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

DISSERTATION

Adhärenz zu Standard-Dosis-Protokollen in der Antibiotikatherapie auf einer pädiatrischen Intensivstation – eine retrospektive Kohortenstudie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Richter aus Berlin

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

| 1. | Abkürzungsverzeichnis | 4 - |
|----|---|----------------|
| 2. | Abstrakt | 5 - |
| 3. | Einleitung | 8 - |
| | 3.1 Medikationsfehler: Typen, Ursachen und Auswirkungen | 8 - |
| | 3.2 Pädiatrische Intensivmedizin und Medikamentendosierung | |
| | 3.3 Antibiotikatherapie | |
| | 3.4 Studienziele | |
| 4. | Methodik | 13 - |
| | 4.1 Studienplanung | 13 - |
| | 4.1.1 Studiendesign, -lokalisation und -zeitraum | |
| | 4.1.2 Einschlusskriterien | |
| | 4.1.3 Endpunkte | 14 - |
| | 4.2 Datenerhebung | 14 - |
| | 4.3 Datenbeurteilung und Definitionen | 17 - |
| | 4.3.1 Definition von Nierenfunktionsstörung und Liegetag mit | |
| | Nierenfunktionsstörung | 17 - |
| | 4.3.2 Definition Leberzellschaden und Liegetag mit Leberzellschaden | 18 - |
| | 4.3.3 Definition des Aufnahmemodus | 19 - |
| | 4.3.4 Dosisbeurteilungen | |
| | 4.3.4.1 Allgemeine Beurteilung der Antibiotika-Dosis | |
| | 4.3.4.2 Dosisbeurteilung an Liegetagen mit Nierenfunktionsstörung | |
| | 4.3.4.3 Dosisbewertung bei Vorliegen eines therapeutic drug monitoring | |
| | 4.4 Statistik | |
| | 4.4.1 Software und Datenimport | |
| | 4.4.2 Datenkategorisierung und Kohortenbildung | |
| | 4.4.3 Statistik | |
| | 4.4.4 Kontingenztabellen und nichtparametrische Testverfahren | |
| _ | 4.4.5 Regressionsanalysen | |
| 5. | Ergebnisse | |
| | 5.1 Eingeschlossene Patienten und Basischarakteristika | |
| | 5.2 Allgemeine Adhärenz zu den Standard-Dosis-Protokollen | |
| | 5.3 Endpunkte mit Bezug auf die Organfunktion | |
| | 5.3.1 Eintritt von Organdysfunktion | |
| | 5.3.2 Subanalyse: Eintritt von Nierenfunktionsstörung | |
| | 5.3.3 Subanalyse: Eintritt von Leberzellschaden | |
| | 5.3.4 Subanalyse: Patienten mit vorbestehender Organfunktionsstörung | |
| | 5.4 Endpunkte mit Bezug auf den Krankheitsverlauf | |
| | 5.4.1 Eintritt von Severe Events | |
| | 5.4.2 Subanalyse von Markern des Behandlungsergebnisses | |
| 6 | 5.5 Subanalyse: Art der Fehldosierung | |
| U. | Diskussion | 31 - _ 27 |
| | 6.2 Konformität mit den Standard-Dosis-Protokollen | |
| | 6.3 Behandlungsergebnis | |
| | 6.4 Verteilung der fehldosierten Antibiotika | 39 - - 49 - |
| | V.T VOI LONGING GOT TO HIGOSTOTION AND THE VOID TO HIGH AND THE VOID TO HIGH AND THE VICTOR AND | - - |

| 6.5 Detektion von Medikationsfehlern | 43 |
|---|-------------|
| 6.6 Limitationen | 44 |
| 6.7 Möglichkeiten zur Verbesserung des Medikationsprozesses | 47 |
| 7. Appendix | 51 |
| 8. Literaturverzeichnis | 56 |
| 9. Eidesstattliche Versicherung | - 63 |
| 10. Lebenslauf | - 64 |
| 11. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen | - 65 |
| 12. Danksagung | 66 |

1. Abkürzungsverzeichnis

| "adverse drug events" – unerwünschte Ereignisse, die auf |
|---|
| |
| Medikamentenwirkung zurückgeführt werden |
| Alanin-Aminotransferase |
| Aspartat-Aminotransferase |
| C-reaktives Protein – ein Akute-Phase-Protein |
| Diagnosis Related Group – ein Abrechnungsschlüssel |
| "estimated glomerular filtration rate" – errechnete glomeruläre |
| Filtrationsrate |
| "high adherence group" – Hoch-Adhärenz-Gruppe |
| International Classification of Diseases 10 German Modification – |
| Standard der Weltgesundheitsorganisation zur Klassifikation von |
| Erkrankungen, 10. Auflage, Variante für Deutschland |
| Konfidenzintervall |
| "low adherence group" – Niedrig-Adhärenz-Gruppe |
| "length of stay" – Dauer des stationären Aufenthaltes |
| Anzahl |
| Organdysfunktion – Leberzellschaden oder Nierenfunktionsstörung |
| Odds-Ratio |
| p-Wert, Maßzahl für das Signifikanzniveau |
| partielle Thromboplastinzeit |
| "pediatric intensive care unit(s)" – pädiatrische Intensivstation(en) |
| "Severe Events" – Marker für einen komplizierten Behandlungsverlauf |
| Standard-Dosis-Protokoll(e) – Vorgaben zur Medikamentendosierung |
| "therapeutic drug monitoring" – Medikamentenspiegelbestimmung im |
| Blut |
| |

