

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

DISSERTATION

**Einfluss computerassistierter Algorithmen bei der Therapie von
intensivstationären Patienten mit schwerer Sepsis und septischem
Schock**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sascha Tafelski
aus Belzig

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Claudia Spies
 2. Prof. Dr. med. Petra Gastmeier
 3. Prof. Dr. med. F. M. Brunkhorst

Datum der Promotion: 19.11.2010

Teilergebnisse dieser Promotion sind vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses der Charité Universitätsmedizin Berlin in folgenden Originalarbeiten publiziert:

S. Tafelski, I. Nachtigall, M. Deja, A. Tamarkin, T. Trefzer, E. Halle, K-D. Wernecke, C. Spies.

Computer assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. Journal of International Medical Research 2010 Sept- Okt; in press. ⁶²

I. Nachtigall, A. Tamarkin, S. Tafelski, M. Deja, E. Halle, P. Gastmeier, K-D. Wernecke, T. Bauer, M. Kastrup, C. Spies.

Impact of Adherence to Standard Operating Procedures for Pneumonia on Outcome of ICU Patients. Critical Care Medicine. 2009 Jan; 37(1):159-66. ⁴²

I. Nachtigall, M. Deja, S. Tafelski, K. Schaller, E. Halle, P. Gastmeier, K-D. Wernecke, T. Bauer, Kastrup, C. Spies.

Adherence to Standard Operating Procedures is crucial for ICU survival of elderly patients. Journal of International Medical Research. 2008 May-Jun;36(3):438-59. ⁴⁰

I. Nachtigall, A. Tamarkin, S. Tafelski, M. Kastrup, C. Spies.

Does adherence to standard operating procedures shorten duration of pneumonia? Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung, Volume IV. 2007: 103. ⁶¹

Übersichtsarbeiten und Abstracts zu diesem Studienprojekt wurden zudem veröffentlicht in:

S. Tafelski, I. Nachtigall, T. Trefzer, M. Deja, M. Kastrup, C. Spies.

ABx - Computerassistierte Algorithmen zur Antibiotikatherapie auf der Intensivstation. Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung zum 11. Hauptstadtkongress der DGAI, Abstractband 2009. ⁶⁴

S. Tafelski, I. Nachtigall, T. Trefzer, E. Halle, H. Mende, L. Briedigkeit, J. Martin, T. Welte, M. Quintel, H. Bause, G. Geldner, A. Schleppers, C. Spies.

Evidenzbasiertes Anti-Infektiva-Programm mit erweiterten Funktionen zur lokalen Anpassung online.

Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie. 2009 Juli;44(7). ⁶³

I. Nachtigall, M. Deja, S. Tafelski, M. Kastrup, C. Spies.

Compliance with SOP.

Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung, Volume IV. 2007: 48. ⁶⁵

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
2. EINLEITUNG	7
2.1 Epidemiologie aus Sicht der Intensivmedizin	7
2.2 Sepsiskonzepte und internationale Zielstellungen	7
2.3. Bundle Konzept und Zeitfaktor bei der Antibiotikatherapie	8
2.4 Computerassistierte Therapieentscheidung	9
2.5 Ziele dieser Studie	9
3. PATIENTEN UND METHODEN	10
3.1 Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum	10
3.2 Ethikvotum und Datenschutzvotum	10
3.3 Studienlokalisierung	10
3.4 Ein- und Ausschlusskriterien	10
3.5 Datenerfassung	11
3.6 Stand und Entwicklung von standardisierten Verfahrensanweisungen	12
3.7 Erstellung einer Softwarelösung für die SOP	13
3.8 Implementierung computerbasierter SOP in die Patientenversorgung	17
3.9 Studiendatenbank, infektiologische Bewertung und Zielgrößen	17
3.10 Statistik	21
3.11 Beitrag innerhalb der Arbeitsgruppe ABx	22
4. ERGEBNISSE	23
4.1 Eingeschlossene Patienten und Basischarakteristika	23
4.2 Verteilung von Infektionen	24
4.3 Primäre Studienparameter der SOP – Konformität	26
4.4 Behandlungsergebnis und Krankheitsschwerescores	27
4.5 Sepsisverlauf, Diagnostik und Therapiebeschreibung	29
4.7 Sepsis Bundles und Zeit bis zur Applikation von Antibiotika	32
4.8 Regressionsmodell	34

5. DISKUSSION	35
5.1 Basischarakteristika und Infektionsverteilung	35
5.2 Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie	36
5.3 Behandlungsergebnis und Krankheitsschwere	37
5.4 Verlauf von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock	39
5.5 Sepsis - Bundle und Zeit bis zur Antibiotikatherapie	39
5.6 Methodenkritik	40
5.7 Limitationen	42
5.8 Ausblick	42
6. ZUSAMMENFASSUNG	43
7. LITERATURVERZEICHNIS	44
8. DANKSAGUNG	47
9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	48
10. LEBENS LAUF	49

1. Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Atemnotsyndrom des Erwachsenen
BUNDLE	Maßnahmenpaket spezifischer Interventionen
CDSS	computer- assistiertes Entscheidungsunterstützungs- Systeme
DAU	Antibiotikagebrauch, Wirkstoffe pro Tag (daily antibiotic usage)
GCS	Glasgow Coma Scale
HTML	engl. „hypertext markup language“, Programmiersprache zur Darstellung von browserfähigen Internetseiten
ITS	Intensivstation
LOT	Intensivstationäre Verweildauer
MW	Mittelwert
MEDIAN	Median
PACU	post anesthesia care unit
PHP	engl. „hypertext preprocessor“, Programmiersprache für die Erstellung von Internetseiten auf Netzwerkservern
POST	Studienpopulation, Studienzeitraum nach Einführung des CDSS
PRE	Kontrollstudienpopulation, Vergleichszeitraum vor Einführung des CDSS
SAPS	simplified acute physiology score - II
SIRS	systemisches inflammatorisches response – Syndrom
SOFA	sequential organ failure assessment
SOP	standardisierte Verfahrensanweisung(-en)
STD	Standardabweichung
TISS	therapeutic intervention scoring system- 28

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie aus Sicht der Intensivmedizin

Kaum eine Erkrankung erscheint in einem vergleichbar eindringlichen Fokus intensivmedizinischer Forschung zu stehen, wie die Sepsis. Mehr als 50.000 Literaturhinweise lassen sich in den vergangenen 15 Jahren auffinden, die zu einem besseren Verständnis des Kontinuums von Infektion, systemischer Inflammation, schwerer Sepsis und septischem Schock bis hin zum Multiorganversagen beitragen. Gleichzeitig bestehen hohe Inzidenzen mit bis zu 40% für Sepsis, 30% für schwere Sepsis und 15% für septischen Schock aller intensivmedizinisch behandelten Patienten¹. Der Vergleich weltweiter epidemiologischer Daten weist dabei deutliche Unterschiede der regionalen Verteilung auf^{2,3,4,5}. Für die Bundesrepublik Deutschland werden aktuell Neuerkrankungsraten von 110 pro 100.000 Einwohner mit schwerer Sepsis und septischem Schock beschrieben⁶. Für Krankenhäuser in Berlin lässt sich aus den Daten des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2006 für Sepsis mit und ohne Organdysfunktionen eine Inzidenzrate von 178 pro 100.000 Einwohner ableiten⁷. Angus et al. gibt für die Vereinigten Staaten von Amerika eine Inzidenzrate von 300 pro 100.000 Einwohner an und extrapoliert jährlich 750.000 Fälle mit septischen Komplikationen⁸. In dieser Population wurde zudem eine Mortalität von bis zu 28,6% beschrieben. Aus der Übersichtsarbeit von Martin et al. lassen sich für einen Zeitraum von 22 Jahren Verbesserungen in der Therapie und folgerichtig im Behandlungsergebnis ableiten. Bei gleichzeitig ansteigender Inzidenz und der Zunahme von multimorbiden Patienten stellen septische Komplikationen jedoch die zweithäufigste Todesursache auf Intensivstationen dar³.

2.2 Sepsiskonzepte und internationale Zielstellungen

Angesichts der epidemiologischen Daten sind Vergleiche mit Erkrankungen wie dem akuten Myokardinfarkt verständlich⁹. Für diese Entität konnten intensive Forschung und die Umsetzung evidenzbasierter Empfehlungen in Diagnose und Therapie eine Reduktion der Mortalität um 2,1% jährlich über einen Zeitraum von 10 Jahren erreichen^{10,11,12}. Eine analoge Zielsetzung für die Sepsis ist mit der Barcelona Erklärung der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin im Jahr 2002 formuliert, wonach eine Reduktion der

Sterblichkeit um 25% innerhalb von 5 Jahren erreicht werden soll. Dabei ist es oft diagnostisch schwierig, eine Sepsis in der Frühphase zu erkennen¹³. Trotz aller Bemühungen sind sichere serologische Methoden oder einfache technische Nachweise für das Vorliegen einer Sepsis nicht verfügbar. Diagnostische Unsicherheiten bleiben angesichts konsistent unzureichender Sensitivität und Spezifität von verfügbaren Testsystemen bestehen. Dies wurde auch für das Procalcitonin jüngst erneut bestätigt. Die Trennschärfe des Parameters für systemische Inflammation (SIRS) infektiöser Genese und nicht-infektiöser Genese war in einer kontrovers diskutierten Metaanalyse für eine klinische Anwendung zu gering¹³. Gleichzeitig sind die frühe Erkennung und die rasche Behandlung der Sepsis als prädiktive Parameter für den Behandlungserfolg erkannt worden und legen den Vergleich zum Myokardinfarkt erneut nahe^{14,15,16,17,18,19,20}.

2.3. Bundle Konzept und Zeitfaktor bei der Antibiotikatherapie

Aktuelle Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock wurden 2004 von Dellinger et al. vorgelegt und jüngst aktualisiert^{9,21}. Auf dem Konsens über die Definition der Sepsis basierten dabei Forschungen zu neuen Therapieregimen, die eine Verbesserung der Versorgungssituation nachweisen konnten^{22,23,24,25}. Beispiele hierfür sind Strategien zur Blutglukosekontrolle oder zur frühen, parameterorientierten Flüssigkeitstherapie^{26,27,28}.

Für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock sind diese und weitere Erkenntnisse in Maßnahmenbündel für die initiale Versorgung zusammengefasst worden. Diese Sepsisbundles stellen neben therapeutischen Interventionen auch Anforderungen an diagnostische Maßnahmen. Das Bundlekonzept zielt dabei darauf ab, eine möglichst große Implementierungsrate für mehrere Interventionen im klinischen Procedere dieser Patientengruppe zu erreichen²⁹. Eines der sicherlich diffizilsten Ziele der Sepsistherapie stellt in diesem Zusammenhang die angemessene antibiotische Erstversorgung innerhalb einer Stunde nach Diagnose dar. Hier wird eine individualisierte Risikostratifizierung notwendig, die die persönlichen Lebensumstände des Patienten und begleitende Erkrankungen einerseits, die vermutete oder nachgewiesene kausale Infektion mit dem erwarteten Erregerspektrum andererseits berücksichtigt. Hinzu kommen lokale Resistenzdaten und pharmakologische Informationen zu Antibiotika. Nur aus der Zusammenschau aller Befunde resultieren bestmögliche antiinfektive Therapien, die für

den Intensivpatienten zu fordern sind⁹. So zeigte Kumar et al. eine Steigerung der Mortalität von 7,6% bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock, wenn sich die suffiziente, initiale Antibiotikatherapie um eine Stunde verzögerte³⁰. Hieraus wird deutlich, dass die Auswahl eines geeigneten Therapieregimes als dringende und zugleich komplexe Aufgabe zu verstehen ist.

2.4 Computerassistierte Therapieentscheidung

Im Entscheidungsprozess ist ein rascher Zugriff auf unterschiedlichste Informationen notwendig³¹. Ein Ansatz besteht in der Anwendung der Informationstechnologie, die als Schnittstelle zwischen Mensch und Daten fungieren und entscheidungsrelevante Informationen bündeln kann^{32,33}. Computerisierte Entscheidungsunterstützung (computerised decision support systems, CDSS) ist als solches Werkzeug bereits mehrfach vorgestellt worden. Auf praktischer Ebene wurden standardisierte Verfahrensanweisungen (SOP) aufbereitet und in verschiedene Computer- Modelle umgesetzt³⁴. In einer Übersichtsarbeit zeigt Garg et al. eine Erfolgsquote von 64% in einhundert Studien mit solchem Ansatz³⁵. Samore et al. beschreibt eine signifikant reduzierte Quote nicht indizierter Antibiotikatherapien im ambulanten Bereich³⁶. Und Evans et al. konnten eine Verbesserung der Versorgungsqualität und gleichzeitig eine signifikante Verringerung der Behandlungskosten im Intensivbereich nachweisen³⁷.

2.5 Ziele dieser Studie

Für die Anwendung von computerisierten SOP und die Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse im intensivmedizinischen Umfeld besteht ein dringender Forschungsbedarf. Bisher ist der Einfluss von CDSS für Patienten mit Sepsis und septischen Komplikationen nur wenig untersucht. Diese Studie soll den Einfluss von CDSS auf Behandlung und Versorgungsqualität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersuchen und legt ihren Schwerpunkt auf evidenzbasierte, antibiotische Therapie. Primäres Studienziel ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung der Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie. Darüber hinaus sollen im Sinne einer umfassenden Darstellung weitere diagnostische und therapeutische Parameter sowie der weitere Erkrankungsverlauf dargestellt werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum

Die vorliegende Arbeit lässt sich als prospektive Prä – Postinterventionsstudie mit experimentellem Charakter und retrospektivem Expertenaudit beschreiben. Die Datenerhebung begleitend zum intensivstationären Verlauf jedes konsekutiv aufgenommenen Patienten fand in zwei Serien über eine Beobachtungszeit von je 90 Tagen von Januar bis April 2006 im Kontrollzeitraum [PRE] und von Februar bis Mai 2007 im Interventionszeitraum [POST] statt.

3.2 Ethikvotum und Datenschutzvotum

Die Ethikkommission der Charité genehmigte die vorliegende Studie. Aufnahme und Speicherung der Daten im Rahmen der vorgelegten Studie sind durch den Datenschutzbeauftragten der Charité autorisiert worden.

