

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

DISSERTATION

**Einfluss einer standardisierten Infektionsdiagnostik und  
kalkulierten Antibiotikatherapie auf die Überlebensrate bei  
älteren Intensivpatienten**

Zur Erlangung des medizinischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Sibylle Semmler

aus Kelkheim im Taunus

Gutachter : 1. Prof. Dr. med. C. Spies  
2. Prof. Dr. A. Hoefft  
3. Priv.-Doz. Dr. J. Martin

Datum der Promotion: 01.06.2008

## **Vorveröffentlichungen**

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät in folgendem Beitrag vorab zur Veröffentlichung eingereicht:

The Journal of International Medical Research (JIMR)

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

Adherence to Standard Operating Procedures is crucial for ICU survival of elderly patients

Acknowledgments:

We thank A. Heymann, S. Semmler, M. Karlapp, K. Schaller, L. Richter for their help with the data collection, and Prof. U. Göbel (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institute for Microbiology and Hygiene, Germany) for his continuous support of the SOP implementation.

# Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungen
2. Einleitung
  - 2.1. Infektionen auf der Intensivstation
  - 2.2. Alter und Infektionen
  - 2.3. SOPs, Leitlinien und Empfehlungen
  - 2.4. Fragestellung und Ziel dieser Untersuchung
3. Methodik
  - 3.1. Ethikvotum
  - 3.2. Erhebungszeitraum
  - 3.3. Patienten
    - 3.3.1. Einschlusskriterien
    - 3.3.2. Ausschlusskriterien
    - 3.3.3. Resultierendes Patientenkollektiv
  - 3.4. Einhaltung der SOPs
    - 3.4.1. Datenerfassung
    - 3.4.2. Definition einer Infektion
    - 3.4.3. Standard operating procedures (SOPs)
  - 3.5. Statistik
4. Ergebnisse
  - 4.1. Mortalität
  - 4.2. Überlebenszeit
  - 4.3. Ergebnisse aus der Datenevaluation und Stratifizierung
    - 4.3.1. SOP-Verletzungen
    - 4.3.2. Erregerspektrum
    - 4.3.3. Infektionsfoci
  - 4.4. Intensivstationäre Behandlungsdauer und Beatmungsdauer
  - 4.5. Scores im Verlauf
  - 4.6. Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen
5. Diskussion
  - 5.1. Hauptergebnis
  - 5.2. Einfluss der SOPs und ihrer Teilaspekte
    - 5.2.1. Auswahl der Antibiotika

- 5.2.2. Therapiebeginn und Therapiedauer
- 5.2.3. Deeskalation bzw. Anpassung der antibiotischen Therapie
- 5.2.4. Diagnostik
- 5.3. Infektionsfoci und pathogene Mikroorganismen
- 5.4. Einfluss von SOP-gerechter Therapie auf Beatmungs- und Behandlungsdauer
- 5.5. Scores
- 5.6. Patientenkollektiv (Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen)
- 5.7. Perspektiven
- 6. Zusammenfassung
  - 6.1. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit
  - 6.2. Methodik
  - 6.3. Ergebnisse
  - 6.4. Schlussfolgerungen
- 7. Literaturverzeichnis
- 8. Anhang
  - 8.1. Danksagung
  - 8.2. Lebenslauf
  - 8.3. Erklärung an Eides Statt

# 1. Abkürzungen

ATS	American Thoracic Society
BSI	blood stream infection (Bakteriämie)
CI	Konfidenzintervall
EBM	Evidence-based medicine
HAP	hospital-acquired pneumonia (nosokomiale Pneumonie)
HR	Hazard Ratio
HWI	Harnwegsinfekt
NSOP-Gruppe	Patienten, die zu $\leq 70\%$ SOP-gerecht behandelt wurden
OR	Odds Ratio
sCAP	severe community-acquired pneumonia (schwere ambulant erworbene Pneumonie)
SOP	standard operating procedures
SOP-Gruppe	Patienten, die zu $> 70\%$ SOP-gerecht behandelt wurden
SOFA	sequential organ failure assessment
SAPS	simplified acute physiology score
TISS	therapeutic intervention scoring system
VAP	ventilator-associated pneumonia (Beatmungsassoziierte Pneumonie)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

## **2. Einleitung**

### **2.1. Infektionen auf der Intensivstation**

Infektionen auf der Intensivstation sind eine entscheidende Determinante für den Behandlungsverlauf eines Patienten. Sowohl ambulant erworbene Infektionen, die eine intensivstationäre Behandlung erfordern, als auch nosokomiale Infektionen haben einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität und die stationäre Behandlungsdauer [1-4]. Bei auf Intensivstationen auftretenden Infektionen handelt es sich in der Mehrzahl um nosokomiale Infektionen, also Infektionen, die bei Aufnahme im Krankenhaus weder vorhanden noch in der Inkubationszeit waren.

Auf Intensivstationen erworbene Infektionen zeigen gegenüber außerhalb der Intensivstation erworbenen Infektionen eine deutlich erhöhte Mortalität [5].

Nosokomiale Infektionen betreffen rund 5-15% aller stationär aufgenommenen Patienten [6], intensivstationäre Patienten haben eine Prävalenz nosokomialer Infektionen von 20,6% [1] bis zu 35% [7]. Zu den häufigsten nosokomialen Infektionen zählen je nach medizinischem Schwerpunkt der Intensivstation Pneumonien (22-46,9%), untere Atemwegsinfekte (15-17,8%), Bakteriämien (12%-13%) sowie Harnwegsinfekte (17,6%- 22%) und Wundinfektionen nach chirurgischem Eingriff (bis zu 30%) [6-8].

### **2.2. Alter und Infektionen**

Bereits heute sind 24% der Gesamtbevölkerung Deutschlands über 60 Jahre alt. Nach Prognosen des Statistischen Bundesamtes wird der zu erwartende Bevölkerungsanteil der über 60jährigen im Jahre 2050 auf 39% geschätzt [9].

Als Patientenkollektiv ist diese Altersgruppe zu durchschnittlich 42-52% auf einer Intensivstation vertreten, auf sie entfallen ca. 60% aller intensivstationären Behandlungstage [10].

Ältere Patienten zeigen eine höhere Inzidenz nosokomialer Infektionen [11, 12] und verfügen über mehr Begleiterkrankungen, weniger kardiopulmonale und renale Kompensationsmechanismen und tragen damit ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Multiorganversagens.

Neben der Schwere der Grunderkrankung ist das Alter des Patienten die entscheidende Determinante in Bezug auf das Überleben 6 und 12 Monate nach Verlassen der Intensivstation [10].

Vor diesem Hintergrund soll in dieser Arbeit insbesondere die Gruppe der älteren Patienten untersucht werden.

### **2.3. SOPs, Leitlinien und Empfehlungen**

Standardisierte Abläufe in der medizinischen Behandlung sind eines der Hauptanliegen der heutigen Medizin und sollten aus evidenzbasierten Empfehlungen erarbeitet werden. In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl von Leitlinien und Empfehlungen für die Diagnosestellung und die antibiotische Therapie von Infektionen erarbeitet und veröffentlicht.

Diese Leitlinien haben sowohl eine gezieltere und bedarfsgerechtere Therapie als auch die Verhinderung von Antibiotikaresistenzen zum Ziel [13-16].

Der Nutzen dieser Leitlinien konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden. So zeigten Dean et al. eine deutliche Reduktion der Mortalität (13,4% gegenüber 11%) nach Umsetzung der Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) [17].

SooHoo et al. untersuchten die Auswirkungen der Anwendung der ATS-Leitlinie zur Therapie der nosokomialen Pneumonie (HAP) in einer beobachteten Kohortenstudie. Aus der Implementierung der Leitlinie resultierte ein deutlich höherer Prozentsatz an adäquat behandelten Patienten (81% vs. 46%) und eine deutlich reduzierte Mortalität nach 14 Tagen (8% vs. 43%) in der Gruppe der leitliniengerecht behandelten Patienten [18].

Andere Studien untersuchten den Einfluss von Leitlinien auf das Patientenoutcome. Ibrahim et al. verglichen Patienten mit einer Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP) vor und nach Umsetzung der Leitlinien (modifizierte ATS-Leitlinie).

Das Ergebnis der Leitlinienimplementierung war eine Steigerung der Anzahl adäquater antibiotischer Therapien von 48% auf 94% sowie eine Reduktion der Behandlungsdauer um 6 Tage. Ebenso war die Inzidenz eines Wiederauftretens einer VAP von 24% auf 7,7% reduziert worden [19].

Auch im Bereich der Sepsistherapie und der Infektionsprävention hatte die Implementierung von Leitlinien einen signifikanten Einfluss auf Outcome und Mortalität [20-22].

Erstaunlich ist daher, dass eine Umsetzung bestehender Leitlinien und Empfehlungen laut Studien nur in 20-30% der Fälle erfolgt [23, 24].

Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Cabana et al. ermittelten in einer Metaanalyse von 76 Studien als häufigste Ursachen die Unkenntnis der Existenz bestehender Leitlinien, fehlende Vertrautheit mit ihren Inhalten, fehlende Zustimmung zu den Empfehlungen, Zweifel am Erfolg und das Unvermögen, bisherige Vorgehensweisen zu ändern [25, 26].

Andere Untersuchungen sahen die Barrieren in der Umsetzung von Leitlinien im sozialen/professionellen und organisatorischen Bereich, wie täglicher Routine, der Auffassungen Vorgesetzter, dem Wissensstand der ärztlichen Mitarbeiter und der Zeit- und Personalressourcen [27, 28].

## **2.4. Fragestellung und Ziel dieser Untersuchung**

Standard Operating Procedures (SOP) sind Teil des Qualitätsmanagements in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte. Sie basieren auf evidenzbasierten Leitlinien für die Diagnosestellung und Behandlung von Infektionen vor dem Hintergrund der klinikspezifischen Resistenzlage. Diese SOP sind sowohl in schriftlicher als auch in digitaler Form auf allen Intensivstationen verfügbar und beinhalten konkrete Anweisungen zur Diagnosestellung, mikrobiologischen Diagnostik und focusspezifischen antiinfektiven Therapie.

Primäres Ziel dieser Untersuchung ist es, den Einfluss einer standardisierten Infektionsdiagnostik und einer kalkulierten Antibiotikatherapie (SOP-Implementierung >70%) gegenüber einer nicht SOP-konformen Behandlung (SOP-Implementierung ≤70%) in einem intensivmedizinischen Patientenkollektiv ≥60 Jahre in Bezug auf die Überlebensrate aufzuzeigen.

Sekundäre Ziele dieser Studie waren, die Unterschiede in der intensivstationären Behandlungsdauer und der Beatmungsdauer bei SOP- versus nicht SOP-konform behandelten Patienten zu erfassen .

## **3. Methodik**

### **3.1 Ethikvotum**

Die Ethikkommission des Landes Berlin und die Datenschutzbeauftragten der Charité haben die Untersuchungen zu dieser Dissertation genehmigt.

### **3.2 Erhebungszeitraum**

Die Daten wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten vom 01.01.2006 bis 31.03.2006 auf den fünf anästhesiologisch geleiteten Intensivstationen der Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte erhoben. Dabei handelte es sich um eine kardiochirurgische, eine neurochirurgische und zwei interdisziplinäre Intensivstationen sowie eine Intermediate Care Station.

Alle 349 in diesem Zeitraum auf eine dieser Stationen neu aufgenommenen Patienten ab 60 Jahren wurden hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien untersucht.

### **3.3 Patienten**

#### ***3.3.1 Einschlusskriterien***

Alle zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme mindestens 60 Jahre alten Patienten, die wenigstens 49 Stunden auf der Intensivstation behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen.

#### ***3.3.2 Ausschlusskriterien***

Ausschlusskriterien waren ein Lebensalter unter 60 Jahren und eine intensivstationäre Behandlungsdauer  $\leq 48$  Stunden. Weiterhin wurden Patienten mit der Aufnahmediagnose einer Sepsis ausgeschlossen, da hierzu eigene SOPs bestehen. Drei Patienten wurden wegen ihrer exzessiv langen intensivstationären Behandlungsdauer (206, 120 und 111 Tage) ausgeschlossen.