2. Abstrakt

Einleitung: Patienten auf pädiatrischen Intensivstationen (PICU) sind einem erhöhten Risiko für folgenreiche Medikationsfehler ausgesetzt. Die häufigsten Fehler treten während der Medikamentenanordnung auf und resultieren unter anderem in Fehldosierungen. Eine häufig betroffene Medikamentenklasse sind Antibiotika. Potentielle Folgen sind Organtoxizität und eine ineffektive Therapie. Bisherige Literatur zur Thematik stammt aus dem internationalen Raum, Daten zu PICUs in Deutschland fehlen.

Methodik: Für die untersuchte PICU wurde die Einhaltung von Standard-Dosis-Protokollen (SDP) bei der Antibiotika-Therapie in einer retrospektiven Kohortenstudie für das Jahr 2010 evaluiert. Eine Korrelation von SDP-Einhaltung mit der Inzidenz zwei kombinierter Endpunkte – Organdysfunktion (OD) und Severe Events (SE) – erfolgte. OD beschreibt dabei das neue Auftreten eines Leberzellschadens oder einer Nierenfunktionseinschränkung. Als SE wurden eine Verlängerung der Liege- oder Beatmungsdauer über den Median oder das Versterben gewertet.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 305 Patienten eingeschlossen werden. Sie erhielten zusammen 4021 Antibiotika-Dosierungen, von denen 59,9 % korrekt, 36,1 % unter- und 4,0 % überdosiert waren. Die Zahl der nicht korrekten Dosierungen je Patient zeigte eine hohe Variabilität. So erhielten 57 % der Patienten ausschließlich SDP konforme Antibiotikadosierungen. Diese Patienten wurden in der *high adherence group* (HAG) zusammengefasst. Dem gegenüber bestand bei 43 % der Patienten wenigstens eine Abweichung von den SDP, die als *low adherence group* (LAG) gegenübergestellt wurden. Es zeigte sich für die Patienten der LAG ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer OD (11,5 % versus 1,7 %; OR 6,8; 95-%-KI: 1,9 - 24,5; p = 0,003) und für den Eintritt von SE (64,4 % versus 31,4 %; OR 3,7; 95-%-KI: 2,1 - 6,7; p < 0,001). In der multiplen Regressionsanalyse blieb dieser Effekt bei Berücksichtigung der Störfaktoren Alter, Gewicht, Geschlecht, Beatmung und Aufnahmemodus signifikant. Subanalysen assoziierten mit Zugehörigkeit zur LAG eine signifikante Verlängerung von Liegedauer, Beatmungsdauer und eine erhöhte Eintrittswahrscheinlichkeit von Leberzellschaden und Nierenfunktionsstörung.

<u>Schlussfolgerung:</u> Insgesamt scheint ein Potential zur Optimierung der Antibiotikadosierung im Umfeld der Intensivstation zu bestehen. Kausalzuweisungen

zwischen beobachteten Ereignissen und Fehldosierung sind im Rahmen dieser retrospektiven Studie nicht möglich. Jedoch gibt die Studie Hinweise für ein vermehrtes Auftreten von komplizierten Verläufen und einen vermehrten Eintritt von Organschäden in Zusammenhang mit Dosierungsfehlern. In der Literatur beschriebene Maßnahmen wie Personalschulungen, Medikationsprüfung durch klinische Pharmakologen oder softwaregestützte Verschreibungssysteme scheinen geeignet, die Fehlerrate zu senken und den klinischen Verlauf positiv zu beeinflussen.

2. Abstract

Introduction: Patients at paediatric intensive care units (PICUs) are at risk for harmful medication errors. Most errors occur at the stage of prescription and result frequently in dosage-errors. A class of medication associated most frequently are antibiotics. Potential consequences include organ toxicity and ineffective therapy. This is known from international publications, studies on German PICUs are missing.

<u>Methods:</u> Investigating the antibiotic therapy on a PICU during the year 2010, the adherence to standard-dosage-protocols (SDP) was evaluated in a retrospective cohort-study. Two primary, combined outcome measures – Organ Dysfunction (OD) and Severe Events (SE) – were correlated with adherence to SDP. OD was defined as liver cell damage or renal impairment. SE was defined as duration of length of stay over median, duration of ventilation over median or fatal outcome.