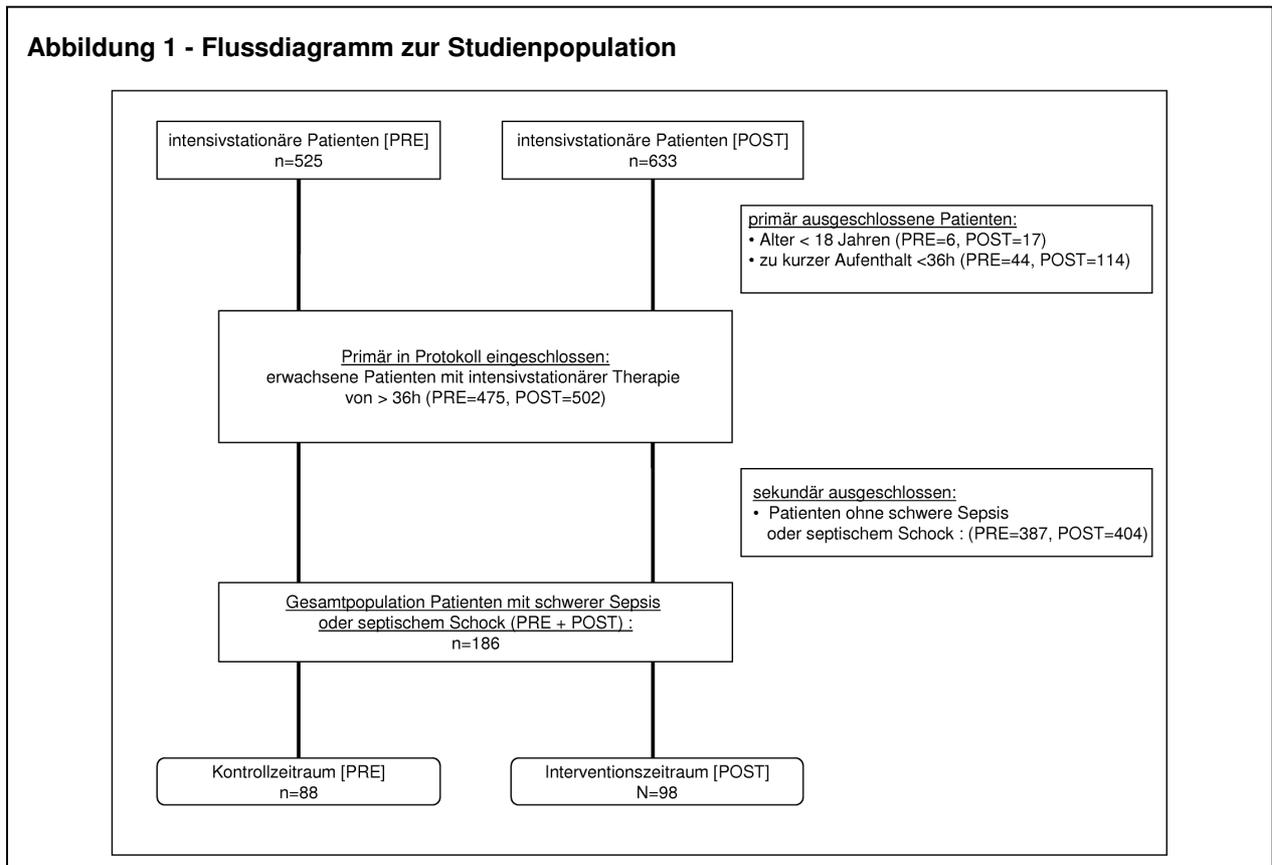
3.3 Studienlokalisierung

Die Erhebung fand auf drei anästhesiologisch geführten Intensivstationen des Universitätsklinikums Charité Campus Charité Mitte und Campus Virchow - Klinikum statt. Die Stationen 101i und 103i auf dem Campus Charité Mitte mit 22 Intensivbetten behandeln Patienten mit kardiochirurgischem und allgemein postoperativem Schwerpunkt. Im Campus Virchow-Klinikum werden auf der Station K1 mit 15 Bettplätzen Patienten mit neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen versorgt. Die Stationen 8i und 14i bieten 24 Intensivplätze für allgemein- und unfallchirurgische Patienten inklusive Polytraumaversorgung sowie Hals-Nasen-Ohren-ärztlich versorgte Patienten und ist zudem überregionales Zentrum für Patienten mit adultem Atemnotsyndrom (ARDS). Insgesamt wurden Patienten aus 61 intensivmedizinischen Versorgungsplätzen in diese Studie eingeschlossen wurden.

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Primär in die Datenerhebung eingeschlossen waren alle konsekutiv auf eine der Intensivstationen aufgenommenen Patienten mit einer Verweildauer von wenigstens

Abbildung 1 - Flussdiagramm zur Studienpopulation



36 Stunden. Für diese primär untersuchten Patienten wurde das Auftreten von Infektionen, Sepsis und septischen Komplikationen evaluiert. In die vorliegende Studie eingeschlossen wurden die Patienten, die in ihrem intensivstationären Verlauf eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock entwickelten. Ausgeschlossen waren Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt das 18. Lebensjahr nicht vollendet hatten. Das Flussdiagramm für die Population des Studienprotokolls ist in Abbildung 1 angegeben.

3.5 Datenerfassung

Die primären Patientendaten wurden auf Basis der elektronischen Patientendokumentation auf den Intensivstationen sowie mittels schriftlichen Befunden aus Voraufenthalten sowohl in der Charité, als auch in anderen Krankenhäusern erhoben. Alle Patienten wurden täglich für die vergangenen 24 Stunden evaluiert und infektiologische sowie intensivmedizinisch relevante Parameter aufgenommen.

Die elektronische Patientendokumentation mit den Systemen Copra Version 6-10 (Computer Organized Patient Report Assistant) und Medvision Version 3.38 beinhaltet den

vollständigen medizinischen Verlauf der Patienten auf den Intensivstationen. Im gesamten Studienzeitraum waren keine Systemausfälle zu verzeichnen. An der Datenerfassung in die Studiendatenbank war ein Team aus mehreren Doktoranden beteiligt. Die tägliche Erhebung der Patientenparameter nahm stets mindestens zwei Personen je Campus vor und folgte einem Rotationssystem über die verschiedenen Stationen. Gleichzeitig wurden Definitionen zur Dateninterpretation der Erhebung während des Studienzeitraumes festgelegt.

Diese Maßnahmen hatten zum Ziel, die mögliche Variabilität der Interpretation der Primärdaten zu reduzieren.

3.6 Stand und Entwicklung von standardisierten Verfahrensanweisungen

Die Erstellung standardisierter Verfahrensanweisungen (SOP) erfolgte über einen Zeitraum von mehreren Monaten bereits im Vorfeld der Studie. Grundlage hierfür waren zum einen bereits implementierte Leitlinien in Buchform, die unter dem Titel „Check-up Anästhesiologie“ veröffentlicht und auf allen intensivmedizinischen Stationen zugänglich waren³⁸. Zusätzlich stand jedem Mitglied des intensivmedizinischen Ärzteteams ein Exemplar zur Verfügung. Diese papierbasierten SOP stellten die Grundlage für die Bewertung der therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen des Kontrollzeitraumes dar.

Begleitend zur Datenaufnahme im präinterventionellen Kontrollzeitraum wurden durch intensive Literaturrecherche relevante Publikationen aus Infektiologie, Mikrobiologie und Intensivmedizin identifiziert und in die Weiterentwicklung der SOP integriert. Die Entwicklung dieser Standards wurde zunächst durch Charité- interne Experten aus Intensivmedizin und Mikrobiologie vorgenommen.

In einem zweiten Schritt erfolgte ein campusübergreifendes Konsensusverfahren mit den leitenden Oberärzten der fünf Intensivstationen. Hierbei fand eine nochmalige Prüfung und Adaptation der Standards an die lokale klinische Situation statt. Dieser kontinuierliche Prozess begleitete die Umsetzung in ein computerbasiertes SOP – System, so dass im Computerprogramm der Stand evidenzbasierter Intensivmedizin zum Juli 2006 abgebildet war.

3.7 Erstellung einer Softwarelösung für die SOP

Parallel zur Datenerhebung im Kontrollzeitraum wurden für die Präsentationsform des computerbasierten Programms Ziele formulieren, die bei der Erstellung eines CDSS zu berücksichtigen waren. Diese Anforderungen konzentrierten sich einerseits auf Praktikabilität und Benutzerfreundlichkeit für die klinische Arbeit, andererseits waren Programmsicherheit und Zugriffsmöglichkeiten mit abzustimmen. Eine Übersicht über die formulierten Ziele sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 – Ziele für die Erstellung computerbasierter SOP

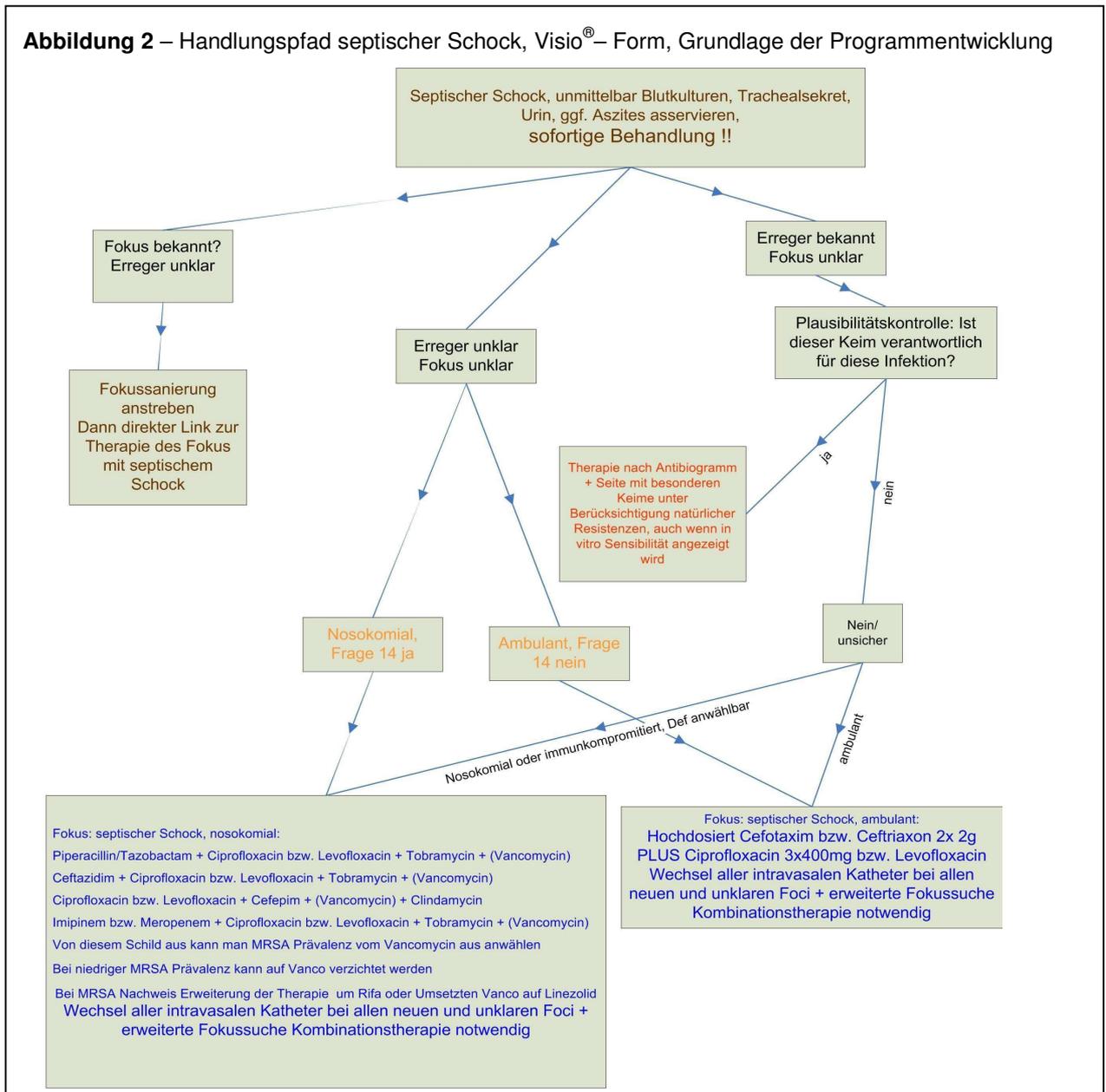
- rasche Führung zur Lösung infektiologischer Fragestellungen
- schnelle Identifikation von Patienten mit schwerer Infektion und hohem Risiko
- Forderung von adaptierter mikrobiologischer und radiologischer Diagnostik
- bedienfreundliche Benutzeroberfläche
- verständliche, selbsterklärende Programmführung
- schneller Zugriff am patientennahen Arbeitsplatz, „bedside“ SOP
- einfache Aktualisierbarkeit
- komfortable Kontaktmöglichkeit bei Nachfragen
- Programmsicherung vor unbefugten Zugriffen

Das Programm wurde mit der Programmiersprache HTML (englisch für hypertext markup language) erstellt, die mit gängiger Browsersoftware darstellbar ist und in ihrer Präsentation die Anwender an die Bedienung von Internet – Seiten erinnern. Dieses Format vereint sowohl Anforderungen an Benutzerfreundlichkeit und Bedienkomfort als auch an die Programmsicherheit. Dazu wurde das erstellte Programm im Intranet der Charité durch PHP- basierte Sicherheitsabfragen (englisch für Hypertext Preprocessor Programmiersprache für die Erstellung von Internetseiten auf Netzwerkservern) dem autorisierten Zugriff freigegeben.

Grundlage der Programmentwicklung waren die erarbeiteten SOP, die in Form von Flussdiagrammen durch die verschiedenen infektiologischen Pfade mit Diagnostik, Differentialdiagnose und Therapieoptionen führten. Ein Beispiel für ein solches

Patienten und Methoden

Abbildung 2 – Handlungspfad septischer Schock, Visio® – Form, Grundlage der Programmentwicklung

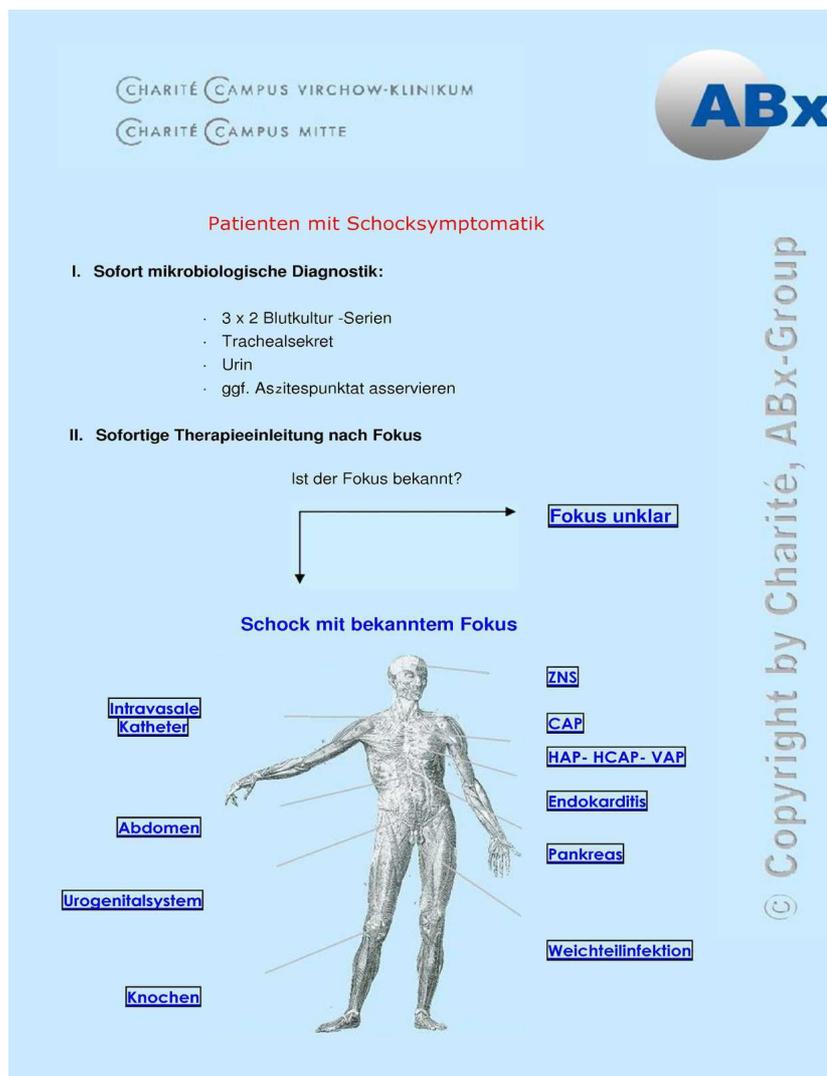


Flussdiagramm findet sich in Abbildung 2. Für die Umsetzung in das Computerformat fand zunächst die Umwandlung dieser Handlungsanweisungen in einen strukturierten, zumeist binären Dialog statt. Das Programm führt zunächst durch die grundlegende Evaluation des Patienten und unterscheidet dabei zwischen einem systemischen Inflammationssyndrom (SIRS), Sepsis oder fehlender systemischer Inflammation. Patienten mit schweren Infektionen und zirkulatorischer Dysfunktion im Sinne eines Schocks werden hier frühzeitig identifiziert und eigenen Pfaden je nach kausalem Fokus zugeführt, um eine unverzügliche

antibiotische Therapie zu sichern. Die verschiedenen Infektionen sind nach Einschätzung der klinischen Situation des Patienten separat anwählbar und der Anwender wird in einem strukturierten Fragenkatalog durch den jeweiligen infektiologischen Pfad geleitet. Gleichzeitig werden Hinweise zu notwendigen spezifischen Untersuchungen gegeben und die Durchführung bestimmter Diagnostik gefordert. Der Pfad führt in maximal fünf Dialogen zu empirischen antibiotischen Therapieoptionen für den spezifischen Fokus.