#### ***3.3.3 Resultierendes Patientenkollektiv***

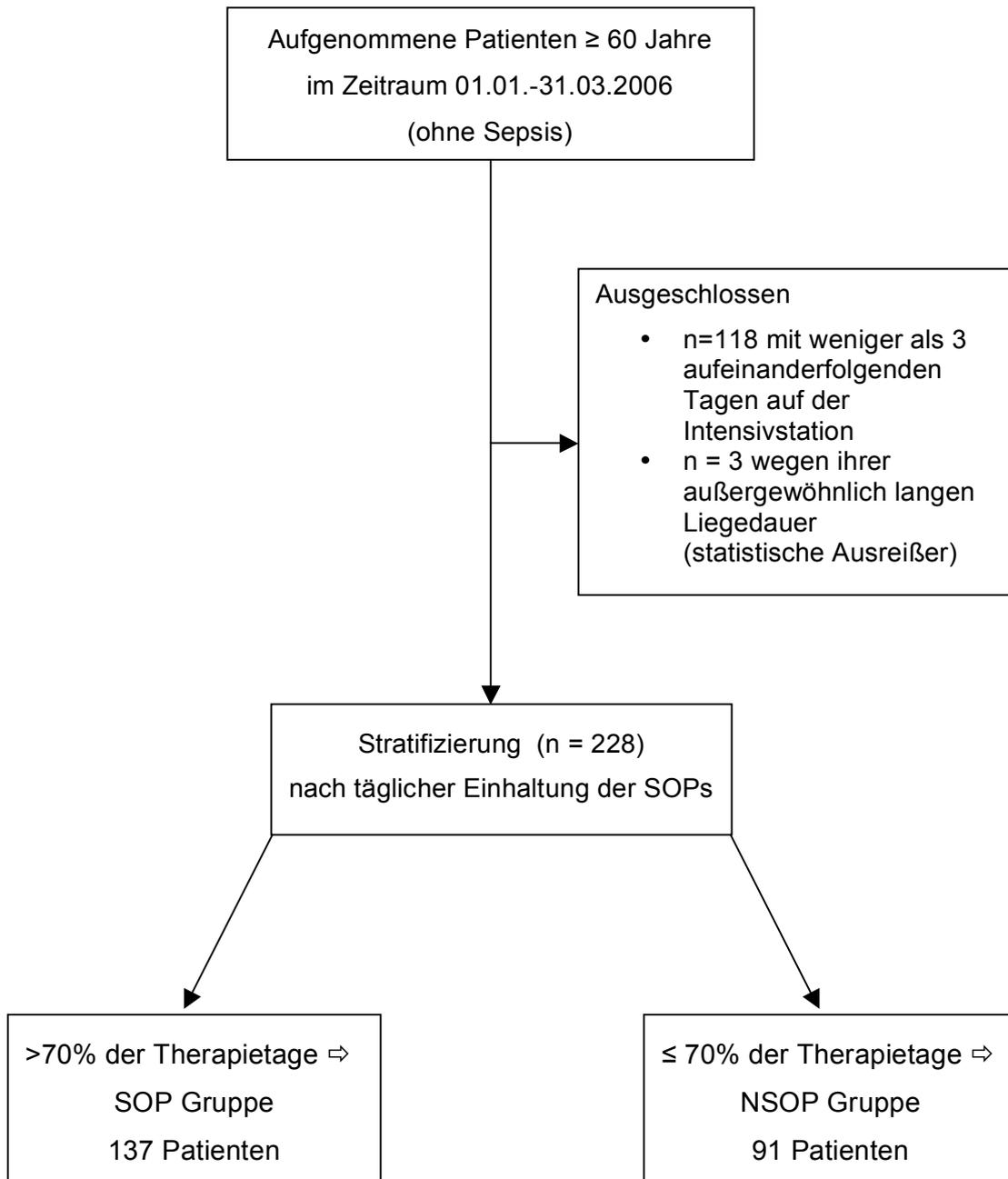
Nach Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 228 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die daraus resultierenden 1901 Patiententage auf der Intensivstation wurden hinsichtlich der Implementierung der SOPs in der Antibiotikatherapie patientenbezogen an jedem einzelnen Tag untersucht.

Waren beim jeweiligen Patienten die SOPs an >70% der gesamten intensivstationären Tage eingehalten wurde dieser Patient der SOP-Gruppe zugerechnet.

Patienten mit prozentual geringerer Implementationsquote (also  $\leq 70\%$ ) wurden der NSOP-Gruppe zugeordnet.

Abbildung 1: Stratifizierung der Patienten



## **3.4 Einhaltung der SOPs**

### **3.4.1 Datenerfassung**

Die Daten wurden täglich aus den medizinischen Unterlagen, dem Zentralen Patientendatensystem (Medvision) und dem stationsinternen Patientendatenmanagement System (COPRA) erhoben.

Verschiedene Scores wie TISS, SAPS und SOFA sind Teil des Kerndatensatzes der Intensivmedizin nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) und wurden miterfasst.

Insgesamt wurden umfangreiche Daten wie mikrobiologische und radiologische Diagnostik, antibiotische Therapie, Katecholamin- und Steroidtherapie, Blutdruck, Puls, Körpertemperatur, Beatmung, Gasaustausch, Diurese, Flüssigkeitsbilanz und Laborwerte erhoben.

### **3.4.2 Definition einer Infektion**

Die Diagnosestellung einer Infektion erfolgte nach einer modifizierten Centre of Disease Control and Prevention Definition [29] und den Richtlinien der American Thoracic Society für das Management von nosokomialen, ventilator-assoziierten und Gesundheitswesen-assoziierten Pneumonien [30].

### **3.4.3 Standard operating procedures (SOPs) für antibiotische Therapie**

Die SOPs für die antibiotische Therapie wurden von einer Arbeitsgruppe erstellt, die sowohl Intensivmediziner als auch Mikrobiologen umfasste.

Die SOPs basieren auf Empfehlungen internationaler Leitlinien und dem Resistenzspektrum vor Ort. In der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Mitte sind diese SOPs Teil des Qualitätsmanagements. Jeder Mitarbeiter der Klinik besitzt sie als Buch, welches auch auf allen Stationen vorhanden ist.

Inhalt der SOPs sind dezidierte Handlungsanweisungen zur Diagnosestellung, diagnostischen Massnahmen und schließlich der antibiotischen Therapie anhand des vermuteten Focusses.

Die durchgeführten Maßnahmen und Therapien wurden täglich durch das Studienteam erfasst und nach Abschluss der Erfassung durch eine unabhängige, aus Intensivmedizinern, Pulmonologen und Mikrobiologen bestehende Expertengruppe kontrolliert. Die Mitglieder der Expertengruppe hatten vollen Zugriff auf sämtliche Patientendaten.

Als „Missachtung“/Nichteinhaltung der SOPs wurden gewertet:

- Nichtbeachten eines vorbestehenden Antibiotikaregimes
- Fehlende oder mangelhafte Diagnostik
- Verspätete oder zu lange antibiotische Therapie
- Unpassende Kombinationen von Antibiotika
- Unpassende Antibiotikatherapie
- Fehlende Indikation zur antibiotischen Therapie (kein Nachweis einer Infektion)

Jeder einzelne Tag wurde bezüglich der Einhaltung des Protokolls hinsichtlich der antibiotischen Therapie und Diagnostik ausgewertet. Bereits bei Nichteinhaltung eines Protokollpunktes wurde der Tag als nicht protokollgemäß gewertet.

Der Cut-off-Punkt von 70% für die Einhaltung des Protokolls wurde gemäss den klinikinternen Maßgaben im Rahmen des zertifizierten Qualitätsmanagements (DIN EN ISO 9001:2000) sowie vergleichbaren Studien zur Implementierung von Leitlinien gewählt [31].

### **3.5 Statistik**

Die Ergebnisse sind dargestellt als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM) im Fall normalverteilter Merkmale, als Median [Interquartilsabstand] bei nicht-normalen metrischen oder kategorialen Merkmalen bzw. Häufigkeiten und Proportionen [in %] bei qualitativen Merkmalen. Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mit dem modifizierten Kolmogorov-Smirnov Test (Lilliefors, H.W., 1967).

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (SOP vs. NSOP) bezüglich metrischer (Abweichungen von der Normalverteilung) oder kategorialer Merkmale wurden mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U Testes geprüft, bei qualitativen Merkmalen (Häufigkeiten) wurde der (exakte) Chi-Quadrat-Test herangezogen.

Aufgrund größerer Unterschiede in den Stichprobenumfängen wurden alle Tests in der exakten Version durchgeführt. Unterschiede in der Mortalität wurden nicht nur univariat, sondern mit Hilfe der Logistischen Regression auch multivariat nachgeprüft. Dazu

wurden Odds Ratios (OR) mit 95% - Konfidenzintervallen (CI) und korrespondierende p-Werte berechnet.

Die Überlebensraten beider Gruppen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und univariat mit dem Log-Rang-Test verglichen.

Um eine mögliche Beeinflussung der univariaten Testergebnisse (Log-Rang-Test) durch weitere einflussreiche Variablen (Risikofaktoren) abzuschätzen, wurde das multivariate Cox- Regressionsverfahren (proportionales Hazard-Modell) angewandt.

Hazard-Ratios (HR) mit 95% - Konfidenzintervallen (CI) und die korrespondierenden p-Werte wurden für jeden einzelnen Risikofaktor berechnet.

Ein zweiseitiger p-Wert  $<0.05$  wurde als statistisch signifikant definiert. Alle numerischen Kalkulationen wurden mit SPSS ® Version 13 und S-Plus ® 2000 durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Mortalität

Von insgesamt 228 Patienten starben 26. In der SOP Gruppe starben 8 von 137 Patienten (5,8%), in der NSOP Gruppe 18 von 91 Patienten (19,8%). Damit ergab sich ein  $p=0,002$ , Odds ratio (SOP vs NSOP) = 0,25, Konfidenzintervall (95%) : 0,1-0,61.

Der Einfluss der SOP-Einhaltung auf die Mortalität wurde multivariat mit der logistischen Regression unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Immunsuppression, Nikotin und Alkoholabusus, chirurgischer Eingriff, SOFA, TISS- und SAPS II-Scoring als Kovariablen analysiert (Tab.1).

Das Sterberisiko betrug in der SOP-Gruppe ein Fünftel des Sterberisikos der NSOP-Gruppe ( $p=0,001$ , OR= 0,194, 95% CI: 0,072-0,522).

Patienten, die mehr als 70% ihrer Intensivtage protokollgemäß antibiotisch therapiert wurden (SOP-Gruppe), wiesen damit eine signifikant reduzierte Mortalität gegenüber den Patienten mit einer prozentual geringeren Anzahl von Tagen mit protokollgemäßer antibiotischer Therapie auf (NSOP-Gruppe).

Tabelle 1

Resultate der logistischen Regressionsanalyse (B: Regressionskoeffizient, SE: Standardfehler, OR: Odds-Ratio , CI: Konfidenzintervall)

Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Mortalität

	B	SE	p-Wert	Odds		
				Ratio OR	95%-CI for OR	
					unteres	oberes
SOP-Einhaltung	-1.640	.506	.001	.194	.072	.522
Geschlecht	-.894	.482	.063	.409	.159	1.051
Alter	.073	.033	.028	1.075	1.008	1.147
Immunsuppression	-2.132	.995	.032	.119	.017	.834
Nikotinabusus	.008	.868	.992	1.009	.184	5.529
Alkoholabusus	-.271	1.111	.807	.763	.086	6.736
SOFA bei Aufnahme	.216	.112	.053	1.241	.997	1.544
TISS bei Aufnahme	.017	.019	.362	1.018	.980	1.057
SAPS II bei Aufnahme	-.028	.019	.125	.972	.937	1.008
Chirurgischer Eingriff	-.301	.663	.650	.740	.202	2.717

## 4.2. Überlebenszeit

Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurden zwischen beiden Gruppen berechnet und univariat mittels Logranktest getestet ( $p = 0.04$ , Logranktest; Grafik 2).