Results: 305 patients were included into the study. They received 4021 dosages of antibiotics, of which 59,9 % were correctly dosed, 36,1 % were underdosed and 4,0 % were overdosed. A huge variability in the number of dosage errors concerning a single patient was seen: 57 % of the patients only received dosages in accordance to the SDP, those patients were summarized in the high adherence group (HAG). In contrast 43 % of the patients received at least one dosage differing from the SPD, those patients were summarized as the low adherence group (LAG). Patients in the LAG suffered statistically significantly more often from OD (11,5 % versus 1,7 %; OR 6,8; 95-%-CI: 1,9 - 24,5; p = 0,003) and from SE (64,4 % versus 31,4 %; OR 3,7; 95-%-CI: 2,1 - 6,7; p < 0,001). Multiple regression analysis also including the confounders: age, weight, sex, ventilation and mode of admission, confirmed the significance. Analysis of secondary outcome measures associated being in the LAG with significantly higher occurrence of prolonged ventilation, prolonged length of stay, liver cell damage and renal impairment. <u>Conclusion:</u> Overall, there is potential to optimize antibiotic-dosing in the setting of the PICU. As retrospective studies do not allow causal determination, the results may be interpreted as signals for higher occurrence of complicated patient course and organ damage in the presence of dosage-errors. Existing literature describes positive effects on error-rate and outcome measures by implementing formal physician training, chartreview by clinical pharmacologists or computerized prescription-support systems.

3. Einleitung

3.1 Medikationsfehler: Typen, Ursachen und Auswirkungen

Ein Medikationsfehler kann definiert werden als ein "Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte."¹ Diese Fehler können nach gängigem Modell auf sechs verschiedenen Stufen geschehen: Medikamentenherstellung, Medikamentenanordnung, Umsetzung der Anordnung, Führung von Patientenkurven, Medikamentenverdünnung und – applikation.^{2–5} Am häufigsten treten Fehler auf der Stufe der Medikamentenanordnung auf. 1,6,7 Die meisten dieser Fehler wiederum resultieren aus einer falschen Dosierung.^{4,6–13} Weitere Fehler treten häufig im Rahmen der Medikamentenverdünnung und -applikation auf. Diese Art Fehler werden in der Literatur oft ebenfalls als häufigster oder zweithäufigster Fehlertypus beschrieben.^{4,5,14} Fehler auf anderen Stufen hingegen spielen eine deutlich geringere Rolle. So unterliegt die Medikamentenherstellung in Deutschland einer strengen Prüfung und Reglementierung durch die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung. 15 Zu den unmittelbaren Ursachen von Fehlern bei der Medikamentenanordnung existieren wenige Daten.² In der Literatur sind folgende Ursachen beschrieben:^{4,11,16}

- Vergessen einer geplanten Medikationsanpassung
- Wissenslücken in Bezug auf Indikation, Kontraindikation oder Dosierung
- Rechenfehler bei der Dosisbestimmung

Die Auswirkungen von Medikationsfehlern sind sehr variabel. Sie reichen von folgenloser fehlerhafter Therapie über Verlängerungen des Krankenhausaufenthaltes und Intensivierung der medizinischen Maßnahmen bis zu bleibenden Folgeschäden. 11,17,18 Nur sehr vereinzelt wird der Tod des Patienten als Folge eines Medikationsfehlers beschrieben. 11,17,19 Insgesamt ist die Datenlage zu den Folgen von Medikationsfehlern heterogen. Der Anteil von Medikationsfehlern mit Folgen für den Patienten wird zwischen 10 % und 20 % angegeben. Die verwendete Definition von Medikationsfehlern, das Studiensetting und die Methoden zur Erfassung und Beurteilung der Folgen eines Medikationsfehlers beeinflussen maßgeblich die

ermittelten Zahlen. Die in der Literatur beschriebenen Methoden sind sehr heterogen und vielfach nicht validiert.²⁰ Allerdings ist für die spezifische Untersuchung von Dosierungsfehlern gezeigt, dass die retrospektive Analyse von Krankenakten die am besten geeignete Methodik zu sein scheint.^{18,21}

3.2 Pädiatrische Intensivmedizin und Medikamentendosierung

Studien berichten, dass Patienten auf pädiatrischen Intensivstationen (PICU) gegenüber pädiatrischen Patienten auf Normalstation und auch gegenüber erwachsenen Patienten einem erhöhten Risiko für Medikationsfehler ausgesetzt sind. 1,8,22,23 Die Medikamententherapie auf der PICU stellt hohe Anforderungen an den verordnenden Arzt. Von vielen Wirkstoffen sind die genaue Pharmakodynamik und - kinetik im Kindesalter nur wenig erforscht. 24 Kinder sind zumeist von Studien zur Medikamentenzulassung ausgeschlossen. Es resultiert eine hohe Rate an Off-Label-Use der in der Erwachsenen-Medizin zugelassenen Medikamente. 25 Auf Empirie und Expertenkonsens basierende Dosisempfehlungen existieren dennoch für viele Wirkstoffe, so auch für zahlreiche Antiinfektiva. 26