Das Programm bietet stets mehrere Antibiotikaregime, die dem individuellen Patienten und entsprechend der lokalen Resistenzsituation auf den verschiedenen Intensivstationen anzupassen sind.

Abbildung 3 – Beispiel Handlungspfad septischer Schock, Browseransicht im HTML-Format, Schritt 2 Diagnostik und Differenzierung nach vermutetem Fokus



Verschiedenen Rückfragen innerhalb des Programms sollen eine Reevaluation des Fokus anregen und den ungerechtfertigten Gebrauch von Antibiotika vermeiden helfen. So entstand eine vernetzte Struktur von Entscheidungspfaden, die sich dem Anwender in vertrauter Oberfläche präsentierte (Abbildungen 3, 4). Das Programm unter dem Titel ABx 1.0 befindet sich ABx 1.0 auf dem Datenträger, der in dieser Promotionsschrift beigelegt ist. Unter der Internetadresse www.dgai-abx.de sind zudem Informationen zum Nachfolgeprogramm hinterlegt.

Abbildung 4 – Beispiel Handlungspfad septischer Schock Browseransicht im HTML- Format, Schritt 3 Therapieempfehlung für den gewählten Fokus und verlinktes Erregerspektrum

CHARITÉ CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM
CHARITÉ CAMPUS MITTE

ABx

Therapie des Septischen Schocks mit Fokus Pulmo^[1] -
Health care associated pneumonia, Hospital acquired pneumonia, Ventilator
acquired pneumonia-

- **Antibiotikaanamnese erheben!**
Bei Vorbehandlung mit Antibiotika in der Anamnese sollte immer eine andere Klasse zur Initialtherapie gewählt werden!
Bei Vorbehandlung mit Cephalosporinen ist eine Kombination mit Imipenem/Meropenem und Fluorchinolon ohne Cephalosporine indiziert.
- **Lokale Resistenzlage beachten!**
Die stationsspezifische und lokale Resistenzsituation muss berücksichtigt werden. Hierfür ggf. Rücksprache mit dem leitenden Oberarzt!
- **MRSA - Wahrscheinlichkeit**
Bei niedriger MRSA - Wahrscheinlichkeit kann auf eine Therapieerweiterung verzichtet werden! Aktuelle MRSA Prävalenz beachten!
- **Könnte es sich auch um eine Pilzinfektion handeln?**

Kombinationstherapie
Cefepim bzw Cef tazidim + Ciprofloxacin bzw Levofloxacin + Clindamycin <i>oder</i>
Cefepim bzw Cef tazidim + Aminoglycosid + Clindamycin <i>oder</i>
Imipenem bzw Meropenem + Ciprofloxacin bzw Levofloxacin <i>oder</i>
Imipenem bzw Meropenem + Aminoglycosid <i>oder</i>
Piperazillin/Tazobactam + Ciprofloxacin bzw Levofloxacin <i>oder</i>
Piperazillin/Tazobactam + Aminoglycosid

**Reevaluation nach 48-72 Stunden wenn Erreger ermittelt:
Therapie gezielt fortsetzen!**

[Keimspektrum](#)

© Copyright by Charité, ABx-Group

3.8 Implementierung computerbasierter SOP in die Patientenversorgung

Die Installation des ABx – Programms und die Freisaltung von patientennahen PC - Arbeitsplätzen wurde in Absprache mit den Mitgliedern des intensivmedizinischen Teams vorgenommen. Gleichzeitig informierten entsprechende Aushänge über den Programmstart, die an den Arbeitsplätzen an die Aktivierung des SOP – Programms erinnerten. Kontaktmöglichkeiten für die Klärung von Fragen und Problemen bestanden in einer eigens eingerichteten E-Mail – Adresse und per Telefon.

Ein weiterer Schwerpunkt der Einführung war die Schulung von Mitarbeitern, die mehrfach durch das Team unter oberärztlicher Leitung auf den Stationen angeboten und durchgeführt wurde. Hierbei standen die Vorstellung der Bedienung des Systems und die Möglichkeiten der Einbindung in die klinische Versorgung im Vordergrund. Der Implementierungsprozess war auf allen untersuchten Stationen bis zum September 2006 abgeschlossen. Damit konnte die Einführung in die klinische Versorgung und eine regelmäßigen Nutzung des Programms vor Beginn der Datenerhebung des Interventionszeitraumes sichergestellt werden.

3.9 Studiendatenbank, infektiologische Bewertung und Zielgrößen

Die Studiendatenbank wurde eigens für die Aufnahme von infektiologisch relevanten Parametern bei intensivmedizinisch betreuten Patienten erstellt. Neben den der Verlaufsdokumentation der Patienten entnommenen Primärdaten finden sich abgeleitete Größen, die im Rahmen eines Evaluationsverfahrens ermittelt wurden. Dieser Prozess fand im Anschluss an die jeweiligen Studienzeiträume für die gesamte primär eingeschlossene Studienpopulation und für jeden einzelnen Therapietag statt. Die Therapieanalyse nahm ein infektiologisch erfahrenes, intensivmedizinisches Expertenteam vor. Dabei standen in beiden Zeiträumen die gleiche Datengrundlage und identische Auswertungskriterien zur Verfügung (Tabelle 2). Es wurden sowohl zugrunde liegende Infektionen klassifiziert als auch diagnostische Maßnahmen und antiinfektive Therapien hinsichtlich ihrer Konformität mit den im jeweiligen Zeitraum gültigen SOP eingeschätzt. Für die Klassifikation und Definition von Infektionen dienten dabei adaptierte Kriterien der amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention von 1988³⁹. Im Anschluss an die Bewertung fand ein unabhängiges, externes Datenaudit statt. Das Expertenkomitee,

Tabelle 2 – Auswertungskriterien für die Diagnostik und Therapie von Infektionen bei der Evaluation von Antibiotikatherapien für jeden Patiententag^{39, 40}

1. Art der Therapie (empirische oder gezielte Antibiotikatherapie, perioperative Prophylaxe)
2. Vorliegen einer Infektion, Fokusbestimmung
3. Ausführung von infektiologischer Diagnostik zur Fokussicherung und Erregerisolation
4. Auswahl der Antibiotikatherapie (SOP konformes Antibiotikaregime für den jeweiligen Fokus, Beachtung von Vortherapien, angepasste Therapie nach Erregerisolation)
5. SOP- Konformität in Bezug auf Diagnostik und Therapieregime für den jeweiligen Tag

bestehend aus PD Dr. med. Elke Halle (Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Charité), Prof. Dr. med. Petra Gastmeier (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene Medizinische Hochschule Hannover) sowie Prof. Dr. med. Torsten Bauer (Klinik für Pneumologie, Klinikum Emil von Behring Berlin), hatte dabei freien Zugriff auf die gesamten Originaldaten.

Die resultierenden Bewertungen der Standardkonformität als Ergebnis dieses Validierungsprozesses fanden Eingang in die weitere statistische Auswertung. Die Variable lässt sich vor diesem Hintergrund als Konformität der Antibiotikatherapie mit definierten komplexen Handlungspfaden charakterisieren. Eine detaillierte Übersicht über diese verwendeten Kriterien und Pfade ist unter Nachtigall et al. 2008 veröffentlicht⁴⁰. Die Entitäten Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock waren definiert in Anlehnung an die Leitlinie der deutschen Sepsis Gesellschaft von 2006 und sind in Tabelle 3 wiedergegeben⁴¹. Die genannten Definitionen waren in beiden Zeiträumen gleichermaßen gültig und auf den beobachteten Intensivstationen etabliert.

Unabhängig von diesen Evaluationsprozessen fand die Auswertung hinsichtlich des Krankheitsverlaufes für die sekundär eingeschlossene Population statt. Der Zeitpunkt, an dem die Kriterien für eine schwere Sepsis oder für einen septischen Schock erfüllt waren, definierte den Erkrankungsbeginn. Für den Tag des Erkrankungsbeginns wurde die Einhaltung der von der „Surviving Sepsis Campaign“ publizierten Sepsisbundles eingeschätzt und die Zeitspanne bis zur Applikation einer Antibiotikatherapie bestimmt (Tabelle 4).

Tabelle 3 – Kriterien für schwere Sepsis und septischen Schock adaptiert nach ⁴¹

I: Sepsis: Vermutete oder gesicherte Infektion plus mindestens 2 der folgenden Zeichen für ein systemisches inflammatorisches Response – Syndrom (SIRS):

- Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$)
- Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min
- Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) oder Hyperventilation ($P_a\text{CO}_2 \leq 33\text{mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$)

II. Schwere Sepsis: Sepsis plus eines der folgenden Zeichen für Organdysfunktion

- absolute Thrombozytopenie von $< 100/\text{nl}$
- arterielle Hypoxämie: $P_a\text{O}_2 \leq 75\text{mmHg}$ unter Raumluft oder ein $P_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis von ≤ 250 mmHg unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- renale Dysfunktion: Diurese von ≤ 840 ml / 24h oder Anstieg des Serumkreatinins $\geq 2,4$ mg/dl (Männer) bzw. $\geq 2,0$ mg/dl (Frauen).
- metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration ≥ 27 mg/dl .
- akute Enzephalopathie mit einem GCS < 10

III. Septischer Schock: Sepsis plus eines der folgenden Zeichen für eine Hypotension, ohne das gleichzeitig eine Hypovolämie vorlag

- systolischer arterieller Blutdruck von $\leq 90\text{mmHg}$ oder mittlerer arterieller Druck von $\leq 65\text{mmHg}$
- notwendiger Einsatz eines Katecholamins bzw. Vasopressin, um einen mittleren arteriellen Druck von 65mmHg aufrecht zu erhalten

Als primäre Zielgrößen stand die Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie im Mittelpunkt dieser Untersuchung. Diese Variable wurde als Einhaltung von komplexen Therapieempfehlungen bei der Antibiotikatherapie auf Grundlage der implementierten standardisierten Verfahrensanweisungen definiert und in Relation zu den beobachteten Patiententagen dargestellt. Als ein Qualitätssicherungsziel für die Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie kann eine Quote von wenigstens 70% bezogen auf die Verweildauer der Patienten in Tagen gelten⁴².

Weitere Zielgrößen für diese Arbeit waren intensivstationäre Sterblichkeit und Verweildauer sowie Beatmungsdauer. Als invasive Beatmung wurden Verfahren der assistierten oder kontrollierten Ventilation mittels Intubation oder Tracheotomie gewertet. Weiterhin wurden validierte Punktsommensysteme für die Krankheitsschwere wie SOFA („Sequential Organ Failure Assessment), SAPS (Simplified Acute Physiology Score) und TISS (Therapeutic Intervention Scoring System-28) verglichen^{43,44,45,46}.

Tabelle 4 – Sepsisbundles der Surviving Sepsis Campaign ^{nach 9,21}

I. „Sepsis Resuscitation Bundle“ innerhalb von 6 Stunden ab Erkrankungsbeginn:

- Bestimmung des Blut- Laktats (>4 mmol/l bzw. 36 mg/dl) als Hinweis auf reduzierte Gewebepfusion und als prognostischer Marker
- Blutkulturentnahme vor Beginn der Antibiotika- Therapie
- Behandlung von Hypotonie oder Laktatanstieg mit ausreichender Volumensubstitution bis zum Erreichen eines mittleren arteriellen Drucks von ≥ 65 mmHg
- Etablierung eines hämodynamischen Monitorings des zentralvenösen Drucks (ZVD)
- bei volumenrefraktärer Hypotonie Einsatz eines Vasopressors bis zum Erreichen eines mittleren arteriellen Drucks von ≥ 65 mmHg
- Bestimmung der zentralvenösen Sättigung (SvO₂) zur Steuerung des Therapieziels, eine SvO₂ von mindestens 70% zu erreichen
- suffiziente initiale Antibiotikatherapie

II. „Sepsis- Management Bundle“ innerhalb von 24 Stunden nach Erkrankungsbeginn:

- Substitution von niedrig dosiertem Hydrocortison bei katecholaminrefraktärem septischen Schock
- Substitution von aktiviertem Protein C bei Organversagen ohne Kontraindikation (akute Blutung jeder Genese; schweres Schädelhirntrauma, intrakranieller oder intraspinaler Eingriff, hämorrhagischer Schlaganfall in den letzten 3 Monaten, intrakranielles Neoplasma, liegender Periduralkatheter)
- strenge Blutzuckereinstellung mit Blutglucosekonzentrationen zwischen 80 und 150 mg/dl
- Lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (4 - 6 ml/kg Körpergewicht) und einem inspiratorischen Spitzendruck von maximal 30 mmHg

Als sekundäre Zielgrößen wurden die Dauer von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock sowie die durchgeführte radiologische und mikrobiologische Diagnostik und der Anteil erfolgreicher Erregerisolationen untersucht.

Die antiinfektive Therapie wurde hinsichtlich der täglichen Antibiotikaapplikationen ausgewertet und in applizierten Agenzien pro Tag verglichen (DAU).

Außerdem standen mit der Untersuchung der Einhaltung der Sepsisbundles zu Erkrankungsbeginn zusätzliche Parameter der Versorgungsqualität im Mittelpunkt ^{9, 21}. Die Prüfung möglicher Störgrößen umfasste deskriptive Größen wie Operationsstatus, Alter und Geschlecht sowie Lebensstilfaktoren wie Nikotin-, Drogen- und Alkoholabusus, Immunsuppression und Vorerkrankungen der Patienten sowie die Infektionsverteilung innerhalb der Studienpopulationen (Kriterien vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5 – Kriterien für Kofaktoren und Vorerkrankungen

Operationsstatus	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit postoperativer Intensivüberwachung sowie Operationen im Zusammenhang mit der intensivstationären Behandlung
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensalter zum Zeitpunkt der intensivstationären Aufnahme
Abusus (Nikotin, Drogen, Alkohol)	<ul style="list-style-type: none"> • anamnestisch bekannter Abusus oder dokumentierter Entzug während des ITS- Aufenthaltes
Immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • Applikation von Immunsuppressiva in der Medikation (z.B. Steroide, Immunmodulatoren, TNF-α – Inhibitoren etc.) • anamnestisch Chemotherapie innerhalb von 30 Tagen • bekannte HIV – Infektion • Patienten mit hämatologischer Grunderkrankungen
Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • anamnestisch vorbestehende Gefäßerkrankung (z.B. arterielle Bypässe, periphere arterielle Verschlusskrankheit); arterieller Hypertonus; Lebererkrankung (z.B. Steatosis, Zirrhose, Lebertransplantation, Hepatitis); Nierenerkrankung (z.B. Niereninsuffizienz); Diabetes mellitus; Lungenerkrankung (z.B. Lungenfibrose, pulmonalarterieller Hypertonus); psychiatrische Erkrankung (z.B. Schizophrenie)

3.10 Statistik

Für die statistische Auswertung der Daten diente SPSS® Version 15.0.1 (SPSS Inc. 1998-2006, Chicago, Illinois 60606, USA). Signifikanzprüfungen wurden stets zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha=0,05$ durchgeführt.

