

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

Habilitationsschrift

Auswirkung einer Implementierungsstrategie zur evidenzbasierten Antibiotikatherapie bei chirurgischen Intensiv-Patienten zur Überwindung von Barrieren

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Irit Nachtigall
geboren am 25.01.1969 in Berlin

Eingereicht: 12.2014

Dekanin:

Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter/in: Professor Dr. Rolf Roissant

2. Gutachter/in: Professor Dr. Thomas Volk

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3

1. Einleitung

- 1.1. Geschichte der Antibiotikatherapie 4
- 1.2. Klinischer Hintergrund 4
- 1.3. Bedeutung des Fokus und des Risikoprofils für die Antibiotikatherapie 6
- 1.4. Bedeutung von Leitlinienadhärenz für verschiedene Patientengruppen 8
- 1.5. Generierung von Nachhaltigkeit 8
- 1.6. Fragestellungen und Zielsetzungen der Veröffentlichungen 12

2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

- 2.1. Evaluation der Algorithmen für akute Infektionen anhand des Krankheitsbildes der Pneumonie 14
- 2.2. Auswirkung der Einhaltung von SOPs auf die Organfunktion, dargestellt anhand des Auftretens eines akuten Nierenversagens bei Gabe potentiell nephrotoxischer Medikamente 24
- 2.3. Auswirkungen der Einführung eines Computer assistierten Entscheidungsprogrammes auf den Verlauf einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks 34
- 2.4. Evaluation der Standard Operating Procedures bei älteren Patienten 48
- 2.5. Verlauf der Einhaltung der SOPs für Antibiotikatherapie über die Zeit nach Einführung des webbasierten Programms und die assoziierte Behandlungsqualität 62

3. Diskussion

- 3.1. Klinischer Hintergrund 74
- 3.2. Evaluation der Leitlinienadhärenz auf Organsysteme 76

3.3. Evaluation der Leitlinienadhärenz auf Patientengruppen	84
3.4. Evaluation des Programmes zur Schaffung von Nachhaltigkeit	86
3.5 Limitationen	91
3.6. Ausblick	92
4 Zusammenfassung	94
5. Literaturangaben	95
Danksagung	109
Erklärungen	111

Abkürzungsverzeichnis

ABx	Antibiotikatherapie
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Atemnotsyndrome des Erwachsenen; Adult Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
EBM	Evidenzbasierte Medizin
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
HAG	High Adherence Group = Hochadhärenz Gruppe
IDSA	Infectious Diseases Society of America
LAG	Low Adherence Group = Niedrigadhärenz Gruppe
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MUST	Multiple Urgent Sepsis Therapies
OD	Organdysfunktion
PIDS	Pediatric Infectious Diseases Society
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-ESRD (End Stage Renal Disease)
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SOP	Standard Operating Procedures
VAP	Ventilator Associated Pneumonia
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Antibiotikatherapie

Bereits im Mittelalter legte man grünes, schimmeliges Brot auf Wunden, ohne etwas über die Wirkungsweise des Schimmels zu wissen. 1928 entdeckte Sir Alexander Fleming zufällig die bakterizide Wirkung des aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* stammenden Penicillins. Am 12. Februar 1941 wurde der erste Patient wissentlich mit Penicillin behandelt, es handelte sich um einen 43 Jahre alten englischen Polizisten, der sich beim Rasieren geschnitten hatte und daraufhin einer Septikämie erlitt. Ihm half das Penicillin und 5 Tage später war das Fieber verschwunden. Da aber das Penicillin noch nicht industriell hergestellt werden konnte und deswegen zu wenig des hilfreichen Medikaments vorhanden war, kehrte die Infektion zurück und wenig später verstarb der Patient (5,25,95,113).

Heute sind wir teilweise wieder in einer ähnlichen Situation, wir wissen, welche Therapie der Patient benötigt, jedoch ist kein Medikament mehr dafür verfügbar, da sich rasant Resistenzen entwickelt haben. Ein Grund für diese Veränderung ist der weit verbreitete und unsachgemäße Gebrauch der Antibiotika. Bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts schien die Welt noch in Ordnung zu sein. Es gab neue Ressourcen für die Antibiotikaentwicklung, die Anzahl der Antibiotika vermehrte sich zunächst nahezu exponentiell. Um die entstehenden Resistenzen, vor denen Fleming schon 1945 warnte, zu umgehen, entwickelte die pharmazeutische Industrie eine Vielzahl von neuen synthetischen Antibiotika (11). In den 1990er Jahren zeichnete sich jedoch ab, dass nur wenige innovative Angriffspunkte für Antibiotika weiterentwickelt wurden und sich die Entwicklungsgeschwindigkeit deutlich verlangsamte. Gleichzeitig jedoch nahm die Gabe von Antibiotika immer mehr zu und dies selektionierte immer mehr Resistenzen. In diesem Kontext hat die World Health Organisation (WHO) die Kontrolle der Antibiotikaresistenzen zu einem der großen Themen der nächsten Jahre gemacht (112). Die Forderung der WHO, der Europäischen Union (EU) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zielt dabei auf die Entwicklung von Stewardship-Programmen bzw. lokal adaptierten Systemen, die Evidenz in der Antibiotikatherapie ans Krankenbett transportieren (39).

1.2. Klinischer Hintergrund

Eine 2007 als Punktprävalenz vorgenommene Studie auf 1265 Intensivstationen weltweit berichtet von 51% infizierten Patienten, wobei 71 % der Patienten auf den Intensivstationen Antibiotika erhielten. Dabei war die Mortalitätsrate der infizierten Patienten mehr als doppelt so hoch wie die der nicht infizierten Patienten (152). Je länger

die Krankenhausaufenthaltsdauer, v. a. aber die Therapie auf der Intensivstation dauert, desto größer wird der Anteil an multiresistenten und schwer zu behandelnden Erregern (152). Dies ist auch Folge der weltweit horrend hohen Menge an verabreichten Antibiotika pro Jahr, woran die Tierhaltung einen hohen Anteil hat, wie in Abbildung 1 dargestellt (112).

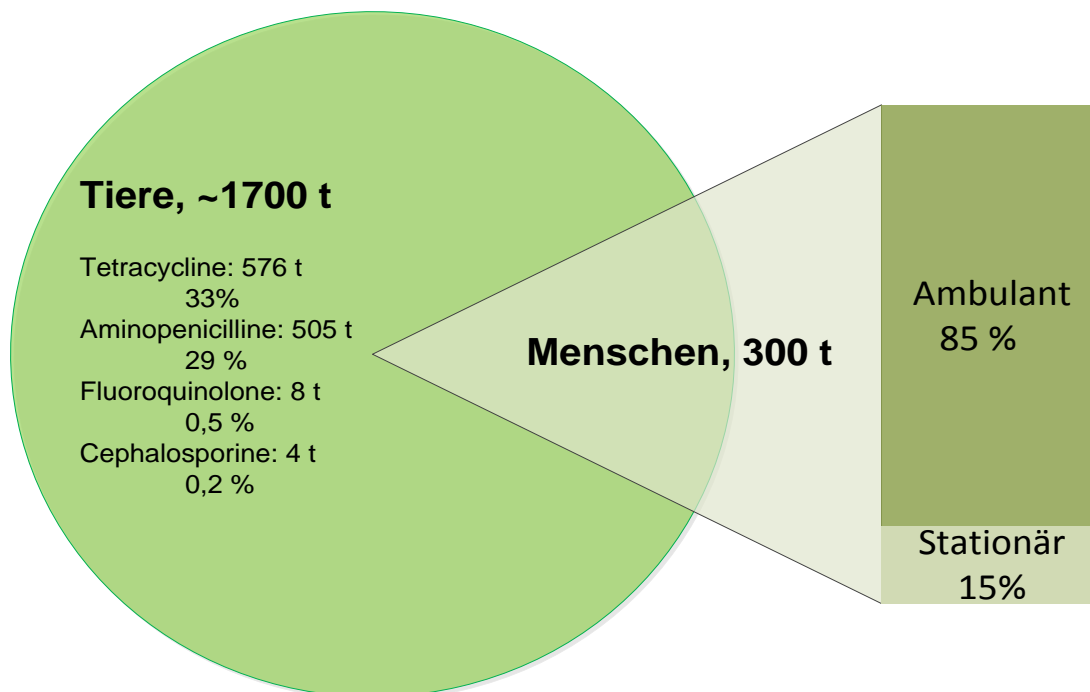


Abbildung 1: Antibiotikaverbrauch in Tonnen in Deutschland

Modifiziert nach Meyer, Elisabeth mit freundlicher Erlaubnis, entnommen dem Artikel Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany, *Int J Med Microbiol.* 2013 Aug;303(6-7):388-95.

So wird bei der Behandlung von Infektionen immer mehr Expertenwissen gefragt, um eine sichere Wirksamkeit zu gewährleisten, denn Unwissen führt wiederum zu einem erhöhten Einsatz von Breitbandantibiotika (108). Cochrane Analysen besagen, dass 30-50 % der Antibiotika unnötig verabreicht werden (34). Die Entwicklung der Resistenzen und des Antibiotikaverbrauchs hat zu einer Kostenexplosion im deutschen Gesundheitswesen geführt, vor allem bedingt durch den vermehrten Einsatz von Reserveantibiotika und die zunehmende Isolationspflicht auf Intensivstationen (112). Zahlreiche Studien belegen für Patienten mit einem septischen Schock, dass eine frühzeitige und adäquate Therapie die Behandlungsqualität verbessert bei gleichzeitiger Reduktion der Kosten (54,89,121), andererseits gibt es Hinweise, dass eine zu schnelle Therapie die Mortalität erhöht (73). So ist eine hohe Kompetenz 24 Stunden am Tag sieben Tage die Woche gefordert.

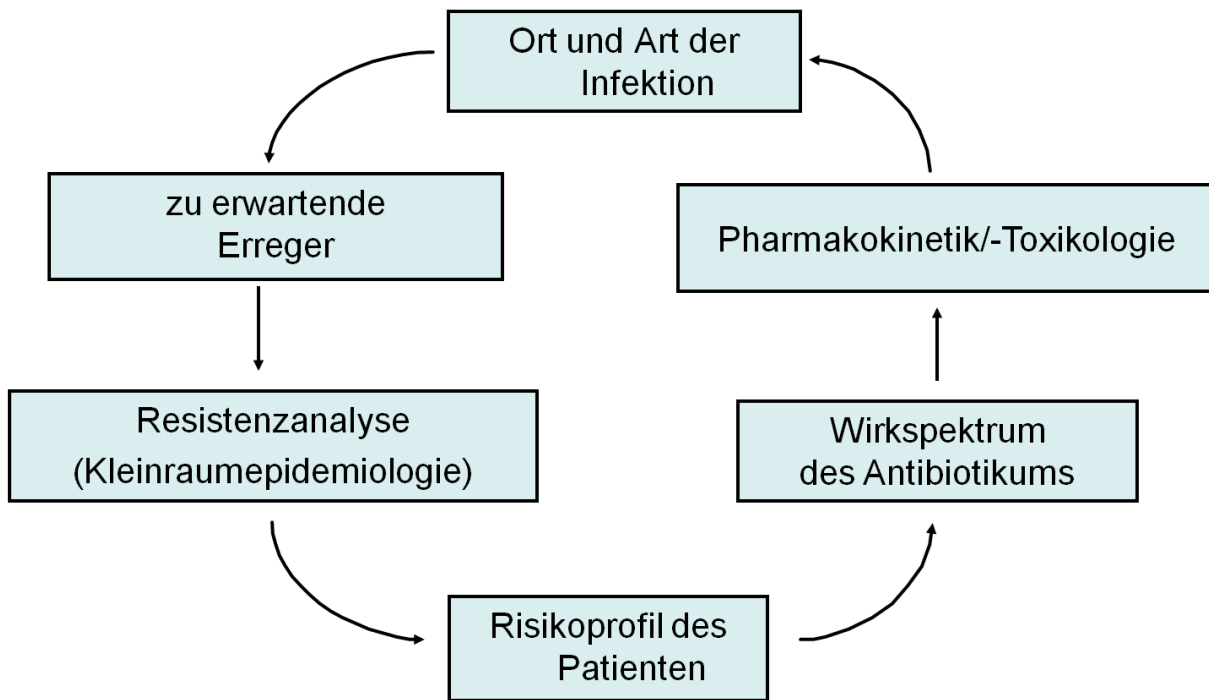


Abbildung 2: Zentrale Fragen der Antibiotikatherapie

Zentrale Fragen gilt es zu beantworten, bevor eine Antibiotikatherapie eingeleitet werden kann. Jede einzelne dieser Fragen in Abbildung 2 ist bei der Initiierung einer Antibiotikatherapie eminent wichtig, um eine adäquate Therapie auszuwählen. Hierzu ist es unabdingbar, neben pharmakologischen Gesichtspunkten und dem Fokus die Kleinraumepidemiologie und das Risikoprofil des Patienten zu kennen. Eine Möglichkeit all diese klinischen Fragen zusammenzufassen sind computerisierte Entscheidungshilfen (computerized decision support systems CDSS).

1.3. Bedeutung des Fokus und des Risikoprofils bei der Antibiotikatherapie

Nosokomiale Pneumonien stellen ungefähr 50% der Infektionen auf der Intensivstation, jedoch werden sie zu einem hohen Prozentsatz fehldiagnostiziert (110). Für ihre Diagnose ist ein neu aufgetretenes oder progredientes Infiltrat im Röntgen Thorax ausschlaggebend (32). Das Bild, das diese Infiltrate hervorrufen, besitzt allerdings zahlreiche Differentialdiagnosen. Studien zeigten, dass auch beim Fehlen von Risikofaktoren bis zur Hälfte der Erreger von Pneumonien Resistenzen ausweisen (108). Dabei hatten die kritisch kranken beatmeten Patienten, die mit resistenten Erregern infiziert waren, eine Mortalitätsrate von 24-50% (130,136), die v.a. durch die häufiger nicht adäquate Therapie bedingt war. Deswegen ist es außerordentlich wichtig, die Leitlinien den lokalen

Gegebenheiten anzupassen, denn nationale und internationale Leitlinien können nicht die Kleinraumepidemiologie abbilden (145). Ein starres Befolgen derselben würde gehäuft inadäquate Therapien nach sich ziehen (108). Möglicherweise können also lokal adaptierte Antibiotika Stewardship-Programme auch in Form von CDSS helfen, diesen Teufelskreis aus steigendem Antibiotikaverbrauch und höherer Prävalenz von multiresistenten Erregern zu durchbrechen (10,145).

Neben der Frage nach dem Fokus ist auch das Risikoprofil des Patienten zu berücksichtigen. Patienten die ein vorbestehendes chronisches Nierenversagen haben, entwickeln häufiger als Patienten ohne dieses Risiko ein akutes Nierenversagen (ANV), welches insgesamt etwa 30% aller Intensivpatienten betrifft. Die Folge ist eine um bis zu 50% erhöhte Krankenhausletalität. Zudem schnellen die Kosten für die Behandlung mit dem Auftreten eines ANV sprunghaft in die Höhe (48). Von den Überlebenden bleiben primär 10–30% dauerhaft dialysepflichtig. Eine häufige Ursache für Nierenfunktionsstörungen auf Intensivstationen ist die Gabe von potentiell nephrotoxischen Medikamenten. Dies sind v.a. die Antibiotika der Aminoglykosidklasse und das Vancomycin (85). Eine Fehldosierung dieser Medikamente lässt die Wahrscheinlichkeit für eine Nierenfunktionsstörung ansteigen (125,149). Dosierungstools sind neben den Empfehlungen für die Therapie ein wichtiger Bestandteil von CDSS (78,79). Im Idealfall enthalten sie auch Hilfen zur Berechnung von Dosierungen als Spezialanwendung und helfen so, dieses bedrohliche und kostenintensive Krankheitsbild zu verhindern.

CDSS wurden u.a. eingeführt um die klinische Diagnose zu vereinfachen und bestimmte Infektionen gezielt zu behandeln. In sie sind standardisierte Abläufe inkludiert, die die klinische Arbeit suffizienter gestalten sollen (140). In einem systematischen Review von 2005 konnte festgestellt werden, dass in 64 % der von ihnen bewerteten Studien die Nutzung eines CDSS als hilfreich angesehen wurde (55). Studien konnte zeigen, dass mit Hilfe von CDSS eine Reduktion von Antibiotika Verordnungen erzeugt werden konnte, bzw. eine sinnvollere Verordnung mithilfe von CDSS zu verzeichnen war (55,98,135). CDSS sollen außerdem bei der adäquaten Entscheidung auch bei schweren Verläufen einer Infektion im Sinne einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks helfen, in kürzester Zeit zur richtigen Entscheidung zu gelangen, da in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, dass v.a. die Zeit bis zur Gabe von Antibiotika im septischen Schock ausschlaggebend für den Behandlungserfolg ist (87,116). Jedoch soll diese schnelle Entscheidung nicht die notwendige Diagnostik verzögern. Diese ist v.a. im weiteren Verlauf für die Deeskalation auf ein schmaleres, der Infektion besser angepasstes, Präparat von

entscheidender Wichtigkeit. Zudem sind durch die Deeskalation auf ein weniger breites Präparat auch die Nebenwirkungen auf die verschiedenen Organfunktionen geringer zu erwarten(86,99)

1.4. Bedeutung von Leitlinienadhärenz für verschiedene Patientengruppen

Bestimmte Patientengruppen sind besonders anfällig für Fehler in der Medikation, sowohl für die Dosierung als auch bei der Auswahl der Präparate. Dies gilt v.a. für geriatrische Patienten mit ihren altersimmanenten Beeinträchtigungen des Organismus, altersassoziierten Erkrankungen sowie der dazugehörigen Multimedikation (137,150). Hinzu kommen weitere Besonderheit des geriatrischen Patienten wie verzögerte und variablere Resorption, vermehrter Fettmassenanteil, verminderter Blutfluss in den Organen v.a. des Splanchnikusgebiets, oft eine vorbestehende Niereninsuffizienz und Veränderungen der Plasmaproteinzusammensetzung, die die Auswahl und Dosierung von Medikamenten erschweren (2). Folglich ist es für die älteren Patienten noch wichtiger, individuelle Empfehlungen für die Therapie zu erlangen. Betrachtet man die Altersentwicklung der Bevölkerung, wird die Bedeutung des alten Patienten in der Medizin offensichtlich.

1.5. Generierung von Nachhaltigkeit

Eine Möglichkeit Expertenwissen flächendeckend verfügbar zu machen, ist die Erstellung von evidenzbasierten Leitlinien. Die Implementierung dieser Leitlinien wurde bisher v.a. am Beispiel der Diagnostik und Therapie der Sepsis untersucht. u.a. weil hierzu international anerkannte und national übertragbare Leitlinien existieren (38,50,94).

Die Einhaltung von Leitlinien lässt sich kurzfristig mit Maßnahmen wie Schulungen verbessern, aber Langzeiterfolge konnten bisher nicht gezeigt werden (50), deswegen entwickelte Evans und Kollegen bereits Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts ein erstes computerized decision support system (CDSS) für Antibiotikatherapie und konnten zeigen, dass damit sowohl die Antibiotikatherapie als auch die Behandlungsqualität verbessert werden konnten (44). Die Gruppe um Thursky zeigte, dass die Einführung eines CDSS auf der Intensivstation zu einer Reduktion der Verabreichung von Breitspektrum Antibiotika führte (148). Weitere Ansätze legten dar, dass die moderne Technologie hilfreich ist, die Einhaltung von Leitlinien zu verbessern auch in Hinblick auf das Verständnis der zu transportierenden Inhalte (13). Jedoch können CDSS nur nachhaltig sein, wenn sie mit moderner Technologie bearbeitet werden kann

(39) und diese vorhanden ist (97). Eine wichtige Eigenschaft, die ein CDSS haben sollte, ist eine intuitive Nutzbarkeit. Ebenfalls essentiell scheint zu sein, dass das CDSS an lokale Gegebenheiten angepasst werden kann (97).

An der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité erfolgte aus der Zusammenfassung nationaler und internationaler Leitlinien zunächst eine Papier gestützte Entscheidungshilfe, aus der dann die Entwicklung eines CDSS für die initiale Antibiotikatherapie auf Intensivstationen resultierte. In dieses waren von Beginn an alle Disziplinen involviert worden, die in die Entscheidungsfindung einer adäquaten Antibiotikatherapie eingebunden sind.