Die hauptsächliche Vergrößerung des Potentials für Medikationsfehler ergibt sich in der Pädiatrie vorrangig aus der Abhängigkeit der Dosierung von individuellem Alter und Gewicht des Patienten. Dies macht spezifische Berechnungen für jeden Patienten notwendig. 24,27 Für adoleszente Patienten, oberhalb eines bestimmten Gewichtes oder Alters, existieren für einige Medikamente pauschale Dosierungen. Oftmals sind für die in der Pädiatrie verwendeten, niedrigeren Dosierungen keine passenden Produkte im Sortiment des pharmazeutischen Handels. Aus den verfügbaren Produkten müssen passende Dosierungen dann durch Verdünnung hergestellt werden. 27 Pädiatrische Patienten stellen eine besonders empfindliche Patientengruppe dar. Aktuelle Übersichtsarbeiten weisen für pädiatrische Patienten in verschiedenen Altersklassen dezidierte Unterschiede in der Pharmakokinetik (Medikamentenabsorption, -verteilung, -metabolismus und –elimination) und der Pharmakodynamik (u.a. Affinität zu Zielrezeptoren) aus. Beispielsweise führen nachfolgend aufgeführte Faktoren zu einer erhöhten Vulnerabilität der pädiatrischen

So ist der pH-Wert im Magen von Säuglingen höher als bei älteren Kindern und Erwachsenen. Dies führt bei säurelabilen Medikamenten wie Ampicillin, Amoxicillin, Flucloxacillin und Erythromycin zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe, was

Patientengruppe:

eine Überdosierung begünstigen könnte. Dem entgegen steht eine gegenüber erwachsenen Personen verzögerte Magenpassage, woraus ein verspäteter und erniedrigter Medikamentenspitzenspiegel für einige Wirkstoffe resultiert. Nach Absorption ist im kindlichen Organismus für viele Pharmaka der nicht an Plasmaproteine gebundene Wirkstoffanteil höher als in der Erwachsenenpopulation. Das Verteilungsvolumen für hydrophile Wirkstoffe ist, bedingt durch den höheren Körperwasseranteil im kindlichen Organismus, erhöht. Dies kann eine Unterdosierung begünstigen. Im Gegenzug ist das Verteilungsvolumen für lipophile Wirkstoffe erniedrigt, was für diese Medikamente eine Überdosierung begünstigt. So können kleine Dosierfehler starke Auswirkungen haben. Innerhalb der Gruppe pädiatrischer Patienten sind kritisch kranke Kinder durch besonders geringe Kompensationsmechanismen gegenüber Störungen ihrer Physiologie am stärksten gefährdet.

Bei Betrachtung der Biotransformation in der Leber zeigen sich für Phase-I-Reaktionen (Modifikation und Einfügen funktioneller Gruppen, vor allem durch das Cytochrom-P450-Oxygenasen-System) und Phase-II-Reaktionen (Konjugation mit funktionellen Gruppen) zahlreiche Unterschiede zwischen verschiedenen pädiatrischen Altersklassen.^{24,28} Insgesamt ergibt sich das Bild einer verminderten Aktivität der meisten pharmakologisch relevanten Enzymsysteme, vor allem im ersten Lebensjahr, wodurch toxische Wirkungen durch überhöhte Spiegel von Medikamenten und Zwischenprodukten der Biotransformation begünstigt werden. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist das sogenannte Grey-Syndrom, welches in der Vergangenheit nach Chloramphenicol-Therapie bei Neugeborenen auftrat.²⁸ Hinsichtlich der Elimination ist vor allem eine erst im Verlauf der ersten sechs Lebensjahre ansteigende renale glomeruläre Filtrationsrate relevant. Dies begünstigt die Retention von auf diesem Weg eliminierten Wirkstoffen, als Beispielsubstanzen seien Ceftazidim und Tobramycin genannt.²⁴ Bezüglich der spezifischen pharmakodynamischen Unterschiede zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten ist die Datenlage spärlich, relevante Effekte sind vor allem für die Gruppe der Benzodiazepine (Übersedierung und paradoxe Reaktionen) beschrieben.²⁴

In einem geringen Ausmaß tragen auch psychosoziale Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten zu einer erhöhten Vulnerabilität bei. So können pädiatrische Patienten nur eingeschränkt daran mitwirken, ihre Medikamenteneinnahme zu überwachen: Die Fähigkeit zur frühzeitigen und präzisen

Kommunikation unerwünschter Nebenwirkungen oder Medikamentenverwechslung ist eventuell eingeschränkt.