Für die univariate Analyse binärer Parameter wurde der χ^2 - Test verwendet. Eine Prüfung auf Normalverteilung für stetige Daten erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov- Test sowie durch graphische Datenanalyse (Q-Q-Plots). Sofern nicht anders angegeben, konnte bei stetigen Größen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Der univariaten Auswertung über nicht normalverteilte metrische oder ordinale Größen diente der Mann-Whitney – Test. Zur Ermittlung des Signifikanzniveaus von normalverteilten metrischen Parametern fand der t- Test Anwendung. Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und für unterschiedliche Einflussgrößen mit Hilfe des Log-Rang-Tests (späte Unterschiede) oder Breslow-Tests (frühe Unterschiede) auf Signifikanz geprüft. Die Prüfung des Signifikanzniveaus von unterschiedlichen Verlaufsdarstellungen in Analysen mit longitudinalen Daten in faktoriellen Designs erfolgte mit dem System SAS® (Version 9.1, SAS Institute Inc. 2003, Cary, USA).

Um Störgrößen und die Beeinflussung einzelner Parameter von anderen Größen aufzuzeigen, wurden zusätzlich multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Binäre Zielgrößen wurden dabei in einem logistischen Regressionsmodell, stetige dagegen mittels linearer Regressionsanalyse unter SPSS® 16.0.1 (SPSS Inc. 1998-2009, Chicago, Illinois 60606, USA) getestet.

Die Fallzahl der vorliegenden Studie wurde bei einer angenommenen Erhöhung der Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie um 10% (STD $\pm 15\%$) bei einem Fehler 1. Art $\alpha=0,05$ (zweiseitig) und einer Power $1 - \beta = 0,80$ zu 40 Patienten je Gruppe ermittelt. Zur Bestimmung der statistischen Power weiterer klinischer Parameter wurde zudem jeweils eine post-hoc Power-Analyse durchgeführt. Diesen Analysen diente das Programm nQuery Advisor 7.0 (Stat. Solutions Ltd. & South Bank, Crosse's Green, Cork, Ireland). Die dargestellten statistischen Prüfungen dienten der explorativen Datenanalyse, wobei eine p-Wert Adaptation bei multiplem Testen nicht durchgeführt wurde. Werte sind angegeben als Prozent [%] der jeweiligen Patientenpopulation, Median [median] beziehungsweise Quartilen [25|50|75] oder Mittelwert [MW] und Standardabweichung (\pm STD) über die Studienpopulationen.

3.11 Beitrag innerhalb der Arbeitsgruppe ABx

Bestandteil der Erstellung dieser Dissertationsarbeit waren neben der dargestellten Datenerhebung und -auswertung ausgehend von den konzeptionellen Vorarbeiten zu den publizierten Algorithmen des ABx Programms Entwurf, Transfer und Programmierung der hier fokussierten Intervention³². Weiterhin wurde die technische und organisatorische Implementierung in die klinische Anwendung aktiv begleitet und die Weiterentwicklung des ABx Programms betrieben (www.dgai-abx.de).

4. Ergebnisse

4.1 Eingeschlossene Patienten und Basischarakteristika

Über beide Studienzeiträume mit primär insgesamt 1158 auf die Intensivstationen eingeschlossenen Patienten wurden 186 Fälle von schwerer Sepsis oder septischem Schock identifiziert und analysiert. Im Kontrollzeitraum waren dies 88, im Interventionszeitraum 98 Patienten. Die Basischarakteristika der Populationen zeigt Tabelle 6. Der Anteil von Männern lag bei 59,1% und das mediane Alter bei 68 Jahren im Kontrollzeitraum. Demgegenüber waren 65,3% der Patienten im Interventionszeitraum

Tabelle 6 – Basischarakteristika in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST], Angaben absolut und in Prozent [%], Mittelwert [MW], Standardabweichungen [\pm STD] sowie 25%, Median und 75% Quartilen [25|Median|75].

	PRE n= 88	POST n=98	p- Wert
männliches Geschlecht n [%]	52 (59%)	64 (65%)	0,449
Alter in Jahren [MW \pm SD] [25% Median 75% Quartilen]	62,9 \pm 16,8 51 68 76	64,9 \pm 15 59 69 74	0,570
Anteil operative Patienten n [%]	67 (76%)	78 (79,6%)	0,599
Drogenabusus n [%]	3 (3,4%)	4 (4,1%)	0,810
Alkoholabusus n [%]	8 (9,1%)	14 (14,3%)	0,364
Nikotinabusus n [%]	10 (11,4%)	11 (11,2%)	0,976
Immunsuppression [%]	10 (11,4%)	4 (4,1%)	0,093
vorbestehende Gefäßerkrankung n [%]	49 (55,7%)	54 (55,1%)	0,937
vorbestehender Hypertonus n [%]	47 (53,4%)	55 (43,9%)	0,240
vorbestehende Lebererkrankung n [%]	6 (6,8%)	6 (6,1%)	0,846
vorbestehende Nierenerkrankung n [%]	16 (18,2%)	16 (16,3%)	0,738
vorbestehender Diabetes mellitus n [%]	55 (62,5%)	41 (41,8%)	0,005
vorbestehende Lungenerkrankung n [%]	20 (22,7%)	19 (19,4%)	0,593
vorbestehende psychiatrische Erkrankung n [%]	24 (27,3%)	17 (17,3%)	0,114
SOFA zum Aufnahmezeitpunkt [MW \pm STD] [25% Median 75% Quartilen]	7,0 \pm 3,8 4 7 9	7,4 \pm 3,6 5 7 10	0,410
SAPS zum Aufnahmezeitpunkt [MW \pm STD] [25% Median 75% Quartilen]	44,3 \pm 15,7 33 43,5 52	46,0 \pm 15,4 33,8 46 56	0,319
TISS zum Aufnahmezeitpunkt [MW \pm STD] [25% Median 75% Quartilen]	39,7 \pm 9,9 33 40 47	40,8 \pm 11,8 32 40 48	0,668

Ergebnisse

männlich und das mediane Lebensalter war mit 68,5 Jahren identisch zum Kontrollzeitraum. Der Anteil von Patienten mit dokumentiertem Missbrauch von Drogen, Alkohol oder Nikotin war in beiden Zeiträumen statistisch nicht unterschiedlich.

Dies gilt ebenso für die Verteilung von Vorerkrankungen wie Hypertonus, Gefäß-, Leber- und psychiatrischen Erkrankungen. Demgegenüber war ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus im Kontrollzeitraum von 62,5% [PRE] versus 41,8% im Interventionszeitraum zu verzeichnen ($p=0,005$). Als Surrogatmarker für die Krankheitsschwere zu Beginn der intensivstationären Behandlung zeigten sich die initialen Werte der Punktsystems TISS, SAPS und SOFA als statistisch nicht unterschiedlich in den beiden Zeiträumen.

4.2 Verteilung von Infektionen

Bei der Analyse der zugrunde liegenden Infektionen konnte die in Tabelle 7 dargestellte Verteilung als kausale Ursache für die schwere Sepsis oder den septischen Schock identifiziert werden. In beiden Studienpopulationen waren Pneumonien am häufigsten. Im Kontrollzeitraum hatten am Tag des Erkrankungsbeginns 55,7% der Patienten eine Pneumonie, dagegen war dies mit 68,4% im Interventionszeitraum ein statistisch nicht signifikant größerer Anteil. Infektionen der Weichgewebe und Wundinfektionen machten

Tabelle 7 – prozentuale Verteilung von Infektionen den Tag des Erkrankungsbeginns (Beginn einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks) in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST] ³⁹: Mehrere Foki können gleichzeitig vorliegen. Angaben absolut und in Prozent [%], Mittelwert [MW], Standardabweichungen [\pm STD] sowie im Median [median].

Fokus am Tag des Erkrankungsbeginns	PRE n= 88	POST n=98	p- Wert
Pneumonien n [%]	49 (55,7%)	67 (68,4%)	0,075
Weichgewebe- und Wundinfektionen n [%]	16 (18,2%)	19 (10,2%)	0,117
Abdominelle Infektionen n [%]	13 (14,8%)	11 (11,2%)	0,471
Infektion der ableitenden Harnwege n [%]	4 (4,5%)	1 (1%)	0,138
Knochen-und Gelenkinfektionen n [%]	4 (4,5%)	2 (2%)	0,334
Endokarditis n [%]	4 (4,5%)	6 (6,1%)	0,634
Meningitis n [%]	4 (4,5%)	1 (1%)	0,138
Bakteriämie n [%]	3 (3,4%)	8 (8,2%)	0,171
Katheterassoziierte Infektionen n [%]	1 (1,1%)	2 (2%)	0,625
Infektion unklarer Genese n [%]	10,2	4,1	0,101
Anzahl von Infektionen [MW \pm STD]	1,2 \pm 0,5	1,1 \pm 0,5	0,246
[median]	1	1	

Ergebnisse

Tabelle 8 – prozentuale Verteilung des Auftretens von Infektionen über den gesamten Intensivaufenthalt in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST] ^{nach 39}. Mehrere Infektionen je Patient sind im Verlauf möglich. Angaben absolut und in Prozent [%], Mittelwert [MW], Standardabweichungen [±STD] sowie im Median [median].

Foki im Verlauf	PRE n= 88	POST n=98	p - Wert
Pneumonien n (%)	64 (72,7%)	75 (76,5%)	0,551
Weichgewebe- und Wundinfektionen n (%)	31 (35,2%)	20 (20,4%)	0,024
Bakteriämie n (%)	22 (25%)	26 (26,5%)	0,812
Abdominelle Infektionen n (%)	17 (19,3%)	16 (16,3%)	0,594
Katheterassoziierte Infektionen n (%)	7 (8%)	12 (12,2%)	0,335
Knochen- und Gelenkinfektionen n (%)	5 (5,7%)	2 (2,0%)	0,193
Meningitis n (%)	5 (5,7%)	1 (1,0%)	0,103
Endokarditis n (%)	4 (4,5%)	6 (6,1%)	0,634
pseudomembranöse Kolitis (Clostridium difficile) n (%)	2 (2,3%)	1 (1,0%)	0,498
Infektion der Nieren n (%)	1 (1,1%)	1 (1,0%)	0,939
Infektion der ableitenden Harnwege n (%)	7 (8%)	9 (9,2%)	0,765
Infektionsepisode unklarer Genese n (%)	12 (13,6%)	14 (14,3%)	0,899
Anzahl von Infektionen während der gesamten Beobachtungszeit jedes Patienten [MW] (±STD) [median]	1,9 (±1,1) 1	1,8 (±1,1) 1	0,150

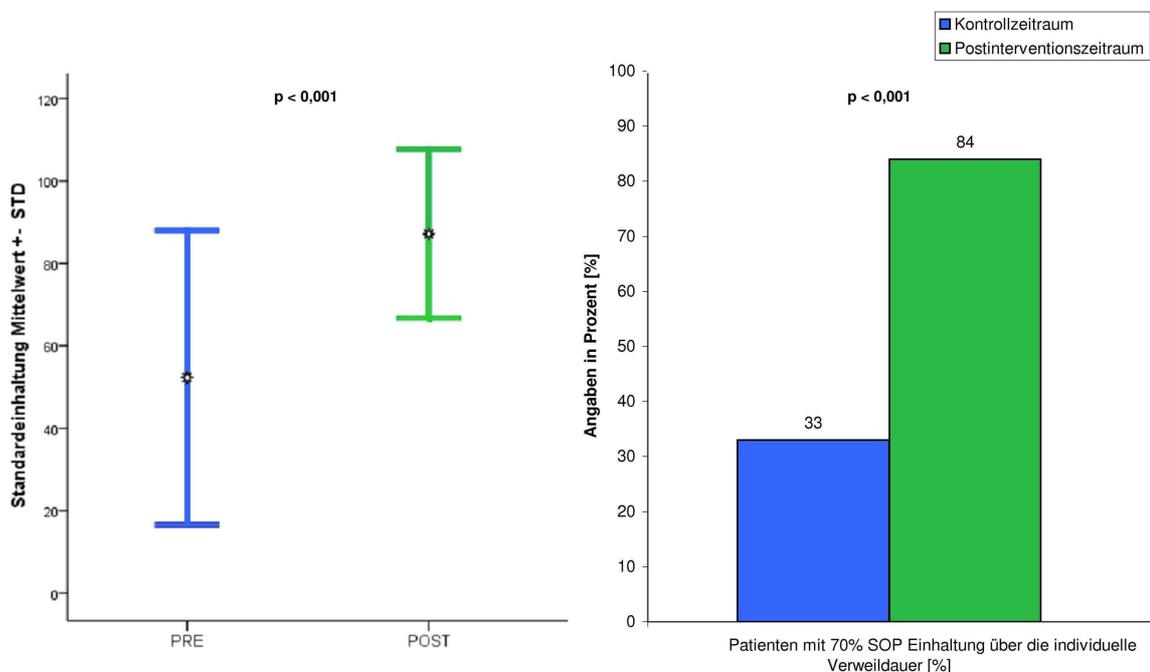
die zweithäufigste Lokalisation von Infektionen aus. Hier bestand mit 18,2% [PRE] und 10,2% [POST] ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Verteilung.

In der Analyse des Tages des Erkrankungsbeginns zeigte sich weiterhin, dass in beiden Populationen eine vergleichbare Anzahl von Infektionen gleichzeitig vorlag. Dies waren im Mittel 1,2 Infektionen im Kontroll- und 1,1 Infektionen im Interventionszeitraum. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,246$). Über die gesamte Verweildauer der Patienten betrachtet ergab sich die in Tabelle 8 angegebene Verteilung aufgetretener Infektionen. Als häufigster Fokus stellten sich in beiden Zeiträumen wiederum die unteren Luftwege dar. In 13,6% der Patienten des Kontrollzeitraumes und bei 14,3% der Patienten im Interventionszeitraum traten fieberhafte Episoden auf, bei denen kein kausaler Fokus nachgewiesen werden konnte ($p=0,899$). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich dagegen bei Weichgewebe- und Wundinfektionen mit 35,2% im Kontrollzeitraum und 20,4% im Interventionszeitraum ($p=0,024$). Über die gesamte Verweildauer betrachtet kam es im Mittel zu 1,9 unterschiedlichen Infektionen im Kontroll- und zu 1,8 verschiedenen Infektionen im Interventionszeitraum ($p=0,150$).

4.3 Primäre Studienparameter der SOP – Konformität

In der Evaluation der klinischen Daten und der Therapien zeigte sich eine signifikant erhöhte und normalverteilte Konformität mit den infektiologischen SOP (Abbildung 5). Während im Kontrollzeitraum die Diagnostik und Therapie über alle Behandlungstage von Infektionen im Mittel zu 52,3% ($\pm 35,7\%$) als konform bewertet werden konnte, ließ sich im Interventionszeitraum eine Konformitätsquote von 87,2% ($\pm 20,5\%$) feststellen ($p < 0,001$). Die Rate von Patienten mit wenigstens 70% Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie während des individuellen intensivstationären Verlaufs war ebenfalls signifikant erhöht. Während es im Kontrollzeitraum noch für 33% der Patienten der Fall war, stieg diese Rate im Interventionszeitraum auf 84% ($p < 0,001$).