Abbildung 3 zeigt den Weg von der Pubmed Suche über die Entwicklung von nationalen und internationalen Leitlinien und Stewardship-Programmen zum CDSS.

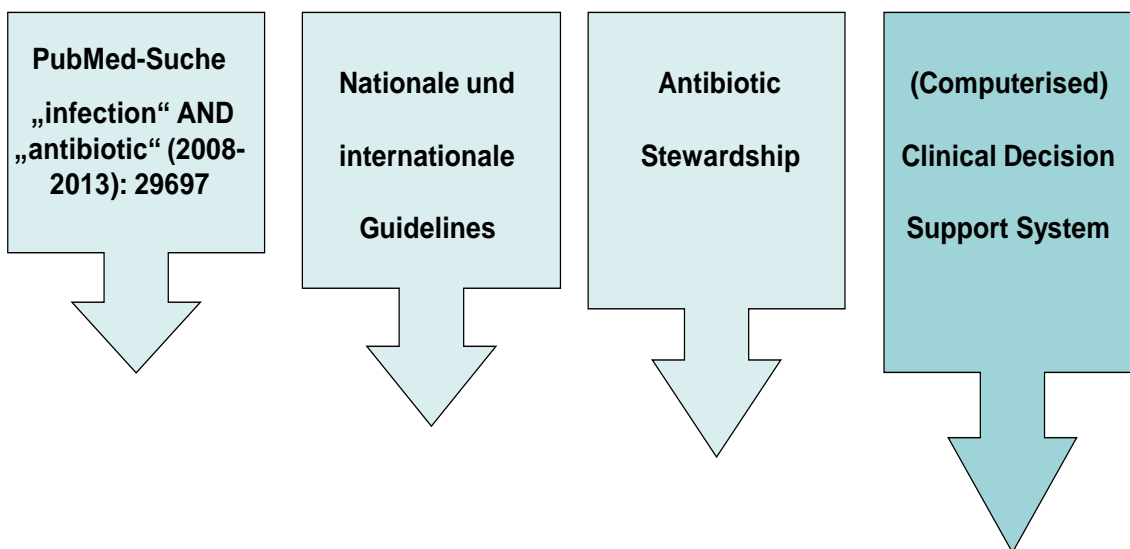
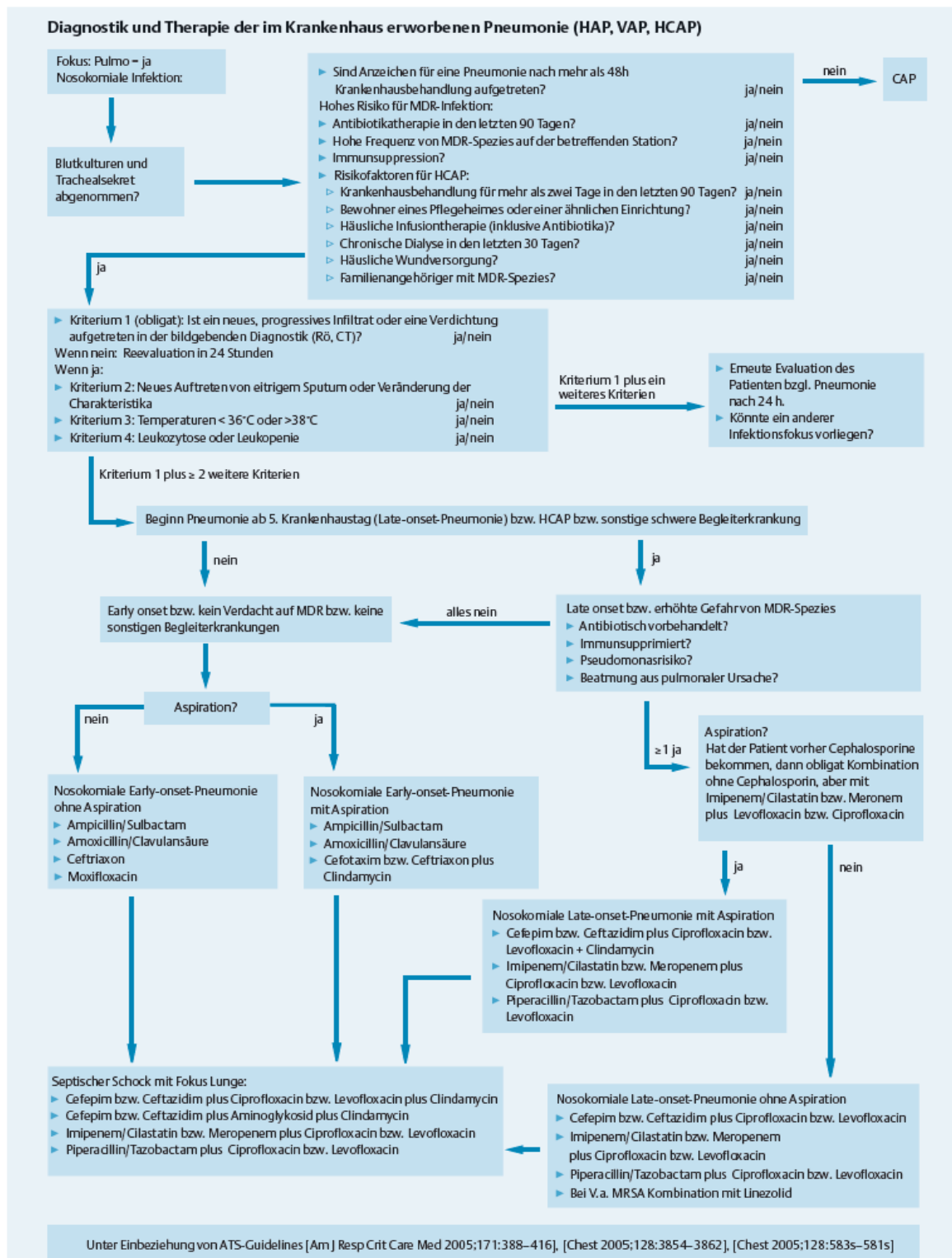


Abbildung 3: Entwicklung von der Oberarztkonsultation über die Papierversion von Richtlinien zur webbasierten Computerversion

Der Fokus des CDSS liegt in der Unterstützung des klinisch tätigen Kollegen und soll eine Empfehlung für die notwendige Diagnostik und für die evidenzbasierte rationale und wirksame Antiinfektivtherapie geben. In Abbildung 4 ist einer der ersten Algorithmen zur Therapie der im Krankenhaus erworbenen Therapie gezeigt (117). Die Verlaufsschemata wurden nach Erstellung in ein CDSS umgewandelt und 2006 auf den von der Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin betreuten Intensivstationen eingeführt.



Nachtigall I, Deja M et al. Einführung von SOPs zur initialen kalkulierten Antibiotikatherapie bei Erwachsenen. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2006; 10: 626–635

Abbildung 4: Entwicklung der Algorithmen für die Erstellung des ABx Programms, hier am Beispiel des Verlaufsschemas für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie, entnommen dem Artikel (37)

Der intensivmedizinisch tätige ärztliche Kollege kann mithilfe des CDSS eine Verdachtsdiagnose, die notwendige Sofortdiagnostik und eine Empfehlung für eine

rationale antiinfektive Initialtherapie gewinnen und überprüfen. Im Dialog werden die relevanten diagnostischen Kriterien geprüft und der Anwender bei der Priorisierung notwendiger Sofortmaßnahmen unterstützt. Es wurden an entscheidenden Stellen Feedback Mechanismen eingebaut, die die Möglichkeit geben, an dem Programm mitzuarbeiten und es weiter zu verbessern.

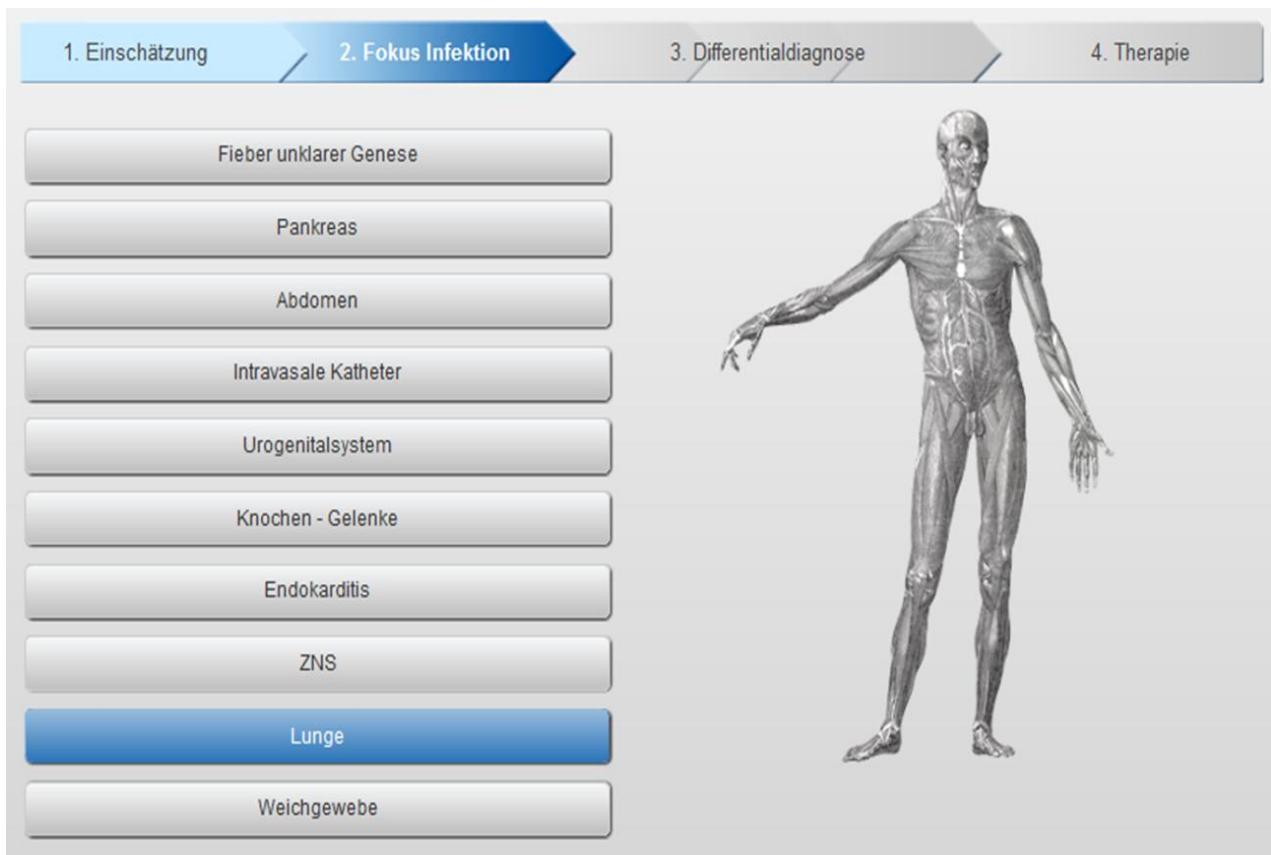


Abbildung 5: Das neue Gesicht von ABx am Beispiel der Startseite des Algorithmus Lungeninfektionen

Ein wichtiges Qualitätsziel für die Adhärenz an Leitlinien ist es, diese zu einem hohen Prozentsatz einzuhalten. Eine in der Literatur anerkannte Zahl von 70% (138,161) galt auch uns als Implementierungsziel der Einhaltung

1.6. Fragestellungen und Zielsetzungen der Veröffentlichungen

Um den Einfluss der Algorithmen auf Organsysteme und Behandlungsergebnisse der Patienten zu evaluieren, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt.

In einem ersten Schritt sollte die Bedeutung der Algorithmen für die Pneumonie dargestellt werden. Infektionen der Luftwege sind die häufigsten auf der Intensivstation zu beobachtende Komplikationen und vor diesem Hintergrund das relevanteste infektiologische Krankheitsbild. Gegenstand der Arbeit mit dem Titel „**Impact of Adherence to Standard Operating Procedures for Pneumonia on Outcome of ICU Patients**“ war zu evaluieren, ob eine höhere Adhärenz zu den Algorithmen Einfluss auf die Behandlungsqualität hat. Die Arbeit mit dem Titel „**Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study**“ hatte das Organsystem der Niere als Fokus. In ihr sollte die Hypothese untersucht werden, ob eine Erhöhung der Adhärenz zu den Algorithmen mit einer reduzierten Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen assoziiert ist. Eine weitere Arbeit mit dem Titel „**Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock**“ beschäftigte sich mit dem Krankheitsbild der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Hierbei sollte der Einfluss der von uns entwickelten computerisierten Entscheidungshilfen (computerized decision support systems CDSS) auf die Einhaltung der lokal adaptierten Leitlinien und den Auswirkungen auf den Verlauf dieses schweren Krankheitsbildes untersucht werden.

Die zweite Fragestellung beschäftigt sich mit den Patienten bezogenen Kriterien und sollte evaluieren, ob die Patientengruppe, die besonders vulnerabel für Behandlungsfehler ist, da sie reduzierte Kompensationsmechanismen besitzt, von der Adhärenz zu den Algorithmen profitieren. Die Zielsetzung der Arbeit unter dem Titel „**Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients**“ bestand darin, den Einfluss der Algorithmen für die auf unseren Intensivstationen in der Anzahl zunehmenden Zielgruppe der älteren Patienten zu untersuchen. Da diese Altersgruppe besonders häufig von schwer verlaufenden Infektionen betroffen ist, bestand die Frage, ob für diese Zielgruppen die Behandlungsqualität verbesserbar ist und sich eine Auswirkung auf die intensivstationäre Sterblichkeit darstellen lässt.

Die dritte Fragestellung beschäftigt sich mit der Nachhaltigkeit unserer Maßnahmen. In der

Untersuchung „***Long term effect of a computer- assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: A prospective “before/after” cohort study***“, wurde die Einhaltung der Leitlinien über die Jahre nach Einführung des CDSS evaluiert. Einerseits sollte untersucht werden, ob nach einer initialen Schulung und Programmimplementierung die alleinige Bereitstellung des Computerprogramms mit der Möglichkeit, Kontakt zur Arbeitsgruppe aufzunehmen, und die fortgesetzte, kontinuierliche Überarbeitungen des CDSS ausreichen, um die Adhärenz zu den Leitlinien über dem kritischen Zielwert von 70% zu halten. Andererseits sollte untersucht werden, ob dies auch Auswirkungen auf die Versorgungsqualität der Patienten hat.

2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1. Evaluation der Algorithmen für akute Infektionen anhand des Krankheitsbildes der Pneumonie

Von allen akuten im Krankenhaus behandelten Infektionen sind Pneumonien das häufigste Krankheitsbild und machen die Hälfte bis zwei Drittel der Infektionen auf Intensivstationen weltweit aus (7,43,152). Tritt im Verlauf der Behandlung eine Pneumonie auf, so erhöht sich die Krankenhausverweildauer um 7-9 Tag. Dabei sind sie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und machen ca. 60% aller Tode durch nosokomiale Infektionen aus (45,151). Für Patienten, die am Ventilator eine Pneumonie entwickeln, erhöhen sich die Krankenhauskosten um geschätzte \$40.000 Dollar (156).

Eine große Unsicherheit besteht bei dieser Erkrankung schon in der Diagnose. Bis zur Hälfte der im Röntgen Thorax neu diagnostizierten Verschattungen sind wahrscheinlich durch nicht infektiöse Ursachen ausgelöst (110).

Fragestellung 1: Haben die von uns erstellten und an lokale Resistenzen angepassten SOPs für die initiale Diagnostik und Therapie Einfluss auf die Behandlungsqualität der Pneumonie gemessen anhand der Dauer der ersten Pneumonie Episode, Dauer der maschinellen Beatmung sowie der Behandlungsdauer auf der Intensivstation?

Die Untersuchung dieser Fragestellung fand als prospektive Beobachtungsstudie auf den 5 unter anästhesiologischer Führung stehenden Intensivstationen statt. Dies waren eine kardiochirurgische, eine neurochirurgische, zwei interdisziplinäre Stationen sowie eine intermediäre Überwachungsstation.

Von den 524 konsekutiven Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 36 Stunden wurde bei 131 Patienten anhand der Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) eine Pneumonie identifiziert. Die erste Pneumonieepisode wurde täglich auf SOP Adhärenz evaluiert und dies anschließend in einem retrospektiven Expertenaudit aus verschiedenen Fachdisziplinen reevaluiert. Patienten, die zu mehr als 70% nach den SOPs behandelt wurden, bildeten die high adherence group (Hochadhärenz Gruppe = HAG), Patienten, die zu 70% oder weniger nach SOP behandelt wurden, bildeten die Low adherence Group (Niedrigadhärenz Gruppe = LAG).

Im Ergebnis der Untersuchung zeigte sich in der HAG mit insgesamt 45 Patienten eine

verkürzte Beatmungsdauer ($6,22 \pm 3,27$ Tage versus $10,11 \pm 7,95$ Tage, $p=0,001$) gegenüber der LAG. Des Weiteren war die Beatmungsdauer kürzer in der HAG mit $178,07 \pm 191,33$ Stunden versus $317,59 \pm 336,18$ Stunden in der LAG ($p = 0,017$). Die Intensivstationäre Behandlungsdauer war mit $12,04 \pm 10,42$ Tagen in der HAG versus $20,24 \pm 16,59$ Tagen in der LAG ($p = 0,001$) ebenfalls kürzer.

Platzhalter:

Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients.

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

Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):159-66. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181934f1b

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181934f1b>

Platzhalter:

Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients.

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

Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):159-66. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181934f1b

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181934f1b>

Platzhalter:

Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients.

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

Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):159-66. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181934f1b

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181934f1b>

Platzhalter:

Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients.

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

Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):159-66. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181934f1b

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181934f1b>

Platzhalter:

Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients.

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

Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):159-66. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181934f1b

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181934f1b>

Platzhalter:

Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients.

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

Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):159-66. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181934f1b

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181934f1b>

Platzhalter:

Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients.

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

Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):159-66. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181934f1b

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181934f1b>

Platzhalter:

Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients.

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

Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):159-66. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181934f1b

<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181934f1b>

2.2. Auswirkung der Einhaltung von SOPs auf die Organfunktion, dargestellt anhand des Auftretens eines akuten Nierenversagens bei Gabe potentiell nephrotoxischer Medikamente

Ein akutes Nierenversagen (ANV) ist definiert als eine verminderte Urinproduktion und / oder einen Anstieg der Retentionsparameter. Durch ein ANV kommt es zur Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen Haushaltes sowie der Flüssigkeitsbalance (48). Es tritt bei 7% der hospitalisierten Patienten auf und bei 66% der Patienten, die eine Behandlung auf der Intensivstation benötigen (72). Sein Auftreten erhöht sowohl die Mortalität als auch die Krankenhausverweildauer und die Kosten der Behandlung (29). Die häufigsten Gründe für das Auftreten eines ANV sind verschiedene Schockformen, chirurgische Interventionen und die Gabe von nephrotoxischen Medikamenten (149). Die Behandlung von Patienten auf Intensivstationen beinhaltet verschiedene Medikamente, die allein oder in Kombination das Potential zur Nierenschädigung haben, darunter finden sich auch Antibiotika wie Vancomycin und die Aminoglykoside (125). In 19-25% ist das Auftreten eines ANV mit potentiell nephrotoxischen Medikamenten assoziiert (29,72,90,124,125,149). Vancomycin, ein Glykopeptidantibiotikum, welches vor allem für die Behandlung von Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) eingesetzt wird, führt laut tierexperimentellen Studien, wenn es hoch dosiert wird, zu tubulären Nekrosen (70). Ein ANV im Zusammenhang mit der Gabe von Vancomycin wurde beim Patienten in 10-31% der Fälle gezeigt (71,100).

Die Aminoglycoside Gentamycin und Tobramycin werden v.a. in Kombinationstherapien bei Infektionen mit gramnegativen Erregern eingesetzt. Die Inzidenz eines Auftretens von ANV bei ihrem Einsatz wird je nach Dosierungsregime mit 10-20% beschrieben (134).

Da die Datenlage für den Effekt von Leitlinien für die Dosierung potentiell nephrotoxischer Antibiotika auf das Auftreten eines ANV sehr unzulänglich ist, ergab sich folgende Fragestellung

Fragestellung 2: *Gibt es eine Assoziation zwischen der Adhärenz zu Leitlinien für die Dosierung von potentiell nephrotoxischen Antibiotika und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens?*

Die nachfolgende prospektive Observationsstudie wurde auf den fünf Intensivstationen der Charité unter anästhesiologischer Leitung durchgeführt. Die Datenerhebung fand an insgesamt 170 Tagen statt, an denen insgesamt 675 Patienten untersucht wurden. 163 erfüllten die Aufnahmekriterien:

- Gabe von Vancomycin, Gentamycin oder Tobramycin,
- älter als 18 Jahre,
- Intensivstationäre Behandlung von länger als 24 Stunden.