3.3 Antibiotikatherapie

Antibiotika sind die Medikamentenklasse in der Pädiatrie, welche am häufigsten von Medikationsfehlern betroffen ist, dies gilt auch für kritisch kranke Patienten.^{2,7,9,18} Eine große Relevanz erhält diese Tatsache auch daher, dass mehr als 50 % der Patienten auf der PICU eine Antibiotikatherapie für vermutete oder gesicherte Infektionskrankheiten erhalten.²⁹

Die Datenlage zu den Folgen von Medikationsfehlern in der pädiatrischen Antibiotikatherapie ist gering. Hierzu existieren Studien mit dezidierter Betrachtung von einzelnen Substanzen bzw. Substanzgruppen oder selektiver Betrachtung spezifischer Folgen aus Medikationsfehlern, wie nephro- oder hepatotoxische Effekte: So ist das nephrotoxische Potential von Aminoglykosiden und Glykopeptiden in der Literatur ausführlich beschrieben. 30 Aktuell wird die früher angenommene Dosisabhängigkeit der Nephrotoxizität kontrovers diskutiert. Die aktuelle Studienlage dazu ist uneinheitlich. 31,32 In Zusammenhang mit dem Einsatz von Ceftriaxon finden sich in der Literatur Berichte über postrenales Nierenversagen bei Kindern. 33 Für erwachsene intensivtherapiepflichtige Patienten zeigen bisherige Studien der ABx-Arbeitsgruppe eine signifikante Assoziation zwischen Abweichungen von Empfehlungen zur Antibiotikatherapie bei potentiell nephrotoxischen Antibiotika und dem gehäuften Auftreten von akutem Nierenversagen. 34

Antibiotika sind auch die Medikamentenklasse, welche in der Literatur am häufigsten mit medikamentenassoziierten Leberstörungen in Verbindung gebracht werden.³⁵ Berichte über Hepatotoxizität finden sich für Ceftriaxon, Fluorchinolone und das Kombinationspräparat Amoxicillin-Clavulansäure.^{36–38} Die Inzidenz schwerer Leberschädigung ist jedoch sehr gering.³⁹

3.4 Studienziele

Die bislang veröffentlichte Literatur gibt Hinweise, dass Medikationsfehler besonders häufig auf der PICU auftreten. Fehler im Medikationsprozess treten meistens in der Phase der Verschreibung auf. Hierbei sind sehr oft Antibiotika betroffen, wichtigster Fehlertyp ist eine falsche Dosierung. Die bislang zu Medikationsfehlern auf PICUs publizierten Daten stammen aus der internationalen Literatur. Dezidierte Daten für PICUs in Deutschland sind nicht verfügbar.

Auch ist nicht hinreichend bekannt, wie häufig Fehldosierungen der verschiedenen Antibiotika in der pädiatrischen Intensivmedizin sind. Es ist unklar, inwiefern Abweichungen von den empfohlenen Dosis-Protokollen mit erhöhter Organtoxizität oder eingeschränktem Therapieerfolg assoziiert sind.

Vor diesem Hintergrund soll diese Studie die Einhaltung von Standard-Dosis-Protokollen (SDP) bei der Antibiotika-Therapie erfassen und einen Zusammenhang zwischen Abweichungen von der empfohlenen Dosis und dem weiteren Erkrankungsverlauf explorativ evaluieren.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in: Tafelski S, Gratopp A, Richter F, Kramer S, Spies C, Wernecke KD, Nachtigall I.: Observational clinical study on organ dysfunction associated with dosing of antibiotics in a paediatric intensive care unit. Minerva Pediatr., Nov. 2016.

4. Methodik

4.1 Studienplanung

4.1.1 Studiendesign, -lokalisation und -zeitraum

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Dieses Studiendesign wurde als geeignetste Studienform beschrieben, um Dosisfehler zu detektieren. 18,21 Die untersuchte Station ist eine zwölf Betten umfassende, interdisziplinäre PICU der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum. Auf der Station werden Kinder mit lebensbedrohlichen Erkrankungen verschiedener pädiatrische Subdisziplinen behandelt. 40 Neugeborene im Alter von < 30 Tagen nach errechnetem Geburtstermin werden auf einer spezialisierten Früh- und Neugeborenenstation betreut, sodass sie nicht im Patientenkollektiv der untersuchten Station vertreten sind. Der Untersuchungszeitraum umfasst das gesamte Jahr 2010. Die vorliegende Arbeit ist durch ein Votum der Ethikkommission (EA1/053/11) und den Datenschutzbeauftragen der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Eine Eintragung im "Deutschen Register Klinischer Studien" wurde vorgenommen (DRKS 00004948).

4.1.2 Einschlusskriterien

In die Untersuchung wurden zunächst sämtliche Patienten eingeschlossen, deren Aufnahmetag auf die Intensivstation im Untersuchungszeitraum lag und die zu diesem Zeitpunkt das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Die intensivstationäre Liegedauer der Patienten musste mindestens 24 Stunden betragen und die Patienten mussten während der Behandlungszeit auf der PICU eine Therapie mit Antibiotika erhalten. Ferner musste das Körpergewicht dokumentiert sein. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn ihre Behandlungsdokumentation und Krankenakten trotz intensiver Bemühungen nicht verfügbar waren.