Die mediane Überlebenszeit betrug in der NSOP-Gruppe 31.0 Tage (95% Konfidenzintervall: 19.9-42.1 Tage), in der SOP-Gruppe 41.0 Tage (95% Konfidenzintervall: 29.3- 52.7 Tage).

Die 28-Tage Überlebensrate erreichte in der SOP Gruppe 0.840 (Standardfehler=0.081), in der NSOP-Gruppe 0.575 (Standardfehler=0.099).

Um die Beeinflussung durch Variable abzuschätzen wurde das multivariate Cox-Regressionsverfahren (proportionales Hazard-Modell) angewandt.

Hier wurden der Einfluss von Alter, Geschlecht, Immunsuppression, Nikotin- und Alkoholabusus, SOFA, TISS, SAPS zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Einfluss chirurgischer Eingriffe untersucht.

Alter ( $p = 0.027$ , Hazard Ratio HR = 1.080 95%-CI: 1.009 – 1.157), Immunsuppression ( $p = 0.018$ , HR = 0.124, 95%-CI: 0.022 – 0.704), und SOFA – Score zum Zeitpunkt der Aufnahme ( $p = 0.030$ , HR = 1.236, 95%-CI: 1.021 – 1.496) waren signifikante Risikofaktoren für Tod.

Bezogen auf die Einhaltung der SOPs ergab sich ein Sterberisiko in der SOP – Gruppe von einem Drittel gegenüber der NSOP- Gruppe ( $p = 0.020$ , HR = 0.305, 95%-CI: 0.112 – 0.828) (Tabelle 3).

Abbildung 2

Überlebenskurve nach Kaplan-Meier

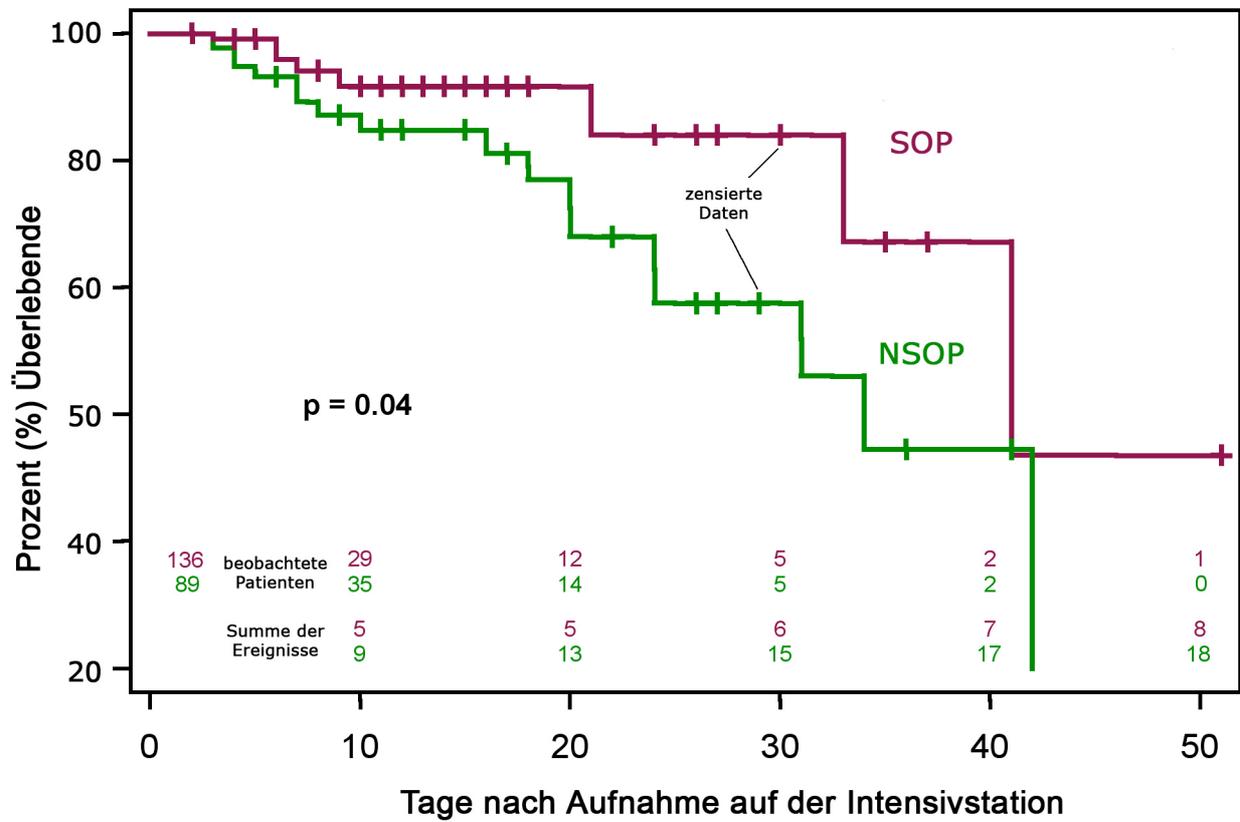


Tabelle 2 Einfluss der Variablen auf die Überlebenszeit

Ergebnisse der Cox- Regressionsanalyse (B: Regressionskoeffizient, SE: Standardfehler, HR: Hazard-Ratio , CI: Konfidenzintervall)

	B	SE	p-Wert	Hazard		
				Ratio HR	95%-CI for HR	
					Lower	Upper
SOP Einhaltung	-1.189	.510	.020	.305	.112	.828
Geschlecht	-.537	.472	.255	.584	.232	1.473
Alter	.077	.035	.027	1.080	1.009	1.157
Immunsuppression	-2.089	.887	.018	.124	.022	.704
Nikotinabusus	-.078	.785	.920	.925	.198	4.311
Alkoholabusus	-.796	1.097	.468	.451	.053	3.872
SOFA bei Aufnahme	.212	.097	.030	1.236	1.021	1.496
TISS bei Aufnahme	-.014	.017	.422	.986	.954	1.020
SAPS II bei Aufnahme	-.024	.017	.154	.976	.945	1.009
Chirurgischer Eingriff	-1.137	.610	.062	.321	.097	1.060

## 4.3. Ergebnisse aus der Datenevaluation und Stratifizierung

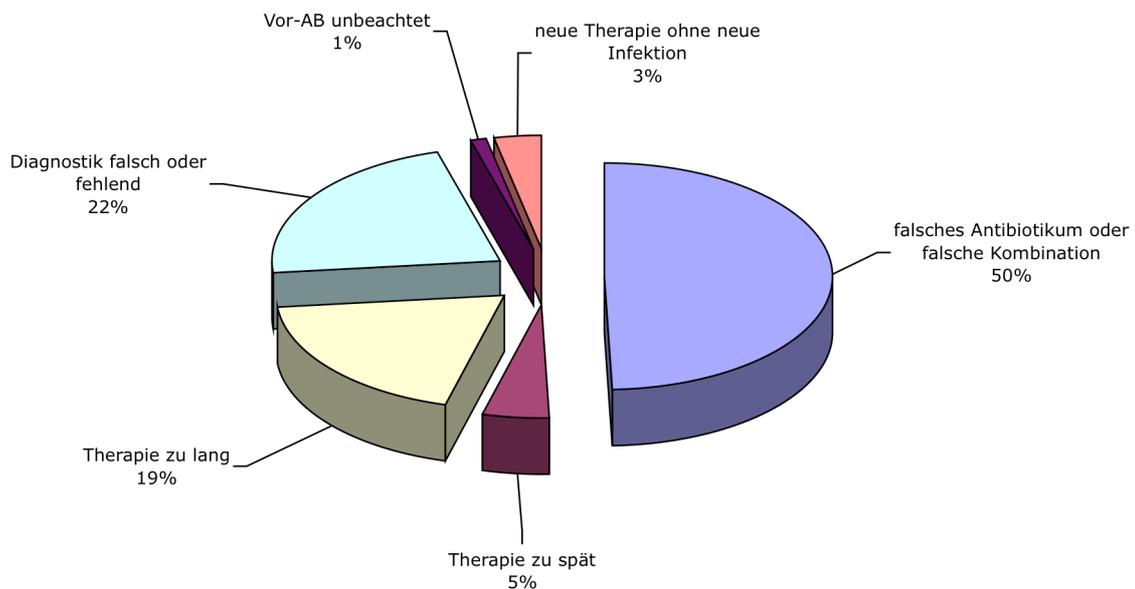
### 4.3.1 SOP-Verletzungen

Von insgesamt 228 untersuchten Patienten wurden 137 (60%) der SOP-Gruppe und 91 (40%) Patienten der NSOP-Gruppe zugerechnet.

In beiden Gruppen war die häufigste SOP-Verletzung eine inadäquate Selektion oder Kombination der antiinfektiven Substanzen (50%), gefolgt von einer fehlenden oder falschen Diagnostik mit 22% und einer überlangen Therapiedauer mit 19%.

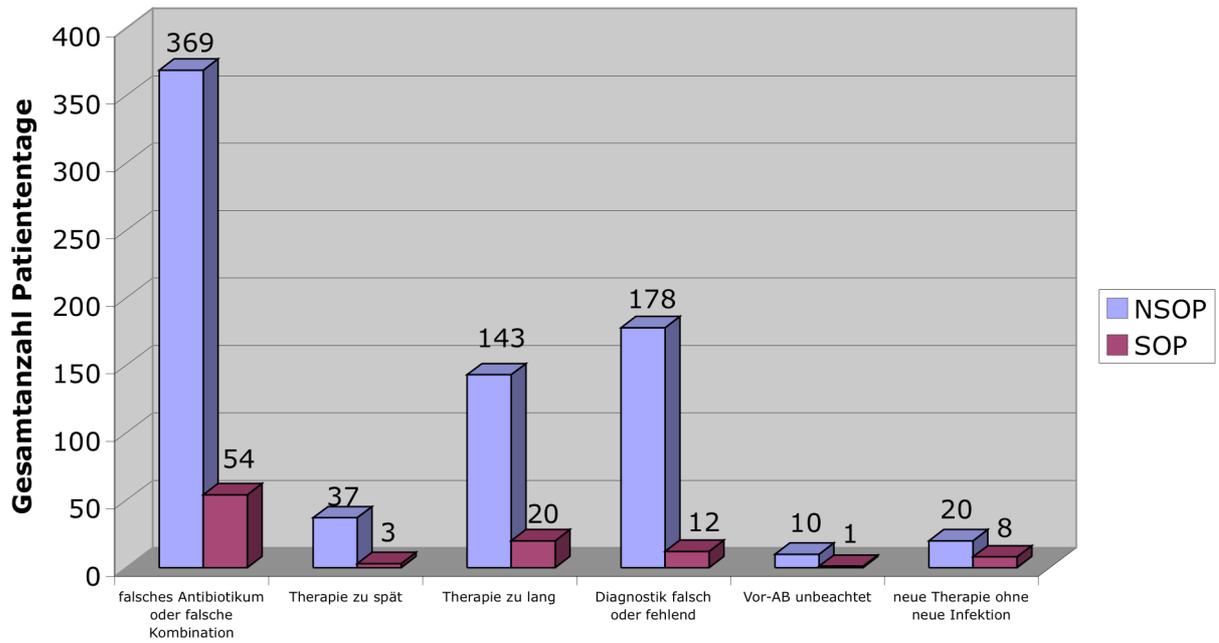
#### Abbildung 3

Verteilung der SOP-Verletzungen



## Abbildung 4

### SOP-Verletzungen in den einzelnen Gruppen



### 4.3.2 Erregerspektrum

Bei den nachgewiesenen pathogenen Mikroorganismen handelte es sich am häufigsten um *Staphylococcus aureus* (19%), *Enterococcus faecalis* (19%), *Enterococcus faecium* (17%) und *Escherischia coli* (16%).

*Pseudomonas aeruginosa* wurde in 12% nachgewiesen, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus*, *Clostridium difficile* und MRSA in  $\leq 5\%$ .