Patienten mit einer Adhärenz zu den Leitlinien für die Dosierung dieser Antibiotika größer als 70% wurden in die HAG (high adherence group) klassifiziert, Patienten mit einer Einhaltung von 70% oder weniger in die LAG (low adherence group). Ein Nierenversagen wurde nach RIFLE Kriterien klassifiziert (124). Die Adhärenz zu den Leitlinien wurde mittels eines retrospektiven Expertenaudits erhoben.

88 Patienten (54%) wurden in die HAG klassifiziert und 75 (46%) in die LAG. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten in der LAG signifikant häufiger ein Nierenversagen entwickelten als Patienten in der HAG (21% versus 36% ($p=0,035$)). Eine dazu korrespondierende, adjustierte multivariate Analyse ergab eine Odds Ratio von 2,5 für die LAG, ein akutes Nierenversagen zu entwickeln, verglichen mit der HAG (CI 1,195 – 5,124, $p=0,039$). Außerdem war in der HAG die Dauer der Antibiotikatherapie kürzer mit $6,4 \pm 5,6$ Tagen und $9,9 \pm 7,9$ Tagen in der LAG ($p=0,001$), sie wurden kürzer auf der Intensivstation behandelt mit $19,1 \pm 17,7$ Tagen in der HAG und $22,6 \pm 14,8$ Tagen in der LAG ($p=0,031$). Zusätzlich war die Zeit am Ventilator verkürzt auf 379 ± 658 Stunden gegenüber 478 ± 502 Stunden in der LAG ($p=0,018$). Für die Mortalität ergab sich kein signifikanter Unterschied mit 15 (17%) Patienten in der HAG und 14 (19%) in der LAG ($p=0,839$).

Platzhalter:

Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study.

Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C.

Crit Care. 2014 Jun 12;18(3):R120. doi: 10.1186/cc13918

<http://dx.doi.org/10.1186/cc13918>

Platzhalter:

Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study.

Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C.

Crit Care. 2014 Jun 12;18(3):R120. doi: 10.1186/cc13918

<http://dx.doi.org/10.1186/cc13918>

Platzhalter:

Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study.

Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C.

Crit Care. 2014 Jun 12;18(3):R120. doi: 10.1186/cc13918

<http://dx.doi.org/10.1186/cc13918>

Platzhalter:

Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study.

Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C.

Crit Care. 2014 Jun 12;18(3):R120. doi: 10.1186/cc13918

<http://dx.doi.org/10.1186/cc13918>

Platzhalter:

Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study.

Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C.

Crit Care. 2014 Jun 12;18(3):R120. doi: 10.1186/cc13918

<http://dx.doi.org/10.1186/cc13918>

Platzhalter:

Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study.

Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C.

Crit Care. 2014 Jun 12;18(3):R120. doi: 10.1186/cc13918

<http://dx.doi.org/10.1186/cc13918>

Platzhalter:

Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study.

Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C.

Crit Care. 2014 Jun 12;18(3):R120. doi: 10.1186/cc13918

<http://dx.doi.org/10.1186/cc13918>

Platzhalter:

Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study.

Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C.

Crit Care. 2014 Jun 12;18(3):R120. doi: 10.1186/cc13918

<http://dx.doi.org/10.1186/cc13918>

2.3. Auswirkungen der Einführung eines Computer assistierten Entscheidungsprogrammes auf den Verlauf einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks

Eine 2007 von Vincent et al durchgeführte Studie berichtet, dass eine schwere Sepsis und ein septischer Schock bei 30% respektive 15% der Patienten auftreten, die einer Intensivtherapie bedürfen (152). Dabei wird die Sterblichkeit dieses Krankheitsbildes mit 28,6% angegeben, obwohl dargestellt werden konnte, dass sich die Behandlung und damit die Überlebensrate in den letzten 22 Jahren dramatisch verbessert hatte (107). Eine frühe Diagnose und Therapie scheinen dabei für den Erfolg der Behandlung ausschlaggebend zu sein und Zeitverlust scheint wie beim Herzinfarkt die Sterblichkeit deutlich zu erhöhen (6,56,80). Der Start einer adäquaten Antibiotikatherapie innerhalb der ersten Stunde der schweren Sepsis oder des septischen Schockes scheint dabei ausschlaggebend zu sein (87). Jedoch ist die Wahl des geeigneten Antibiotikums ein schwieriges Unterfangen, zeigte sich doch in einer Metaanalyse, dass bis zu 50% der initialen Antibiotikatherapien inadäquat sind (34). Da für die richtige Verordnung eine unüberschaubare Menge an Informationen nötig ist, erscheinen in den letzten Jahren Informationstechnologien der Schlüssel zum Erfolg zu sein (37,117,157). Computerisierte Entscheidungshilfen (CDSS) wurden dafür in den letzten Jahren eingeführt und es scheint, dass dies positive Auswirkungen auf die Behandlungsqualität hat (19,44,55,135,140). Ob dies auch für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock gilt, führte uns zu folgender Fragestellung:

Fragestellung: Kann ein CDSS die Implementierung von lokal adaptierten und evidenzbasierten Leitlinien für die Antibiotikatherapie verbessern und damit die Behandlungsqualität gemessen anhand der Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock verändern?

Die prä- und postinterventionelle Studie fand auf den fünf interdisziplinären Intensivstationen unter anästhesiologischer Führung statt. Erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock wurden eingeschlossen, wenn sie eine Behandlungsdauer auf der Intensivstation von mindestens 36 Stunden aufwiesen. Die Daten wurden vor und nach Einführung des CDSS an jeweils 90 Tagen prospektiv erhoben. Die Nachevaluation fand 6 Monate nach dem Beginn der Einführung und

Schulungen statt.

Insgesamt wurden 186 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock eingeschlossen, 89 in der Phase vor Einführung [prä] des Programmes und 98 in der Phase danach [post]. Die Basischarakteristika und die Verteilung der Infektionen waren in den Gruppen vergleichbar. Die Adhärenz an die lokal adaptierten Leitlinien konnte signifikant verbessert werden von 52,3% [prä] auf 87,2% [post] der untersuchten Tage auf der Intensivstation ($p < 0.001$). Ebenso konnte die Menge der Antibiotikatherapie reduziert (1,54 [prä] auf 1,3 [post] Agentien/Tag ($p = 0.048$)) und gekürzt werden (18.4 % [prä] versus 25% [post] Antibiotika freie Tage, $p = 0.015$). Diese Entwicklung war begleitet von einer Zunahme der Adhärenz an die Sepsisbündel (67.25 % [prä] versus 74.95% [post], $p < 0.001$). Die Analyse des Sepsis Verlaufs zeigte eine Reduktion der Dauer der Sepsis Perioden (68.2 % [prä] versus 62.3 % [post] der Tage mit Intensivbehandlung, $p = 0.067$). Die Multiple Regression bestätigte die signifikante Assoziation zwischen der Dauer der Sepsisperiode mit der Studienperiode und der Zeit bis zur Antibiotika Applikation.

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

Platzhalter:

Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock.

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

J Int Med Res. 2010 Sep-Oct;38(5):1605-16

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001003800505>

2.4. Evaluation der Standard Operating Procedures bei älteren Patienten

Ältere Patienten machen derzeit 42-52% der Intensivstationären Aufnahmen aus (106). Alter ist assoziiert mit erniedrigter kardiopulmonaler und renaler Reserve und einer hohen Zahl an Nebenerkrankungen, die für diese Patientengruppe das Risiko für ein Multiorganversagen erhöhen (76). Zudem entwickeln ältere Patienten häufiger eine Infektion im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes. Sowohl das Alter als auch Infektionen sind dabei erhebliche Determinanten der Mortalität im Krankenhaus und auf der Intensivstation (152). Das Krankheitsbild der Sepsis hat im Alter eine erhöhte Häufigkeit, wie eine große amerikanische Studie zur Epidemiologie der schweren Sepsis zeigen konnte. Hier waren mehr als die Hälfte der Patienten älter als 65 Jahre alt (7). Vor diesem Hintergrund spielt vermutlich eine adäquate Antibiotikatherapie im Management geriatrischer Patienten eine fundamentale Rolle. Da zudem eine Assoziation zwischen dem Gebrauch von Antibiotika und der Selektion resistenter Erreger besteht (84,103), wird die Frequenz der inadäquaten Antibiotikagabe oft als Surrogatparameter für den vermeidbaren Einfluss auf antimikrobielle Resistenzen genommen (75,81). Konsequenterweise bedeutet dies, dass eine strenge Einhaltung von Leitlinien Nebenwirkungen zu vermeiden hilft. (14,50,102,122).

Fragestellung 5: Lässt sich bei älteren Patienten durch eine Verbesserung der Implementierung von evidenzbasierten Leitlinien für die Therapie und Diagnostik von Infektionskrankheiten angepasst an die lokalen Resistenzmuster ein Vorteil für die Behandlungsqualität erkennen, gemessen anhand der Mortalität?

Die Untersuchung erfolgte als prospektive Beobachtungsstudie mit retrospektivem Expertenaudit an 228 Patienten mit einer intensivstationären Behandlungsdauer von mehr als 72 Stunden auf einer der fünf Intensivstationen unter anästhesiologischer Führung. Die Leitlinien beinhalteten sowohl Hinweise für die Diagnostik als auch für die Therapie von Infektionen, angepasst an die lokalen Resistenzraten. Sowohl eine Verletzung der Standards für Diagnostik als auch für Therapie wurde als nicht Standard konform bewertet. Die Patienten wurden dann zum Vergleich in zwei Gruppen eingeteilt. Diejenigen, die während ihres Aufenthalts zu einem Prozentsatz an Tagen größer als 70% nach Standards behandelt wurden, bildeten die high adherence group (HAG, n = 137). Jene Patienten, die zu einem Prozentsatz gleich 70% oder darunter gemäß der Leitlinien behandelt wurden,

bildeten die low adherence group (LAG, n = 91). Patienten in der HAG hatten eine deutlich reduzierte Mortalität gegenüber Patienten der LAG, 8 der 137 HAG Patienten (5,8%) verstarben, wohingegen 18 der 91 Patienten der LAG (19,8%) starben ($p = 0,002$, Odds Ratio = 0,25; 95%CI: 0,10 – 0,61).

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

Platzhalter:

Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients.

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

J Int Med Res. 2008 May-Jun;36(3):438-59.

<http://dx.doi.org/10.1177/147323000803600308>

2.5. Verlauf der Einhaltung der SOPs für Antibiotikatherapie über die Zeit nach Einführung des webbasierten Programmes

Eine adäquate Antibiotikatherapie ist entscheidend für die Behandlungsqualität kritisch kranker Patienten (57,80,130) und hat Implikationen für die Behandlungskosten (105). Barrieren zur Einführung von Leitlinien konnten in verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens analysiert werden (66). Obwohl intensive Bemühungen getätigt wurden, die Verbesserungen der Praxis zeigen konnten, blieb ein Langzeiterfolg bis dato aus. Gründe sind unter anderem das Fehlen von Informationen und die Schwierigkeiten, die prompte Ausführung zu initiieren. Auf der anderen Seite darf auch die Diagnostik nicht vernachlässigt werden. Dies gilt umso mehr, seitdem es erste Hinweise gibt, dass sich eine weniger aggressive initiale Therapie bei Patienten ohne septischem Schock positiv auf die Behandlungsqualität auswirken kann (73). Auf dieser Basis empfehlen Experten weltweit, dass die Entwicklung von Stewardship-Programmen eines der wichtigsten Ziele der nächsten Jahre sein sollte (33,52,61). An die lokalen Resistenzen angepasste Leitlinien verbessern die mikrobiologische Diagnostik und die Antibiotikatherapie (142), aber es besteht das Problem der Verfügbarkeit. Vor diesem Hintergrund wurden Entscheidungsunterstützungssysteme, sogenannte computerized decision support systems (CDSS), entwickelt und waren in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (44,140). Auch konnte gezeigt werden, dass sich durch die Optimierung der Therapie die Kosten, die es benötigt ein solches System zu erstellen, reinvestieren - nicht nur monetär, sondern auch durch Erlangung einer verbesserten Sicherheit (70). Jedoch gibt es bis heute keinen Nachweis über die Langzeit Effekte von CDSS.

Um das von uns erstellte Programm zu evaluieren und die Implementierung zu begleiten, wurde die Rate der Adhärenz über die Jahre untersucht.

Fragestellung 1: Führt die Einführung eines interdisziplinär erstellten, webbasierten Computerprogramms zu einer nachhaltigen Steigerung der Implementierungsrate von Leitlinien über der Qualitätsmarke von 70%?

Fragestellung 2: Wird durch die erhöhte Einhaltung der evidenzbasierten Leitlinien auch eine Verbesserung der Qualität der Behandlungen erreicht?

Die Untersuchung fand als prospektive, kontrollierte Interventionsstudie auf den fünf

Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin statt. Alle Patienten wurden eingeschlossen, die eine Behandlungsdauer von mehr als 48 Stunden hatten und älter als 18 Jahre waren. Eine Erhebung fand vor der Einführung des Programmes statt und drei danach über einen Gesamtzeitraum von 4 Jahren.

1361 Patienten mit insgesamt 12.965 intensivstationären Behandlungstagen konnten eingeschlossen werden. Die Adhärenz zu den Leitlinien stieg von 61% auf 92% ($p < 0,001$) direkt nach der Einführung des Programmes und Schulung zum Umgang. In den Zeiträumen im 3. und 4. Jahr blieb ohne weitere Schulungen die Adhärenz stabil mit 76% respektive 72%.

Auch die zweite Fragestellung konnte positiv beantwortet werden, denn die Tage ohne Antibiotikatherapie als Anteil der Gesamtbehandlungsdauer nahmen über die Jahre der verbesserten Implementierung zu, von 30 ± 27 in der Periode vor Einführung des Programmes auf 32 ± 28 über 46 ± 39 bis zu 44 ± 38 in der letzten Evaluation ($<0,01$). Hinsichtlich der Mortalität konnte für Patienten, die zu einem Anteil von mehr als 70% nach den Leitlinien behandelt wurden, mit 8% eine geringere intensivstationäre Mortalität festgestellt werden als verglichen mit den 12,3% bei Patienten, die zu einem geringeren Teil nach Leitlinien behandelt wurden ($p = 0,014$), die adjustierte Odds Ratio lag bei 1,556 (95% CI 1,047 -2,314).

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

Platzhalter:

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

Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C.

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005370>

3. Diskussion (10-15 Seiten)

3.1. Klinischer Hintergrund

2000 B.C. – Here, eat this root

1000 A.D. – That root is heathen. Here, say this prayer.

1850 A.D. – That prayer is superstition. Here, drink this potion.

1920 A.D. – That potion is snake oil. Here, swallow this pill.

1945 A.D. – That pill is ineffective. Here, take this penicillin.

1955 A.D. – Oops, bugs mutated. Here, take this tetracycline.

1960-1999 – 39 more "oops"...Here, take this more powerful antibiotic.

2000 A.D. – The bugs have won! Here, eat this root.

— Anonymous

Laut Angaben des Institute of Medicine in Washington sind verhinderbare schwerwiegende Nebenwirkungen, nosokomiale Infektionen eingeschlossen, verantwortlich für 44.000 bis 98.000 Todesfälle im Jahr und erzeugen Kosten von 17- 29 Milliarden Dollar, vor Brustkrebs, AIDS und Autounfällen (3,42). Laut Untersuchungen der Infectious Disease Society of America (IDSA) leiden jährlich fast 2 Millionen hospitalisierter Patienten in den USA an Infektionen mit resistenten Erregern, 90.000 davon haben eine hohe Wahrscheinlichkeit daran zu versterben. Von diesen haben sich ca. 14.000 die tödliche Infektion im Krankenhaus zugezogen (21,22,59,86). Diese Resistenzentwicklungen sind somit ein ernstes Problem für den individuellen Patienten, aber auch für das öffentliche Gesundheitssystem.

Laut einer Cochrane Analysen aus dem Jahr 2005 sind 50% der antimikrobiellen Therapien inadäquat (34). Die Autoren haben im Jahr 2013 eine Neuauflage der Analyse veröffentlicht und kommen zu dem Schluss, dass Interventionen, die dafür ausgelegt sind im Krankenhaus die Antibiotikaverschreibungen zu reduzieren, die Entwicklung der Antibiotikaresistenzen und der nosokomialen Infektionen reduzieren helfen (33).

Nutzen und Risiken der Antibiotikaverschreibungen scheinen dabei nicht jedem Arzt vollends klar zu sein, sowohl in Bezug auf die Dosis, das Präparat als auch über die Dauer der Anwendung.

Eine Schätzung gibt an, dass jährlich ungefähr 25.000 Patienten in der EU an einer Infektion mit multiresistenten Erregern sterben, die geschätzten zusätzlichen Kosten belaufen sich auf 1.5 Milliarden Euro (5). Im Vergleich zu Infektionen, die durch sensible Erreger bedingt sind, sind die durch resistente Erreger erzeugten assoziiert mit einer höheren Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt (35,36). Das Auftreten von

resistenten Erregern limitiert die Auswahl von Therapien für nosokomiale Infektionen. Bedrohlicherweise das erste Mal seit der Einführung von Antibiotika sind wir konfrontiert mit dem Problem, für manche Infektionen keine Option für eine Therapie mehr zu haben(144). Verschiedene Maßnahmen zur Beherrschung des Problems wurden in der letzten Zeit vorgeschlagen (19,53,74,78,81,91,135,148,158). Gemeinsam ist all diesen Empfehlungen die Herausforderung, die inadäquaten Antibiotikaverschreibungen zu reduzieren, als Folge der Vermutung, dass Antibiotikaresistenzen eine Konsequenz des Selektionsdruckes durch Antibiotikatherapie sind. Durch die Reduktion dieses Druckes durch restriktiveren Einsatz der Antibiotika erhofft man sich eine Wiederkehr sensibler Erreger oder zumindest eine Verlangsamung der Geschwindigkeit, in der sich neue Resistenzen entwickeln. Gleichzeitig ist es aber so, dass das Krankheitsbild der Sepsis mehr Menschen tötet als ein Herzinfarkt oder Brust-, Kolon- und Lungenkrebs zusammen (129) und eine Verzögerung der Antibiotikatherapie assoziiert ist mit steigender Mortalität (87,88).

Der Ausdruck Antibiotika Stewardship wird genutzt um die zwei Ziele, einerseits den Patienten effektive Therapie zukommen zu lassen und andererseits Kollateralschäden durch die Therapien zu vermeiden, zusammenzufassen (39,102). Laut Untersuchungen nehmen die Antibiotikagaben in den Krankenhäusern weiter zu, wobei mehr als ein Drittel der Verschreibungen nicht den evidenzbasierten Leitlinien entsprechen (33). Eine Übersicht aus 22 Zentren in den USA zeigte, dass es zwischen 2002 und 2006 einen statistisch signifikanten Anstieg der Gesamtantibiotikamenge gab von einem mittleren Wert von 798 Tagen pro 1000 Patiententagen auf 855 pro 1000 Patiententagen (126). Die European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) hat eine Methode der Punktprävalenz der Antibiotikaverschreibungen in Krankenhäusern etabliert (4,62). Der Survey von 2009 beinhaltet Daten von 172 Krankenhäusern in 25 Ländern (162). Diese Begutachtung legt nahe, dass es verschiedene Angriffspunkte gibt, um die Qualität der Antibiotikaverschreibungen in den Krankenhäusern zu verbessern. Die Indikationen für die Behandlung waren für 24 % der Patienten nicht protokolliert, und wenn eine Indikation protokolliert war, dann war sie in 38% der Fälle nicht konkordant mit den lokalen oder nationalen Leitlinien. Ebenso gab es Hinweise auf eine exzessive Behandlung mit Antibiotika von ambulant erworbenen Infektionen und der unnötigen Verlängerung der perioperativen Prophylaxe (162). Auch in der Bevölkerung ohne spezielle Risikofaktoren nimmt durch die weitverbreitete Gabe von Antibiotika die Besiedlung mit resistenten Erregern zu. Grundsätzlich ist es in den letzten Jahren immer schwieriger geworden Infektionskrankheiten zu therapieren, da resistente Erreger zur Unwirksamkeit gängiger

Antibiotikatherapien geführt haben (23,155).