4.1.3 Endpunkte

Es wurden zwei kombinierte Surrogat-Endpunkte definiert: *Organdysfunktion* (OD) und *Severe Events* (SE). Alle eingeschlossenen Patienten wurden auf das Eintreten der Endpunkte untersucht. Beide Endpunkte sind im Folgenden definiert:

Organdysfunktion (OD):

Dieser kombinierte Endpunkt repräsentiert das Auftreten einer Organfunktionsstörung in Form einer *neu* hinzugetretenen Nierenfunktionsstörung (siehe Kapitel 4.3.1) nach Beginn der Antibiotikatherapie und / oder das Auftreten eines Leberzellschadens (siehe Kapitel 4.3.2) nach Beginn der Antibiotikatherapie. Bei Patienten mit zuvor bestehender Nierenfunktionsstörung oder Leberzellschaden vor Beginn einer Antibiotikatherapie konnte dieser Endpunkt definitionsgemäß nicht eintreten. Diese Patienten wurden in einer Subanalyse auf eine Verschlechterung der vorbestehenden Organdysfunktion untersucht.

Severe Events (SE):

Dieser kombinierte Endpunkt repräsentiert das Auftreten eines komplizierten klinischen Verlaufs und ist definiert als das Eintreten von mindestens einem der folgenden drei Ereignisse:

- der Patient weist eine Liegedauer (LOS) auf der Intensivstation auf, die über dem Median der Gesamtkohorte liegt
- ein beatmeter Patient weist eine Beatmungsdauer auf, die über dem Median der Beatmungsdauer aller beatmeter Patienten liegt
- der Patient verstarb auf der Intensivstation

Weitere Endpunkte:

Die in den kombinierten Endpunkten OD und SE zusammengefassten Parameter (neu aufgetretene Nierenfunktionsstörung, neu aufgetretener Leberzellschaden, LOS > Median, Beatmungsdauer > Median, Mortalität) wurden in weiteren Analysen als eigenständige Endpunkte untersucht.

4.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte in einer eigens erstellten Microsoft-Access-Datenbank, mit der die ABx-Arbeitsgruppe mehrere retrospektive Studien zu Therapie und Verlauf auf der untersuchten PICU durchführt. Diese Doktorarbeit ist eine Substudie innerhalb des Projektes. Mithilfe des Stationsbuches wurden alle im Jahr 2010 auf der

untersuchten PICU behandelten Patienten identifiziert. Die elektronischen Patientendaten und in Papierform vorliegenden Patientenakten wurden für alle Patienten angefordert, die den Einschlusskriterien entsprachen. Bei nicht verfügbaren Patientenakten wurden innerhalb eines Jahres mindestens zwei weitere Bestellanfragen an das Archiv versandt. Waren Patientenakten durch eine andere Person entliehen, so wurde die entleihende Person zweimalig angeschrieben, mit der Bitte die Akten zur Verfügung zur stellen. Trotz dieser intensiven Maßnahmen gelang es nicht, alle papiergebundenen Patientenakten zur Auswertung zu erhalten (N = 72 Akten waren nicht verfügbar).

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Basischarakteristika der Patienten in der Studiendatenbank erfasst: Geschlecht, Gewicht bei Aufnahme, Größe, Geburtsdatum, Alter bei Aufnahme, Datum von Aufnahme- und Verlegungstag sowie die Dauer des Aufenthalts. Das Patientengewicht ist in den Krankenakten nicht für jeden Tag dokumentiert. Um die Abweichung des Aufnahmegewichtes von den im Verlauf gemessenen Körpergewichten zu untersuchen, erfolgte die zusätzliche Untersuchung einer explorativen Stichprobe von fünf Patienten mit gemeinsam 198 Liegetagen. Eine Dokumentation des Gewichtes lag an 76 % der Liegetage vor. 7 % der dokumentierten Gewichte ließen sich als geschätztes Gewicht erkennen (Angabe mit Tilde "~"). Für weitere Gewichtsangaben blieb in den Akten unklar, ob eine Übernahme des Gewichts vom Vortag, eine Schätzung oder eine Gewichtsmessung stattgefunden hatte. Bei den dokumentierten Gewichtsangaben zeigten sich Gewichtsschwankungen mit einer mittleren Variabilität von ± 9,1 %. Grundlage für die Prüfung der Korrektheit der Medikamentendosis war das für alle eingeschlossenen Patienten verfügbare dokumentierte Gewicht bei Aufnahme. Bei einer mittleren Schwankung von ± 9,1 % zwischen aktuellem Gewicht und dem Gewicht bei Aufnahme wurde für die Standard-Dosis-Protokolle ein Toleranzintervall von ± 10 % angewendet.