#### Abbildung 5

Häufigkeiten nachgewiesener pathogener Mikroorganismen

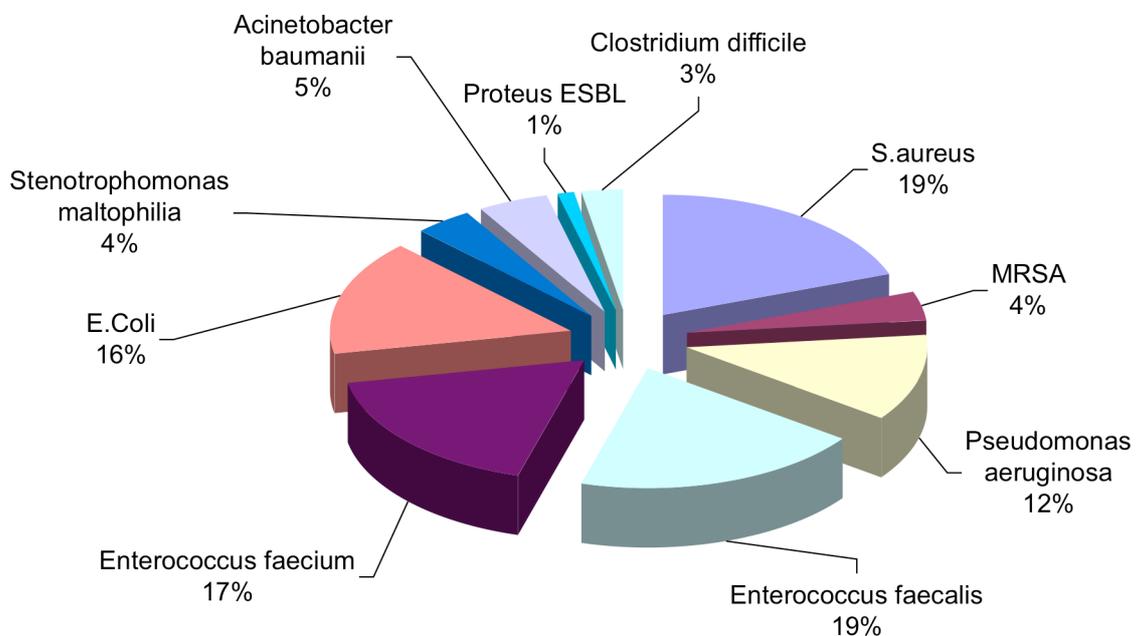
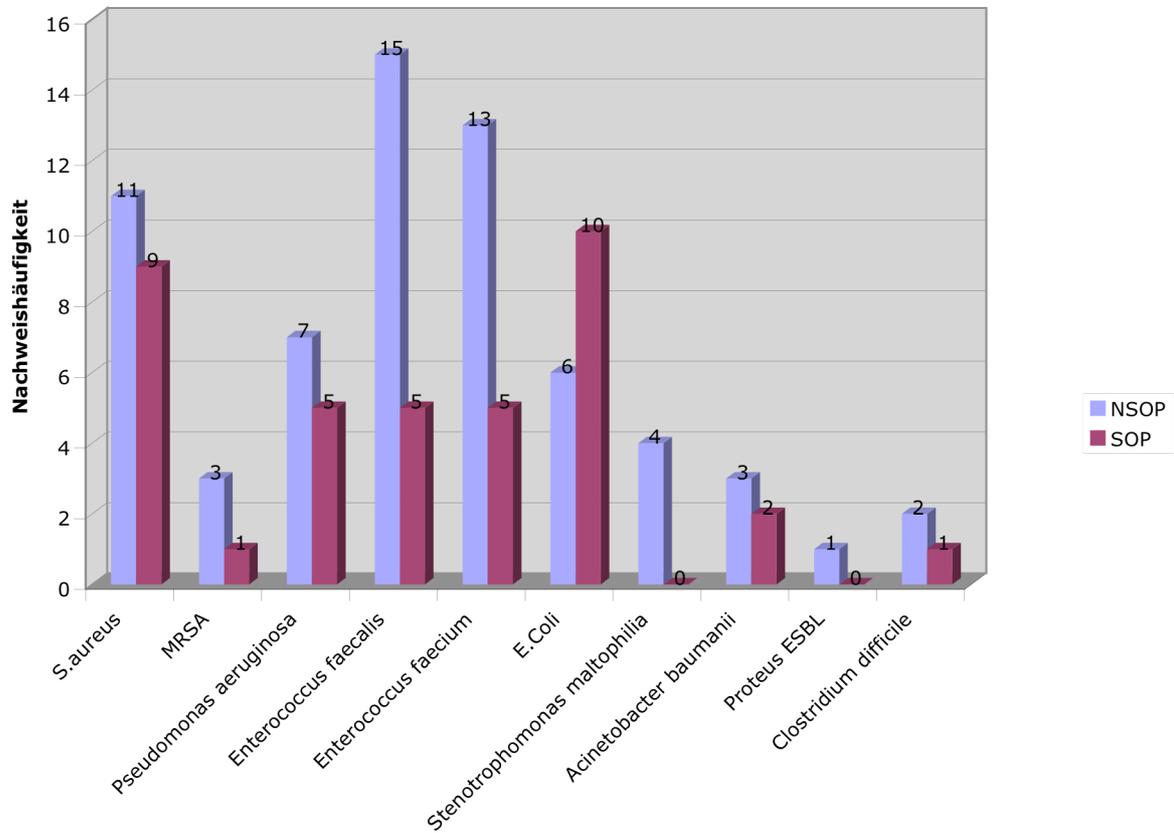


Abbildung 6

Pathogene Mikroorganismen in den einzelnen Gruppen



### 4.3.3 Infektionsfoci

In 42% stellte die Lunge den primären Focus mit den verschiedenen Pneumonie-Subklassen sCAP, early onset HAP, late onset HAP und VAP dar.

Zweithäufigster Focus waren mit 17% die Wundinfektionen, dritthäufigster mit 11% die abdominalen Infektionen.

In der NSOP-Gruppe fanden sich signifikant häufiger Wundinfektionen, BSI und abdominelle Infektionen.

Abbildung 7

Foci der Infektionen in den einzelnen Gruppen

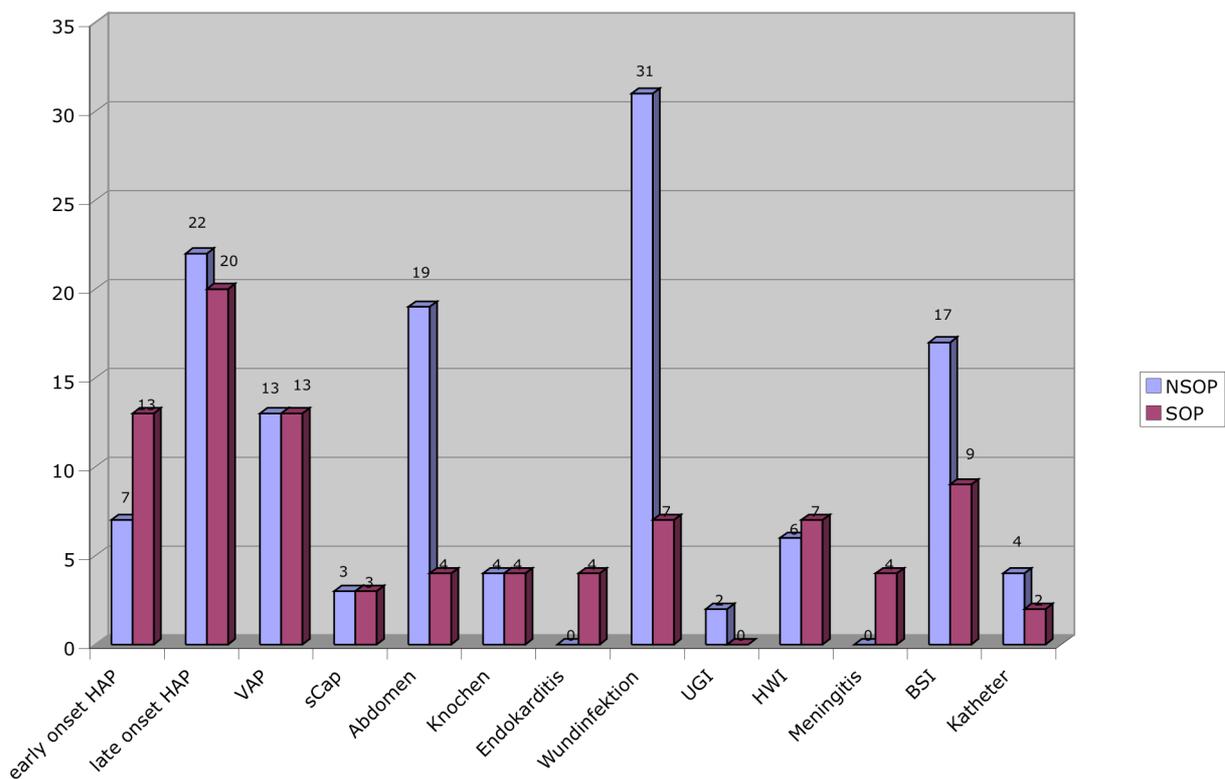
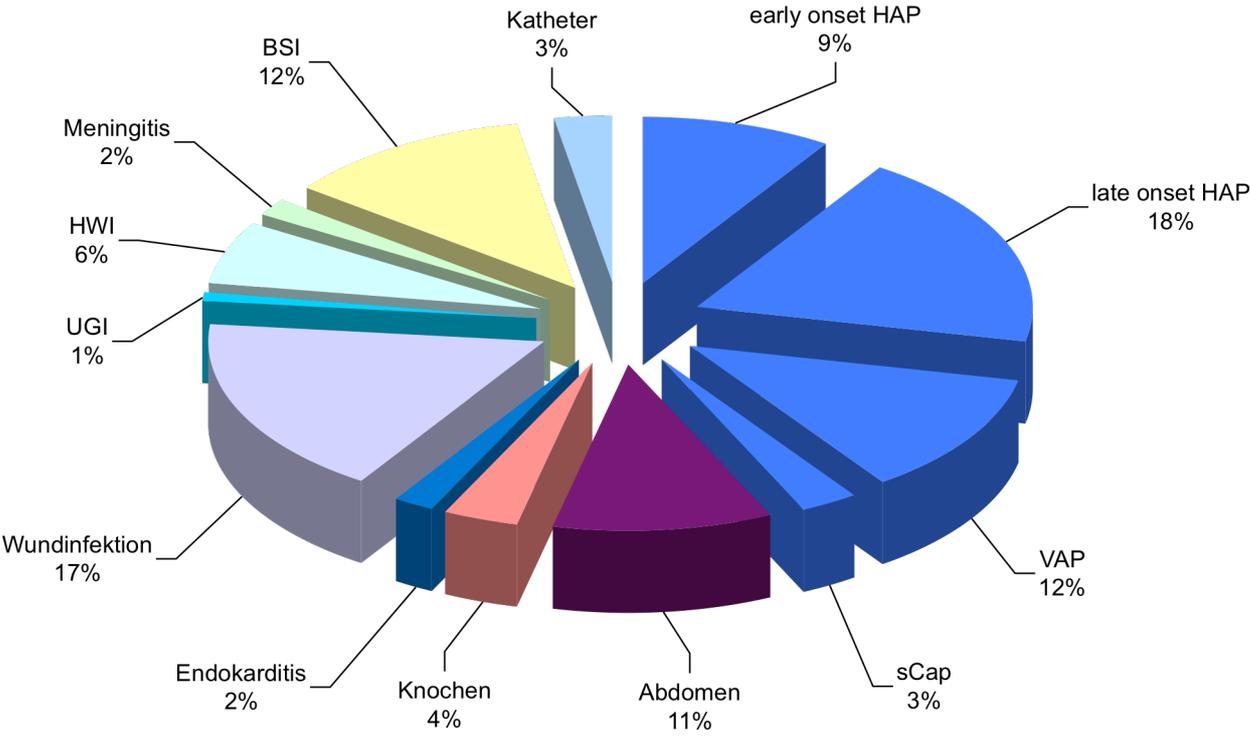


Abbildung 8

Infektionsfoci beider Gruppen



#### 4.4. Intensivstationäre Behandlungsdauer und Beatmungsdauer

Die intensivstationäre Behandlungsdauer der SOP-Gruppe betrug im Mittel  $8.2 \pm 0.7$  ( $p= 0.011$ ), die der NSOP-Gruppe  $11.2 \pm 1.0$  Tage.