Die IDSA und die Society of Healthcare Epidemiologists of America (SHEA) haben Maßnahmen zusammengefasst um die Antibiotikaverschreibungen in Krankenhäusern zu verbessern (39). Offenbar sind für den schnellen Erfolg bezüglich der Resistenzen restriktive Methoden besser geeignet, wohingegen die Methoden, die eher Überzeugungsarbeit leisten wollen, eher geeignet sind, einen Langzeiteffekt zu erzeugen (33). V.a. bei schweren Infektionen auf der Intensivstation ist deswegen ein enormes Wissen erforderlich, um einerseits die Erreger adäquat zu behandeln, andererseits durch eine zu breite Therapie nicht den Selektionsdruck weiter zu erhöhen.

Obwohl es zunehmende Evidenz dafür gibt, dass die Einführung eines CDSS sinnvoll ist, um die Sicherheit für die einzelnen Patienten und für das Gesundheitssystem zu erhöhen, gibt es bisher wenig Kliniken, die ein solches System installiert haben und es pflegen, im Jahre 2002 waren ins in den USA gerade 9,6% (8) 2008 waren es immer noch erst 34 % (128). Eine Studie aus Deutschland zu dem Thema gibt an, dass 2011 nur auf 48% der beteiligten Intensivstationen lokal adaptierte Leitlinien vorhanden waren (104). Hohe Kosten sind einer der entscheidenden Faktoren gegen die schnellere Einführung. Krankenhäuser müssen zu Beginn meist einen großen Betrag aufbringen, um ein solches System zu installieren. Bei genauerer Betrachtung trägt sich die Investition jedoch nach absehbarer Zeit (79).

3.2. Evaluation der Leitlinienadhärenz auf Organsysteme

Vincent und Kollegen veröffentlichten im Jahr 2009 die EPIC II Punktprävalenz Studie nach der am Studientag 7087 von 13.796 (51%) der Patienten auf Intensivstationen in 75 Ländern als infiziert bezeichnet wurden, 9084 Patienten (71%) erhielten Antibiotika. Davon waren 64% Infektionen des Respirationstraktes. Sowohl die intensivstationäre Sterblichkeit als auch die Sterblichkeit im Krankenhaus der infizierten Patienten war dabei mehr als zweimal so hoch wie die der nichtinfizierten Patienten. In der EPIC II Studie zeigte sich auch, dass die nosokomiale Pneumonie ebenso wie die Sepsis das Risiko, auf der Intensivstation zu versterben, am deutlichsten ansteigen ließen.

Zu diesem häufigen und bedrohlichen Krankheitsbild der Pneumonie nahmen wir die Evaluation der Algorithmen zur Erstellung des CDSS vor. Das wichtigste Ergebnis der Untersuchung war dabei, dass eine Steigerung der Adhärenz an die zu dem Zeitpunkt gültigen Algorithmen die Behandlungsqualität der ersten Episode einer Pneumonie deutlich beeinflusst. Ein großer Vorteil der Evaluation war, dass die Adhärenz Tag für Tag geprüft und retrospektiv von einem interdisziplinären Expertenteam reevaluiert wurde,

welches die Adhärenzergebnisse der vorangegangenen Evaluation nicht kannte. Die meisten vorangegangenen Studien hatten zeitlich unterbrochene Serien genutzt, um die Auswirkungen von Leitlinien auf die Behandlungsqualität zu evaluieren (9,145). Dies mag zu den teils widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben. Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit zeigt, dass eine Therapie, die Leitlinien adhärent ist, sowohl in Bezug auf das klinische Behandlungsergebnis als auch bezüglich des wirtschaftlichen Ergebnisses von Vorteil ist und bestätigt damit unsere Untersuchung (160). Eine multiple Regression konnte in unseren Daten zeigen, dass die Leitlinienadhärenz den stärksten Einfluss auf die Schwere des Krankheitsverlaufs hatte.

Eine Arbeitsgruppe aus Spanien fand, dass eine höhere Adhärenz an Leitlinien die Behandlungsqualität verbessert. Sie stellten jedoch die Vermutung in den Raum, dass es nicht nur die Leitlinienadhärenz selbst ist, sondern die bessere Versorgung durch besser ausgebildete Ärzte, die nicht nach Gefühl handeln sondern nach Evidenz. Da wir nicht die therapierenden Ärzte evaluiert haben, bleibt dies auch für uns nur eine, wenn auch naheliegende, Vermutung (142).

Noch immer ist nicht abschließend geklärt, welche Zeitspanne eine Therapie der Pneumonie einnehmen soll (24,74,131). Chastre und Kollegen konnten zeigen, dass eine Reduktion der Therapiedauer von 15 auf 8 Tage ohne Nachteil für Patienten mit einer Ventilator assoziierten Pneumonie war (27). Per Definition war in unserer Studie die Dauer der ersten Episode entsprechend der Therapiedauer und wir konnten zeigen, dass mit höherer Adhärenz eine Verkürzung der Therapie erreichbar war. Als Resultat lassen sich eine geringere Resistenzentwicklung, weniger wiederkehrende Episoden und geringere Gesamtkosten für Antibiotika erwarten (74,83,111) Derzeit gibt es allerdings keine weiteren Studien, die randomisiert und kontrolliert zwei Zeitspannen derselben Therapie verglichen haben. Jedoch legt eine Metaanalyse der Cochrane Database aus dem Jahr 2011 nahe, dass bei einer Infektion durch Erreger, die nicht zur Nonfermenter Gruppe der gramnegativen Erreger gehören, eine kürzere Therapie von 7-8 Tagen ausreicht (127).

Eine Studie, die zwei verschiedene Regime verglich, konnten jedoch darlegen, dass bei einer Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa*, einem Nonfermenter und der häufigste gramnegative Erreger einer nosokomialen Pneumonie, eine von 10 auf 7 Tage verkürzte Therapie nicht ausreichend ist (82). So fügt sich unsere Studie ein, dass bei Wahl des richtigen Antibiotikums eine kürzere Therapiedauer möglich ist. Dazu passt die Beobachtung, dass in unserer Studie die Dauer der mechanischen Beatmung in der Hochadhärenzgruppe kürzer war, was andere Studien ebenfalls zeigen konnten (75,145).

Ebenfalls in der Studie dargelegt war, dass der beste Prädiktor für eine längere Therapie

das falsche Antibiotikum oder eine falsche Kombination war. Auch dies ist passend zur Literatur, die ebenfalls ein schlechteres Behandlungsergebnis für Patienten belegt, die das falsche Antibiotikum erhielten (132,139). Kollef und Kollegen berichten, dass ein verlängertes Regime mit Antibiotika der wichtigste Faktor ist, der das Auftreten von Resistenzen vorantreibt und damit das Behandlungsergebnis verschlechtert (80). In unserer Studie konnte des Weiteren gezeigt werden, dass je höher der Prozentsatz an Einhaltung war, desto höher war die Wirkung auf das Behandlungsergebnis, wie in Abbildung 6 gezeigt.

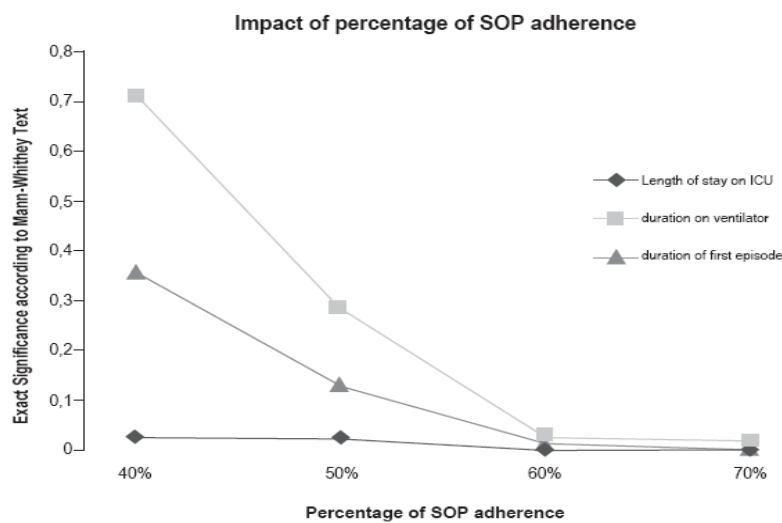


Abbildung 6 Einfluss der Höhe der Leitlinieneinhaltung auf das Behandlungsergebnis der Pneumonie aus (118).

Die Adhärenzrate von 40 % ist dabei eine Rate, wie sie in der Literatur als übliche Adhärenzrate angegeben wird und es konnte gezeigt werden, dass mit großem Aufwand die Rate über 70% angehoben werden kann (161). Zwar war auch in vorangegangenen Studien zwischen einer Adhärenzrate von 53,4 bis 84,6% kein Unterschied in der Mortalität festzustellen, aber sehr wohl in der Länge des Krankenhausaufenthaltes, was konkordant zu unseren Ergebnissen ist. Auch Schouten beschrieb eine Adhärenzrate von 50,5% vor Interventionen (138). Kuti beschreibt noch weitergehend, dass nach Beendigung einer sehr aufwändigen Intervention mit Schulungen und der Einführung eines computerisierten klinischen Pfades für die Behandlung der VAP die Adhärenz drastisch fiel von nahezu 100% auf 44%. Dies hatte bezüglich der Mortalität keine signifikanten Auswirkungen, wobei bemerkt werden muss, dass auch in der Periode mit 100% Compliance nur 70,8%

der Patienten innerhalb von 24 eine adäquate Therapie erhielten (159). Soo Hoo et al. konnten ebenfalls keine signifikanten Mortalitätsunterschiede durch die verbesserte Leitlinienadhärenz zeigen, wobei sich auch hier ein klarer Trend abzeichnete (145).

Des Weiteren untersuchten wir die Auswirkung falscher oder fehlender Diagnostik. Sie ging in die Bewertung ein, auch wenn das Behandlungsergebnis korrekt war. Fagon et al zeigten, dass eine verbesserte Diagnostik Einfluss hatte auf die Dauer der Antibiotikatherapie und eine schneller Erholung der Organdysfunktionen. Jedoch zeigte sich auch für die Mortalität nach 14 Tagen in dieser Untersuchung nur ein Trend, der sich erst in der multivariaten Regression zu einem signifikanten Ergebnis entwickelte (46). Das mag dem Umstand geschuldet sein, dass die Mortalität beeinflusst wird durch erheblich mehr Faktoren. Für unsere Studie lag die fehlende Signifikanz möglicherweise auch in der Stichprobengröße. Jedoch muss man bedenken, dass eine niedrigere Mortalität oft verbunden ist mit einer höheren Morbidität. Dass in unserer Studie die Behandlungsdauer und die Dauer der mechanischen Beatmung kürzer waren, zeigt, dass die Adhärenz an die Leitlinien nicht nur die Mortalität sondern auch die Morbidität beeinflusst.

Einschränkend muss gesagt werden, dass unsere Studie monozentrisch war und die Leitlinien an lokale Resistenzen angepasst waren. Wobei gerade dies auch ein Vorteil gewesen sein mag, denn andere Studien, die die internationalen Leitlinien an die lokalen Resistenzen anpassten, konnten zeigen, dass durch diese Anpassungen besser die lokalen Resistenzen erfassten (9,10). Zudem fehlt die Analyse auf Barrieren, möglicherweise hätte ein dauerhaftes Feedback, wie Yealy und Kollegen es vorgenommen hatten, die Adhärenz weiter verbessert (161).

Jedoch ist nicht nur die Auswahl des richtigen Präparates entscheidend für die Behandlungsqualität sondern auch die Dosierung. Ob sich eine verbesserte Leitlinienadhärenz für Dosierungen auch auf die Behandlungsqualität auswirkt, v.a. für Medikamente, die als potentiell nephrotoxisch gelten, sollte unsere Studie zeigen, die sich mit der Leitlinienadhärenz für die Antibiotika Vancomycin und solche aus der Klasse der Aminoglykoside, Tobramycin und Gentamicin befasste. Hier zeigte sich als Hauptergebnis, dass eine niedrige Adhärenz an die evidenzbasierten Dosierungsleitlinien assoziiert war mit einer höheren Inzidenz eines akuten Nierenversagens (ANV). Zudem hatte die Gruppe mit der niedrigen Adhärenz eine längere Zeit der mechanischen Beatmung, eine längere erste Behandlungsdauer auf der Intensivstation und eine verlängerte Behandlungsdauer mit den untersuchten Antibiotika.

Die Basischarakteristika der Gruppen unterschieden sich nur geringfügig. Für die intensivmedizinischen Scores, die genutzt werden um die Krankheitsschwere vergleichbar

zu machen, SOFA, SAPSII und TISS, ergaben sich bei der Aufnahme der Patienten keine signifikanten Unterschiede. Ebenso wenig waren die Infektionen ungleich verteilt. Die Verteilung der Infektionen entsprach dabei vorangegangenen Studien (152). Vor allem in der Inzidenz der Sepsis war kein Unterschied zu verzeichnen, allerdings war die Inzidenz der Sepsis insgesamt hoch im Vergleich zu anderen Studien (153) Dies mag v.a. daran liegen, dass nur Patienten ausgewählt wurden, die einer Behandlung mit diesen Medikamenten bedurften, die hauptsächlich bei Patienten eingesetzt werden, die an schweren Infektionen leiden. Die Inzidenz eines ANV nach RIFLE Kriterien (48) ist gut vergleichbar mit der in der Literatur angegebenen von 36% in einer großen multinationalen Datenbank von über 4000 Patienten (124). In dieser Studie war ebenfalls der SOFA Score assoziiert mit dem Auftreten eines ANV. Da der SOFA Score gedacht ist, die Krankheitsschwere anzuzeigen, ist er sowohl assoziiert mit der Mortalität als auch mit einem ANV. Die von uns erhobenen SOFA Scores waren ebenfalls mit einem ANV assoziiert, wo hinter sich vermutlich die pathophysiologische Verbindung versteckt, dass Patienten, die zu Beginn kranker sind, auch schlechtere Ausgangsbedingungen für Nierenfunktionsstörungen haben.

Die Haupthypothese der Untersuchung, dass eine höhere Adhärenz an die Algorithmen zur Dosierung ein vermindertes Auftreten von ANV zur Folge hat, konnte bereits durch die univariate Analyse mit einer Reduktion um 15 % bestätigt werden. Die multivariate logistische Regression bestätigt die Hypothese weiter, es zeigte sich, dass die Adhärenz an die Leitlinien neben einem chronischen Nierenversagen und erhöhten intensivmedizinischen Scores einen eigenen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines ANV hat. So zeigt sich ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko in der LAG ein ANV zu entwickeln. Dies legt nahe, dass die Genauigkeit der Orientierung der Dosierung an den Leitlinien einen Einfluss auf die Nierenfunktion hat. Da man weder das chronische Nierenversagen noch den physiologischen Status des Patienten verändern kann, erscheint es umso wichtiger, den Faktor der beeinflussbar ist, die Adhärenz an die Dosierungsleitlinien, zu berücksichtigen. Zumindest zu einem gewissen Prozentsatz scheint er das Potential zu haben, die Mortalität und die Morbidität in diesem komplexen Umfeld zu verbessern.

Ein weiterer interessanter Aspekt war, dass eine verlängerte Applikation in der LAG gefunden wurde. Jedoch lag der Fokus der Untersuchung nicht auf der Kausalität dieses Phänomens, aber es scheint so, als gäbe es eine Assoziation zwischen Dosierungsregime und Dauer der Antibiotikatherapie. Was wieder den Kreis schließt, dass eine höhere Leitlinienadhärenz assoziiert ist mit einer kürzeren Therapiedauer, was in der Literatur

angegeben wird als Hilfe zur Eindämmung der wachsenden Resistenzen (127). Eine große Schwierigkeit der Antibiotikatherapie ist nicht nur das Einleiten der richtigen Therapie, sondern auch ihre Beendigung, v.a. bei Patienten mit einem ANV. Eine verlängerte nephrotoxischen Therapie ist dabei eine Determinante der Progression eines Nierenversagens, wie es für Vancomycin (77) Gentamicin (18) und Tobramycin gezeigt werden konnte (146).

Zudem konnten Studien zeigen dass eine verlängerte Applikation der potentiell nephrotoxischen Medikamente die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens eines ANV erhöhen (20,101). Folgt man dieser Hypothese, dass eine Leitlinien konforme Therapie die Dauer der Applikation verkürzt und damit das Auftreten einer Nephrotoxizität vermindert, würde als Konsequenz auch die Inzidenz des ANV vermindert.

In unserer Untersuchung war kein statistisch signifikanter Mortalitätsunterschied zu verzeichnen. Jedoch sind Mortalität und Morbidität des ANV eng verbunden (123), da das Auftreten eines ANV ein entscheidender Faktor der Intensivstationären Mortalität ist (72). Die fehlende Signifikanz kann möglicherweise auf den kurzen Beobachtungszeitraum für die Mortalität und die geringe Fallzahl zurückgeführt werden. Das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz stellt in der Literatur einen unabhängigen Prädiktor für die krankenhausesbezogene Mortalität dar (29,72). Die Einhaltung der SOPs für die Applikation von Vancomycin, Tobramycin und Gentamicin könnte somit durch Verringerung der Häufigkeit eines ANV sekundär die Krankenhausmortalität verringern, jedoch war dies nicht primärer Gegenstand dieser Untersuchung und die Stichprobengröße hierfür nicht ausgelegt.

Leitlinien existieren für verschiedene Settings im Krankenhaus und in der ambulanten Versorgung. Die Implementierung derselben stellt allerdings eine große Herausforderung dar (16,31,147). Wir konnten eine Adhärenz von 73,7 % insgesamt erreichen, wobei ein Wert über 70% ein angestrebter Wert der Implementierung war, wie bereits oben ausgeführt (118,161). So scheint es auch für Dosierungsleitlinien so zu sein, dass eine Implementierungsrate von mehr als 70% ein angestrebtes Ziel für Leitlinien ist.

Jedoch muss gesagt werden, dass unsere Studie nur observationalen Charakter hat. Um den Einfluss von möglichen, nicht untersuchten Einflussgrößen zu minimieren, wäre ein randomisiertes, klinisches Studienprotokoll nötig. Dieses ist jedoch für eine Untersuchung der Einhaltung von Therapieverfahrensanweisungen ethisch nicht vertretbar, da Patienten in eine Gruppe mit inadäquater Antibiotikatherapie eingeteilt werden müssten. Durch die Darstellung von Häufigkeits- und Mittelwertunterschieden der Basischarakteristika konnte eine Homogenität der beiden Studiengruppen dargestellt werden. Zusätzlich erfolgten zur

Konsistenzsicherung logistische und lineare Regressionsanalysen.

Insgesamt kann über die Studie gesagt werden, dass sie ein weiteres Mosaikstückchen ist, dass eine verbesserte Implementierung von Leitlinien zu Antibiotikatherapie auch bezüglich Dosierungsschemata sinnvoll ist, besonders da sowohl das akute Nierenversagen sich genauso wie die Adhärenz an Leitlinien als relevant für die Behandlungsqualität gezeigt haben (142).

Ebenfalls mit der Implementierung von Leitlinien bzw. der Einführung eines CDSS beschäftigt sich die Studie, die sich mit der Auswirkung auf die Behandlungsqualität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock beschäftigte. Das wichtigste Ergebnis war, dass sich eine Assoziation von Adhärenz zu den lokal adaptierten Leitlinien und der intensivstationären Sterblichkeit fand. Zudem war die Implementierung des CDSS assoziiert mit einer erhöhten Adhärenz an die Leitlinien, was eine Auswirkung auf die intensivstationäre Behandlung und die Diagnostik hatte. Die Basischarakteristika der größtenteils postoperativen Patienten unterschieden sich v.a. in Bezug auf die Infektionen nicht, welche dem typischen Bild der gemischten Intensivstationen entsprach. Auch in dieser Population war die Pneumonie der häufigste Fokus, gefolgt von Wund – und Weichteilinfektionen, abdominellen Infektionen und Septikämien. Dies entspricht der Verteilung die zwei europäische multizentrische Studien fanden (12,17).

Um den Einfluss der CDSS Implementierung zu evaluieren, wurden Veränderungen in der Adhärenzrate und dem Infektionsmanagement in den beiden Perioden untersucht. Dabei fand sich, dass die Einführung des CDSS die mittlere Adhärenz in der Periode nach Einführung um 35% steigerte, sowohl was die Antibiotikatherapie betraf als auch für die diagnostischen Prozeduren.