Abbildung 5 - Vergleich der Konformität der Antibiotikatherapie mit den jeweiligen standardisierten Verfahrensanweisungen (SOP) in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST]. Darstellung der SOP- Konformität in Relation zur gesamten Verweildauer (Fehlerbalken links) sowie Anteil an Patienten, bei denen wenigstens 70% des intensivstationären Aufenthaltes standardkonform war (Balkendiagramm rechts). Beide Parameter waren im Postinterventionszeitraum signifikant erhöht.



4.4 Behandlungsergebnis und Krankheitsschwerescores

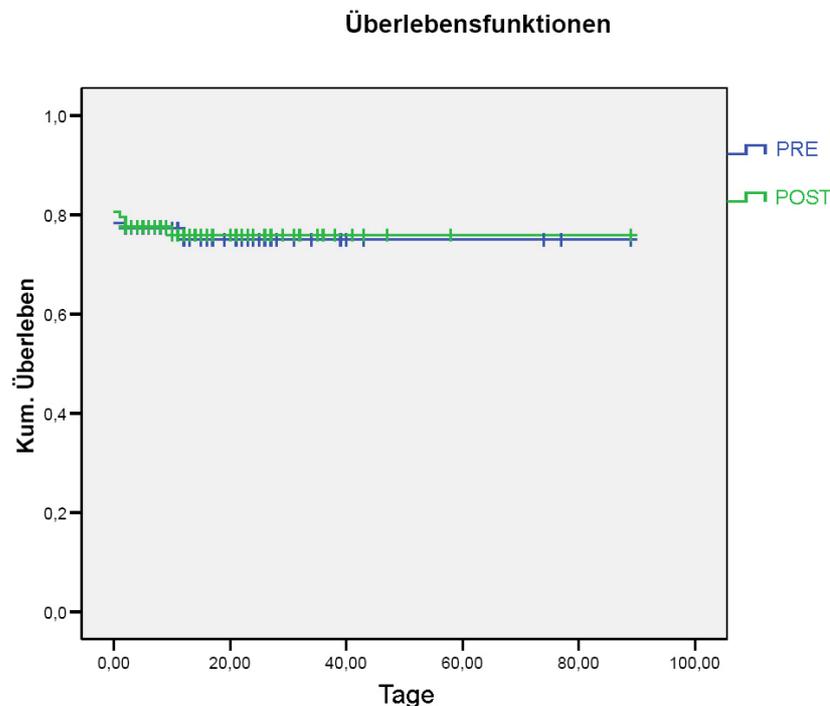
Hinsichtlich des Behandlungsergebnisses zeigten sich insgesamt keine signifikant unterschiedlichen Parameter. Die intensivstationäre Sterblichkeit betrug 23,9% [PRE] und 23,5% [POST] der Patienten. Dabei unterschieden sich die intensivstationäre Verweildauer und Beatmungsdauer ebenfalls nicht signifikant.

Für die Abbildung des zeitlichen Verlaufs der intensivstationären Sterblichkeit und der Punktscores SOFA und TISS als Surrogatmarker für die Krankheitsschwere erfolgten Kaplan- Meier- sowie Brunner- Analysen (Tabelle 9, Abbildungen 6,7,8).

Tabelle 10 – primäre Parameter der Therapie und Krankheitsschwerescores in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST], Angaben in Prozent [%], Mittelwert [MW], Standardabweichungen [\pm STD] sowie 25%, Median und 75% Quartilen [25|Median|75].

	PRE n= 88	POST n=98	p – Wert
intensivstationäre Sterblichkeit n [%]	21 (23,9)	23 (23,5)	0,950
intensivstationäre Verweildauer [Tage \pm STD] [25 Median 75]	18,1 (\pm 14,8) 6,3 13,5 24,8	19,5 (\pm 16,3) 8 15 27,3	0,217
Beatmungsdauer [Stunden \pm STD] [25 Median 75]	305 (\pm 396) 50 158 395	351 (\pm 397) 64 242 530	0,317

Abbildung 7 – Kaplan Meier Überlebensanalyse, zeitlicher Verlauf in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST], [PRE] versus [POST] p= 0,933.



Ergebnisse

Abbildung 8 – Brunner Verlaufsanalyse Krankheitsschwereparameter - mittlere SOFA- Werte (Sequential Organ Failure Assessment) über 10 Verweiltage in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST]. Zwischen beiden Populationen ist die Verlaufsanalyse nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,847$).

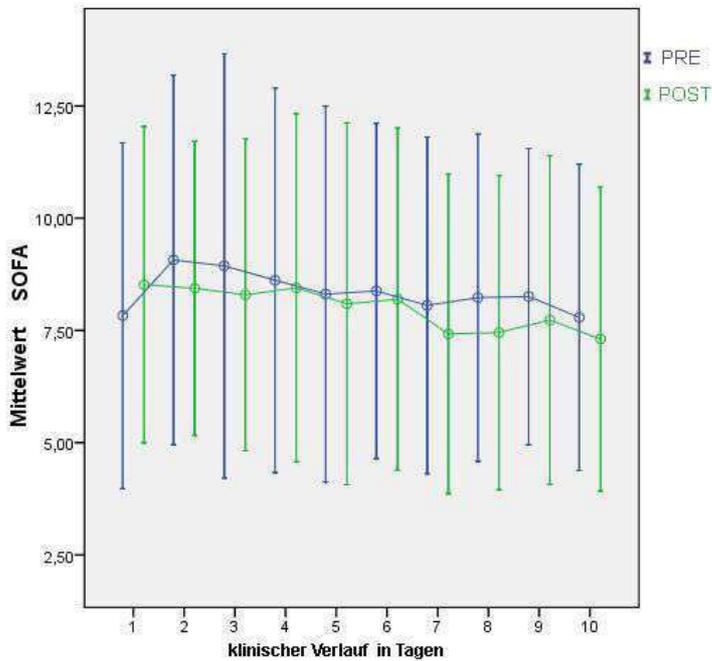
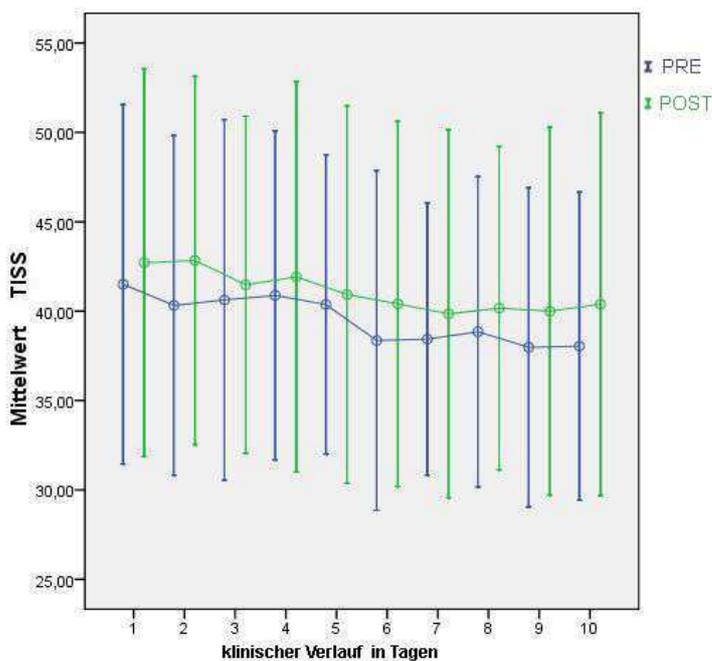


Abbildung 9 – Brunner Verlaufsanalyse Krankheitsschwereparameter TISS (Therapeutic Intervention Scoring System-28) über 10 Verweiltage in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST]. Zwischen beiden Populationen ist die Verlaufsanalyse nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,307$).

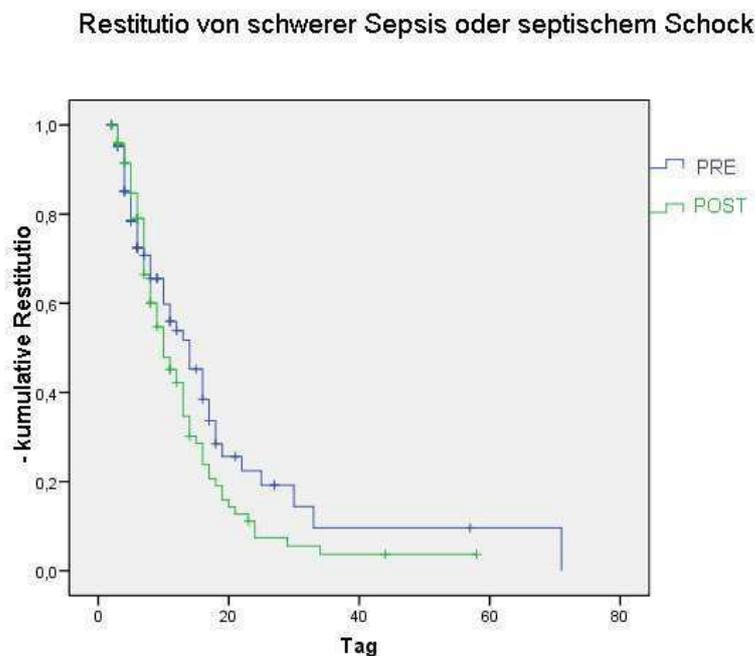


4.5 Sepsisverlauf, Diagnostik und Therapiebeschreibung

In der univariaten Analyse der systemischen Infektionen wurde der Trend zu einem verkürzten zeitlichen Verlauf deutlich. Betrachtet man die Dauer der Sepsis bezogen auf die Gesamtverweildauer der Patienten in den beiden Zeiträumen ergibt sich eine mittlere Reduktion von 68,4% im Kontrollzeitraum auf 62,3% im Interventionszeitraum ($p=0,067$). Die Kaplan- Meier- Analyse des Verlaufes vom Tag des Erkrankungsbeginns bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Kriterien für schwere Sepsis oder septischen Schock nicht mehr vorlagen, ist in Abbildung 9 dargestellt.

Gleichzeitig wurden nach Einführung des CDSS bezogen auf die intensivstationäre Verweildauer an prozentual mehr Tagen eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt. Im Kontrollzeitraum war dies in 32% der Fall, im Interventionszeitraum 36,1% ($p=0,108$). Für

Abbildung 10 – Verlauf vom Tag des Erkrankungsbeginns bis zu dem Verweiltag, an dem die Kriterien für schwere Sepsis oder septischen Schock nicht mehr vorlagen (Restitutio). Im Kontrollzeitraum [PRE] zeigt sich der Trend einer prolongierten Dauer bis zur Restitutio am Kurvenverlauf oberhalb des Interventionszeitraumes [POST], beobachtetes Intervall bis zur Restitutio von 50% der Population beträgt 14 Tage [PRE] (95% Konfidenzintervall 10,3 – 17,7 Tage) versus 10 Tage (95% Konfidenzintervall 7,5 – 12,5 Tage) [POST], $p=0,137$.



Ergebnisse

den ebenfalls normalverteilten Parameter der radiologische Diagnostik war mit 46,9% versus 55% ein gleichermaßen gerichteter und signifikanter Effekt nachzuweisen ($p=0,002$). Die durchgeführte mikrobiologische Diagnostik führte außerdem zu einem erhöhten Anteil von Erregerisolationen. Während bei 44,3% der Patienten im Kontrollzeitraum ein gram-negativer Erreger nachgewiesen werden konnte, war dies bei 61,2% der Patienten im Interventionszeitraum der Fall ($p=0,021$). Bei der Analyse der antibiotischen Therapie zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil von antibiotikafreien Tagen bezogen auf die Gesamtverweildauer (PRE 18,4%, POST 25 %, $p=0,015$) und gleichzeitig eine im Mittel signifikant verringerte Anzahl von Präparaten, die jeden Tag appliziert wurden (PRE 1,5 Präparate/Tag, POST 1,3 Präparate/Tag, $p=0,048$). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Die zeitliche Entwicklung der Antibiotikaapplikation über den intensivstationären Verlauf

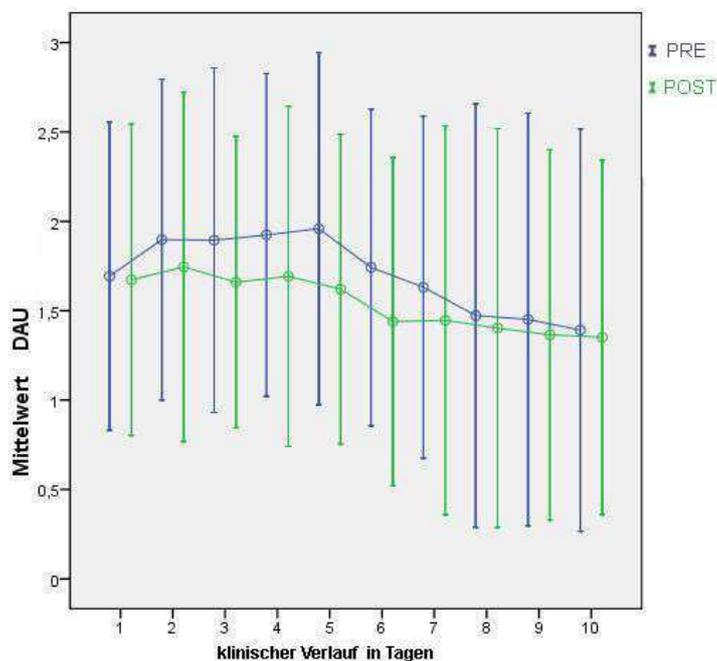
Tabelle 11 - sekundäre Parameter Sepsisdauer, Diagnostik und Antibiotikatherapie in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST]. Angaben in Mittelwert [MW], Standardabweichung (\pm STD) sowie 25%, Median und 75% Quartilen [25|Median|75], Prozent [%] und prozentualer Anteil bezogen auf die Verweildauer [% von LOT].

		PRE n= 88	POST n=98	p – Wert
Sepsisdauer	[% von LOT \pm STD] [25 50 75]	68,4 \pm 25,1 50 70 91	62,3 \pm 22,1 43 64 80	0,067
Dauer von schwerer Sepsis	[% von LOT \pm STD] [25 50 75]	54,1 \pm 28,9 28 52 80	49,9 \pm 24,1 33 44 67	0,318
Dauer des septischen Schocks	[% von LOT \pm STD] [25 50 75]	50,4 \pm 25,8 29 50 68	48,3 \pm 22,9 30 43 67	0,633
Anzahl applizierte Präparate	[Mittelwert /Tag \pm STD] [25 50 75]	1,5 \pm0,76 0,88 1,3 2,2	1,3 \pm0,63 0,79 1,3 1,7	0,048
antibiotikafreie Tage	[% von LOT \pm STD] [25 50 75]	18,4 \pm20 0 13 29	25 \pm20,2 8 22 41	0,015
Anteil empirischer Therapie	[% von LOT \pm STD] [25 50 75]	38,9 \pm 32,8 12 32 64	41,1 \pm 33,3 10 34 71	0,738
Anteil gezielter Therapie	[% von LOT \pm STD] [25 50 75]	36,2 \pm 34,1 0 36 64	30,2 \pm 33,1 0 18 64	0,277
Tage mikrobiologischer Diagnostik	[% von LOT \pm STD] [25 50 75]	32 \pm 16 20 32 43	36,1 \pm 16 23 38 50	0,108
Blutkulturentnahme innerhalb von 6h nach Erkrankungsbeginn	n [%]	40 (45,5)	59 (60,2)	0,044
Tage radiologischer Diagnostik	[% von LOT \pm STD] [25 50 75]	46,9 \pm19 35 45 56	55 \pm16 45 54 63	0,002
Isolation gram- negativer Erreger	n [% Patienten]	39 (44,3)	50 (61,2)	0,021

Ergebnisse

lässt sich weiterhin mittels Brunner Analyse darstellen. Initial wurde in beiden Studienpopulationen zumeist eine Kombinationstherapie durchgeführt, was insbesondere zu Beginn der intensivstationären Behandlung deutlich wird. Es lässt sich in beiden Populationen ein verringerter Antibiotikagebrauch nach dem 5. Verweiltag ableiten. Dieser charakteristische Verlauf bildet sich unabhängig vom betrachteten Studienzeiträumen in der Signifikanzprüfung über beide Populationen ab (Verlaufsanalyse $p=0,005$). Außerdem ist in der Interventionspopulation über den gesamten Verlauf eine geringere mittlere Anzahl von Präparaten pro Tag feststellbar. In der Darstellung des Zeitverlaufes der Antibiotikaapplikationen zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Populationen (vgl. Abbildung 10).