Die Beatmungsdauer der SOP-Gruppe betrug  $76.7 \pm 13.6$  Stunden im Vergleich zur NSOP-Gruppe mit  $139.5 \pm 27.0$  Beatmungsstunden ( $p= 0.018$ ).

Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der intensivstationären Behandlungsdauer und der Beatmungsdauer.

Tabelle 3

Intensivstationäre Behandlungsdauer und Beatmungsdauer

(arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Fehler des Mittelwertes , Median [Quartilsabstand],

Häufigkeiten [%])

	$\leq 70\%$ Einhaltung NSOP (n=91)	$> 70\%$ Einhaltung SOP (n=137)	p-Wert (exakt)
intensivstationäre Behandlungsdauer (in Tagen)	$11.2 \pm 1.0$ 7 [12]	$8.2 \pm 0.7$ 5 [7]	0.011
Beatmungsdauer (in Stunden)	$139.5 \pm 27.0$ 25 [170]	$76.7 \pm 13.6$ 12 [54]	0.018

Abbildung 9

Boxplot Diagramm Intensivstationäre Behandlungsdauer

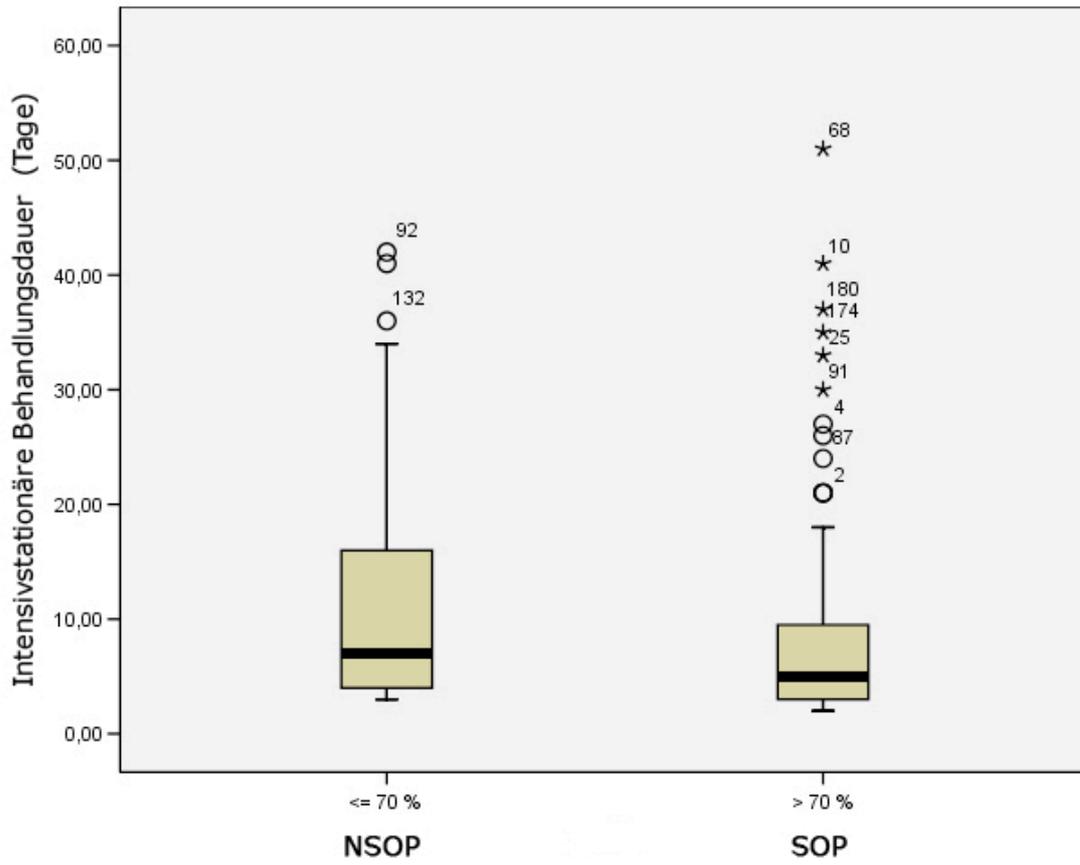
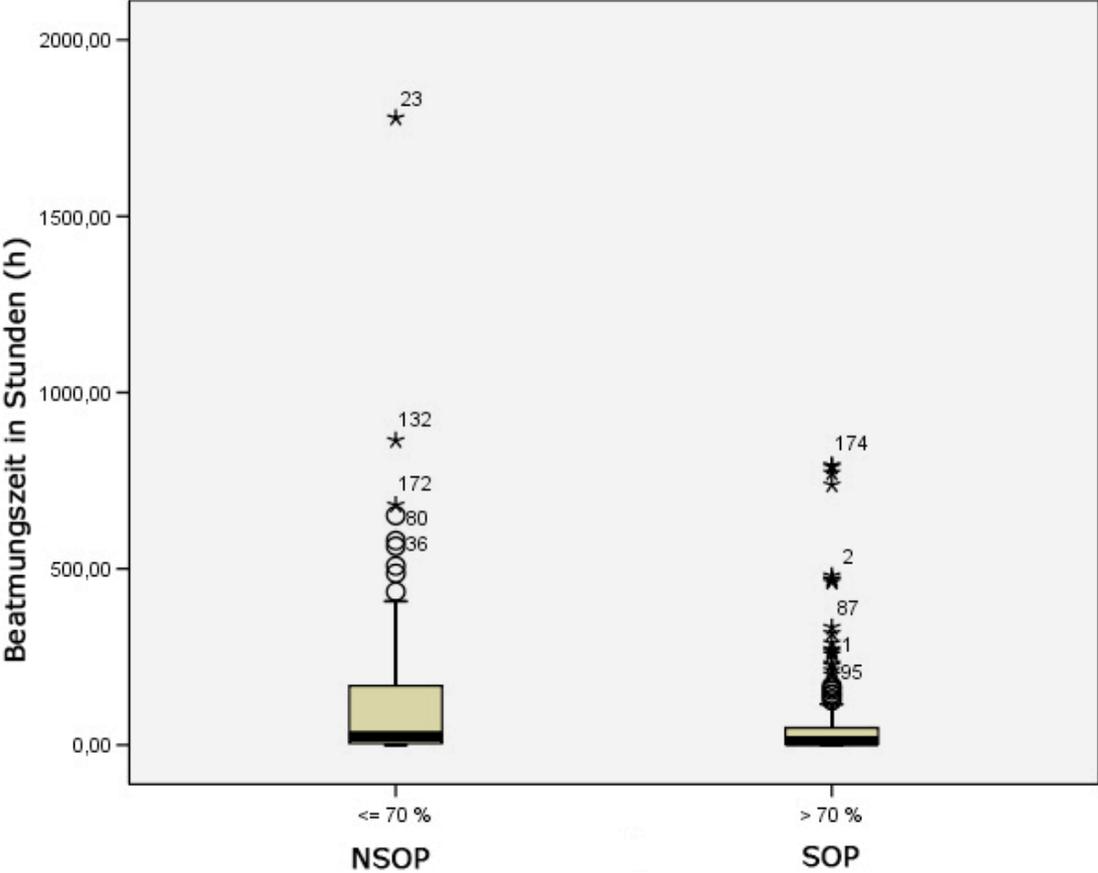


Abbildung 10

Boxplot Diagramm Beatmungsdauer



#### 4.5. Scores im Verlauf

SOFA und TISS- Score zeigten im Verlauf der intensivstationären Behandlung keine signifikanten Unterschiede. Der SAPS II-Score im Verlauf zeigte sich in der SOP-Gruppe mit  $33.9 \pm 1.1$  jedoch signifikant niedriger als in der NSOP-Gruppe (SAPS II= $38.9 \pm 1.6$ ).

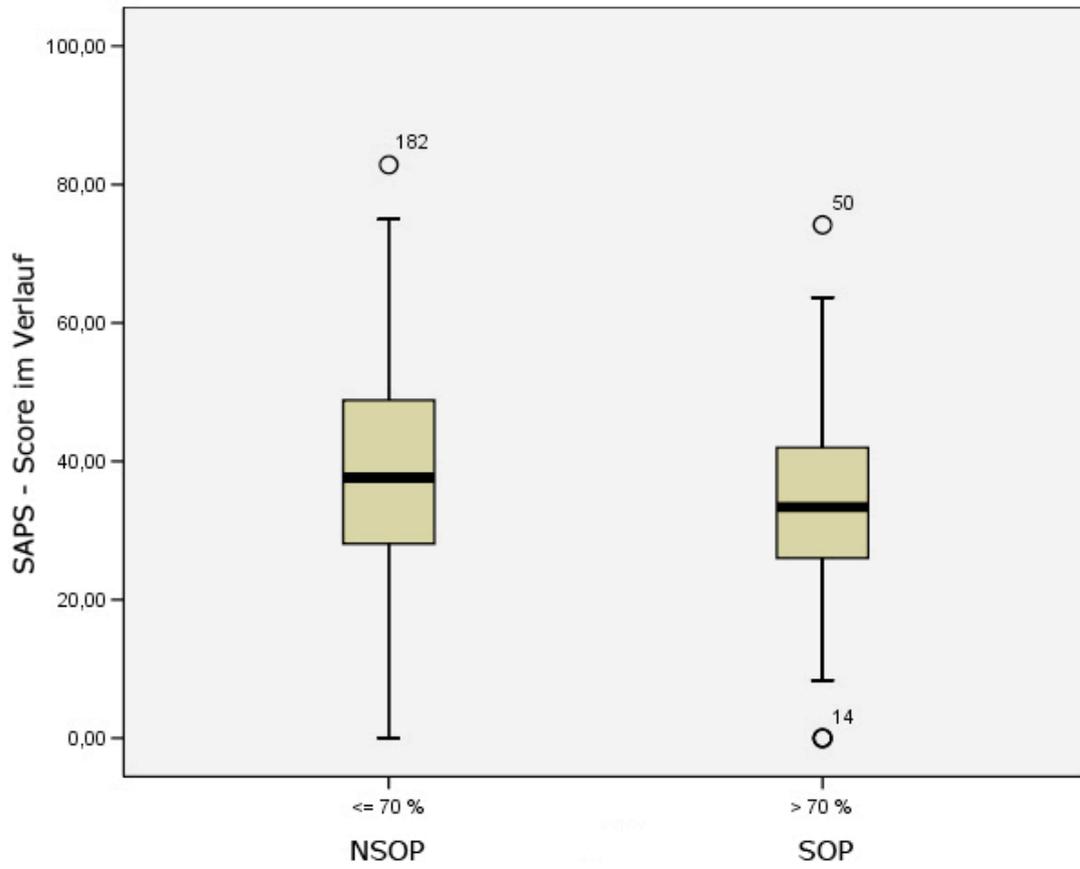
Tabelle 4

Scores im Verlauf (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Fehler des Mittelwertes)

	$\leq 70\%$ Einhaltung NSOP (n=91)	$> 70\%$ Einhaltung SOP (n=137)	p-Wert (exakt)
SOFA (Mittelwert im Verlauf)	$4.8 \pm 0.4$	$4.3 \pm 0.2$	0.557
TISS (Mittelwert im Verlauf)	$31.1 \pm 0.9$	$28.7 \pm 0.8$	0.064
SAPS II (Mittelwert im Verlauf)	$38.9 \pm 1.6$	$33.9 \pm 1.1$	0.018

Abbildung 11

Boxplot Diagramm SAPS II-Score im Verlauf



#### **4.6. Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen**

Die Basisdaten der Patienten bezüglich Alter, Geschlechterverteilung und relevanter Begleiterkrankungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 1). In der SOP-Gruppe befanden sich 60 Frauen und 77 Männer (Verteilung 44% weiblich zu 56% männlich), in der NSOP-Gruppe 39 Frauen und 52 Männer (Verteilung 43% weiblich zu 57% männlich).

Das Lebensalter (arithmetischer Mittelwert) in der SOP-Gruppe betrug  $72.5 \pm 0.6$  Jahre, in der NSOP-Gruppe  $72.8 \pm 0.8$  Jahre. Auch die verschiedenen Scores (SOFA, SAPS II, TISS) bei Aufnahme zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Auch bezüglich Alkohol- und Nikotinabusus waren SOP- und NSOP-Gruppe vergleichbar.