Die Zeit bis zur Einleitung einer antibiotischen Therapie zeigte sich in vielen Studien als wichtiger Faktor für die Behandlungsqualität, je früher eine Therapie eingeleitet wurde, desto niedriger war die Sterblichkeit (51,75,87). In dieser Studie nun konnte gezeigt werden, dass von der Zeit vor Einführung des CDSS zur Studienperiode danach die Zeit bis zur Antibiotikatherapie um 1 Stunde verkürzt werden konnte, was allerdings keine statistische Signifikanz erreichte. Die Sterblichkeit in der Gruppe mit geringer Adhärenz war dabei um 12% höher als in der mit einer hohen Adhärenz, allerdings verfehlte auch dies die statistische Signifikanz. Jedoch zeigte sich in der Kaplan – Meier Analyse eine Signifikanz zwischen der intensivstationären Sterblichkeit der Gruppen. In der logistischen Regression, die sorgfältig auf mögliche Störgrößen eingestellt war, zeigte die Gruppe mit geringerer Adhärenz ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko zu versterben. Insgesamt war die von uns verzeichnete Mortalitätsrate geringer als die in einer großen Studie von

Vincent und Mitarbeitern, die eine Sterblichkeit für schwere Sepsis und septischen Schock von 32-52% angaben (154).

Um die Auswirkungen der Antibiotikatherapie auf die Behandlungsqualität zu untersuchen wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Behandlungsdauer auf der Intensivstation von mehr als 36 Stunden aufwiesen. Deswegen waren die Patienten nicht inkludiert, die einen sehr fulminanten Verlauf aufwiesen. Voranschreitende schwere Sepsis und septischer Schock sind laut Studien verantwortlich für 15% der Tode während der ersten 48 Stunden auf der Intensivstation, verglichen mit 48% der Sterblichkeitsrate für späteres intensivstationäres Versterben (12).

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen anderer Untersuchungen. Shapiro und Mitarbeiter implementierten das Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) Protokoll für Patienten im septischen Schock und fanden eine vergleichbare Implementierungsrate von 77% (141). In ihrer Studie konnte die Sterblichkeit von 29,4% auf 20,3% reduziert werden, aber auch sie konnten kein Signifikanzniveau erlangen. Busing und Mitarbeiter berichteten ähnliche Ergebnisse mit einem CDSS in einer Analyse zweier Interventionsperioden in einer Notfallstation (19). Eine Intervention war auf *erzieherische* Maßnahmen ausgelegt, fokussiert auf die Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie, gefolgt von der Einführung eines CDSS. Hierbei fand man mithilfe der Einführung eines CDSS eine höhere Konformität zu den Leitlinien. Eine weitere Studie hatte einen Cluster randomisierten Ansatz für Patienten mit oberer Atemwegsinfektion ambulanter Patienten (135). Auch hier wurde ein CDSS eingeführt, was eine 11% Steigerung der Leitlinienadhärenz zur Folge hatte. In einer randomisiert kontrollierten Studie konnte demonstriert werden, dass ein CDSS eine günstige Auswirkung auf das Infektionsmanagement hatte. Verglichen mit einem Kontrollteam erreichte das Studienteam mithilfe des CDSS 8% mehr Anpassungen der Antibiotikatherapie (109). Inzwischen vor beinahe zwei Dekaden konnten Evans und Mitarbeiter bereits mit einem frühen CDSS verbesserte Antibiotikaverschreibungen und mehr Patientensicherheit beschreiben, (Evans 1998).

Computer basierte Unterstützungen wurden in der letzten Zeit mit verschiedenen Technologien entwickelt, initial basierend auf statistischen Methoden in den frühen 1960er Jahren und im weiteren Verlauf mithilfe von komplexen Datenverarbeitungen verschiedener Netzwerke (69,140). Die Evidenz, die im Vorangehenden beschrieben wird, unterstützt insgesamt die Behauptung, dass CDSS wertvolle und effektive Systeme sind um das Infektionsmanagement zu verändern. Nichts desto trotz werden neue Technologien oftmals angeschuldigt, dass sie signifikante Ressourcen benötigen (George

Morris Crit Care 2010). Das von uns entwickelte CDSS ist webbasiert und die Benutzung bedarf lediglich eines Internetzuganges, eine technische Voraussetzung die mehr und mehr auf Intensivstationen zu finden ist. Vom technischen Standpunkt gesehen ist das von uns entwickelte CDSS transferierbar zu anderen Intensivstationen, wobei es mit geringem Aufwand angepasst werden müsste an lokale Resistenzen und Patientencharakteristika, was über die sogenannten Lokals leicht möglich ist.

Eine der großen Limitationen der Studie mit ihrem Prä-post Design ist das potentielle Risiko von Störfaktoren. Dieses Design wurde allerdings detailliert in der multizentrischen Studie von Ferrer und Mitarbeitern diskutiert (50). Wir sind uns der Schwierigkeiten bewusst, dass unsere Studie nicht differenzieren kann zwischen Intervention und Verbesserung. Jedoch ist es wegen ethischer Bedenken nicht möglich diese Studie als randomisierte kontrollierte Studie durchzuführen. Sintchenko et al fanden diese methodischen Analyse des prä-post Designs allerdings ebenfalls als die geeignete Form, um Maßnahmen im Gesundheitswesen, wie es unser CDSS darstellt, zu untersuchen (143). Um Störgrößen auszuschließen, wurden in der beschriebenen Studie die Basischarakteristika sorgfältig untersucht und konnten eine suffiziente Homogenität der Gruppen zeigen. Zudem war ein großer Vorteil der Studie die unmittelbare Datenerfassung. Das Design der Studie fokussierte dabei auf eine vergleichbare Datenerhebung, so dass die Datenqualität repräsentativ gestaltet wurde. Trotzdem bleibt die Forderung nach einer randomisierten kontrollierten Studie, die den Einfluss eines CDSS auf die Behandlungsqualität von Intensivpatienten untersucht.

Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass ein zumindest gewisser Einfluss unseres CDSS auf die Behandlungsqualität von Patienten bezüglich des Infektionsmanagements gezeigt werden konnte. Weitere Entwicklungen mithilfe der Rückmeldungen der Kollegen, die mit dem Programm arbeiten, werden helfen, dieses weiter zu verbessern und allgemeiner verfügbar und nutzbar zu machen.

3.3. Evaluation der Leitlinienadhärenz auf Patientengruppen

Eine wichtige Evaluation der Algorithmen war auch, ob sie geeignet sind, für die besonders vulnerablen Patientengruppen die Behandlungsqualität zu verbessern. Dies sind, wie aus der Literatur bekannt ist, unter anderem die älteren Patienten, die eine wachsende Patientengruppe darstellt. Es konnte gezeigt werden, dass das Alter ein wichtiger prognostischer Faktor ist, jedoch nicht so wichtig wie die Schwere der Erkrankung gemessen anhand von Scoring Systemen. Die Schwere der Erkrankung ist vermutlich nicht direkt verbesserbar durch eine richtige Therapie, jedoch ist der Verlauf

beeinflussbar (120).

Besonders für die im vorigen Absatz besprochene Medikamentengruppe der Aminoglykoside zeigen Untersuchungen an älteren Patienten, dass es bei dieser Patientengruppe schwieriger ist, die richtige Dosierung zu finden. Bei 40 % der geriatrischen Patienten, bei denen streng einem internationalen Regime gefolgt worden war, konnten die angestrebten Plasmaspiegel nicht erreicht werden (150). Dies unterstreicht die Wichtigkeit, dass die Leitlinien nicht nur den lokalen Gegebenheiten, sondern auch den Patientengruppen angepasst werden müssen. Das wichtigste Ergebnis unserer Studie war, dass die Behandlungsqualität der geriatrischen Patienten, die zu einem höheren Anteil nach Leitlinien therapiert worden waren, verbessert war gegenüber den Patienten mit einer minderen Adhärenz. Dies galt für diese Patientengruppe sowohl für die Mortalität als auch für die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und der Dauer der mechanischen Beatmung.

Eine inadäquate Therapie fand sich ebenfalls bei Patienten mit niedriger Adhärenz häufiger. Bekannt ist, dass eine Infektion, die nicht effektiv behandelt wird, die Behandlungsqualität beeinflusst (68,80), was bedeutet, dass ein inadäquates antibiotisches Behandlungsschema ein unabhängiger Faktor für die Mortalität ist (58,67). Besonders deutlich wird dies bei älteren Patienten, deren Mortalität deutlich über der jüngerer Patienten liegt, wenn sie schwer erkranken (120). Für eine ambulant erworbene Pneumonie wird dies angegeben mit einer Höhe von 20% im Gegensatz zu jüngeren Patienten, wobei das Alter allein kein Grund für eine höhere Mortalität ist, sondern die Kombination aus höherem Alter und schwererer Infektion (133).

Die Dauer der Therapie auf der Intensivstation ebenso wie die Dauer der mechanischen Ventilation waren kürzer für ältere Patienten, die nach Leitlinien therapiert worden waren, was eine Übereinstimmung findet in der Literatur, dass ältere Patienten, die adäquat therapiert werden, kürzere Krankenhaustherapiedauern haben (49).

Die Population der älteren Patienten, die in ihrer Zahl in unserem Kulturkreis stetig wächst, hat eine hohe Sterblichkeit auf der Intensivstation, was bei dem Soforteffekt, den unsere Algorithmen erzeugen, hilfreich gewesen sein mag. Wie allerdings oben beschrieben, ist es nicht das Alter allein, sondern die Kombination aus Alter und Schwere der Erkrankung (120). So scheint es auch aus unseren Daten bestätigt, dass für diese vulnerable Patientengruppe eine evidenzbasierte Therapie noch wertvoller ist.

Die von uns untersuchten Scores, die eng mit der Mortalität verknüpft sind, waren zu Beginn in beiden Gruppen gleich, stiegen jedoch in der LAG über die Zeit stärker an, wobei dies nur für den SAPS signifikant wurde. Dies passt exzellent zu dem für Mortalität

entworfenen Score, der die grundsätzliche Diagnose nicht einbezieht, um die Schwere der Erkrankung besser beurteilen zu können (92).

Was ganz klar auch bei dieser Studie nicht bearbeitet wurde, sind die Barrieren die dazu geführt haben mögen, dass es einen Ärztebias gegeben hat, da die besser ausgebildeten Ärzte eher den Leitlinien gefolgt sind.

Da wir in dieser Studie nur ältere Patienten untersucht hatten, ist nicht klar, ob die Ergebnisse auch für andere Altersgruppen Gültigkeit haben.

3.4. Evaluation des Programmes zur Schaffung von Nachhaltigkeit

Zahlreiche Interventionen haben in der letzten Zeit erfolgreich gezeigt, dass Antibiotikaverschreibungen im Krankenhaus verbessert werden können. Die Metaanalyse der Cochranegruppe von 2013 liefert Evidenz, dass Maßnahmen, die bestimmte Medikamente zurückstellen, schneller zum Erfolg führen als solche, die versuchen Überzeugungsarbeit zu leisten. So sollten restriktive Maßnahmen angewendet werden, wenn eine schnelle Änderung nötig ist. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Effektivität dieser restriktiven Maßnahmen über die Zeit in ihrer Wirkung nachlässt, so dass es ratsam erscheint, zusätzliche überzeugende edukative Maßnahmen hinzuzunehmen und damit Nachhaltigkeit zu schaffen.

Jedoch ist es nicht so, dass die komplexeren, facettenreicheren Interventionen effektiver sind als einfachere. Eine der erfolgreichsten Interventionen involvierte die Anwender in das Design der Intervention und die Analyse der Ergebniseffekte (158), was sich als nachhaltiger erwies als die Überprüfung einzelner Patienten durch einen Experten, der nicht dem Team angehörte (33,119). Viele verschiedene Methoden, die Verschreibungen von Antibiotika verbessern sollten, wurden in den letzten Jahren studiert. Jedoch fand sich keine einzige „heilbringende“ Methode, die für alle Situationen passte.

In dem CDSS der Charité finden sich für jede Erkrankung verschiedene Therapieoptionen, die je nach den Risikoprofilen der Patienten ausgewählt werden können. Zudem finden sich Dosierungshilfen und Hinweise zu den Zulassungen für spezielle Indikationen. Der behandelnde Arzt kann also die Medikation anpassen, zum Beispiel an das Alter, die Nebenerkrankungen, vorangehende Antibiotikatherapie, den speziellen Fokus oder auch die Kleinraumepidemiologie seiner Station. Zudem ist es möglich, entsprechend der Idee des Mixing verschiedene Medikamente zu verordnen und damit den Selektionsdruck auf der Station zu verringern.

In dem letzten hier zu diskutierenden Artikel wurde dargestellt, dass die Implementierung eines CDSS die Adhärenz an die Leitlinien verbessern konnte. Nach anfänglichen

Schulungen fanden keine weiteren Maßnahmen statt, außer der Bereitstellung des CDSS auf allen Stationen und einer kurzen Einweisung neuer Mitarbeiter durch die Anwender. Trotzdem fand sich nach einer Periode von 4 Jahren ein signifikanter Unterschied in der Implementierungsrate der Leitlinien. Parallel dazu fanden sich mehr Tage, an denen die Patienten auf der Station keine Antibiotika erhielten. Zudem konnte in dieser Erhebung eine signifikante Mortalitätsreduktion gefunden werden für die Patienten, die zu mehr als 70% nach den Leitlinien behandelt wurden. Über die Zeit der Untersuchung blieb die Mortalität der Patienten stabil, obwohl die Krankheitsschwere auf den Stationen gemessen an den Nebenerkrankungen eher zunahm. Diese Assoziation von Mortalität zur Leitlinienadhärenz blieb auch nach Störfaktorenanalyse stabil.

Die Adhärenz an die Leitlinien war am höchsten in der Periode direkt nach der Implementierung des CDSS. Nach Analyse auf Störgrößen zeigte sich, dass dies nicht am verbesserten Gesundheitszustand der Patienten lag. Sie blieb nach einem anfänglichen Peak direkt nach der Einführung und Schulungen konstant über dem in der Literatur angestrebten Wert von 70% (118,161). Hier zeigt sich ein Unterschied zu vorangegangenen Studien, die eher einen kurzen Effekt der Intervention zeigen konnten. Ferrer und Kollegen konnten einen signifikanten Anstieg der Leitlinien Adhärenz nach einem groß angelegten Schulungsprogramm zeigen. Jedoch fiel die Adhärenz rapide nach Beendigung der Intervention auf Werte nur knapp über dem Ausgangswert (50).

Dieser anhaltende Erfolg des CDSS könnte Ausdruck des Entwicklungsprozesses sein, welcher aktiv die Kollegen einband, die auf der Station mit dem Programm arbeiten sollten. Dies wird unterstützt durch Untersuchungen über Qualitätsindikatoren, deren Implementierung am besten funktionierte, wenn das Personal, das mit ihnen arbeiten soll, in die Entwicklung eingebunden war (15).

Einer der wichtigsten Punkte der Bearbeitung der lokal adaptierten Leitlinien ist, die "Verschreibungsetikette und die sozialen Interferenzen, die verhindern, dass begründbare Verschreibungen stattfinden können" zu überwinden, wie es kürzlich beschrieben wurde (26,41). Da die verschiedenen Ebenen der Hierarchie im Krankenhaus bei der Erstellung berücksichtigt wurden und das CDSS dann unter anderem mithilfe der jungen Ärzte erstellt wurde, hat vermutlich die Gesamtcompliance erhöht. Jedoch haben wir nicht die Hintergründe dessen untersucht. Andererseits wird diese These unterstützt von der Metanalyse von Davey et al. aus dem Jahr 2013, dass nach den anfänglichen Vorteilen der Methoden mit Verboten die Effekte der überzeugenden Maßnahmen wie unseres CDSS länger anhaltend sind (33). Ein weiterer Vorteil unseres CDSS ist die online Verfügbarkeit, die geeignet ist, die neuesten Ergebnisse der Forschung und Informationen

zu den Verschreibungen zügig einzuarbeiten, was über andere Methoden im klinischen Alltag schwierig erscheint (135).

Jedoch ist die Leitlinienadhärenz nur ein Prozessparameter, der alleine keine Auskunft über die Versorgungsqualität der Patienten gibt. Eine der Gefahren auf der Intensivstation entsteht aus dem übermäßigen Gebrauch von Antibiotika und ein wichtiges Ziel der Stewardship-Programme ist die Reduktion von unnötigem Gebrauch derselben (33). Aus unseren Daten ergab sich eine über die Jahre reduzierte Menge Antibiotika gemessen als Menge der antibiotikafreien Tage am Gesamtaufenthalt auf der Intensivstation. So scheint eine höhere Leitlinienadhärenz assoziiert zu sein mit einem geringeren pro Kopf Antibiotikaverbrauch. Dieses Ergebnis ist konkordant mit vorangehenden Ergebnissen, dass mithilfe von CDSS der Antibiotikaverbrauch gesenkt werden kann (148).

Ähnlich vorangehenden Studien sank jedoch der Antibiotikaverbrauch nicht umgehend, es scheint also auch bei uns so zu sein, dass es Zeit braucht, bis nicht nur das adäquate Präparat gewählt wird, sondern die Therapie auch rechtzeitig beendet wird (135). Auch im ambulanten Bereich zeigte sich, dass zunächst die Leitlinienadhärenz zunahm und dann erst die Verschreibungsmenge reduziert wurde. Leider wurde bei dieser Studie die Beobachtung nach zwei Jahren beendet, so dass keine Aussage über die Nachhaltigkeit des Effekts getroffen werden kann. Ebenso ist es mit einer der ersten Studien von Evans und Kollegen, die zeigen konnten, dass ein CDSS hilft, die Menge der verschriebenen Antibiotika zu reduzieren (44). Aber auch diese Studie beendete die Beobachtung nach zwei Jahren, so dass die Nachhaltigkeit nicht untersucht wurde.

In unserer Studie zeigte die Mortalität über die Zeit nur einen statistisch nicht signifikanten Trend, wobei die Nebenerkrankungen der Patienten zunahmen und die Aufnahmescores schlechter wurden in den späteren Evaluationsperioden. Um den Einfluss von CDSS auf die Mortalität zu erfassen, wurden auch in dieser Studie die Patienten in eine Gruppe eingeteilt, die eine Leitlinienadhärenz von mehr als 70% hatte und eine die darunter lag. Die Mortalität der Patienten mit einer Adhärenz von mehr als 70% war dabei signifikant niedriger, dies blieb auch so, nachdem auf Störgrößen adjustiert worden war. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (36,57,59,88,142).

Was unsere Studie allerdings besonders macht, ist der Langzeiteffekt. Die Adhärenz blieb auch im fünften Jahr nach Einführung des CDSS über dem kritischen Level von 70%. Folglich scheint unser CDSS einen nachhaltigen Effekt zu haben, auch wenn die Kollegen nur zur Einführung differenzierter geschult wurden. Dies scheint sowohl mit einer reduzierten Antibiotikagabe als auch mit einer reduzierten Mortalität einherzugehen.

Der Erfolg unserer Maßnahme hängt vermutlich mit dem multidisziplinären Team

zusammen, das sowohl aus Entscheidungsträgern als auch aus Kollegen auf den Stationen sowie Studenten besteht, die gemeinsam in die Erstellung des Programmes eingebunden waren. Ein weiterer Pluspunkt des Programmes ist die online Verfügbarkeit sowie die Möglichkeit, es an die unterschiedlichen Stationen anzupassen.

Aus diesen Überlegungen ist seit 2006 das ABx-Programm als interaktives webbasiertes CDSS für die initiale Antiinfektivtherapie kritisch kranker Patienten unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien (www.abx-dgai.de) entstanden. Um von der Prozessqualität zur Behandlungsqualität zu kommen, müssen die Menschen, die mit den Tools arbeiten sollen, in den Prozess der Entwicklung miteinbezogen werden (15).

Ein großer Vorteil von ABX ist die Inklusion von Ausbildungseinheiten, die verständlich machen sollen, warum gerade diese Therapie gewählt wurde. Zum Beispiel finden sich bei den einzelnen Fokussen die häufigsten Erreger. Auch findet sich eine Vernetzung zu der verwendeten Literatur.