Abbildung 11 - Verlauf der Antibiotikaapplikationen in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST] über die Verweildauer von 10 Tagen in Präparate/ Tag [DAU], zwischen beiden Gruppen ist die Verlaufsanalyse nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,156$). Es bestehen jedoch signifikante Unterschiede im Verlauf innerhalb der jeweiligen Populationen in Zeitraum PRE ($p=0,00217$) und Zeitraum POST ($p=0,028$).

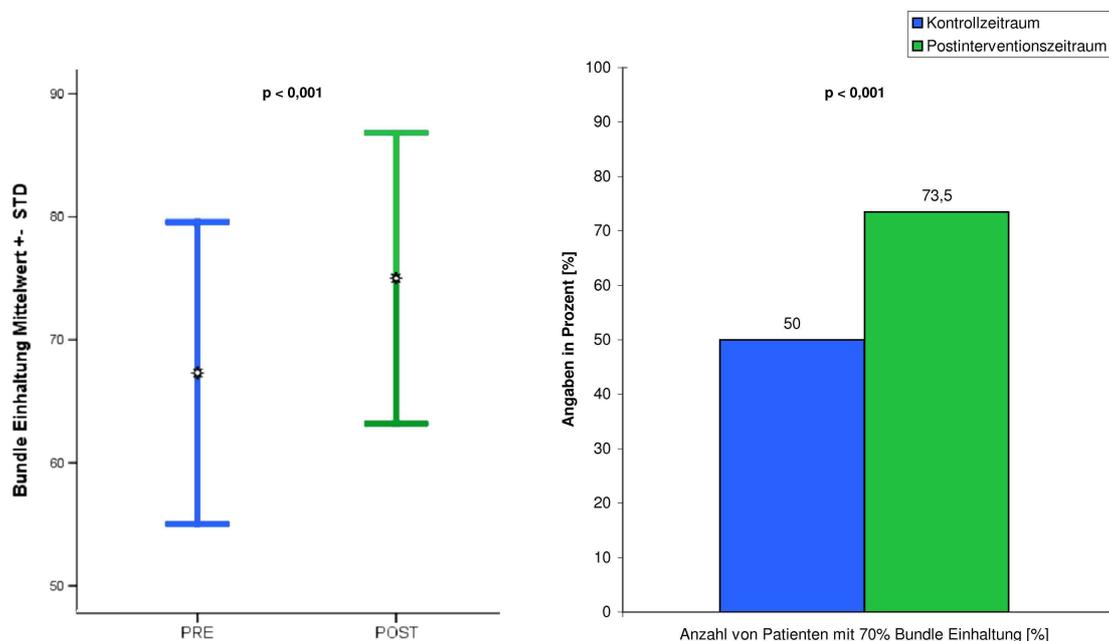


4.7 Sepsis Bundles und Zeit bis zur Applikation von Antibiotika

Bei der Analyse der antibiotischen und supportiven Therapie am ersten Tag einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks ergaben sich signifikante Unterschiede der Behandlungsqualität. Die Konformität der Behandlung am Tag des Erkrankungsbeginns war über alle elf in den Bundles enthaltenen Zielstellungen betrachtet im Kontrollzeitraum im Mittel zu 67,3% konform, im Interventionszeitraum zu 75,0% ($p < 0,001$). Die Darstellung dieses normalverteilten Parameters ist in Abbildung 11 wiedergegeben.

Der Anteil SOP - konformer initialer Antibiotikatherapien am Tag des Erkrankungsbeginns stieg signifikant von 50% auf 65,3% nach Einführung des CDSS ($p = 0,038$). Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich im Bereich der mikrobiologischen Diagnostik und der supportiven Sepsistherapie. So stieg der Anteil von Patienten, bei denen eine Serie von

Abbildung 12 - Gesamtkonformität mit den Sepsis Bundles⁴⁰ in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST], einschließlich 6- Stunden und 24 Stunden – Maßnahmenpaket dargestellt für den Tag des Erkrankungsbeginns. Angegeben als Prozent Maßnahmen, die im Mittel im Vergleich beider Studienpopulationen durchgeführt (links) sowie Darstellung des Anteils von Patienten, bei denen wenigstens 70% der Bundles umgesetzt wurden (Balkendiagramm).



Ergebnisse

Blutkulturen für die Diagnostik vor der ersten Antibiotikaapplikation zur Verfügung stand um 14,7% an. Der suffiziente Einsatz von Vasopressoren bei der volumenrefraktären Hypotonie stieg ebenfalls signifikant um 17,6% an. Eine suffiziente Einstellung der Blutzuckerkonzentration zwischen 80 und 150 mg/dl innerhalb der ersten 24 Stunden nach Erkrankungsbeginn gelang ebenfalls im Interventionszeitraum deutlich häufiger. Weiterhin war der Gebrauch von niedrig dosiertem Hydrocortison beim katecholaminrefraktären septischen Schock häufiger standardkonform (Tabelle 11). Dagegen zeigte sich ein Trend bei der Dauer von ersten Anzeichen einer septischen Komplikation bis zur tatsächlichen Applikation einer Antibiotikatherapie. Während diese Zeitspanne im Kontrollzeitraum noch im Mittel 3 Stunden betrug, waren es im Interventionszeitraum im Mittel 1,9 Stunden und damit 66 Minuten weniger ($p=0,194$).

Tabelle 13 - Analyse der Konformität mit den Sepsis Bundles ⁴¹ in Kontroll- [PRE] und Interventionspopulation [POST], dargestellt absolut und als Prozent Patienten, bei denen bei Erkrankungsbeginn die Maßnahme oder Therapie durchgeführt wurde, Mittelwert [MW], Standardabweichung (\pm STD) sowie 25%, Median und 75% Quartilen [25|Median|75],

	PRE n= 88	POST n=98	p – Wert
Sepsis Bundle Gesamt - Konformität [%] (\pmSTD)	67,3 (\pm12,3)	75,0 (\pm11,8)	<0,001
Einhaltung des “Sepsis Resuscitation – Bundle” innerhalb von 6 Stunden:			
Laktatbestimmung n [%]	87 (98,9)	97 (99,0)	0,939
Blutkulturentnahme n [%]	40 (45,5)	59 (60,2)	0,044
Volumensubstitution n [%]	72 (81,8)	87 (88,8)	0,179
Monitoring des zentralvenösen Drucks (ZVD) n [%]	59 (67,0)	59 (60,2)	0,333
Vasopressoreinsatz bei volumenrefraktärer Hypotonie n [%]	68 (77,3)	93 (94,9)	<0,001
Bestimmung der zentralvenösen Sättigung (SvO ₂) n [%]	23 (26,1)	28 (28,6)	0,710
Konformität der antibiotischen Initialtherapie n [%]	44 (50)	64 (65,3)	0,038
Einhaltung des “Sepsis Management – Bundle” innerhalb von 24 Stunden			
Substitution von niedrig dosiertem Hydrocortison bei katecholaminrefraktärem septischen Schock n [%]	69 (78,4)	92 (93,9)	0,002
Substitution von aktiviertem Protein C n [%]	86 (97,7)	97 (98,0)	0,913
Intensivierte Insulintherapie mit Blutzuckereinstellung zwischen 80 und 150 mg/dl n [%]	60 (68,2)	82 (83,7)	0,013
ggf. lungenprotektives Beatmungsschema n [%]	43 (48,9)	51 (52,0)	0,665
Dauer vom Erkrankungsbeginn schwere Sepsis oder septischer Schock bis Antibiotikaapplikation [MW in h \pm STD] [25 Median 75]	3,0 (\pm 4,4) 0 1,6 4	1,9 (\pm 2,5) 0 1,0 4	0,194

4.8 Regressionsmodell

Ausgehend von multiplen Einflussgrößen, die auf die Persistenz von Sepsis und septischer Komplikation simultan wirken, lässt sich mittels Regressionsanalyse eine Darstellung der isolierten Effekte vornehmen. Auf die Sepsisdauer als abhängige Variable wird so ein eigenständiger signifikanter Effekt des Beobachtungszeitraumes deutlich (Abbildung 12). Dabei blieben die beobachteten Effekte von Studienzeitraum und Dauer bis zur Antibiotikaapplikation auch im Regressionsmodell dieser Variablen unter schrittweisem Ausschluss nicht signifikanter Parameter konsistent (Tabelle 12).

Abbildung 13 – Regressionsgraphik der relativen Sepsisdauer als abhängige Variable mit den Kovariaten Studienzeitraum, Dauer vom Erkrankungsbeginn bis zur Antibiotikaapplikation, 70% Sepsis- Bundle Konformität am Tag des Erkrankungsbeginns, 70% Antibiotikatherapie – Konformität sowie vorbekannte Stoffwechselerkrankungen.

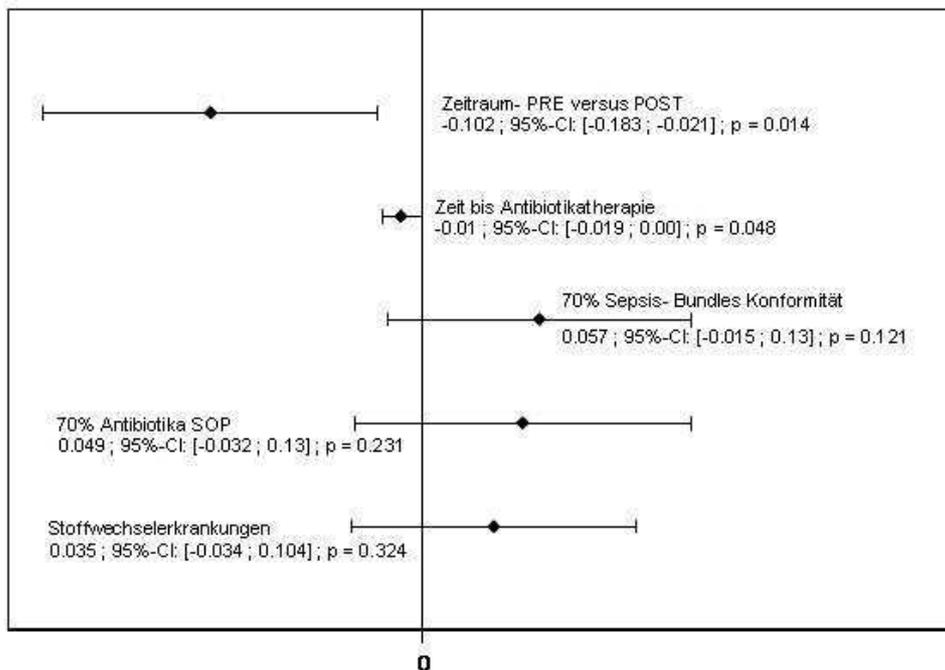


Tabelle 14 – lineare Regressionsanalyse der Sepsisdauer mit schrittweisem Ausschluss im Modell nicht signifikanter Parameter (70% Antibiotika Konformität, Stoffwechselerkrankung), dritter Schritt.

Abhängige Variable: Sepsisdauer [%] prozentualer Anteil bezogen auf die Verweildauer	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	p- wert
	B	Standardfehler	Beta		
Studienpopulationen: PRE versus Interventionszeitraum	-,087	,035	-,183	-2,450	0,015
Dauer bis Antibiotikaapplikation	-,010	,005	-,147	-2,009	0,046
Einhaltung von mindestens 70% der Sepsis- Bundles am Tag des Erkrankungsbeginns	,066	,036	,136	1,830	,069
(Konstante)	,680	,035		19,676	,000

5. Diskussion

In der vorliegenden Studienarbeit konnte als zentrales Ergebnis gezeigt werden, dass mit der Einführung eines computer- assistierten Entscheidungsunterstützungssystems (CDSS) eine signifikante Erhöhung der Konformität mit lokalen Standards der Antibiotikatherapie (SOP) von 52,3% auf 87,2% einherging. Damit wurde für das intensivstationäre Umfeld erstmals das Potential einer solchen Intervention demonstriert und die Etablierung eines infektiologischen CDSS mit lokal angepassten standardisierten Verfahrensanweisungen gezeigt. Dies ging einher mit einer signifikanten Reduktion der Sepsisdauer in der multivariaten Analyse bei gleichzeitig verringertem Verbrauch antiinfektiver Substanzen.

5.1 Basischarakteristika und Infektionsverteilung

Die beschriebenen Studienpopulationen waren hinsichtlich der Verteilung von Nebenfaktoren wie Alter, Geschlecht, Lebensstilrisiken und Vorerkrankungen weitgehend homogen verteilt. Ein signifikanter Unterschied bestand in der Verteilung von Patienten mit Diabetes mellitus. Diese Dysbalance lässt sich am ehesten auf die Populationsgröße zurückführen, sodass eine multivariate Analyse der Ergebnisse unter Einschluss von Nebenfaktoren durchgeführt wurde. Hierbei ergaben sich keine relevanten Differenzen zu den berichteten zentralen Studienergebnissen. Als Surrogatmarker für die initiale Krankheitsschwere wurden die validierten Punktsommensysteme SOFA, SAPS und TISS zum Aufnahmezeitpunkt verglichen und zeigten eine vergleichbare Krankheitsschwere in beiden Zeiträumen.

Eine ebenfalls homogene Verteilung zeigte sich in der Analyse der Infektionen. Dabei stellen Pneumonien in beiden Zeiträumen die häufigste Infektionslokalisation gefolgt von Weichgewebe- und Wundinfektionen sowie abdominelle Infektionen dar. Hierbei ist der operative Schwerpunkt der eingeschlossenen Stationen und die sich daraus ableitenden Häufigkeiten von postoperativen Infektionen und der Schwerpunkt ARDS der Station 8i zu berücksichtigen. Insgesamt bildet die dargestellte Verteilung das von Brun-Buisson in einer Multicenterstudie beschriebene Infektionsspektrum auch für die lokale Situation an der Charité ab⁴⁷.