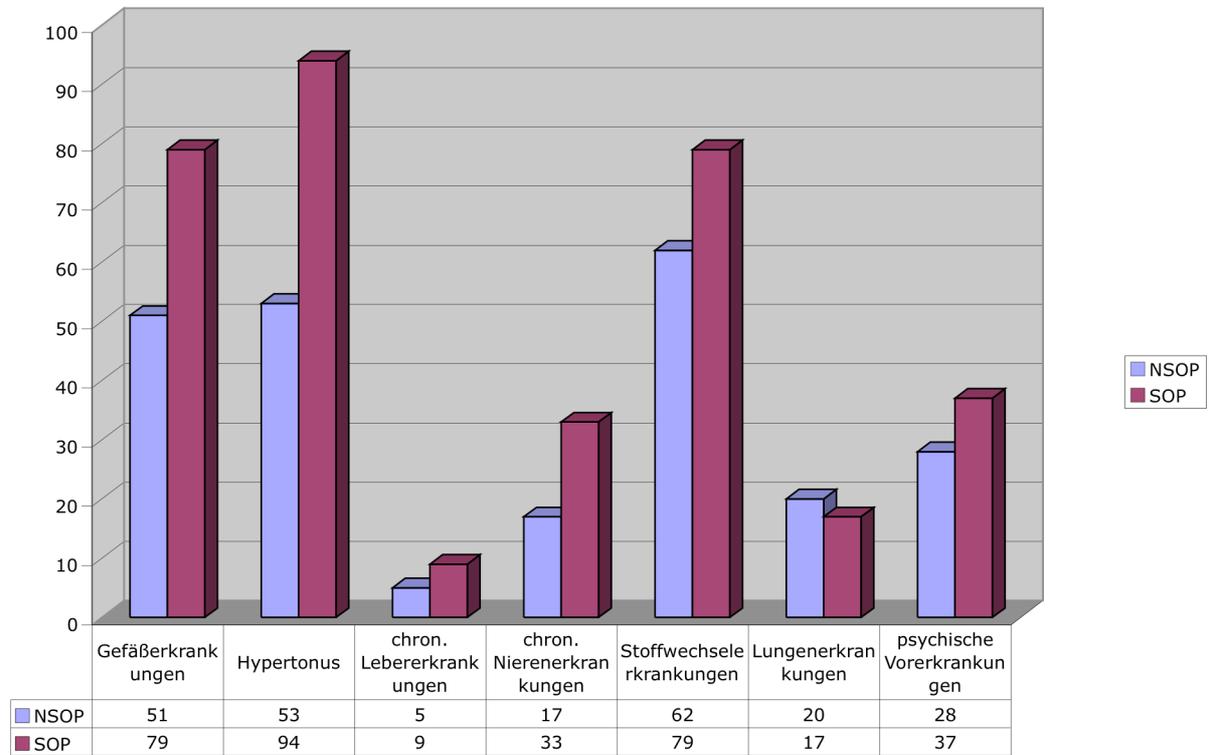
Tabelle 5

Basisdaten der Patienten (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Fehler des Mittelwertes, Median [Quartilsabstand], Häufigkeiten [%])

	$\leq 70\%$ Einhaltung NSOP (n=91)	$> 70\%$ Einhaltung SOP (n=137)	p-Wert (exakt)
SOFA (bei Aufnahme)	2.9 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.3	0.094
TISS (bei Aufnahme)	32.2 $\pm$ 1.4	30.0 $\pm$ 1.2	0.295
SAPS II (bei Aufnahme)	28.2 $\pm$ 2.4	29.3 $\pm$ 1.8	0.543
Alter	72.8 $\pm$ 0.8	72.5 $\pm$ 0.6	0.733
Geschlecht (W/M)	39/52 [43%/57%]	60/77 [44%/56%]	0.893
Immunsuppression	1 [1.1%]	7 [5.1%]	0.149
Nikotinabusus	11 [12.1%]	8 [5.8%]	0.140
Alkoholabusus	10 [11.0%]	13 [9.5%]	0.823
Chirurgischer Eingriff	81 [89%]	110 [80.3%]	0.099
Begleiterkrankungen			
kardiovaskulär	51 [56%]	79 [58%]	0.891
Hypertonus	53 [58%]	94 [69%]	0.121
Chronische Lebererkrankung	5 [5%]	9 [7%]	0.999
Chronische Nierenerkrankung	17 [19%]	33 [24%]	0.414
Metabolische Erkrankungen	62 [68%]	79 [58%]	0.127
Chronische Pulmonale Erkrankungen	20 [22%]	17 [12%]	0.067
Mental-Psychische Störungen	28 [31%]	37 [27%]	0.552

## Abbildung 12

Vorerkrankungen der Patienten in den jeweiligen Gruppen



## **5. Diskussion**

### **5.1 Hauptergebnis**

Hauptergebnis dieser Arbeit ist, dass eine signifikante Reduktion der Mortalität in der SOP-Gruppe bei den Patienten  $\geq 60$  Jahre festgestellt werden kann.

### **5.2. Einfluss der SOPs und ihrer Teilaspekte**

Die meisten Leitlinien fokussieren auf die antiinfektive Therapie [13, 23, 32] . Die in dieser Arbeit untersuchten SOPs beinhalten dagegen neben der Auswahl geeigneter Antibiotika auch verbindliche Empfehlungen zur Diagnosestellung, Durchführung diagnostischer Maßnahmen, Dauer und Deeskalation der Therapie. Diese Teilaspekte finden in den meisten Studien zur Umsetzung von Leitlinien keine Berücksichtigung.

Davey et al. untersuchten in einer Metaanalyse 66 Studien über die Implementierung von SOPs/Leitlinien. Ziele der in dieser Metaanalyse eingeschlossenen Studien waren unter anderem eine Verbesserung des gewählten Antibiotikaregimes, der Dauer der Behandlung und der Indikationsstellung wie auch die Vermeidung unnötiger antiinfektiver Therapien und des zeitgerechten Beginns einer antiinfektiven Therapie. Es zeigte sich dabei, dass eine Verbesserung der jeweiligen Zielgrößen durch die Umsetzung der Empfehlungen erreicht werden konnte [33].

Die vorliegende Arbeit weist nach, dass die SOPs in 60% der Fälle implementiert wurden. Dies ist ein positives Ergebnis im Vergleich zu entsprechenden Angaben in der Literatur, die zum Teil nur eine Einhaltung von Leitlinien in 20-30% der Fälle beschreiben [23, 24].

Ursachen hierfür könnten unter anderem sein, dass die untersuchten Intensivstationen unter einer einheitlichen Leitung stehen und die Implementierung von SOPs und Leitlinien eines der Hauptanliegen der leitenden Mitarbeiter ist.

Im Folgenden werden wesentliche Teilaspekte der SOPs näher dargestellt.

#### **5.2.1. Auswahl der Antibiotika**

Die Auswahl ungeeigneter Antibiotika (54 SOP vs. 369 NSOP) war die häufigste SOP-Verletzung.

Kollef et al. untersuchten im Jahre 1999 in einer prospektiven Studie die an 2.000 Intensivpatienten durchgeführten antibiotischen Therapien bei ambulant erworbenen und nosokomialen Infektionen.

Es zeigte sich, dass von 655 verabreichten antibiotischen Therapien 25,8 % (169) als nicht adäquat beurteilt werden mussten.

Die Patienten mit inadäquater Therapie zeigten eine signifikant erhöhte Mortalität [34].

Dean et al. untersuchten Patienten über 65 Jahre mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP). Nach Implementierung der Leitlinien mit erhöhter Rate an adäquater antibiotischer Therapie zeigte sich eine deutlich niedrigere Mortalität nach 30 Tagen gegenüber der Kontrollgruppe (11% vs. 14,2%) [17, 35]. Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Auch wenn die Studie von Dean et al. speziell Patienten mit CAP untersucht, entspricht doch der Altersschwerpunkt dem dieser Arbeit.

Die von Dean et al. entwickelte und angewandte Leitlinie basiert auf der ATS-Leitlinie für die CAP, beinhaltet aber ebenso wie die dieser Arbeit zugrundeliegenden SOPs verbindliche Empfehlungen und Anweisungen zur Diagnostik und verbindliche antibiotische Therapieempfehlungen. Zusätzliche Bestandteile sind ein Score zur Risikostratifikation von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (CURB) sowie Empfehlungen zur Thrombembolieprophylaxe.

Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten in der Studie von Dean et al. allerdings überwiegend ambulant/stationär und nicht primär intensivstationär therapiert.

Eine Studie von Pestotnik et al. untersuchte die Auswirkungen einer Leitlinie für die Antibiotikatherapie stationärer Patienten in der Prophylaxe, der empirischen und gezielten Therapie aller Infektionen. Diese Leitlinie war Teil eines computergestützten Programms, mit dessen Hilfe Anwender die adäquate antibiotische Therapie ermitteln konnten. Über einen Zeitraum von 7 Jahren (1988-1994) wurde die Entwicklung verschiedener Zielgrößen wie unter anderem Mortalität, Gesamtverbrauch an Antibiotika und Kosten nachvollzogen.

Nach Ablauf der 7 Jahre zeigten sich eine signifikante Reduktion der Mortalität, des gesamten Antibiotikaverbrauches sowie der Kosten.

In Bezug auf die Mortalität ist jedoch unklar, inwiefern auch andere in diesem Zeitraum etablierte Maßnahmen wie z.B. auf dem Gebiet der Prophylaxe oder Chirurgie einen Einfluss hatten [36].

Evans et al. zeigten später, dass ein in der Antibiotikatherapie als Entscheidungshilfe genutztes computergestütztes Programm auf einer Intensivstation innerhalb eines Jahres zu einer Reduktion der Medikamentenkosten sowie der stationären Behandlungsdauer führte [37].

### **5.2.2. Therapiebeginn und Therapiedauer**

Eine nicht zeitgerecht begonnene Therapie konnte bei 37 Patienten in der NSOP-Gruppe und 3 Patienten in der SOP-Gruppe festgestellt werden.

Dass eine verzögerte antibiotische Therapie mit einer höheren Mortalität von Patienten einhergeht, zeigten Studien mit beatmungsassoziierter Pneumonie [38] und ambulant erworbener bakterieller Meningitis [39].

Iregui et al. untersuchten 107 Patienten mit ventilatorassoziierter Pneumonie, von denen 33 (30,8%) erst mehr als 24 Stunden nach Diagnosestellung eine antiinfektive Medikation erhielten. Die verzögerte antibiotische Therapie stellte sich als ein unabhängiger signifikanter Risikofaktor für die Mortalität dar [38].

In einer retrospektiven Studie mit 14.069 über 65jährigen Patienten, die mit einer Pneumonie stationär behandelt wurden, untersuchten Meehan et al. den Beginn der antibiotischen Therapie sowie der Diagnostik (Entnahme von Blutkulturen).

75,5% der Patienten erhielten ihre erste antibiotische Medikamentendosis innerhalb von 8 Stunden nach der Aufnahme im Krankenhaus. Ein Beginn der Antibiotikatherapie innerhalb der ersten 8 Stunden war mit einer verbesserten Überlebenszeit assoziiert [40].

Ein vergleichbares Ergebnis erbrachte die Untersuchung von Houck et al. zu über 65jährigen Patienten, die mit einer Pneumonie stationär behandelt wurden.

Hier konnte gezeigt werden, dass eine antibiotische Therapie innerhalb von 4 Stunden nach Aufnahme mit einer niedrigeren Mortalität und einer verkürzten stationären Aufenthaltsdauer assoziiert ist [41, 42].

An dritter Stelle der SOP-Verletzungen findet sich eine zu lange Therapiedauer (20 Tage SOP vs. 143 Tage NSOP).

Studien zeigen, dass eine kürzere Therapiedauer (HAP: 7 Tage, CAP: 5 Tage) bei der Pneumonie keinen Einfluss auf die Mortalität besitzt, wohl aber eine deutliche Kostenreduktion bewirkt [32].