Der intuitive Einsatz des CDSS ist ein weiterer Vorteil beim Transport der Evidenz ans Krankenbett, denn oftmals ist es dem am Bett zuständigen Arzt nicht möglich, komplizierte Systeme zu benutzen (97). Ein solches CDSS System ist auch ein sinnvolles Tool zur Entlastung der höheren Hierarchieebenen, denn die einfachen Entscheidungen können mithilfe eines solchen Programmes an die jüngeren Ärzte weitergegeben werden. Durch die Einbindung mehrstufiger Akteure wurden wesentliche und sinnvolle Bahnen geöffnet, um den Wissenstransfer in alle Richtungen zu ermöglichen. Ein weiterer Mechanismus, der möglicherweise die Compliance erhöht hat, ist die Möglichkeit des unkomplizierten Feedbacks, da Entwickler sich oftmals nicht vorstellen können, wo für den Endnutzer die Schwierigkeiten liegen werden. Eine kleine Pilotstudie über Internet basierte Handheld Unterstützungssysteme zeigte, dass eine solche Technologie effektiv Informationen an den Anwender bringen kann. Die Ergebnisse zeigten in einem intensivmedizinischen Rahmen, dass auch das Wissen der Assistenzärzte über die korrekte Auswahl der Antibiotika deutlich verbessert werden konnte (13).

Es gibt gute Hinweise, dass mangelnde Zusammenarbeit und Kommunikation der Mitarbeiter zu ungefähr der Hälfte der medizinischen Fehler beiträgt (40). Dabei ist die Kommunikation bei der Implementierung von evidenzbasierter Medizin (EBM) von entscheidender Wichtigkeit (97). Zahlreiche Publikationen haben sich in den letzten Jahren mit Barriereanalysen beschäftigt. Um die EBM erfolgreich zu implementieren ist es unabdingbar, dass Entscheidungsträger und klinische Nutzer von der Sinnhaftigkeit der Maßnahme überzeugt sind und diese in der täglichen Praxis umsetzen (28,97). Deswegen sind genaue Barriereanalysen wichtig, um die Forschung in die Praxis

umzusetzen. Die Implementierung von evidenzbasierten Leitlinien ist ein Schlüssel, um die drohende Gefahr der Resistenzen aufzuhalten (37). So konnte gezeigt werden, dass eine verbesserte Einhaltung von Leitlinien über die Jahre die Empfindlichkeit von Erregern gegenüber Antibiotika erhöhen konnte (19).

Jedoch sind die Herausforderungen bei der Übersetzung der Forschung in die Praxis groß. Es gibt dazu in der Literatur zahlreiche Hinweise, die besagen, dass auf dem Weg von der Forschung in die Praxis große Informationsverluste stattfindet (47,93). Das Ungleichgewicht zwischen dem geschützten und idealisierten Bereich der Forschung und der klinischen Realität limitiert oft die Durchführbarkeit der erfolgreichen Umsetzung der Empfehlungen (1).

Eine Möglichkeit Barrieren zu überwinden ist die Berücksichtigung von kontinuierlichen Lernprozessen während der Implementierungsprozesse, die es den Initiatoren ermöglichen, die spezifischen Bedürfnisse zu erkennen und die Strategien anzupassen (63). Außerdem sollten lokale Mitarbeiter gefunden werden, die den Implementierungsprozess begleiten und lokale Netzwerke einbinden und beratend die Adaptation von Forschungsergebnissen an die Bedürfnisse derer anpassen, die mit ihnen arbeiten sollen (65,96). Den Benutzern müssen Möglichkeiten des Feedbacks gegeben werden. Die lokalen Mitarbeiter dienen dabei als Einstieg in die klinische Umgebung und spielen den Vermittler an der Front der Versorgungsleistung (28).

Parallel dazu werden aber auch immer wieder die Grenzen der Implementierung diskutiert, einerseits wegen der Barrieren in den Köpfen der Ausführenden, aber vor allem auch derer in den Köpfen der Verantwortlichen. Andererseits haben Standardisierungen komplexer Prozessketten auch ihre Grenzen im Ablauf (97). So kommt es immer wieder zu Diskussionen um die Vorteile der evidenzbasierten Medizin und die Notwendigkeit der Einführung von Richt- und Leitlinien (30). Auch ist an manchen Stellen das Vertrauen in die Leitlinien durch unlautere Methoden bei der Erstellung erschüttert. Dies erfordert die Zusammenarbeit in einem unabhängigen interdisziplinären Team. Auch die rasche Aktualisierbarkeit beim zeitkritischen Handeln für den Patienten kann Barriere zur Guideline-Adhärenz sein. So werden alternative Wege individualisierter Ansätze gesucht, die dann oft wieder Evidenz basiert sind, ohne nachvollziehbare Argumente dafür zu liefern (114).

Ein wichtiger Kritikpunkt an den jeweiligen Programmen ist die Anpassbarkeit an die speziellen Kliniken (97), da gerade in Hinblick auf die Resistenzsituationen nicht überall das gleiche gelten kann, aber auch die verschiedenen zuarbeitenden Bereiche wie die Krankenhausapotheke bestimmte Vorgaben machen. Ferner ist zur Nachhaltigkeit

relevant, wie Abweichungen von Standards dokumentiert werden und wie die Kommunikation an die betroffenen Personen und im Team erfolgt. Jedoch ist auch bekannt, dass das reine Erstellen von Leitlinien keine weitreichenden Änderungen hervorruft, sondern spezielle Implementierungsmaßnahmen nötig sind, damit diese auch umgesetzt werden (97). So konnte gezeigt werden, dass allein durch Schulungen die Implementierung verbessert werden konnte, jedoch die Einführung eines CDSS die Einhaltung der Leitlinien klar weiter verbesserte (19,148).

ABx setzt sich aus einem Netzwerk von Intensivmedizinern, Mikrobiologen, Hygieneexperten, Infektiologen, Pharmakologen, Chirurgen und Vertretern anderer Fachdisziplinen zusammen. Die Inhalte werden durch die Arbeitsgruppe auf regelmäßig stattfindenden Anwendertreffen vorgestellt. Aktualisierungen und Warnhinweise sind technisch jederzeit schnell und unkompliziert implementierbar und stehen jedem Nutzer sofort zur Verfügung. Das Programm wird inzwischen auf mehr als 200 Intensivstationen in Deutschland genutzt und verzeichnet mehrere Hundert Seitenaufrufe pro Tag bei derzeit 1300 Nutzern (Stand Oktober 2013). Die Zahl der Logins lag im Jahr 2013 bei ca. 10.000/Jahr. Insgesamt zählt ABx seit 2008 48.702 Zugriffe auf die Inhalte des Expertenprogrammes.

Ein Vorteil unseres Programms ist, dass es durch das Internet jederzeit frei verfügbar ist für die verschiedenen Anwendergruppen. Regionale und überregionale Vorkämpfer waren in die Erstellung eingebunden, um die unterschiedlichen Bedürfnisse zu integrieren. Die lokalen Verfechter dienen als Schnittstelle mit dem klinischen Alltag als Change Manager an vorderster Front. Als eine der letzten Neuerungen im Programm kamen die sogenannten „Lokals“ dazu, die es den Arbeitsgruppen vor Ort erlauben, für die jeweilige Klinik notwendige Anpassungen vorzunehmen in einem speziellen Bereich, der neben den allgemein erstellten Empfehlungen stehen kann.

3.5 Limitationen

Die gesamte Arbeit zeigt gewisse Einschränkungen. So muss gesagt werden, dass unsere Studien monozentrisch durchgeführt wurden. Dies kann zwar einerseits ein Vorteil sein, weil die Leitlinien an die entsprechenden Resistenzen angepasst werden konnten, aber es bleibt die Frage der Übertragbarkeit auf andere Kliniken offen.

Zudem hatte ein Teil unserer Studien observationalen Charakter. Eine der großen Limitationen auch des prä-post Designs ist das potentielle Risiko von Störfaktoren. Dieses Design wurde allerdings detailliert in der multizentrischen Studie von Ferrer und Mitarbeitern diskutiert (50). Ein prospektives, randomisiertes, klinisches Studienprotokoll

wäre nötig, um den Einfluss von verschiedenen Störgrößen zu minimieren. Dieses ist jedoch für eine Untersuchung zur Einhaltung von Leitlinien ethisch nicht vertretbar, da eine Gruppe von Patienten einer nicht adäquaten Antibiotikatherapie zugeteilt werden müsste. Wir sind uns der Schwierigkeiten bewusst, dass Studien dieser Art nicht differenzieren können zwischen Intervention und Verbesserung. Jedoch fand eine methodische Analyse des prä-post Designs dieses als die geeignete Form, um Maßnahmen im Gesundheitswesen, wie es unser CDSS darstellt, zu untersuchen (143). Zudem wurde jeweils akribisch auf die Darstellung von Häufigkeits- und Mittelwertunterschieden der Basischarakteristika geachtet, um eine suffiziente Homogenität der Studiengruppen darzustellen. Zusätzlich erfolgten zur Konsistenzsicherung lineare und logistische Regressionsanalysen. Ein großer Vorteil unserer Untersuchungen war die unmittelbare Datenerfassung. Das Design fokussierte dabei auf eine vergleichbare Datenerhebung, so dass die Datenqualität repräsentativ gestaltet wurde

Ein weiterer Kritikpunkt ist das Fehlen von Barrierenanalysen gegen die Implementierung von Leitlinien. Denn diese scheinen eine der Grenzen darzustellen; Möglicherweise hätte z.B. ein dauerhaftes Feedback die Adhärenz weiter verbessert.

Es bleibt also die Forderung nach einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie, die den Einfluss eines CDSS auf die Behandlungsqualität von Intensivpatienten untersucht und dabei eine Barrierenanalyse durchführt. Ein mögliches Design wäre eine Clusterrandomisierung von Krankenhäusern verschiedener Versorgungstufen. Leider wurde unser Antrag „Impact of web-based anti-infective standard operating procedures on outcome of patients with pneumonia in intensive care units“, den wir bereits 2011 bei der DFG (Ifd. Nr.: 185) eingereicht hatten, bisher abgelehnt.

3.6. Ausblick

Experten beginnen sich um den Beginn einer postantibiotischen Ära Sorgen zu machen, bei der die Gefahr besteht, dass Infektionen nicht mehr kausal behandelt werden können. Für die Implikationen neuer Forschungsvorhaben wäre eine Auswertung von Interventionen in verschiedenen Krankenhäusern notwendig, vor allem von solchen, die das Ziel haben, den exzessiven Antibiotikagebrauch zu reduzieren. Unterbrochene Zeitserienanalysen sind ein mögliches Design zur Evaluation solcher Interventionen in einzelnen Krankenhäusern, standardisierte Methoden mit festgelegten Abständen der Erhebungen mit ausreichender post-interventioneller Beobachtung würden die Möglichkeiten des Vergleichs erhöhen. Durch die Standardisierung der Methoden wären sie für Metaanalysen besser nutzbar. So könnte mehr Evidenz geschaffen werden, welche

Methoden im Einzelnen sinnvoll sind. Ideal allerdings wäre ein Cluster randomisiertes Design, da eine Randomisierung nach Patienten aus ethischen Gründen nicht möglich erscheint. Jedoch ist gerade ein solches Design sowohl zeit- als auch geldintensiv. Da es derzeit noch einen Mangel an Studien gibt, die die Kosteneffektivität solcher Maßnahmen untersucht haben (79), sollten zukünftige Studien sich auch mit den Ressourcen beschäftigen, die notwendig sind für die Entwicklung, Verbreitung und Implementierung der jeweiligen Maßnahmen(64). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Verfügbarkeit der Systeme (97), weswegen es zukünftig anzustreben ist, dass diese Systeme auch für mobile Versionen weiter verfügbar gemacht werden (60,115).

4. Zusammenfassung

Es besteht die Gefahr, dass wir Antibiotika als wichtige Therapieoption in absehbarer Zeit nur noch eingeschränkt nutzen können. Grund dafür ist ein Anstieg der bakteriellen Resistenzen kombiniert mit dem Rückgang von Neuentwicklungen. Um dem entgegenzuwirken, muss die Menge der verabreichten Antibiotika auf ein vernünftiges Maß reduziert werden. Andererseits ist eine verspätete oder inadäquate antimikrobielle Behandlung eine wesentliche Determinante der Krankenhausletalität.

Um dem Rechnung zu tragen, wurden Leitlinien in interdisziplinärer Zusammenarbeit in Algorithmen eingearbeitet, die die Indikation und die Behandlung mit Antibiotika erleichtern. Aus diesen wurde ein web-basiertes Computer assistiertes Entscheidungsprogramm entwickelt und dieses evaluiert.

Für das Krankheitsbild der Pneumonie, bei dem resistente Erreger eine entscheidende Rolle spielen, konnten wir zeigen, dass die Adhärenz an lokal adaptierte Leitlinien die Behandlungsqualität verbessert. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Algorithmen durch Erhöhung der Adhärenz an Dosierungsempfehlungen die Inzidenz Antibiotika assoziierter Nierenfunktionsstörungen reduzieren helfen. Auch für das lebensbedrohliche Krankheitsbild der Sepsis konnte die Einführung des CDSS zunächst die Adhärenz an die Leitlinien verbessern und damit die Zeit bis zur Gabe eines Antibiotikums reduzieren. Dadurch ließ sich eine Verbesserung der Behandlungsqualität für diese Patienten zeigen. Gleichmaßen konnte gezeigt werden, dass die Adhärenz an Leitlinien für die sensible Gruppe der geriatrischen Patienten bezüglich der Behandlungsqualität sinnvoll ist. Durch eine erhöhte Adhärenz an die Leitlinien ließ sich für diese Patientengruppe die Sterblichkeit senken.

In das Programm eingearbeitet sind die lokale Resistenzsituation und die aktuell abgeleiteten Beschränkungen für ausgewählte Antibiotika. Sinn des lokal jeweils anzupassenden Computerprogramms ist die ergebnisorientierte Verbesserung der infektionsbedingten Krankheitsschwere und Sterblichkeit. So wurde das Programm über die Zeit nach der Einführung und anfänglichen Schulung evaluiert und es konnte gezeigt werden, dass eine Nachhaltigkeit geschaffen werden konnte. Diese betraf über die Jahre sowohl die Adhärenz als auch die Behandlungsqualität.

Somit konnte gezeigt werden, dass das ABx Programm geeignet ist, zu helfen, die unsachgemäßen Antibiotikagaben und ihre Folgen der Resistenzentwicklung aufzuhalten. Dies hat einen hohen Stellenwert sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die gesamte Population.

5. Literaturangaben

Reference List

1. **Abul-Fadl, A., K. Bagchi, and I. L. Cheikh.** 2010. Practices in child growth monitoring in the countries of the Eastern Mediterranean Region. *East Mediterr.Health J.* **16**:194-201.
2. **Akushevich, I., J. Kravchenko, S. Ukrainseva, K. Arbeev, and A. I. Yashin.** 2012. Age patterns of incidence of geriatric disease in the U.S. elderly population: Medicare-based analysis. *J.Am.Geriatr.Soc.* **60**:323-327. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03786.x [doi].
3. **Altman, D. E., C. Clancy, and R. J. Blendon.** 2004. Improving patient safety--five years after the IOM report. *N Engl.J Med* **351**:2041-2043.
4. **Amadeo, B., P. Zarb, A. Muller, N. Drapier, V. Vankerckhoven, A. M. Rogues, P. Davey, and H. Goossens.** 2010. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J.Antimicrob.Chemother.* **65**:2247-2252. doi:dkq309 [pii];10.1093/jac/dkq309 [doi].
5. **Aminov, R. I.** 2010. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* **1**:134. doi:10.3389/fmicb.2010.00134 [doi].
6. **Anderson, D. J., J. J. Engemann, L. J. Harrell, Y. Carmeli, L. B. Reller, and K. S. Kaye.** 2006. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob.Agents Chemother.* **50**:1715-1720. doi:50/5/1715 [pii];10.1128/AAC.50.5.1715-1720.2006 [doi].
7. **Angus, D. C., W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, and M. R. Pinsky.** 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* **29**:1303-1310.
8. **Ash, J. S., P. N. Gorman, V. Seshadri, and W. R. Hersh.** 2004. Computerized physician order entry in U.S. hospitals: results of a 2002 survey. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* **11**:95-99. doi:10.1197/jamia.M1427 [doi];M1427 [pii].
9. **Beardsley, J. R., J. C. Williamson, J. W. Johnson, C. A. Ohl, T. B. Karchmer, and D. L. Bowton.** 2006. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* **130**:787-793.
10. **Becher, R. D., J. J. Hoth, J. J. Rebo, J. L. Kendall, and P. R. Miller.** 2012. Locally derived versus guideline-based approach to treatment of hospital-acquired pneumonia in the trauma intensive care unit. *Surg.Infect.(Larchmt.)* **13**:352-359. doi:10.1089/sur.2011.056 [doi].
11. **Berdy, J.** 2012. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. *J.Antibiot.(Tokyo)* **65**:385-395. doi:ja201227 [pii];10.1038/ja.2012.27 [doi].
12. **Blanco, J., A. Muriel-Bombin, V. Sagredo, F. Taboada, F. Gandia, L. Tamayo, J. Collado, A. Garcia-Labattut, D. Carriedo, M. Valledor, F. M. De, M. J. Lopez, A. Caballero, J. Guerra, B. Alvarez, A. Mayo, and J. Villar.** 2008. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* **12**:R158.

doi:cc7157 [pii];10.1186/cc7157 [doi].

13. **Bochicchio, G. V., P. A. Smit, R. Moore, K. Bochicchio, P. Auwaerter, S. B. Johnson, T. Scalea, and J. G. Bartlett.** 2006. Pilot study of a web-based antibiotic decision management guide. *J.Am.Coll.Surg.* **202**:459-467. doi:S1072-7515(05)01753-9 [pii];10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.010 [doi].
14. **Bosse, G., J. P. Breuer, and C. Spies.** 2006. The resistance to changing guidelines--what are the challenges and how to meet them. *Best Pract.Res Clin Anaesthesiol.* **20**:379-395.
15. **Bosse, G., F. Mtatifikolo, W. Abels, C. Strosing, J. P. Breuer, and C. Spies.** 2013. Immediate outcome indicators in perioperative care: a controlled intervention study on quality improvement in hospitals in Tanzania. *PLoS.One.* **8**:e65428. doi:10.1371/journal.pone.0065428 [doi];PONE-D-12-20110 [pii].
16. **Bosse, G., W. Schmidbauer, C. D. Spies, M. Sorensen, R. C. Francis, F. Bubser, M. Krebs, and T. Kerner.** 2011. Adherence to guideline-based standard operating procedures in pre-hospital emergency patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J.Int.Med.Res.* **39**:267-276.
17. **Brun-Buisson, C., F. Doyon, J. Carlet, P. Dellamonica, F. Gouin, A. Lepoutre, J. C. Mercier, G. Offenstadt, and B. Regnier.** 1995. 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. *JAMA* **274**:968-974.
18. **Buchholtz, K., C. T. Larsen, C. Hassager, and N. E. Bruun.** 2009. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin.Infect.Dis.* **48**:65-71. doi:10.1086/594122 [doi].
19. **Buising, K. L., K. A. Thursky, M. B. Robertson, J. F. Black, A. C. Street, M. J. Richards, and G. V. Brown.** 2008. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J.Antimicrob.Chemother.* **62**:608-616. doi:dkn218 [pii];10.1093/jac/dkn218 [doi].
20. **Cano, E. L., N. Z. Haque, V. L. Welch, C. M. Cely, P. Peyrani, E. G. Scerpella, K. D. Ford, M. J. Zervos, J. A. Ramirez, and D. H. Kett.** 2012. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin.Ther.* **34**:149-157. doi:S0149-2918(11)00852-6 [pii];10.1016/j.clinthera.2011.12.013 [doi].
21. **Canton, R. and J. Bryan.** 2012. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 1: surveillance and risk factors for resistance. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.* **10**:1269-1271. doi:10.1586/eri.12.120 [doi].
22. **Canton, R. and J. Bryan.** 2012. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 2: stewardship initiatives. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.* **10**:1375-1377. doi:10.1586/eri.12.140 [doi].
23. **Carlet, J., C. Rambaud, and C. Pulcini.** 2012. WAAR (World Alliance against Antibiotic Resistance): safeguarding antibiotics. *Med.Mal Infect.* **42**:446-451. doi:S0399-077X(12)00168-0 [pii];10.1016/j.medmal.2012.07.001 [doi].