5.2 Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie

Die hier vorgelegte Studie zeigt eine Steigerung der Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie von 52,3% auf 87,2% der beobachteten Patiententage. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit verschiedenen internationalen Veröffentlichungen. Samore et al. zeigte in einer clusterrandomisierten Studie zur Einführung von CDSS in ambulante Versorgungsstrukturen von Infektionen der Luftwege eine Verbesserung der SOP-Konformität um 11%³⁶. Die Arbeitsgruppe von McGregor et al. demonstrierte in einer randomisierten kontrollierten Studie im Universitätsklinikum Maryland ebenfalls die Wirksamkeit eines infektiologischen CDSS. Verglichen mit einem infektiologischen Interventionsteam zur Supervision antiinfektiver Therapien konnte das CDSS in Kombination mit einem zweiten Interventionsteam 8% mehr Adaptationen von Antibiotikatherapien adaptieren⁴⁸. In der kürzlich vorgelegten Studie von Busing ergab sich eine Erhöhung suffizienter Antibiotikatherapien auf 89,7% mit CDSS versus 68,7% in einem klassischen Schulungsszenario mit edukativer Intervention verglichen mit einer Ausgangsrate von 61,9% standardkonformer Antibiotikatherapie vor jeder Intervention. Diese Effekte wurden in einer Rettungsstelle für die ambulant erworbene Pneumonie im australischen Melbourne demonstriert⁴⁹. Vergleichbare Daten liegen aus den Studien von Evans et al. sowie Pestonick et al. vor^{37, 50}. Eine qualitative Analyse zur Integration von CDSS in die Praxis aus Sicht der fokussierten Anwender ergänzen Röhrig et al.⁵¹.

Während andere Studien im Wesentlichen Empfehlungen für die antibiotische Therapie untersuchten⁵², lag ein zweiter Schwerpunkt der Programmentwicklung dieser Studie auf diagnostischen Maßnahmen. Hier zeigte sich ein erhöhter Anteil von durchgeführter mikrobiologischer und radiologischer Diagnostik und konsekutiv als Surrogatmarker für effektivere mikrobiologische Diagnostik ein erhöhter Anteil von gram- negativen Isolaten im Interventionszeitraum. Im Gegensatz dazu ist bei der Betrachtung von gram- positiven Erregern eher die Möglichkeit einer Probenkontamination zu bedenken. Als Auswirkungen auf die Antibiotikatherapie ergibt sich aus der erhöhten Rate an Erregeridentifikationen die Chance zur Deeskalation. Diese Strategie führt einerseits zu einer Risikoreduktion für den individuellen Patienten, eine Folge- oder Superinfektion mit einem resistenten Erreger zu erleiden und andererseits zu einem reduzierten Verbrauch insbesondere von Breitspektrumantibiotika^{21,53}. Insbesondere der letzte Punkt geht einher mit einem

günstigen Einfluss auf die lokale Resistenzsituation durch reduzierten Selektionsdruck in der mikrobiologischen Umgebung der Intensivstationen^{49,54}.

Bei der Analyse der durchgeführten Antibiotikatherapie konnte eine signifikant reduzierte Anzahl applizierter Präparate gezeigt werden. Dies lässt sich ebenso für die Therapiedauer nachweisen. So ist der Anteil von Verweiltagen ohne Antibiotikatherapie in Bezug zur intensivstationären Gesamtverweildauer im Interventionszeitraum signifikant gestiegen. Wesentlicher Impetus der hier untersuchten Intervention lag auf der Effektivierung der initialen Antibiotikatherapie. Das System hatte keine intrinsische Erinnerungsfunktionalität, wie sie von anderen Autoren im Sinne einer Überwachungsstrategie zum Beispiel in Form von „*Surveillance – CDSS*“ umgesetzt wurde. Solche Programme konnten bereits als erfolgreiche Interventionen implementiert und ihr klinischer Nutzen gezeigt werden^{37,55}. In der vorliegenden Studie bildete sich die gesteigerte Isolationsrate von Erregern im Interventionszeitraum nicht auf einen gleichzeitig gesteigerten Anteil gezielter Antibiotikatherapie ab. Vor diesem Hintergrund sollte eine erweiterte CDSS Version Deeskalationsstrategien stärker in den Vordergrund stellen.

5.3 Behandlungsergebnis und Krankheitsschwere

Die untersuchte intensivstationäre Sterblichkeit von 23,9% im Kontrollzeitraum [PRE] lag im Bereich der Sterblichkeit nach Einführung des CDSS mit 23,5% [POST]. Diese Rate ist vergleichbar mit aktuellen Daten von Vincent et al., der eine Mortalität von 32% respektive 54% für Patienten mit schwerer Sepsis respektive septischem Schock beschrieb und auf eine weite Spannweite in den zur Verfügung stehenden Veröffentlichungen hinweist. Dabei ist zu vermerken, dass in den hier betrachteten Populationen Patienten mit einer Verweildauer von unter 36h ausgeschlossen und damit Patienten mit fulminantem Verlauf einer septischen Komplikation primär nicht mit aufgenommen wurden. In der spanischen Multicenterstudie von Blanco et al. zu Patienten mit schwerer Sepsis betrug die 48-Stunden Mortalität 14,8%⁵⁶. Dabei handelt es sich um eine Gruppe von Patienten, deren Behandlungsergebnis innerhalb der ersten Stunden auf der Intensivstation entscheidender von Faktoren wie dem initialen Flüssigkeitsmanagement und anderen supportiven Therapieoptionen als der antibiotischen Therapie abhängen könnte.

Hinsichtlich der Morbiditätsparameter Verweildauer und Beatmungsdauer waren die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Populationen nicht signifikant unterschiedlich. Die

gezeigten Trends stehen scheinbar im Widerspruch zu der Hypothese, dass eine Steigerung der SOP - Konformität zu einer Reduktion der primären Zielparameter führen sollte. Zum einen kann für Studienpopulationen eine inverse Beziehung von Mortalität und Verweildauer bestehen: Eine niedrigere Mortalität führt dabei zunächst zu einer verlängerten Beatmungs- und intensivstationären Verweildauer, wie bereits Evans et al. berichtet³⁷. In der prospektiven Kohortenanalyse im LDS Krankenhaus Salt Lake City zeigte sich einerseits der Effekt eines CDSS auf die Antibiotikaapplikation andererseits lassen sich trotz signifikanter Reduktion der Gesamtkrankenhausverweildauer keine Effekte auf die Mortalität nachweisen³⁷. Die Relevanz der SOP- Konformität bei infektiologischen Fragestellungen wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits in vorangegangenen Ergebnissen dargestellt⁴². Als optimale Zielstellung für die Einführung von standardisierten Verfahrensanweisungen ergab sich eine wenigstens 70%ige SOP-Konformität und diese führte zu einer Reduktion von intensivstationärer Verweildauer und Beatmungsdauer bei signifikant reduzierter Mortalität⁴⁰. Den Zusammenhang von SOP - Implementierung und Behandlungsergebnis zeigen auch andere Autoren. Shapiro et al. führte mit dem „Must- Protokoll“ ein Maßnahmenpaket für Patienten im septischem Schock mit einer Implementierungsrate von 77% ein und fand eine nicht signifikante Mortalitätsreduktion von 29,4% auf 20,3% im Vergleich zu einer historischen Vergleichs-population²³. Soho et al. untersuchten in einer prospektiven Observationsstudie Patienten mit nosokomialer Pneumonie und berichteten über eine um 15% gesteigerte intensivstationäre Mortalität bei nicht nach definierten Antibiotikastandards behandelten Patienten²⁴.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Morbidität und Mortalität intensivstationärer Patienten sicher durch das infektiologische Management mit beeinflusst werden. Dennoch mögen Grunderkrankungen und vorausgegangene Therapien besonders in solchen Studienpopulationen einen wesentlich stärkeren Einfluss auf die primären Behandlungsparameter haben, deren Patienten initial wegen nicht - infektiologischen Erkrankungen auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Zusätzliche Erkenntnisse aus folgenden Subgruppenanalysen werden hier zu weiterem Erkenntnisgewinn beitragen.

5.4 Verlauf von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock

Die vorliegende Prä – Postinterventionsstudie fokussierte Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. Eine der Stärken dieser Untersuchung ist dabei die Analyse des klinischen Verlaufs dieser septischen Komplikationen. Dabei zeigte sich in der Interventionspopulation eine in Relation zur Verweildauer verkürzte Persistenz von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock. In der Kaplan - Meier Analyse ergab sich analog eine raschere *Restitutio* nach Einführung des CDSS. Diese Verlaufanalysen erreichten jedoch das Signifikanzniveau nicht. Dem gegenüber ließ sich in den Regressionsanalysen der Sepsisdauer ein signifikanter Effekt des Studienzeitraumes zeigen. Neben der Zeit bis zur Antibiotikatherapie als signifikanten Einflussfaktor hatten Patienten des Interventionszeitraumes eine verkürzte relative Sepsisdauer im Vergleich zur Kontrollpopulation.

Das fortschreitende Kontinuum von Infektion über die systemische Inflammation als Sepsis hin zu Organkomplikationen einer schweren Sepsis und zirkulatorischer Dysfunktion beim septischen Schock müsste sich insbesondere durch jene Maßnahmen unterbrechen lassen, die eine kausale Therapieoption darstellen. Dabei handelt es sich neben der antibiotischen Therapie um die Sanierung der primären Infektionsquelle^{21,29}. Interventionen wie die hier vorgestellte, die eine Effektivierung einer kausalen Therapieoption zum Ziel haben, besitzen folglich das Potential zur Reduktion von Mortalität und Morbidität. Die hier gezeigte reduzierte Sepsispersistenz und die im Trend raschere *Restitutio* lassen sich vor diesem Hintergrund interpretieren.

5.5 Sepsis - Bundle und Zeit bis zur Antibiotikatherapie

Intensivmedizinische Fachgesellschaften haben in den vergangenen Jahren basierend auf Studien zu verschiedenen supportiven und kausalen Therapiekonzepten Empfehlungen für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock herausgegeben^{9,21,41}. Diese sind zu Maßnahmenpaketen zusammengestellt worden, die als Sepsis- Bundles publiziert und von denen eine (über-) additive Senkung der Sepsismortalität erwartet wurde^{16,57}. In der hier untersuchten Intervention wurden explizit zwei Elemente der Sepsis- Bundles fokussiert: Die Abnahme von Blutkulturen vor Beginn einer antibiotischen Therapie einerseits und die geforderte rasche und suffiziente Antibiotikatherapie mit Erfassung des wesentlichen zu

erwartenden Erregerspektrums. Andere Elemente der Sepsis Bundles sind implizit ebenfalls im Programm abgebildet. Die formale Klassifikation von Patienten mit Infektionen durch Nutzung des Programms unterstützt gleichzeitig die Diagnosestellung einer septischen Komplikation. Die frühe Erkennung von kritisch kranken Patienten eröffnet frühe Interventionsmöglichkeiten. Dies wird von vielen Autoren inzwischen als eine entscheidende Größe in der Therapie angesehen^{27,30,58}.

Dem gegenüber besteht eine Diskrepanz zwischen der von den intensivmedizinischen Akteuren angegebenen Einhaltung von Empfehlungen, die klar zu einer Prognoseverbesserung der Patienten führen, und andererseits der Umsetzung in der Praxis. Dies stellen Daten des deutschen Kompetenznetzwerkes SepNet dar, welche für die Beatmung mit niedrigen inspiratorischen Tidalvolumina bei Patienten mit akutem Lungenversagen oder adultem Atemnotsyndrom eine Implementierungsrate von 2,6% zeigen⁵⁹.

An der Charité sind die in den Sepsisbundles formulierten Ziele und in ein lokales adaptiertes Maßnahmenpaket zusammengefasst und auch in dieser Studie mit evaluiert worden. Es zeigten sich eine signifikante Verbesserung der Maßnahmenimplementierung vom Kontroll- zum Interventionszeitraum und eine im Besonderen verbesserte mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Initialtherapie.

Speziell der Zeitfaktor bei der Antibiotikatherapie wurde in drei Studien von Kumar et al. in den Mittelpunkt gestellt^{30,60,58}. In Analogie zu diesem Ansatz wurde in der vorliegenden Auswertung die Zeitspanne zwischen dem Erkrankungsbeginn und der Antibiotikaapplikation evaluiert und eine mittlere Verkürzung dieses kritischen Zeitraumes um eine Stunde erreicht, auch wenn dieser Unterschied zwischen den Studienpopulationen das statistische Signifikanzniveau in der univariaten Analyse nicht erreichte.

5.6 Methodenkritik

Ein wesentlicher Kritikpunkt dieser Untersuchung besteht im Studiendesign. Auf die Ergebnisse im vorliegenden Prä- Postinterventionsdesign können verschiedenste, nicht kontrollierbare äußere Störgrößen wirken, wie sie in jahreszeitlichen oder populations-spezifischen Besonderheiten auftreten. Dem gegenüber steht jedoch die Überzeugung, dass hierfür ein randomisiert - kontrolliertes Studienprotokoll an einer Institution nicht sinnvoll durchführbar ist. Sintchenko et al. kommen in ihrer Untersuchung zur Implementierung von CDSS zu dem Schluss, dass Prä- Postinterventionsstudien das beste zur

Verfügung stehende Studiendesign darstellen⁵⁵. Weiterhin reduziert die dargestellte Homogenität der Basischarakteristika populationsspezifische Störgrößen und die Ergebnisse wurden durch multivariate Analyse auf Konsistenz geprüft.

Bei der Analyse der SOP- Konformität in einem retrospektiven Expertenaudit besteht prinzipiell stets die Möglichkeit, dass ein Untersucherbias auftritt. Die aufwendige Analyse der antibiotischen Therapien Tag für Tag auf Basis der erhobenen Daten wurde unter Verwendung eines einheitlichen Kriterienkatalogs durchgeführt um diese Fehlermöglichkeit zu reduzieren. Zudem führte das zusätzliche, externe Expertenaudit mit erweiterter Datenprüfung zu einer Validierung des Auswertungsprozesses, so dass insgesamt eine größtmögliche Objektivität der beschriebenen Kenngrößen angenommen werden kann. Eine noch bessere Kontrolle dieses Faktors ließe sich lediglich durch Cross-over – Reanalyse und nachfolgender Konsensusprüfung erreichen. Diese Methodik wurde jedoch in keiner vergleichbaren Studie mit Auswertung von SOP- Implementierungsraten konsequent durchgeführt.

Zusätzlich lässt sich nicht ausschließen, dass bereits im Vergleichszeitraum allein durch die Aufnahme von infektiologisch relevanten Daten im intensivstationären Umfeld und durch den Diskurs zu Anforderungen und Zielen eines CDSS mit den klinisch tätigen Kollegen eine Intervention durchgeführt wurde. Im Sinne eines Hawthorne- Effektes könnte die Beobachtung der Intensivmediziner durch das Studienteam zu einer Sensibilisierung in infektiologische Fragestellungen geführt haben. Ein wesentlicher Vorteil dieser prospektiven Studie besteht dagegen in der Datenerhebung begleitend zum intensivstationären Verlauf jedes konsekutiv aufgenommenen Patienten, wie sie in vielen retrospektiven Vergleichsveröffentlichungen nicht durchgeführt wurde.

Hinsichtlich der statistischen Power lässt sich festhalten, dass zum Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den betrachteten Zeiträumen größere Studienpopulationen mit septischer Komplikation hätten eingeschlossen werden müssen. Zum Nachweis einer signifikant unterschiedlichen Sepsisdauer wäre mit den beschriebenen Ergebnissen (Power $1-\beta=0,8$) beispielsweise mit einer Studienpopulation von 250 Patienten je Vergleichspopulation zu rechnen. Für die posthoc- Poweranalyse der Sepsisdauer unter den vorliegenden Studienbedingungen ergibt sich mit einem Fehler 1. Art von $\alpha=0,05$ (zweiseitig) und den gegebenen Populationsgrößen eine statische Power von 0,38. Bei der

entsprechenden Poweranalyse für die gefundene Steigerung der SOP- Konformität der Antibiotikatherapie resultierte eine statische Power von 0,99.