Grundsätzlich wird eine feste Therapiedauer empfohlen. Die Ausrichtung der Therapiedauer nach physiologischen und laborchemischen Verlaufsparemtern wie Leukozyten, CRP o.ä. hat keine Reduktion der Mortalität, wohl aber ein Zunahme der Komplikationen zur Folge [43].

### **5.2.3. Deeskalation bzw. Anpassung der antibiotischen Therapie**

In dieser Arbeit wurde die fehlende Deeskalation bzw. fehlende Anpassung der empirischen Therapie nach Erregernachweis nicht gesondert erfasst, sondern als „falsche Antibiotikawahl“ mit primär empirischen inadäquaten Therapien zusammengefasst. Dies ist die häufigste Ursache der SOP-Verletzungen.

Eskalation und Deeskalation innerhalb des antiinfektiven Therapieregimes wurde in einer Studie von Kollef et al. an 398 Intensivpatienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie untersucht. Eine Eskalation der Therapie erfolgte bei 15,3%, eine Deeskalation bei 22,1% der Patienten.

In der Gruppe der Patienten mit deeskaliertem Therapie zeigte sich die Mortalität mit 17% signifikant niedriger in Vergleich zur Gesamtmortalität mit 25,1%. Die Patienten mit eskaliertem Therapie zeigten eine signifikant erhöhte Mortalität mit 42,6 %, diejenigen mit unveränderter Therapie eine Mortalität von 23,7%.

Inwiefern Begleiterkrankungen oder die Schwere einer Infektion die Indikation einer Eskalation oder Deeskalation mitbeeinflusst haben, bleibt in dieser Untersuchung unbeantwortet [44].

SooHoo et al. zeigten, dass die Implementierung eines Deeskalationsregimes in der antiinfektiven Therapie bei schwerer nosokomialer Pneumonie zu einer Reduktion der Mortalität nach 14 Tagen führte, die jedoch nach 30 Tagen nicht mehr statistisch signifikant war [18].

Der positive Einfluss einer Deeskalationstherapie auf die Entstehung neuer Resistenzen durch verminderten Selektionsdruck auf pathogene Erreger wird postuliert [45, 46] wurde in dieser Arbeit jedoch nicht untersucht.

### **5.2.4. Diagnostik**

Die korrekte Durchführung diagnostischer Maßnahmen ist ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnosefindung und damit der Indikationsstellung für eine antimikrobielle

Behandlung. Ebenso kann die Deeskalation einer Therapie nur anhand vorher initiiertes mikrobiologischer Diagnostik durchgeführt werden.

Eine falsch oder unzureichend durchgeführte Diagnostik stellte die zweithäufigste SOP-Verletzung dar (12 SOP vs. 178 NSOP).

Auch mithilfe umfangreicher Recherchen konnten keine Studien zur Fragestellung, inwiefern falsch durchgeführte oder fehlende mikrobiologische Diagnostik die Mortalität einer Patientenpopulation beeinflussen kann, gefunden werden.

Jedoch gibt es zu einzelnen diagnostischen Maßnahmen, wie beispielsweise der Blutkultur [47] oder dem Trachealsekret, aussagekräftige Studien zur Wertigkeit in Hinblick auf den zugrundeliegenden pathogenen Erreger [48-51].

Systemische Symptome einer Infektion wie Fieber, Tachykardie und Leukozytose sind unspezifisch und können insbesondere bei Intensivpatienten eine Vielzahl von Ursachen haben (z.B. perioperatives SIRS, kardiale oder medikamentöse Genese) [52]. Ebenso können diese unspezifischen Symptome aufgrund medizinischer Maßnahmen fehlen, wie z.B. Fieber unter NSAIDs oder Dialyse, ebenso Tachykardie unter  $\beta$ -Blockade.

Die radiologische Diagnostik umfasst das Röntgen des Thorax und in speziellen Fällen eine CT bzw. Sonographie oder MRT. Das Röntgen des Thorax weist jedoch sowohl in Spezifität als auch in Sensitivität große Schwächen auf. In einer Studie konnten in bis zu 26 % der Fälle Infiltrate in der CT nachgewiesen werden, die in der Röntgenaufnahme nicht sichtbar waren. [53]

Erschwernisse sind hierbei zum einen sicher technischer Art („Bett“aufnahmen auf der ITS, keine zweite Ebene), zum anderen können zahlreiche andere pulmonale nichtinfektiöse Funktionsstörungen wie z.B. Dys- oder Atelektasen die Diagnose eines Infiltrats erschweren oder dessen Existenz vortäuschen.

Yealy et al. konnten nachweisen, dass eine effektive Implementierung von Leitlinien auch zu einer signifikant höheren Rate an Blutkulturentnahmen vor der ersten Antibiotikagabe führte [31].

Um eine Entscheidungsfindung hinsichtlich einer antiinfektiven Therapie zu erleichtern und zu vereinfachen, wurde für die Therapie der beatmungsassoziierten Pneumonie der CPIS-Score entwickelt. Dieser bietet anhand weniger Parameter (Körpertemperatur, Leukozytenanzahl, Morphologie und Menge des Trachealsekretes, Oxygenierung und Röntgen-Thorax-Befund) eine Entscheidungshilfe für den Beginn oder die Fortführung einer antibiotischen Therapie [54].

### **5.3. Infektionsfoci und pathogene Mikroorganismen**

Die Verteilung der häufigsten Infektionsfoci und der am häufigsten nachgewiesenen pathogenen Mikroorganismen variiert je nach Patientenkollektiv der jeweiligen Studien. In der Studie von Kollef et al. war bei Intensivpatienten die Lunge der häufigste Focus, es folgten Harnwegsinfekte, Blutstrominfekte und Wundinfekte [34]. Andere Studien wiederum identifizierten Wundinfektionen als häufigste Infektion [8].

Die Mehrzahl der Studien weist die Lunge als häufigsten Infektionsfocus nach, dies deckt sich mit den in dieser Arbeit gefundenen Daten [6].

Die in dieser Arbeit als zweithäufigste Infektionsorte nachgewiesenen Wundinfektionen und intraabdominellen Infektionen erklären sich aus den operativen Schwerpunkten der beteiligten Intensivstationen.

Bei den zugrundeliegenden pathogenen Mikroorganismen handelt es sich in erster Linie um Enterobacteriaceae, dies dürfte aus der hohen Anzahl an Harnwegs-, Wund- und intraabdominellen Infektionen resultieren.

Vincent et al. untersuchten in der europaweit durchgeführten EPIC-Studie 2.064 Patienten mit auf Intensivstationen akquirierten Infektionen. Auch hier waren die Pneumonien die häufigste Infektion.

Häufigste pathogene Erreger waren Enterobacteriaceae (34.4 %), Staphylococcus aureus (30.1 %; [davon 60 % MRSA], Pseudomonas aeruginosa (28.7 %), koagulase-negative Staphylococci (19.1%) und Pilzinfektionen (17.1%) [1].

### **5.4. Einfluss von SOP-gerechter Therapie auf Beatmungs- und intensivmedizinische Behandlungsdauer**

In dieser Arbeit konnte eine reduzierte Beatmungsdauer sowie ein reduzierter intensivstationärer Aufenthalt in der Gruppe mit der höheren SOP-Implementationsquote nachgewiesen werden.

Auch andere Studien wiesen nach, dass eine inadäquate Antibiotikatherapie einen Risikofaktor für eine verlängerte Beatmungsdauer darstellt [55] [56].

Shorr et al. untersuchten den Einfluss einer Leitlinie für die antiinfektive Therapie bei 199 beatmungspflichtigen Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie.

Dabei wurde deutlich, dass eine Nichteinhaltung der Leitlinien zu einer signifikant verlängerten Beatmungsdauer führte [55].

Kollef et al. untersuchten in einer Studie die Auswirkungen von inadäquater Antibiotikatherapie bei einem Patientenkollektiv von 655 Patienten mit einer beliebigen Infektion. Auch hier kam es zu einer signifikant längeren Beatmungs- wie auch Aufenthaltsdauer bei der Gruppe der inadäquat antiinfektiv therapierten Patienten sowohl auf der Intensivstation als auch im stationären Bereich [34].

Bei älteren Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie konnten auch Dean et al. eine signifikant kürzere Behandlungsdauer durch Implementierung einer Pneumonie-Leitlinie konstatieren [35].

In einer anderen Studie von Kollef et al. wurde eine signifikant kürzere Beatmungsdauer in Zusammenhang mit einer Deeskalation der antibiotischen Therapie gesehen [44]. Hier könnte auch vermutet werden, dass die für die Deeskalation notwendige Diagnostik und darauffolgende gezieltere Therapie diesen Effekt erzielen konnte.

Deeskalation und eine damit verbundene mikrobiologische Diagnostik sind auch Bestandteil der in dieser Arbeit untersuchten SOPs. Auch hier kann nur vermutet werden, welcher spezielle Teil des Maßnahmenbündels zu den beobachteten Ergebnissen führte.

## **5.5. Scores**

Die Scores bei Aufnahme (SOFA, SAPS und TISS) als Ausdruck der Schwere der Grunderkrankung zeigten in der SOP- und NSOP-Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

Im Verlauf war der SAPS-Score in der SOP-Gruppe signifikant niedriger.

Der SAPS-Score beinhaltet neben statischen Parametern wie Alter und Vorerkrankungen ebenso täglich aktuelle physiologische Parameter, wie PaO<sub>2</sub>, Leukozyten, Diurese etc. Der Score ist ein Instrument zur Klassifikation der Erkrankungsschwere und konsekutiv des Letalitätsrisikos [57].

Anhand des SAPS-Scores im Verlauf lässt sich nicht nachvollziehen, dass durch bessere SOP-Implementation auch eine schnellere klinische Verbesserung des Krankheitsbildes erzielt werden kann.

## **5.6. Patientenkollektiv (Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen)**

Diese Arbeit untersucht Patienten über 60 Jahre, also ein Alterssegment, welches in den nächsten Jahren in Mitteleuropa rapide wachsen wird. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Mortalität im Rahmen einer intensivstationären Behandlung [58], auch diese Arbeit belegt, dass das Alter der Patienten ein Hauptrisikofaktor für die Mortalität darstellt.

Die Prävalenz verschiedener Infektionen nimmt mit dem Alter ebenfalls signifikant zu. Dies geht auch aus verschiedenen Studien [12], [5] [59-61] und aus den KISS-Daten (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) [62] hervor.

Auch in den anderen genannten Studien war das Durchschnittsalter über 60 Jahre, obwohl nicht primär auf dieses Patientenkollektiv fokussiert wurde [18, 20, 21, 56].

SOP- und NSOP-Gruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter, das Geschlecht oder die Vorerkrankungen.

Immunsuppression zeigte sich als ein signifikanter Risikofaktor für die Mortalität. Dies ist aufgrund der höheren Infektionsgefährdung immunsupprimierter Patienten nachvollziehbar [63].

In vergleichbaren Studien wurde eine vorbestehende Immunsuppression als Ausschlusskriterium definiert.

## **5.7 Perspektiven**

In dem Bestreben die Patientenversorgung in Zeiten sich verknappender Ressourcen zu optimieren, gewinnt eine verbesserte Implementierung bestehender Leitlinien durch verschiedene Maßnahmen wie Schulungen, Feedback-Mechanismen und anderen Strategien wie die Nutzung moderner Medien als Bestandteil der qualitätsorientierten Weiterbildung an zunehmende Bedeutung.

In anderen Studien nahegelegte positive Aspekte der Leitlinienimplementierung, wie z.B. Kostenreduktion oder Vermeidung bakterieller Resistenzentwicklungen, wurden in dieser Arbeit nicht untersucht, werden in Zukunft aber im Mittelpunkt des Interesses und weiterführender Untersuchungen stehen.

Mit der Entwicklung neuer diagnostischer Techniken, wie z.B. den Legionellen- oder Pneumokokken-Schnelltests, könnten schon bald eine erleichterte Diagnosestellung

und damit schnellere und zielgerichtetere Therapien zur routinemäßigen Verfügung stehen.

Vor dem Hintergrund dieser und anderer Entwicklungen (wie z.B. neuer Antibiotika und Resistenzentwicklungen) sollte neben der Umsetzung der Leitlinien auch eine kontinuierliche Aktualisierung derselben erfolgen. Dies setzt nicht zuletzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit voraus.