24. **Cervera, C., C. Agusti, M. M. Angeles, T. Pumarola, F. Cofan, M. Navasa, F. Perez-Villa, A. Torres, and A. Moreno.** 2006. Microbiologic features and outcome of pneumonia in transplanted patients. *Diagn.Microbiol.Infect Dis* **55**:47-54.
25. **Chain, E., H. W. Florey, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, and A. G. Sanders.** 2005. THE CLASSIC: penicillin as a chemotherapeutic agent. 1940. *Clin.Orthop.Relat Res.* **439**:23-26. doi:00003086-200510000-00007 [pii].
26. **Charani, E., E. Castro-Sanchez, N. Sevdalis, Y. Kyratsis, L. Drumright, N. Shah, and A. Holmes.** 2013. Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of "prescribing etiquette". *Clin.Infect.Dis.* **57**:188-196. doi:cit212 [pii];10.1093/cid/cit212 [doi].
27. **Chastre, J., M. Wolff, J. Y. Fagon, S. Chevret, F. Thomas, D. Wermert, E. Clementi, J. Gonzalez, D. Jusserand, P. Asfar, D. Perrin, F. Fieux, and S. Aubas.** 2003. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* **290**:2588-2598.
28. **Chatfield, A., J. M. Caglia, S. Dhillon, J. Hirst, I. L. Cheikh, K. Abawi, G. Kac, A. S. Al Dhaheri, J. Villar, S. Kennedy, and A. Langer.** 2013. Translating research into practice: the introduction of the INTERGROWTH-21st package of clinical standards, tools and guidelines into policies, programmes and services. *BJOG.* **120 Suppl 2**:139-42, v. doi:10.1111/1471-0528.12416 [doi].
29. **Chertow, G. M., E. Burdick, M. Honour, J. V. Bonventre, and D. W. Bates.** 2005. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* **16**:3365-3370.
30. **Claridge, J. A. and T. C. Fabian.** 2005. History and development of evidence-based medicine. *World J.Surg.* **29**:547-553. doi:10.1007/s00268-005-7910-1 [doi].
31. **Cuschieri, J., J. L. Johnson, J. Sperry, M. A. West, E. E. Moore, J. P. Minei, P. E. Bankey, A. B. Nathens, A. G. Cuenca, P. A. Efron, L. Hennessy, W. Xiao, M. N. Mindrinos, G. P. McDonald-Smith, P. H. Mason, T. R. Billiar, D. A. Schoenfeld, H. S. Warren, J. P. Cobb, L. L. Moldawer, R. W. Davis, R. V. Maier, and R. G. Tompkins.** 2012. Benchmarking outcomes in the critically injured trauma patient and the effect of implementing standard operating procedures. *Ann.Surg.* **255**:993-999. doi:10.1097/SLA.0b013e31824f1ebc [doi].
32. **Dalhoff, K., S. Ewig, M. Abele-Horn, S. Andreas, T. T. Bauer, B. H. von, M. Deja, P. Gastmeier, S. Gatermann, H. Gerlach, B. Grabein, G. Hoffken, W. Kern, E. Kramme, C. Lange, J. Lorenz, K. Mayer, I. Nachtigall, M. Pletz, G. Rohde, S. Rosseau, B. Schaaf, R. Schaumann, D. Schreiter, H. Schutte, H. Seifert, H. Sitter, C. Spies, and T. Welte.** 2013. Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch.Arztbl.Int.* **110**:634-640. doi:10.3238/arztbl.2013.0634 [doi].
33. **Davey, P., E. Brown, E. Charani, L. Fenelon, I. M. Gould, A. Holmes, C. R. Ramsay, P. J. Wiffen, and M. Wilcox.** 2013. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* **4**:CD003543. doi:10.1002/14651858.CD003543.pub3 [doi].
34. **Davey, P., E. Brown, L. Fenelon, R. Finch, I. Gould, G. Hartman, A. Holmes, C. Ramsay, E. Taylor, M. Wilcox, and P. Wiffen.** 2005. Interventions to improve antibiotic

prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* CD003543.

35. **de Kraker, M. E., P. G. Davey, and H. Grundmann.** 2011. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS.Med.* **8**:e1001104. doi:10.1371/journal.pmed.1001104 [doi];PMEDICINE-D-10-00710 [pii].
36. **de Kraker, M. E., M. Wolkewitz, P. G. Davey, W. Koller, J. Berger, J. Nagler, C. Icket, S. Kalenic, J. Horvatic, H. Seifert, A. Kaasch, O. Paniara, A. Argyropoulou, M. Bompola, E. Smyth, M. Skally, A. Raglio, U. Dumpis, K. A. Melbarde, M. Borg, D. Xuereb, M. C. Ghita, M. Noble, J. Kolman, S. Grabljevec, D. Turner, L. Lansbury, and H. Grundmann.** 2011. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J.Antimicrob.Chemother.* **66**:398-407. doi:dkq412 [pii];10.1093/jac/dkq412 [doi].
37. **Deja, M., I. Nachtigall, E. Halle, M. Kastrup, M. M. Guill, and C. D. Spies.** 2007. [Strategies in the treatment of infections with antibiotics in intensive care medicine]. *Anesthesiol.Intensivmed Notfallmed.Schmerzther.* **42**:108-115.
38. **Dellinger, R. P., J. M. Carlet, H. Masur, H. Gerlach, T. Calandra, J. Cohen, J. Gea-Banacloche, D. Keh, J. C. Marshall, M. M. Parker, G. Ramsay, J. L. Zimmerman, J. L. Vincent, and M. M. Levy.** 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* **32**:858-873.
39. **Dellit, T. H., R. C. Owens, J. E. McGowan, Jr., D. N. Gerding, R. A. Weinstein, J. P. Burke, W. C. Huskins, D. L. Paterson, N. O. Fishman, C. F. Carpenter, P. J. Brennan, M. Billeter, and T. M. Hooton.** 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect.Dis* **44**:159-177.
40. **Deneckere, S., M. Euwema, C. Lodewijckx, M. Panella, W. Sermeus, and K. Vanhaecht.** 2012. The European quality of care pathways (EQCP) study on the impact of care pathways on interprofessional teamwork in an acute hospital setting: study protocol: for a cluster randomised controlled trial and evaluation of implementation processes. *Implement.Sci.* **7**:47. doi:1748-5908-7-47 [pii];10.1186/1748-5908-7-47 [doi].
41. **Edwards, R., E. Charani, N. Sevdalis, B. Alexandrou, E. Sibley, D. Mullett, H. P. Loveday, L. N. Drumright, and A. Holmes.** 2012. Optimisation of infection prevention and control in acute health care by use of behaviour change: a systematic review. *Lancet Infect.Dis.* **12**:318-329. doi:S1473-3099(11)70283-3 [pii];10.1016/S1473-3099(11)70283-3 [doi].
42. **Eggimann, P. and D. Pittet.** 2001. Infection control in the ICU. *Chest* **120**:2059-2093.
43. **Esteban, A., F. Frutos-Vivar, N. D. Ferguson, O. Penuelas, J. A. Lorente, F. Gordo, T. Honrubia, A. Algora, A. Bustos, G. Garcia, I. R. Diaz-Reganon, and R. R. de Luna.** 2007. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* **35**:1284-1289. doi:10.1097/01.CCM.0000260960.94300.DE [doi].
44. **Evans, R. S., S. L. Pestotnik, D. C. Classen, T. P. Clemmer, L. K. Weaver, J. F. Orme, Jr., J. F. Lloyd, and J. P. Burke.** 1998. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl.J Med* **338**:232-238.

45. **Fagon, J. Y., J. Chastre, A. J. Hance, P. Montravers, A. Novara, and C. Gibert.** 1993. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am.J.Med.* **94**:281-288. doi:0002-9343(93)90060-3 [pii].
46. **Fagon, J. Y., J. Chastre, M. Wolff, C. Gervais, S. Parer-Aubas, F. Stephan, T. Similowski, A. Mercat, J. L. Diehl, J. P. Sollet, and A. Tenailon.** 2000. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann.Intern.Med* **132**:621-630.
47. **Feifer, C. and S. M. Ornstein.** 2004. Strategies for increasing adherence to clinical guidelines and improving patient outcomes in small primary care practices. *Jt.Comm J.Qual.Saf* **30**:432-441.
48. **Feldkamp, T., A. Bienholz, and A. Kribben.** 2011. [Acute kidney injury]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* **136**:194-197. doi:10.1055/s-0031-1272508 [doi].
49. **Ferrara, A. M.** 2007. A brief review of moxifloxacin in the treatment of elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP). *Clin.Interv.Aging* **2**:179-187.
50. **Ferrer, R., A. Artigas, M. M. Levy, J. Blanco, G. Gonzalez-Diaz, J. Garnacho-Montero, J. Ibanez, E. Palencia, M. Quintana, and de la Torre-Prados MV.** 2008. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* **299**:2294-2303. doi:299/19/2294 [pii];10.1001/jama.299.19.2294 [doi].
51. **Ferrer, R., I. Martin-Loeches, G. Phillips, T. M. Osborn, S. Townsend, R. P. Dellinger, A. Artigas, C. Schorr, and M. M. Levy.** 2014. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* **42**:1749-1755. doi:10.1097/CCM.0000000000000330 [doi].
52. **Finch, R. G. and D. E. Low.** 2002. A critical assessment of published guidelines and other decision-support systems for the antibiotic treatment of community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol.Infect* **8 Suppl 2**:69-91.
53. **Fortescue, E. B., R. Kaushal, C. P. Landrigan, K. J. McKenna, M. D. Clapp, F. Federico, D. A. Goldmann, and D. W. Bates.** 2003. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* **111**:722-729.
54. **Funk, D., F. Sebat, and A. Kumar.** 2009. A systems approach to the early recognition and rapid administration of best practice therapy in sepsis and septic shock. *Curr.Opin.Crit Care* **15**:301-307. doi:10.1097/MCC.0b013e32832e3825 [doi].
55. **Garg, A. X., N. K. Adhikari, H. McDonald, M. P. Rosas-Arellano, P. J. Devereaux, J. Beyene, J. Sam, and R. B. Haynes.** 2005. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* **293**:1223-1238. doi:293/10/1223 [pii];10.1001/jama.293.10.1223 [doi].
56. **Garnacho-Montero, J., T. Aldabo-Pallas, C. Garnacho-Montero, A. Cayuela, R. Jimenez, S. Barroso, and C. Ortiz-Leyba.** 2006. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* **10**:R111.
57. **Garnacho-Montero, J., J. L. Garcia-Garmendia, A. Barrero-Almodovar, F. J. Jimenez-**

- Jimenez, C. Perez-Paredes, and C. Ortiz-Leyba.** 2003. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* **31**:2742-2751. doi:10.1097/01.CCM.0000098031.24329.10 [doi].
58. **Garrouste-Org, J. F. Timsit, M. Tafflet, B. Misset, J. R. Zahar, L. Soufir, T. Lazard, S. Jamali, B. Mourvillier, Y. Cohen, A. De Lassence, E. Azoulay, C. Cheval, A. Descorps-Declere, C. Adrie, M. A. Costa de Beauregard, and J. Carlet.** 2006. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect.Dis* **42**:1118-1126.
59. **Goff, D. A.** 2011. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr.Opin.Infect.Dis.* **24 Suppl 1**:S11-S20. doi:10.1097/01.qco.0000393484.17894.05 [doi];00001432-201102001-00002 [pii].
60. **Goff, D. A.** 2012. iPhones, iPads, and medical applications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* **32**:657-661. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01102.x [doi].
61. **Goossens, H.** 2011. Expert-proposed European strategies to monitor and control infection, antibiotic use, and resistance in health-care facilities. *Lancet Infect.Dis.* **11**:338-340. doi:S1473-3099(11)70070-6 [pii];10.1016/S1473-3099(11)70070-6 [doi].
62. **Goossens, H., M. Ferech, S. R. Vander, and M. Elseviers.** 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* **365**:579-587. doi:S0140-6736(05)17907-0 [pii];10.1016/S0140-6736(05)17907-0 [doi].
63. **Grimshaw, J. M., M. P. Eccles, A. E. Walker, and R. E. Thomas.** 2002. Changing physicians' behavior: what works and thoughts on getting more things to work. *J.Contin.Educ.Health Prof.* **22**:237-243. doi:10.1002/chp.1340220408 [doi].
64. **Grimshaw, J. M., R. E. Thomas, G. MacLennan, C. Fraser, C. R. Ramsay, L. Vale, P. Whitty, M. P. Eccles, L. Matowe, L. Shirran, M. Wensing, R. Dijkstra, and C. Donaldson.** 2004. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol.Assess.* **8**:iii-72. doi:94-08-29 [pii].
65. **Grol, R.** 2001. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med.Care* **39**:II46-II54.
66. **Grol, R. and J. Grimshaw.** 2003. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* **362**:1225-1230. doi:S0140-6736(03)14546-1 [pii];10.1016/S0140-6736(03)14546-1 [doi].
67. **Harbarth, S., J. Garbino, J. Pugin, J. A. Romand, D. Lew, and D. Pittet.** 2003. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* **115**:529-535.
68. **Harbarth, S., V. Nobre, and D. Pittet.** 2007. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis* **44**:87-93.
69. **Heckerling, P. S., B. S. Gerber, T. G. Tape, and R. S. Wigton.** 2003. Prediction of community-acquired pneumonia using artificial neural networks. *Med.Decis.Making* **23**:112-121.
70. **Hermsen, E. D., M. Hanson, J. Sankaranarayanan, J. A. Stoner, M. C. Florescu, and**

- M. E. Rupp.** 2010. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert.Opin.Drug Saf* **9**:9-14. doi:10.1517/14740330903413514 [doi].
71. **Hidayat, L. K., D. I. Hsu, R. Quist, K. A. Shriner, and A. Wong-Beringer.** 2006. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch.Intern.Med.* **166**:2138-2144. doi:166/19/2138 [pii];10.1001/archinte.166.19.2138 [doi].
 72. **Hoste, E. A., G. Clermont, A. Kersten, R. Venkataraman, D. C. Angus, D. De Bacquer, and J. A. Kellum.** 2006. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* **10**:R73.
 73. **Hranjec, T., L. H. Rosenberger, B. Swenson, R. Metzger, T. R. Flohr, A. D. Politano, L. M. Riccio, K. A. Popovsky, and R. G. Sawyer.** 2012. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect.Dis.* **12**:774-780. doi:S1473-3099(12)70151-2 [pii];10.1016/S1473-3099(12)70151-2 [doi].
 74. **Ibrahim, E. H., S. Ward, G. Sherman, R. Schaiff, V. J. Fraser, and M. H. Kollef.** 2001. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* **29**:1109-1115.
 75. **Iregui, M., S. Ward, G. Sherman, V. J. Fraser, and M. H. Kollef.** 2002. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* **122**:262-268.
 76. **Janssens, J. P. and K. H. Krause.** 2004. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect.Dis* **4**:112-124.
 77. **Jeffres, M. N., W. Isakow, J. A. Doherty, S. T. Micek, and M. H. Kollef.** 2007. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin.Ther.* **29**:1107-1115. doi:S0149-2918(07)00173-7 [pii];10.1016/j.clinthera.2007.06.014 [doi].
 78. **Kaushal, R., D. W. Bates, C. Landrigan, K. J. McKenna, M. D. Clapp, F. Federico, and D. A. Goldmann.** 2001. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* **285**:2114-2120. doi:joc01942 [pii].
 79. **Kaushal, R., A. K. Jha, C. Franz, J. Glaser, K. D. Shetty, T. Jaggi, B. Middleton, G. J. Kuperman, R. Khorasani, M. Tanasijevic, and D. W. Bates.** 2006. Return on investment for a computerized physician order entry system. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* **13**:261-266. doi:M1984 [pii];10.1197/jamia.M1984 [doi].
 80. **Kollef, M. H.** 2000. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect.Dis* **31 Suppl 4**:S131-S138.
 81. **Kollef, M. H.** 2006. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. *Crit Care Med* **34**:903-905.
 82. **Kollef, M. H., J. Chastre, M. Clavel, M. I. Restrepo, B. Michiels, K. Kaniga, I. Cirillo, H. Kimko, and R. Redman.** 2012. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day

- imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* **16**:R218. doi:cc11862 [pii];10.1186/cc11862 [doi].
83. **Kollef, M. H. and V. J. Fraser.** 2001. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann.Intern.Med* **134**:298-314.
 84. **Kollef, M. H. and S. T. Micek.** 2005. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* **33**:1845-1853.
 85. **Kramer, B. K., M. Banas, and B. Banas.** 2007. [Medication-induced impairment of renal function: what is important?]. *Internist (Berl)* **48**:1376-1381. doi:10.1007/s00108-007-1960-4 [doi].
 86. **Kuehn, B. M.** 2013. IDSA: Better, faster diagnostics for infectious diseases needed to curb overtreatment, antibiotic resistance. *JAMA* **310**:2385-2386. doi:1788452 [pii];10.1001/jama.2013.283828 [doi].
 87. **Kumar, A., D. Roberts, K. E. Wood, B. Light, J. E. Parrillo, S. Sharma, R. Suppes, D. Feinstein, S. Zanotti, L. Taiberg, D. Gurka, A. Kumar, and M. Cheang.** 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* **34**:1589-1596.
 88. **Kumar, A., N. Safdar, S. Kethireddy, and D. Chateau.** 2010. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* **38**:1651-1664. doi:10.1097/CCM.0b013e3181e96b91 [doi].
 89. **Kuti, E. L., A. A. Patel, and C. I. Coleman.** 2008. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care* **23**:91-100.
 90. **Lameire, N., B. W. Van, and R. Vanholder.** 2005. Acute renal failure. *Lancet* **365**:417-430. doi:S0140-6736(05)17831-3 [pii];10.1016/S0140-6736(05)17831-3 [doi].
 91. **Lawton, R. M., S. K. Fridkin, R. P. Gaynes, and J. E. McGowan, Jr.** 2000. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* **21**:256-259. doi:ICHE6932 [pii];10.1086/501754 [doi].
 92. **Le Gall, J. R., S. Lemeshow, and F. Saulnier.** 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **270**:2957-2963.
 93. **Lenfant, C.** 2003. Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *N.Engl.J.Med.* **349**:868-874. doi:10.1056/NEJMsa035507 [doi];349/9/868 [pii].
 94. **Levy, M. M., R. P. Dellinger, S. R. Townsend, W. T. Linde-Zwirble, J. C. Marshall, J. Bion, C. Schorr, A. Artigas, G. Ramsay, R. Beale, M. M. Parker, H. Gerlach, K. Reinhart, E. Silva, M. Harvey, S. Regan, and D. C. Angus.** 2010. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* **36**:222-231. doi:10.1007/s00134-009-1738-3 [doi].