Eventuelle zwischenzeitliche Aufenthalte auf anderen Stationen innerhalb des Krankenhausaufenthaltes wurden kenntlich gemacht. Aus der DRG-Abrechnung wurden die Diagnosen der Patienten als ICD-10-GM Schlüssel (Version von 2010) mit Kennzeichnung der Hauptdiagnose übernommen.⁴¹ Durchgeführte Operationen wurden mit Art des Eingriffs erhoben. Zudem wurde die intensivmedizinische Mortalität dokumentiert.

Neben den Basischarakteristika wurden für jeden Liegetag weitere Werte erhoben: Vitalparameter (siehe Tabelle 1), Volumenbilanz, Urinvolumina, durchgeführte

Nierenersatzverfahren, Punktwert auf der Glasgow-Koma-Skala, Ergebnisse klinischchemischer Laboruntersuchungen (siehe Tabelle 2), Werte aus Blutgasanalysen, Angaben zu Beatmungsart und –parametern.

Tabelle 1: Erfasste Vitalparameter. Es wurden Tageshöchst- und Tagestiefstwerte erfasst.

| Messgröße |
|-------------------------------------|
| Herzfrequenz |
| Mittlerer arterieller Blutdruck |
| Systolischer arterieller Blutdruck |
| Diastolischer arterieller Blutdruck |
| Körpertemperatur |
| Atemfrequenz |

Tabelle 2: Erfasste Laborparameter. Bei Vorliegen mehrerer Daten für einen Tag wurde der am weitesten von der Norm abweichende Wert erfasst.

| Laborparameter | | | | |
|---------------------------|------------------------|---------------------|--|--|
| Hämatokrit | ALAT | Kreatinin | | |
| Leukozytenzahl | ASAT | Kreatinin-Clearance | | |
| Thrombozytenzahl | Gamma-GT | Harnstoff | | |
| Prothrombinzeit | Alkalische Phosphatase | CRP | | |
| PTT | Lipase | Interleukin 6 | | |
| Bilirubin | Lactatdehydrogenase | Procalcitonin | | |
| konjugiertes Bilirubin | Albumin | Gesamt-Calcium | | |
| DIIII UDII I | | | | |

Für die in der Tabelle 3 aufgeführten Medikamente wurde für jeden Liegetag die Zahl der Applikationen, die jeweilige Applikationsdosis und die Applikationen (intravenös, per os, etc.) in der Datenbank erfasst. Wurde für Antibiotika ein "therapeutic drug monitoring" (TDM) vorgenommen, ist dessen Ergebnis ebenfalls in der Datenbank mit Zuordnung zu Patient, Wirkstoff und Datum vermerkt. Die Datenbank enthält auch Informationen zur mikrobiologischen Diagnostik, wie Abnahmedatum und Ergebnis von Blut- und Urinkulturen. Ergebnisse von radiologischer Diagnostik im Sinne eines Ausschlusses oder Nachweis einer Pneumonie, Atelektase oder Dystelektase wurden ebenfalls dokumentiert.

Tabelle 3: Erfasste Antibiotika: Zusammengefasst nach Wirkstoffklasse. Für die mit * markierten Antibiotika besteht laut Standard-Dosis-Protokoll der untersuchten Station eine Empfehlung zur Dosisreduktion ab einer errechneten glomerulären Filtrationsrate ≤ 50 ml/min.

| Klasse | Wirkstoff | | | |
|------------------|-----------------------|---------------------------|----------------|--|
| Aminoglykoside | Amikacin * | Gentamycin * | Tobramycin * | |
| Carbapeneme | Imipenem | Imipenem/Cilastatin | Meropenem * | |
| Cephalosporine | Cefixim | Cefotaxim * | Cefpodoxim | |
| | Ceftazidim * | Cefuroxim * | Ceftriaxon | |
| Flourchinolone | Ciprofloxacin * | Levofloxacin * | Moxifloxacin | |
| Glykopeptide | Teicoplanin | Vancomycin * | | |
| Makrolide | Clarithromycin | Erythromycin | | |
| Penicilline | Ampicillin * | Ampicillin/Sulbactam * | Amoxicillin | |
| | Flucloxacillin | Oxacillin | Penicillin G * | |
| | Piperacillin * | Piperacillin/Tazobactam * | | |
| Tuberkulostatika | Ethambutol | Isoniazid | Pyrazinamid | |
| | Rifampicin | | | |
| sonstige | Erythromycin/Colistin | Clindamycin | Colistin | |
| | Cotrimoxazol * | Doxycyclin | Fosfomycin | |
| | Mupirocin | Metronidazol | Neomycin | |

4.3 Datenbeurteilung und Definitionen

Werte in der Datenbank wurden durch Berechnung oder Gruppierung so aufbereitet, dass sie für eine statistische Analyse geeignet sind.

