-303 (2008).
47. Bosse, G. et al. Immediate outcome indicators in perioperative care: a controlled intervention study on quality improvement in hospitals in Tanzania. *PLoS One* **8**, e65428 (2013).

48. Charani, E. et al. Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of "prescribing etiquette". *Clin Infect Dis* **57**, 188-96 (2013).
49. Edwards, R. et al. Optimisation of infection prevention and control in acute health care by use of behaviour change: a systematic review. *Lancet Infect Dis* **12**, 318-29 (2012).
50. Thursky, K.A. et al. Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit. *Int J Qual Health Care* **18**, 224-31 (2006).
51. Kunin, C.M. Antibiotic armageddon. *Clin Infect Dis* **25**, 240-1 (1997).
52. Swartz, M.N. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* **337**, 491-2 (1997).
53. Nordmann, P., Dortet, L. & Poirel, L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med* **18**, 263-72 (2012).
54. Dizbay, M., Tunccan, O.G., Sezer, B.E. & Hizel, K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis* **42**, 741-6 (2010).
55. Livermore, D.M. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents* **39**, 283-94 (2012).
56. Boucher, H.W. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **48**, 1-12 (2009).
57. Organization, W.H. (2011).
58. Infectious Diseases Society of, A. et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* **52 Suppl 5**, S397-428 (2011).

### **Danksagung**

Meinen herzlichen Dank richte ich zuallererst an Frau Prof. Dr. Claudia Spies, die dieses interessante Thema konzipiert und mir zur Bearbeitung zur Verfügung gestellt hat. Ich danke ihr für die stetige Unterstützung in allen Fragen, für die Inspiration mit neuen Gedankengängen und Lösungsansätzen, für eine hervorragende und fundierte klinische Ausbildung und für die Möglichkeit, mir den Wunsch einer Promotion realisieren zu können. Ferner danke ich ihr für alle formelle Unterstützung nach Good Clinical Practice, die Bereitstellung von Ressourcen zur Umsetzung der Promotion wie auch für die finale Durchsicht des Manuskripts.

Frau Dr. Irit Nachtigall möchte ich ebenfalls herzlichst für die Mitkonzeption des Themas danken. Darüber hinaus bedanke ich mich bei ihr für eine exzellente und beispielhafte Betreuung, für die gezielte konstruktive Kritik und den geduldigen Umgang mit jungen Nachwuchswissenschaftlern.

Bei Herren Dr. Sascha Tafelski bedanke ich mich für eine wundervolle betreute Reise durch die Geheimnisse der Statistik. Ich bin ihm für die inspirierenden Diskussionen, Erklärungen und für seine wertvolle Mithilfe in Bezug auf die statistischen Auswertungen zu tiefstem Dank verpflichtet.

Für die Beratung hinsichtlich statistischer Analysen danke ich den Mitarbeitern der Firma Sostana, vor allem Herrn Professor Klaus Wernecke.

Meinen Mitdoktoranden sei gedankt für die geleistete Arbeit. Ihr Fleiß und Durchhaltevermögen bei den vorbereitenden Datenerhebungen waren die Grundlage dieser Arbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern danken. Sie haben mir zu jeder Zeit in meinem Leben das Gefühl von Verständnis, Geborgenheit und Vertrauen vermittelt. So haben Sie mich auch während dieses Lebensabschnitts emotional unterstützt und standen mir immer motivierend zur Seite.

Ein ebenfalls großes Dankeschön richte ich an meine mittlerweile leider schon verstorbene Großmutter Elisabeth Schade, die bis zu Ihrem Tode einen unvergesslichen Impulsgeber für diese Arbeit darstellte.

## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Caroline Marie-Christine Grebe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung des Einflusses von computerbasierten lokalen Standards zur Auswahl einer antimikrobiellen Therapie bei intensivstationären Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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 und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

**Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Marie-Christine Grebe hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen

Publikation 1:

BMJ Open. 2014 Dec 22;4(12):e005370. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005370.

*Long-term effect of a computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: A prospective “before/after” cohort study*

*I. Nachtigall MD<sup>1\*</sup>, S. Tafelski MD<sup>1\*</sup>, M. Deja MD<sup>1</sup>, E. Halle MD<sup>2</sup>, MC Grebe MD<sup>1</sup>, A Tamarkin MD<sup>1</sup>, A. Rothbart MD<sup>1</sup>, A. Uhrig<sup>3</sup>, E. Meyer<sup>4</sup>, L Musial Bright<sup>5</sup>, KD Wernecke PhD<sup>6</sup>, C. Spies MD<sup>1</sup>*

Beitrag im Einzelnen: Datenerfassung, Datenauswertung, Vorbereitung der Präsentation, Reevaluation des Manuskriptes

Publikation 2:

Anästh Intensivmed 2013;54:S480-S505 September HAI 2013

*Untersuchung des Einflusses von computerbasierten lokalen Standards zur Auswahl einer antimikrobiellen Therapie bei intensivstationären Patienten*

*I. Nachtigall · S. Tafelski · M.-C. Grebe · M. Deja · C. Spies*

Beitrag im Einzelnen: Datenerfassung, Postererstellung, Postervorstellung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

### 1.

BMJ Open. 2014 Dec 22;4(12):e005370. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005370.

*Long-term effect of a computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: A prospective “before/after” cohort study*

*I. Nachtigall MD<sup>1\*</sup>, S. Tafelski MD<sup>1\*</sup>, M. Deja MD<sup>1</sup>, E. Halle MD<sup>2</sup>, MC Grebe MD<sup>1</sup>, A Tamarkin MD<sup>1</sup>, A. Rothbart MD<sup>1</sup>, A. Uhrig<sup>3</sup>, E. Meyer<sup>4</sup>, L Musial Bright<sup>5</sup>, KD Wernecke PhD<sup>6</sup>, C. Spies MD<sup>1</sup>*

### 2.

AnästH Intensivmed 2013;54:S480-S505 September HAI 2013

*Untersuchung des Einflusses von computerbasierten lokalen Standards zur Auswahl einer antimikrobiellen Therapie bei intensivstationären Patienten*

*I. Nachtigall · S. Tafelski · M.-C. Grebe · M. Deja · C. Spies*