95. **Ligon, B. L.** 2004. Penicillin: its discovery and early development. *Semin.Pediatr.Infect.Dis.* **15**:52-57. doi:S1045187004000172 [pii].
96. **Lindamer, L. A., B. Lebowitz, R. L. Hough, P. Garcia, A. Aguirre, M. C. Halpain, C. Depp, and D. V. Jeste.** 2009. Establishing an implementation network: lessons learned from community-based participatory research. *Implement.Sci.* **4**:17. doi:1748-5908-4-17 [pii];10.1186/1748-5908-4-17 [doi].
97. **Litvin, C. B., S. M. Ornstein, A. M. Wessell, L. S. Nemeth, and P. J. Nietert.** 2012. Adoption of a clinical decision support system to promote judicious use of antibiotics for acute respiratory infections in primary care. *Int.J.Med.Inform.* **81**:521-526. doi:S1386-5056(12)00057-3 [pii];10.1016/j.ijmedinf.2012.03.002 [doi].
98. **Litvin, C. B., S. M. Ornstein, A. M. Wessell, L. S. Nemeth, and P. J. Nietert.** 2013. Use of an electronic health record clinical decision support tool to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections: the ABX-TRIP study. *J.Gen.Intern.Med.* **28**:810-816. doi:10.1007/s11606-012-2267-2 [doi].
99. **Lodes, U., B. Bohmeier, H. Lippert, B. Konig, and F. Meyer.** 2012. PCR-based rapid sepsis diagnosis effectively guides clinical treatment in patients with new onset of SIRS. *Langenbecks Arch.Surg.* **397**:447-455. doi:10.1007/s00423-011-0870-z [doi].
100. **Lodise, T. P., N. Patel, B. M. Lomaestro, K. A. Rodvold, and G. L. Drusano.** 2009. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin.Infect.Dis.* **49**:507-514. doi:10.1086/600884 [doi].
101. **Lopez-Novoa, J. M., Y. Quiros, L. Vicente, A. I. Morales, and F. J. Lopez-Hernandez.** 2011. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* **79**:33-45. doi:ki2010337 [pii];10.1038/ki.2010.337 [doi].
102. **MacDougall, C. and R. E. Polk.** 2005. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol.Rev* **18**:638-656.
103. **MacKenzie, F. M., M. J. Struelens, K. J. Towner, and I. M. Gould.** 2005. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol.Infect* **11**:938-954.
104. **Maechler, F., F. Schwab, C. Geffers, E. Meyer, R. Leistner, and P. Gastmeier.** 2013. Antibiotic stewardship in Germany: a cross-sectional questionnaire survey of 355 intensive care units. *Infection.* doi:10.1007/s15010-013-0531-y [doi].
105. **Maragakis, L. L., E. N. Perencevich, and S. E. Cosgrove.** 2008. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert.Rev.Anti.Infect.Ther.* **6**:751-763. doi:10.1586/14787210.6.5.751 [doi].
106. **Marik, P. E.** 2006. Management of the critically ill geriatric patient. *Crit Care Med* **34**:S176-S182.
107. **Martin, G. S., D. M. Mannino, S. Eaton, and M. Moss.** 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N.Engl.J.Med.* **348**:1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139 [doi];348/16/1546 [pii].
108. **Martin-Loeches, I., M. Deja, D. Koulenti, G. Dimopoulos, B. Marsh, A. Torres, M. S.**

- Niederman, and J. Rello.** 2013. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med.* **39**:672-681. doi:10.1007/s00134-012-2808-5 [doi].
109. **McGregor, J. C., E. Weekes, G. N. Forrest, H. C. Standiford, E. N. Perencevich, J. P. Furuno, and A. D. Harris.** 2006. Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* **13**:378-384. doi:M2049 [pii];10.1197/jamia.M2049 [doi].
110. **Meduri, G. U., G. L. Mauldin, R. G. Wunderink, K. V. Leeper, Jr., C. B. Jones, E. Tolley, and G. Mayhall.** 1994. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **106**:221-235.
111. **Meyer, E., J. Buttler, C. Schneider, E. Strehl, B. Schroeren-Boersch, P. Gastmeier, H. Ruden, J. Zentner, F. D. Daschner, and F. Schwab.** 2007. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob.Chemother.* **59**:1148-1154.
112. **Meyer, E., P. Gastmeier, M. Deja, and F. Schwab.** 2013. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int.J.Med.Microbiol.* **303**:388-395. doi:S1438-4221(13)00063-5 [pii];10.1016/j.ijmm.2013.04.004 [doi].
113. **Miller, J. T., S. Y. Rahimi, and M. Lee.** 2005. History of infection control and its contributions to the development and success of brain tumor operations. *Neurosurg.Focus.* **18**:e4. doi:180404 [pii].
114. **Minhas, R., A. Cooper, J. D. Walsh, H. Williams, and L. Nherera.** 2007. Evidence based secondary prevention following a myocardial infarction (MI): the new NICE guideline. *Int.J.Clin.Pract.* **61**:1604-1607. doi:IJCP1539 [pii];10.1111/j.1742-1241.2007.01539.x [doi].
115. **Moodley, A., J. E. Mangino, and D. A. Goff.** 2013. Review of infectious diseases applications for iPhone/iPad and Android: from pocket to patient. *Clin.Infect.Dis.* **57**:1145-1154. doi:cit455 [pii];10.1093/cid/cit455 [doi].
116. **Muszynski, J. A., N. L. Knatz, C. L. Sargel, S. A. Fernandez, D. J. Marquardt, and M. W. Hall.** 2011. Timing of correct parenteral antibiotic initiation and outcomes from severe bacterial community-acquired pneumonia in children. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **30**:295-301. doi:10.1097/INF.0b013e3181ff64ec [doi].
117. **Nachtigall, I., M. Deja, E. Halle, M. Kastrup, S. Weber-Carstens, H. Krieg, B. Puhmann, V. Eggers, A. Heymann, J. Rohr, E. Viviano, D. von, V, M. MacGuill, M. Sander, U. Gobel, and C. Spies.** 2006. [Implementation of standard operating procedures for the initial empirical antimicrobial therapy for adults--a new computer program at the University Hospital Charite]. *Anesthesiol.Intensivmed Notfallmed.Schmerzther.* **41**:626-635.
118. **Nachtigall, I., A. Tamarkin, S. Tafelski, M. Deja, E. Halle, P. Gastmeier, K. D. Wernecke, T. Bauer, M. Kastrup, and C. Spies.** 2009. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Crit Care Med* **37**:159-166.
119. **Nelson, E. C., M. E. Splaine, P. B. Batalden, and S. K. Plume.** 1998. Building measurement and data collection into medical practice. *Ann.Intern.Med.* **128**:460-466.

120. **Nicolas, F., J. R. Le Gall, A. Alperovitch, P. Loirat, and D. Villers.** 1987. Influence of patients' age on survival, level of therapy and length of stay in intensive care units. *Intensive Care Med* **13**:9-13.
121. **Niederman, M. S.** 2006. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr.Opin.Crit Care* **12**:452-457. doi:10.1097/01.ccx.0000244126.84989.a2 [doi];00075198-200610000-00015 [pii].
122. **Oosterheert, J. J., M. J. Bonten, M. M. Schneider, and I. M. Hoepelman.** 2005. Predicted effects on antibiotic use following the introduction of British or North American guidelines for community-acquired pneumonia in The Netherlands. *Clin Microbiol.Infect* **11**:992-998.
123. **Oppert, M., C. Engel, F. M. Brunkhorst, H. Bogatsch, K. Reinhart, U. Frei, K. U. Eckardt, M. Loeffler, and S. John.** 2008. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol.Dial.Transplant.* **23**:904-909. doi:gfm610 [pii];10.1093/ndt/gfm610 [doi].
124. **Ostermann, M. and R. W. Chang.** 2007. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* **35**:1837-1843. doi:10.1097/01.CCM.0000277041.13090.0A [doi].
125. **Pannu, N. and M. K. Nadim.** 2008. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* **36**:S216-S223. doi:10.1097/CCM.0b013e318168e375 [doi];00003246-200804001-00013 [pii].
126. **Polk, R. E., C. Fox, A. Mahoney, J. Letcavage, and C. MacDougall.** 2007. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin.Infect.Dis.* **44**:664-670. doi:CID40490 [pii];10.1086/511640 [doi].
127. **Pugh, R., C. Grant, R. P. Cooke, and G. Dempsey.** 2011. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*CD007577. doi:10.1002/14651858.CD007577.pub2 [doi].
128. **Radley, D. C., M. R. Wasserman, L. E. Olsho, S. J. Shoemaker, M. D. Spranca, and B. Bradshaw.** 2013. Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* **20**:470-476. doi:amiajnl-2012-001241 [pii];10.1136/amiajnl-2012-001241 [doi].
129. **Reinhart, K., R. Daniels, N. Kissoon, J. O'Brien, F. R. Machado, and E. Jimenez.** 2013. The burden of sepsis-a call to action in support of World Sepsis Day 2013. *J.Crit Care* **28**:526-528. doi:S0883-9441(13)00121-4 [pii];10.1016/j.jcrc.2013.04.012 [doi].
130. **Rello, J., M. Ulldemolins, T. Lisboa, D. Koulenti, R. Manez, I. Martin-Loeches, J. J. De Waele, C. Putensen, M. Guven, M. Deja, and E. Diaz.** 2011. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur.Respir.J.* **37**:1332-1339. doi:09031936.00093010 [pii];10.1183/09031936.00093010 [doi].
131. **Rello, J., L. Vidaur, A. Sandiumenge, A. Rodriguez, B. Gualis, C. Boque, and E. Diaz.** 2004. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* **32**:2183-2190.

132. **Reyes, C. S., T. R. Martinez, M. J. Cremades Romero, M. E. Martinez, J. J. Soler Cataluna, and V. R. Menendez.** 2007. Empiric treatment in hospitalized community-acquired pneumonia. Impact on mortality, length of stay and re-admission. *Respir.Med.*
133. **Riquelme, R., A. Torres, M. El-Ebiary, J. P. de la Bellacasa, R. Estruch, J. Mensa, J. Fernandez-Sola, C. Hernandez, and R. Rodriguez-Roisin.** 1996. Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* **154**:1450-1455. doi:10.1164/ajrccm.154.5.8912763 [doi].
134. **Rybak, M. J., B. J. Abate, S. L. Kang, M. J. Ruffing, S. A. Lerner, and G. L. Drusano.** 1999. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob.Agents Chemother.* **43**:1549-1555.
135. **Samore, M. H., K. Bateman, S. C. Alder, E. Hannah, S. Donnelly, G. J. Stoddard, B. Haddadin, M. A. Rubin, J. Williamson, B. Stults, R. Rupper, and K. Stevenson.** 2005. Clinical decision support and appropriateness of antimicrobial prescribing: a randomized trial. *JAMA* **294**:2305-2314. doi:294/18/2305 [pii];10.1001/jama.294.18.2305 [doi].
136. **Sandiumenge, A., T. Lisboa, F. Gomez, P. Hernandez, L. Canadell, and J. Rello.** 2011. EFFECT OF ANTIBIOTIC DIVERSITY ON VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA CAUSED BY ESKAPE ORGANISMS. *Chest.*
137. **Schmidt, H. and R. Koch.** 1999. [Anesthesia for geriatric patients. Pathophysiologic considerations]. *Anaesthesist* **48**:129-137.
138. **Schouten, J. A., M. E. Hulscher, S. Natsch, B. J. Kullberg, J. W. van der Meer, and R. P. Groel.** 2007. Barriers to optimal antibiotic use for community-acquired pneumonia at hospitals: a qualitative study. *Qual.Saf Health Care* **16**:143-149.
139. **Schouten, J. A., M. E. Hulscher, J. Trap-Liefers, R. P. Akkermans, B. J. Kullberg, R. P. Groel, and J. W. van der Meer.** 2007. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect.Dis* **44**:931-941.
140. **Schurink, C. A., P. J. Lucas, I. M. Hoepelman, and M. J. Bonten.** 2005. Computer-assisted decision support for the diagnosis and treatment of infectious diseases in intensive care units. *Lancet Infect.Dis* **5**:305-312.
141. **Shapiro, N. I., M. D. Howell, D. Talmor, D. Lahey, L. Ngo, J. Buras, R. E. Wolfe, J. W. Weiss, and A. Lisbon.** 2006. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* **34**:1025-1032.
142. **Shorr, A. F., M. Bodi, A. Rodriguez, J. Sole-Violan, J. Garnacho-Montero, and J. Rello.** 2006. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* **130**:93-100.
143. **Sintchenko, V., J. R. Iredell, G. L. Gilbert, and E. Coiera.** 2005. Handheld computer-based decision support reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* **12**:398-402. doi:M1798 [pii];10.1197/jamia.M1798 [doi].
144. **So, A. D., N. Gupta, and O. Cars.** 2010. Tackling antibiotic resistance. *BMJ* **340**:c2071.
145. **Soo Hoo, G. W., Y. E. Wen, T. V. Nguyen, and M. B. Goetz.** 2005. Impact of clinical

- guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* **128**:2778-2787. doi:128/4/2778 [pii];10.1378/chest.128.4.2778 [doi].
146. **Streetman, D. S., A. N. Nafziger, C. J. Destache, and A. S. Bertino, Jr.** 2001. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* **21**:443-451.
 147. **Tafelski, S., I. Nachtigall, M. Deja, A. Tamarkin, T. Trefzer, E. Halle, K. D. Wernecke, and C. Spies.** 2010. Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. *J.Int.Med.Res.* **38**:1605-1616.
 148. **Thursky, K. A., K. L. Buising, N. Bak, L. Macgregor, A. C. Street, C. R. Macintyre, J. J. Presneill, J. F. Cade, and G. V. Brown.** 2006. Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit. *Int J Qual.Health Care* **18**:224-231.
 149. **Uchino, S., J. A. Kellum, R. Bellomo, G. S. Doig, H. Morimatsu, S. Morgera, M. Schetz, I. Tan, C. Bouman, E. Macedo, N. Gibney, A. Tolwani, and C. Ronco.** 2005. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**:813-818.
 150. **Uhart, M., B. Leroy, P. Maire, and L. Bourguignon.** 2013. Guidelines for aminoglycoside use and applicability to geriatric patients. *Med.Mal Infect.* **43**:118-122. doi:S0399-077X(13)00015-2 [pii];10.1016/j.medmal.2012.12.006 [doi].
 151. **Vincent, J. L., D. J. Bihari, P. M. Suter, H. A. Bruining, J. White, M. H. Nicolas-Chanoin, M. Wolff, R. C. Spencer, and M. Hemmer.** 1995. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* **274**:639-644.
 152. **Vincent, J. L., J. Rello, J. Marshall, E. Silva, A. Anzueto, C. D. Martin, R. Moreno, J. Lipman, C. Gomersall, Y. Sakr, and K. Reinhart.** 2009. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* **302**:2323-2329. doi:302/21/2323 [pii];10.1001/jama.2009.1754 [doi].
 153. **Vincent, J. L., Y. Sakr, C. L. Sprung, V. M. Ranieri, K. Reinhart, H. Gerlach, R. Moreno, J. Carlet, J. R. Le Gall, and D. Payen.** 2006. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* **34**:344-353.
 154. **Vincent, J. L., F. Taccone, and X. Schmit.** 2007. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contrib.Nephrol.* **156**:64-74. doi:102071 [pii];10.1159/0000102071 [doi].
 155. **Vonberg, R. P., K. Groneberg, C. Geffers, H. Ruden, and P. Gastmeier.** 2005. [Infection control measures in intensive care units. Results of the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS)]. *Anaesthesist* **54**:975-2.
 156. **Warren, D. K., S. J. Shukla, M. A. Olsen, M. H. Kollef, C. S. Hollenbeak, M. J. Cox, M. M. Cohen, and V. J. Fraser.** 2003. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* **31**:1312-1317. doi:10.1097/01.CCM.0000063087.93157.06 [doi].
 157. **Wears, R. L. and M. Berg.** 2005. Computer technology and clinical work: still waiting for

- Godot. *JAMA* **293**:1261-1263. doi:293/10/1261 [pii];10.1001/jama.293.10.1261 [doi].
158. **Weinberg, M., J. M. Fuentes, A. I. Ruiz, F. W. Lozano, E. Angel, H. Gaitan, B. Goethe, S. Parra, S. Hellerstein, D. Ross-Degnan, D. A. Goldmann, and W. C. Huskins.** 2001. Reducing infections among women undergoing cesarean section in Colombia by means of continuous quality improvement methods. *Arch.Intern.Med.* **161**:2357-2365. doi:ioi00827 [pii].
 159. **Wilde, A. M., M. D. Nailor, D. P. Nicolau, and J. L. Kuti.** 2012. Inappropriate antibiotic use due to decreased compliance with a ventilator-associated pneumonia computerized clinical pathway: implications for continuing education and prospective feedback. *Pharmacotherapy* **32**:755-763. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01161.x [doi].
 160. **Wilke, M. and R. Grube.** 2013. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect.Drug Resist.* **7**:1-7. doi:10.2147/IDR.S25985 [doi];idr-7-001 [pii].
 161. **Yealy, D. M., T. E. Auble, R. A. Stone, J. R. Lave, T. P. Meehan, L. G. Graff, J. M. Fine, D. S. Obrosky, M. K. Mor, J. Whittle, and M. J. Fine.** 2005. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann.Intern.Med* **143**:881-894.
 162. **Zarb, P., B. Amadeo, A. Muller, N. Drapier, V. Vankerckhoven, P. Davey, and H. Goossens.** 2011. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J.Antimicrob.Chemother.* **66**:443-449. doi:dkq430 [pii];10.1093/jac/dkq430 [doi].

Danksagung

„Tradition ist die Weitergabe des Feuers, nicht die Anbetung der Asche.“ Dieser Satz des Komponisten Gustav Mahlers sagt alles aus, wofür ich Frau Prof Dr. Claudia Spies so dankbar bin. Durch ihre langjährige, großzügige und außergewöhnliche Unterstützung ist die vorliegende Arbeit erst möglich geworden. Ihre visionären Ideen haben mich sehr beeinflusst und befruchtet, dabei hat sie nie an meinem Potential gezweifelt und mich sowohl klinisch als auch wissenschaftlich immer hervorragend bestärkt und begleitet. Ihr Vertrauen hat die Freiheit geschaffen, die zur Entfaltung meiner Arbeit nötig war.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Kollegen Dr. Sascha Tafelski, auch ohne ihn wäre ich heute nicht da, wo ich bin. Er hat mich zu jedem Zeitpunkt tatkräftig unterstützt und immer wieder motiviert, meine Forschungstätigkeiten voranzutreiben. Seine Anregungen und Ideen haben wesentlich zu dieser Arbeit beigetragen. Und wenn ich mal wieder nicht wusste, wozu das alles gut sein soll, hat er mich unermüdlich wieder aufgebaut. Wir haben viel von und miteinander gelernt und gelacht.

Ähnliches gilt für Dr. Andrey Tamarkin, der mir in vielen verzweifelten Situationen weiter geholfen und mich nie hängen lassen hat. Seine akribische Art hat mich oft wieder in die richtige Bahn gelenkt.

Auch bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Konrad Falke, er hat mich die ersten Jahre gefördert und dafür gesorgt, dass ich eine fundierte klinische Ausbildung erhalten habe.

Prof Dr. Herwig Gerlach, der den Grundstein des wissenschaftlichen Interesses gelegt hat, gilt ein weiterer Dank. Ich weiß, dass er die letzten Jahre auch aus der Ferne beobachtet hat. Und noch heute arbeite ich nach dem Prinzip Gerlach: „Erst mal den Gedanken aufschreiben, dann in eine schöne Form bringen“.

Desweiteren danke ich Frau Prof Dr. Maria Deja, die mit ihrem schier grenzenlosen Wissen und ihrer große Erfahrung immer wieder zum Denken anregte. Viele Tage und Nächte haben wir gemeinsam gebrütet, nicht nur über jedem einzelnen Algorithmus. Dabei hat ihr großartiger Humor manche harte Stunde sehr erleichtert.

In diesem Kontext sei auch Frau PD Elke Halle erwähnt, die mit großer Ausdauer und unerschütterlicher Präzision dazu beitrug, dass die Forschung auf dem Gebiet der Antibiotikaverschreibungen vorangetrieben wurde. Ganz persönlich habe ich von ihr einen immensen Wissensschatz überliefert bekommen, auch ihr gilt mein Dank.

Auch Prof. Dr. Klaus Dieter Wernecke, der mir mit großer Ausdauer und viel Menschlichkeit immer wieder auch bei den extravagantesten statistischen Fragen geholfen hat, gilt mein Dank. Auch sein Feuer für die Forschung hat mich immer wieder zum Weitermachen bewegt. An meinem teils großen Unverständnis für die Statistik ist er zum

Glück nie verzweifelt.

Den Mitstreitern der ABx Gruppe, namentlich Tanja Trefzer, Robert Powollik, Andreas Rothbart möchte ich danken für die Unterstützung bei dem wissenschaftlichen Gelingen dieser Arbeit, aber auch für so manche nette durchplauschte Stunde, die es immer wieder geben muss, bevor man weitermachen kann.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin danke ich für die kollegiale Atmosphäre. Für ihre Anregungen zu dieser Arbeit und ihre Unterstützung bei der Bewältigung der Lehrverpflichtungen möchte ich mich herzlich bedanken.

Anne Gössinger möchte ich danken für die ersten Jahre meiner wissenschaftlichen Laufbahn, für eine Unterstützung, die keine Gegenleistung erwartete.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die den Grundstein gelegt haben für die Neugier und den steten Drang weiterzumachen und die mir aber auch beigebracht haben, dass man angefangene Dinge beendet. Für grenzenlose Liebe kann man nicht dankbar genug sein.

Der wichtigste Dank jedoch gilt meinem Mann Marco Nachtigall, der mich die letzten Jahre unterstützt hat, mir oft den Rücken frei halten musste und der Geduld meiner Kinder Maxie und Jule, die oftmals auf ihre Mutter verzichten mussten, auch wenn sie physisch anwesend war. Ihnen habe ich das stabile familiäre Umfeld und das Wissen um die Prioritäten im Leben zu verdanken.

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

.....

Datum

.....

Unterschrift

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und die Habilitationsschrift unter Beachtung der dort enthaltenen Grundsätze erstellt wurde.

.....

Datum

.....

Unterschrift