## **6. Zusammenfassung**

### **6.1. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit**

Auf ältere Patienten entfallen mehr als die Hälfte aller intensivstationären Behandlungstage. Dieses Patientenkollektiv zeigt eine hohe Inzidenz an nosokomialen Infektionen. Untersuchungen haben gezeigt, dass bis zu 50% aller antibiotischen Therapien als inadäquat beurteilt werden müssen.

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss einer standardisierten Infektionsdiagnostik und einer kalkulierten Antibiotikatherapie (SOP-Implementierung >70%) gegenüber einer nicht SOP-konformen Behandlung (SOP-Implementierung ≤70%) in einem intensivmedizinischen Patientenkollektiv ≥ 60 Jahre in Bezug auf die Überlebensrate aufzuzeigen. Sekundäre Ziele dieser Studie waren, die Unterschiede in der intensivstationären Behandlungsdauer und der Beatmungsdauer bei SOP- versus nicht SOP-konform behandelten Patienten zu erfassen.

### **6.2. Methodik**

Die prospektive Observationsstudie mit retrospektiver Expertenkontrolle wurde auf den fünf anästhesiologisch geleiteten Intensivstationen der Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte durchgeführt.

Insgesamt wurden 349 Patienten evaluiert. Ausgeschlossen wurden Patienten, die <60 Jahre alt waren, Patienten mit einer intensivstationären Behandlungsdauer ≤48 Stunden und Patienten mit Sepsis.

Die SOPs waren sowohl als Buch, als auch in digitaler Form auf allen Stationen jederzeit verfügbar. Tagesbezogen wurde die Einhaltung der SOPs zur Infektionsdiagnostik und Antibiotikatherapie evaluiert. Die Gruppeneinteilung erfolgte, in dem die Patienten bei einer SOP-Implementationsquote >70% bezogen auf die Anzahl der intensivstationären Behandlungstage der SOP-Gruppe, bei einer SOP-Implementierung ≤70% der NSOP-Gruppe zugeordnet wurden.

### **6.3. Ergebnisse**

Insgesamt wurden 228 konsekutive Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter in die Studie eingeschlossen.

Nach Stratifizierung entfielen 137 Patienten auf die SOP-Gruppe und 91 Patienten auf die NSOP-Gruppe. Bezüglich ihrer Basischarakteristika und Komorbiditäten unterschieden sich die Patientengruppen nicht.

Von den 228 Patienten starben 26. In der SOP Gruppe starben 8 von 137 Patienten (5,8%), in der NSOP Gruppe 18 von 91 Patienten (19,8%) ( $p=0,002$ ).

Die intensivstationäre Behandlungsdauer der SOP-Gruppe betrug im Mittel  $8.2 \pm 0.7$  ( $p = 0.011$ ), die der NSOP-Gruppe  $11.2 \pm 1.0$  Tage.

Die Beatmungsdauer der SOP-Gruppe betrug  $76.7 \pm 13.6$  Stunden im Vergleich zur NSOP-Gruppe mit  $139.5 \pm 27.0$  Beatmungstunden ( $p= 0.018$ ).

#### **6.4. Schlussfolgerungen**

Implementierung von SOPs in der Infektionsdiagnostik und Antibiotikatherapie von älteren Intensivpatienten führte zu einer Verbesserung der Überlebensrate. Weiter kam es zu einer Reduktion der Beatmungs- und der intensivstationären Behandlungsdauer.

Damit profitieren die Patienten und die medizinische Versorgung als solche deutlich von der Erarbeitung von SOPs und der Implementierung SOP-konformer Behandlung.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Vincent, J.L., et al., *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, 1995. **274**(8): p. 639-44.
2. Fagon, J.Y., et al., *Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units.* Jama, 1996. **275**(11): p. 866-9.
3. Brun-Buisson, C., et al., *Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis.* Jama, 1995. **274**(12): p. 968-74.
4. Garrouste-Orgeas, M., et al., *Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal.* Clin Infect Dis, 2006. **42**(8): p. 1118-26.
5. Adrie, C., et al., *Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost.* J Crit Care, 2005. **20**(1): p. 46-58.
6. Eggimann, P. and D. Pittet, *Infection control in the ICU.* Chest, 2001. **120**(6): p. 2059-93.
7. *Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1992. **41**(42): p. 783-7.
8. Pittet, D., et al., *Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland.* Infect Control Hosp Epidemiol, 1999. **20**(1): p. 37-42.
9. [www.destatis.de](http://www.destatis.de). 2006, Statistisches Bundesamt.
10. Marik, P.E., *Management of the critically ill geriatric patient.* Crit Care Med, 2006. **34**(9 Suppl): p. S176-82.
11. Dinkel, R.H. and U. Lebok, *[Hospital infections and their consequences in patients of advanced age].* Gesundheitswesen, 1994. **56**(3): p. 126-31.
12. Uslan, D.Z., et al., *Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota.* Arch Intern Med, 2007. **167**(8): p. 834-9.

13. Bartlett, J.G., et al., *Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management*. The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 1998. **26**(4): p. 811-38.
14. Niederman, M.S., et al., *Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy*. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Am Rev Respir Dis, 1993. **148**(5): p. 1418-26.
15. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med, 1992. **20**(6): p. 864-74.
16. Kollef, M.H., *Antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia: how to select an appropriate drug regimen*. Chest, 1999. **115**(1): p. 8-11.
17. Dean, N.C., et al., *Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia*. Am J Med, 2001. **110**(6): p. 451-7.
18. Soo Hoo, G.W., et al., *Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia*. Chest, 2005. **128**(4): p. 2778-87.
19. Ibrahim, E.H., et al., *Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia*. Crit Care Med, 2001. **29**(6): p. 1109-15.
20. Kortgen, A., P. Niederprum, and M. Bauer, *Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(4): p. 943-9.
21. Shapiro, N.I., et al., *Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol*. Crit Care Med, 2006. **34**(4): p. 1025-32.
22. Pronovost, P., et al., *An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU*. N Engl J Med, 2006. **355**(26): p. 2725-32.
23. MacDougall, C. and R.E. Polk, *Antimicrobial stewardship programs in health care systems*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(4): p. 638-56.
24. Bosse, G., J.P. Breuer, and C. Spies, *The resistance to changing guidelines--what are the challenges and how to meet them*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2006. **20**(3): p. 379-95.
25. Cabana, M.D., et al., *Reasons for pediatrician nonadherence to asthma guidelines*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2001. **155**(9): p. 1057-62.

26. Cabana, M.D., et al., *Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement*. *Jama*, 1999. **282**(15): p. 1458-65.
27. Oxman A , F.S., *An overview of strategies to promote implementation of evidence-based health care*, in *Evidence-based practice in primary care*, H.A. Silagy C., Editor. 2001, BMJ Books.
28. Pollock, A.S., et al., *Barriers to achieving evidence-based stroke rehabilitation*. *Clin Rehabil*, 2000. **14**(6): p. 611-7.
29. Olmsted RN, e., *CDC definitions of nosocomial infections*,. APIC Infection control and applied epidemiology: principles and practice. Vol. Appendix A. 1996, St Louis:: Mosby; 1996. A1—A-20.
30. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **171**(4): p. 388-416.
31. Yealy, D.M., et al., *Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med*, 2005. **143**(12): p. 881-94.
32. Meyer, E., et al., *Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced*. *J Antimicrob Chemother*, 2007. **59**(6): p. 1148-54.
33. Davey, P., et al., *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): p. CD003543.
34. Kollef, M.H., et al., *Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients*. *Chest*, 1999. **115**(2): p. 462-74.
35. Dean, N.C., et al., *Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline*. *Chest*, 2006. **130**(3): p. 794-9.
36. Pestotnik, S.L., et al., *Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes*. *Ann Intern Med*, 1996. **124**(10): p. 884-90.
37. Evans, R.S., et al., *A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(4): p. 232-8.
38. Iregui, M., et al., *Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia*. *Chest*, 2002. **122**(1): p. 262-8.

39. van de Beek, D., et al., *Community-acquired bacterial meningitis in adults*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 44-53.
40. Meehan, T.P., et al., *Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia*. Jama, 1997. **278**(23): p. 2080-4.
41. Houck, P.M., et al., *Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia*. Arch Intern Med, 2004. **164**(6): p. 637-44.
42. Houck, P.M. and D.W. Bratzler, *Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes?* Curr Opin Infect Dis, 2005. **18**(2): p. 151-6.
43. Hedrick, T.L., et al., *Can we define the ideal duration of antibiotic therapy?* Surg Infect (Larchmt), 2006. **7**(5): p. 419-32.
44. Kollef, M.H., et al., *Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia*. Chest, 2006. **129**(5): p. 1210-8.
45. Hoffken, G. and M.S. Niederman, *Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU*. Chest, 2002. **122**(6): p. 2183-96.
46. Micek, S.T., et al., *Optimizing antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia*. Pharmacotherapy, 2006. **26**(2): p. 204-13.
47. Weinstein, M.P., et al., *The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(4): p. 584-602.
48. *A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia*. N Engl J Med, 2006. **355**(25): p. 2619-30.
49. Sanchez-Nieto, J.M., et al., *Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(2): p. 371-6.
50. Soto, G.J., *Diagnostic strategies for nosocomial pneumonia*. Curr Opin Pulm Med, 2007. **13**(3): p. 186-91.
51. Koenig, S.M. and J.D. Truwit, *Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention*. Clin Microbiol Rev, 2006. **19**(4): p. 637-57.
52. Meduri, G.U., *Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia*. Clin Chest Med, 1995. **16**(1): p. 61-93.

53. Lefcoe, M.S., et al., *Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter.* Chest, 1994. **105**(3): p. 885-7.
54. Luna, C.M., et al., *Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome.* Crit Care Med, 2003. **31**(3): p. 676-82.
55. Shorr, A.F., et al., *Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia.* Chest, 2006. **130**(1): p. 93-100.
56. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.* N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
57. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.* Jama, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
58. Nicolas, F., et al., *Influence of patients' age on survival, level of therapy and length of stay in intensive care units.* Intensive Care Med, 1987. **13**(1): p. 9-13.
59. Wang, X. and H. Zhou, *[A study on nosocomial infection among inpatients in Beijing Hospital for elderly].* Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2001. **22**(3): p. 212-4.
60. Vilella, A., et al., *[Risk of nosocomial infection in elderly patients admitted to a university hospital].* Med Clin (Barc), 1993. **100**(4): p. 128-31.
61. Pancharti, P., et al., *Impacts of nosocomial infection among elderly patients in Inburi Hospital.* J Med Assoc Thai, 2005. **88 Suppl 10**: p. S83-5.
62. Geffers, C., et al., *[Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS)].* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2004. **39**(1): p. 15-9.
63. Heizmann, W.R. and G. Ehninger, *Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten.* 1991, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

## **8. Anhang**

### **8.1. Danksagung**

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Spies für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die umfangreichen inhaltlichen Diskussionen, die sehr zügigen und konstruktiven Korrekturen dieser Arbeit sowie die engagierte Förderung zur Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Nachtigall, die mich in allen Belangen sehr unterstützt hat und keine Gelegenheit der Motivation und Ermutigung ungenutzt hat verstreichen lassen.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei den zahlreichen Mitdoktoranden des Studienteams, die bei der Datenerhebung mitgewirkt haben.

Herrn Professor Wernecke, dem emeritierten Direktor des Institutes für Medizinische Biometrie, möchte ich für die Unterstützung in statistischen Fragestellungen danken.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihren unerschütterlichen Glauben an die Fertigstellung dieser Arbeit, Herrn Dr. Schneider insbesondere für das hochengagierte Korrekturlesen dieser Arbeit.

## **8.2. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

### 8.3. Erklärung an Eides Statt

Ich, Sibylle Semmler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Einfluss einer standardisierten Infektionsdiagnostik und kalkulierten Antibiotikatherapie auf die Überlebensrate, die Beatmungsdauer und die intensivstationäre Behandlungsdauer bei älteren Intensivpatienten“

selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst habe, keine anderen als die vollständig angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 31.12.2007

Sibylle Semmler