5.7 Limitationen

In dieser Studie wurde die Morbidität und intensivstationäre Sterblichkeit individueller Patienten in Relation zur SOP- Konformität untersucht. Patienten mit septischen Komplikationen profitieren in besonderem Maße von adäquater Therapie, wie bereits mehrfach dargelegt wurde^{15,30,48}. Dagegen hat jedoch eine exzessive Anwendung von Antibiotika auf den individuellen Patienten nur in mittelbarer Folge negative Auswirkungen, wie sie in Superinfektion mit resistenten Erregern, Clostridien- assoziierter Diarrhöe bestehen^{53,54}. Exzessive Antibiotikaregime führen jedoch vor allem zu einer Selektion von Erregern im intensivstationären Umfeld, was sich in Resistenzstatistiken ausdrücken kann^{53,54}. Die sich hieraus ergebene Gefährdung der die nachfolgenden Patientenpopulation, die Behandelbarkeit von Infektionen in der Zukunft und die monetären Effekte auf das Arzneimittelbudget sind dabei in dieser Studie nicht mit abgebildet.

5.8 Ausblick

Ausgehend von den Erkenntnissen der Entstehung und Einführung des ABx Programms in der Version 1.0 wurde das Programm weiterentwickelt. Für die Zukunft sind nicht nur die multizentristische Analyse des Einflusses von CDSS auf die Behandlungsqualität von Patienten geplant, sondern auch eine breitere Zugänglichkeit und Verbreitung des Systems durch Übersetzung ins Englische. Der so initiierte Diskurs über das Programm frei von industriellen Interessen ergibt das Potential, eine weiterführende Verbesserung der Behandlungsqualität zu erreichen. Dabei kann ein zukünftiges Programm Surveillance- und edukative Funktionalitäten vereinigen und potentiell auch Feedbackmechanismen mit inkludieren.

Die vorliegende Studie konnte die erfolgreiche Implementierung eines CDSS im intensivstationären Umfeld darstellen und die Erkenntnisse für die Weiterentwicklung dieser Gesundheitsintervention aufzeigen. Die weitere systematische Analyse der Auswirkungen auf die Versorgungsqualität von anderen Patientenpopulationen und anderen klinischen Umfeldern ist notwendig, um den Einfluss dieser Technik darstellen zu können und eine Weiterentwicklung an medizinischen Erfordernissen auszurichten.

6. Zusammenfassung

Computerassistierte Entscheidungsfindungssysteme (CDSS) konnten bereits Prozesse in der Medizin sowie Patientensicherheit und Therapieergebnisse verbessern. Für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock sind die Auswirkungen eines solchen Systems bislang nicht untersucht. Diese Studie untersucht den Einfluss eines CDSS zu infektiologischer Diagnostik und evidenzbasierter, antibiotischer Therapie von intensivstationären Patienten. Primäres Studienziel ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung der Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie.

Die prospektive Prä- Postinterventionsstudie wurde auf fünf Intensivstationen an der Charité durchgeführt und 186 erwachsene intensivstationäre Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und einem Aufenthalt von wenigstens 36 Stunden eingeschlossen. Der Datenaufnahme im Kontrollzeitraum [PRE] zwischen Januar und April 2006 schlossen sich die Einführung des CDSS und nachfolgend der Interventionszeitraum [POST] zwischen Februar und Mai 2007 an.

Basischarakteristika und Infektionsverteilung der 88 [PRE] und 98 [POST] Patienten waren vergleichbar. Die Konformität mit SOPs zur Antibiotikatherapie war signifikant erhöht (52,3% der Verweiltage [PRE] versus 87,2% der Verweiltage [POST], $p < 0,001$), der Antibiotikagebrauch verringert (1,5 [PRE] versus 1,3 Präparate/ Tag [POST], $p = 0,048$) und verkürzt (18,4 % [PRE] versus 25% [POST] antibiotikafreie Tage, $p = 0,015$) und der erfolgreiche Nachweis von gram-negativen Erregern erhöht (44,3 % [PRE] versus 61,2% [POST] der Patienten, $p = 0,021$). Gleichzeitig stieg die Einhaltung von Sepsis Bundles (67,3 % [PRE] versus 75,0% [POST], $p < 0,001$). Weiterhin fand sich eine reduzierte Sepsisdauer (68,2 % [PRE] versus 62,3 % [POST] der Verweiltage, $p = 0,067$). In der Regressionsanalyse zeigte sich dabei ein signifikanter Zusammenhang von Sepsisdauer zu Studienzeitraum [PRE versus POST] sowie zur Dauer bis zur Antibiotikatherapie.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock die Einführung eines CDSS mit Verbesserungen der Standardkonformität von Antibiotikatherapie und supportiver Sepsistherapie einhergingen. Damit konnte für das intensivstationäre Umfeld das Potential dieser Intervention gezeigt werden.

7. Literaturverzeichnis

Nr.	Quellennachweis
1	Vincent JL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. <i>Contrib Nephrol.</i> 2007;156:64-74
2	Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. <i>Crit Care.</i> 2004 Aug;8(4):222-6.
3	Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. <i>N Engl J Med.</i> 2003; 348(16): 1546-1554.
4	Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in ICU in England, Wales and Northern Ireland. <i>Crit Care Med.</i> 2003 Sep;31(9):2332-8.
5	Sales C, et al. Sepsis Brazil: an epidemiological study in intensive care units. <i>Critical Care</i> 2005; 9(Suppl 1): S84.
6	Brunkhorst FM. Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet). <i>Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.</i> 2006 Jan;41(1):43-4.
7	DRG-Statistik 2006 - Vollstationäre Patientinnen und Patienten in DRG- abrechnenden Krankenhäusern, DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes, Wiesbaden 2008. Freundliche Mitteilung auf Anfrage.
8	Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. <i>Crit Care Med.</i> 2001 Jul;29(7):1303-10.
9	Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. <i>Crit Care Med</i> 2004 Vol. 32, No. 3.
10	Abildstrom SZ, Rasmussen S, Madsen M. Changes in hospitalization rate and mortality after acute myocardial infarction in Denmark after diagnostic criteria and methods changed. <i>Eur Heart J.</i> 2005 May;26(10):990-5.
11	Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. <i>Eur Heart J.</i> 2007 Mar;28(5):540-5.
12	Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. <i>Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet.</i> 1999 May 8;353(9164):1547-57.
13	Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2007 Mar;7(3):210-7.
14	Anderson DJ, Engemann JJ, Harrell LJ, Carmeli Y, Reller LB, Kaye KS. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infection Due to Ceftazidime-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2006 May;50(5):1715-20.
15	Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. <i>Critical Care</i> 2006, 10:R111.
16	Hurtado FJ, Nin N. The role of bundles in sepsis care. <i>Crit Care Clin.</i> 2006 Jul;22(3):521-9.
17	Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections: A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. <i>Chest.</i> 1999 Feb;115(2):462-74.
18	Morrell M, Fraser VF, Kollef MH. Delaying the Empiric Treatment of <i>Candida</i> Bloodstream Infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapie</i> Sept. 2005, p. 3640–3645.
19	Yu DT, Black E, Sands KE, et al. Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. <i>Crit Care.</i> 2003 Jun;7(3):R24-34.
20	Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. <i>Chest.</i> 2006 Jul;130(1):11-5.

Literaturverzeichnis

21	Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. <i>Intensive Care Med.</i> 2008 Jan;34(1):17-60.
22	Lin SM, Huang CD, Lin HC, et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. <i>Shock.</i> 2006 Dec;26(6):551-7.
23	Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. <i>Crit Care Med.</i> 2006 Apr;34(4):1025-32.
24	Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz BD. Impact of Clinical Guidelines in the management of severe Hospital-Acquired Pneumonia. <i>Chest.</i> 2005 Oct;128(4):2778-87.
25	Coopersmith CM, Zack JE, Ward MR, et al. The Impact of Bedside Behavior on Catheter-Related Bacteremia in the Intensive Care Unit. <i>Arch Surg.</i> 2004 Feb;139(2):131-6.
26	van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. <i>N Engl J Med.</i> 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
27	Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. <i>N Engl J Med</i> 2001; 345:1368–1377.
28	Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. <i>N Engl J Med</i> 2008; 358(2):125-39.
29	Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. <i>Anaesthesist.</i> 2006 Aug;55(8):835-45.
30	Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. <i>Crit Care Med</i> 2006; 34:1589–1596.
31	Deja M, Nachtigall I, Halle E, Kastrup M, Guill MM, Spies CD. Strategies in the treatment of infections with antibiotics in intensive care medicine. <i>Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.</i> 2007 Feb;42(2):108-15.
32	Nachtigall I, Deja M, Halle E, et al. Implementation of standard operating procedures for the initial empirical antimicrobial therapy for adults-a new computer program at the University Hospital Charité. <i>Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.</i> 2006 Oct;41(10):626-35.
33	Wears RL, Berg M. Computer technology and clinical work: still waiting for Godot. <i>JAMA.</i> 2005 Mar 9;293(10):1261-3.
34	Schurink CA, Lucas PJ, Hoepelman IM, Bonten MJ. Computer-assisted decision support for the diagnosis and treatment of infectious diseases in intensive care units. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2005 May;5(5):305-12.
35	Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. <i>JAMA.</i> 2005 Mar 9;293(10):1223-38.
36	Samore MH, Bateman K, Alder SC, et al. Clinical decision support and appropriateness of antimicrobial prescribing: a randomized trial. <i>JAMA.</i> 2005 Nov 9;294(18):2305-14.
37	Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. <i>N Engl J Med.</i> 1998 Jan 22;338(4):232-8.
38	Kox WJ, Spies CD. <i>Check – up Anästhesiologie, 2. Auflage, Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag</i> 2005,508-542.
39	Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. <i>Am J Infect Control.</i> 1988 Jun;16(3):128-40.
40	Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, et al. Adherence to Standard Operating Procedures is crucial for ICU survival of elderly patients. <i>J Int Med Res.</i> 2008 May-Jun;36(3):438-59.
41	Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, et al. Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine. <i>Anaesthesist.</i> 2006 Jun;55 Suppl 1:43-56.
42	Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, et al. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. <i>Crit Care Med.</i> 2009 Jan;37(1):159-66.
43	Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. <i>Intensive Care Med.</i> 1996;22:707-710.
44	Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on European/North American multicenter study. <i>JAMA.</i> 1993;270:2957-63.

Literaturverzeichnis

45	Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W, et al. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System : the TISS-28 items. Results from a multicenter study. <i>Crit Care Med.</i> 1996;24:64-73.
46	Moreno R, Morais P. Validation of the simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. <i>Intensive Care Med.</i> 1997;23:640-644.
47	Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. <i>JAMA.</i> 1995 Sep 27;274(12):968-74.
48	McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, et al. Impact of a Computerized Clinical Decision Support System on Reducing Inappropriate Antimicrobial Use: A Randomized Controlled Trial. <i>J Am Med Inform Assoc.</i> 2006 Jul-Aug;13(4):378-84.
49	Buising KL, Thursky KA, Black JF, 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. <i>BMC Med Inform Decis Mak.</i> 2008 Jul 31;8:35.
50	Pestotnik ST, MS, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing Antibiotic Practice Guidelines through Computer-Assisted Decision Support: Clinical and Financial Outcomes. <i>Ann Intern Med.</i> 1996;124:884-890.
51	Röhrig R, Beuteführ H, Hartmann B et al. Summative Software Evaluation of a therapeutic guideline assistance system for empirical antimicrobial therapy in the ICU. <i>Journal of Clinical Monitoring and Computing</i> (2007) 21:203–210.
52	Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2005 Oct 19;(4):CD003543.
53	Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does De-Escalation of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia Affect the Likelihood of Recurrent Pneumonia or Mortality in Critically Ill Surgical Patients? <i>J Trauma.</i> 2009;66:1343–1348.
54	Leone M, Garcin F, Bouvenot J et al. Ventilator-associated pneumonia: Breaking the vicious circle of antibiotic overuse. <i>Crit Care Med</i> 2007; 35:379–385
55	Sintchenko V, Iredell JR, Gilbert GL, Coiera E. Handheld computer-based decision support reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care. <i>J Am Med Inform Assoc.</i> 2005 Jul-Aug;12(4):398-402.
56	Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicenter study.; <i>Crit Care.</i> 2008 Dec 17;12(6):R158.
57	Gerlach H, Toussaint S. Sepsis therapy--Why change--management of sepsis can lower its lethality. <i>Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.</i> 2006 Oct;41(10):614-24.
58	Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a 5-Fold Reduction of Survival in Human Septic Shock. 2009 Aug 20. Epub ahead of print.
59	Brunkhorst FM, Engel C, Ragaller M, et al. German Sepsis Competence Network (SepNet). Practice and perception--a nationwide survey of therapy habits in sepsis. <i>Crit Care Med.</i> 2008 Oct;36(10):2719-25.
60	Kumar et al. The high mortality of Candida septic shock is explained by excessive delays in initiation of antifungal therapy. <i>ICAAC</i> 2007; Abstract K-2174.
61	Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Kastrup M, Spies C; Does adherence to standard operating procedures shorten duration of pneumonia? <i>Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung; Volume IV.</i> 2007: 103. Abstract.
62	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 Sept- Okt.] in press.
63	Tafelski S, Nachtigall I, Trefzer T, et al. Evidenzbasiertes Anti-Infektiva-Programm mit erweiterten Funktionen zur lokalen Anpassung online. <i>Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie.</i> 2009 Juli;44(7).
64	Tafelski S, Nachtigall I, Trefzer T, et al. ABx - Computerassistierte Algorithmen zur Antibiotikatherapie auf der Intensivstation. <i>Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung zum 11. Hauptstadtkongress der DGAI, Abstractband</i> 2009.
65	Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, Kastrup M, Spies C; Compliance with SOP. <i>Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung, Volume IV.</i> 2007: 48. Abstract.

8. Danksagung

Zunächst möchte ich herzlich Frau Prof. Dr. Claudia Spies danken, die mir die Bearbeitung dieses spannenden Themas überließ, unsere Arbeitsgruppe stets bei der Umsetzung von Ideen unterstützte und uns kontinuierlich mit neuen Impulsen inspirierte.

Frau Dr. Irit Nachtigall verdanke ich eine schöne und lehrreiche Zeit, Ihrer Geduld und Tatkraft waren unverzichtbar auf dem Weg. Dieses Projekt wurde erst möglich durch ihre Betreuung. Dies gilt auch für die kontinuierliche Mitarbeit von Frau Dr. Maria Deja und Dr. Marc Kastrup, von Frau PD Dr. Elke Halle, die immer ein besonderes Auge für die Details im ABx Programm hatte und auch Dipl. ing. Klaus- Dieter Berlin, der bei der Programmierung zur Seite stand. Mandy Karlapp, Lars Richter und Karsten Schaller sei gedankt für die gemeinsame Arbeit insbesondere bei der Programmerstellung.

Das ABx Projekt gäbe es heute so nicht ohne dieses Team.

Den Mitarbeitern von Sostana und Herrn Prof. Wernecke bin ich für die Beratung, Unterstützung und Ausführung von statistischen Analysen verschiedener Fragestellungen herzlich zu Dank verpflichtet.

Meiner Familie schließlich danke ich für die unermüdliche Unterstützung und Förderung auf meinem Weg. Und ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meiner Frau Maxie, die für mich nicht nur ihr „Berlin“ aufgab, sondern mir auf eine geheimnisvolle Weise Kraft zu geben vermag und ohne die ich nicht der wäre, der ich bin.

Sascha Tafelski
Donizettistraße 15
12623 Berlin

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, *Sascha Tafelski*, an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

.....

Berlin,

10. Lebenslauf

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