4.3.1 Definition von Nierenfunktionsstörung und Liegetag mit Nierenfunktionsstörung

Die neu aufgetretene Nierenfunktionsstörung ist Komponente des Endpunktes OD und Endpunkt in einer Subanalyse. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erfordert laut den SDP der untersuchten Station für einige Antibiotika ab einer errechneten glomerulären

Filtrationsrate von ≤ 50 ml/min eine Anpassung der Medikamentendosierung. Die entsprechenden Wirkstoffe sind in Tabelle 3 mit * markiert.

Innerhalb dieser Arbeit ist *Nierenfunktionsstörung* daher wie folgt definiert:

Als *Nierenfunktionsstörung* wurde definiert, wenn entweder eine Therapie mit einem Nierenersatzverfahren notwendig wurde oder die eGFR unter einen Grenzwert ≤ 50 ml/min abfiel. Die Berechnung der eGFR erfolgte, wie in den SDP der Station empfohlen, mit der Counahan-Barratt-Formel.⁴²

$$eGFR = \frac{K \times L}{Cr}$$

Counahan-Barratt-Formel: eGFR – errechnete glomeruläre Filtrationsrate; K – alters- und geschlechtsabhängiger Korrekturfaktor, L – Körperlänge; Cr Serum-Kreatinin

Für alle Patienten wurde für alle Liegetage die eGFR berechnet. Liegetage mit eGFR ≤ 50 ml/min wurden als Tag mit eingeschränkter Nierenfunktion in der Datenbank markiert, um dies bei der Beurteilung der Antibiotikadosierung berücksichtigen zu können und das Auftreten einer *neuen Nierenfunktionsstörung* im Verlauf zu erfassen. Deshalb wurde auch gesondert unterschieden, ob bereits am ersten Liegetag eine Nierenfunktionsstörung bestand. Für die Subgruppe der Patienten mit am ersten Liegetag bestehender Nierenfunktionsstörung wurde eine Evaluation auf *zusätzliche Einschränkung der Nierenfunktion* durchgeführt. Diese ist definiert, als nach Beginn der Antibiotikatherapie auftretender Abfall der eGFR auf ≤ 50ml/min <u>und</u> ≤ 75 % des letzten Vorwertes. Diese Definition wurde in Analogie zur Klassifikation als *injury* ("Schädigung") nach den pRIFLE-Kriterien gewählt, welche speziell für die standardisierte Detektion akuter Nierenschädigung bei pädiatrischen Patienten entwickelt wurde und zudem für das Setting der pädiatrische Intensivtherapie geeignet ist. ⁴³ Patienten mit entsprechender zusätzlicher Einschränkung der Nierenfunktion wurden gekennzeichnet.

4.3.2 Definition Leberzellschaden und Liegetag mit Leberzellschaden

Der neu aufgetretene Leberzellschaden ist Bestandteil des Endpunktes OD und Endpunkt in einer Subanalyse. In dieser Arbeit wurde eine einheitliche Definition von Leberzellschaden verwendet:

Als *Leberzellschaden* gilt ein Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) im Plasma auf mindestens den doppelten altersadaptierten oberen Grenzwert.⁴⁴ Die Grenzwerte wurden vom Institut für

Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité – Universitätsmedizin Berlin bezogen, siehe dazu Tabelle 4.

Tabelle 4: Normwerte für Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) nach dem Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité – Universitätsmedizin Berlin; Mit * markierte Grenzwerte gelten nur für männliche Kinder. U/I – Units per litre.

| Altersgruppe | Normwert der AST | Normwert der ALT |
|------------------------|------------------|------------------|
| | in U/I | in U/I |
| 5 Tage bis 12 Monate | < 67 | < 59 |
| 12 Monate bis 12 Jahre | < 38 | < 41 |
| 12 Jahre bis 18 Jahre | < 23* | < 29* |

Alle Liegetage der Patienten wurden auf die Kriterien eines Leberzellschadens hin untersucht. Es wurde unterschieden, ob die Kriterien eines Leberzellschadens bereits bei Aufnahme auf die PICU oder erst nach Beginn der Antibiotikatherapie erfüllt waren. Entsprechend erfolgte eine Einteilung in *vorbestehenden Leberzellschaden* oder einen erst nach Beginn der Antibiotikatherapie aufgetretenen *neuen Leberzellschaden*. Patienten mit *vorbestehendem Leberzellschaden* wurden auf *zusätzlichen Leberzellschaden* − definiert als Anstieg des Plasmaspiegels der AST oder ALT auf einen Wert ≥ 200 % des oberen Grenzwertes und ≥ 150 % letzten Vorwertes - hin untersucht.

4.3.3 Definition des Aufnahmemodus

Die Patienten wurden eingeteilt in postoperative und internistische Patienten. Patienten mit Operation vor Aufnahme wurden als postoperativ klassifiziert, alle anderen Patienten als internistisch.

4.3.4 Dosisbeurteilungen

4.3.4.1 Allgemeine Beurteilung der Antibiotika-Dosis

Auf der untersuchten Station werden die SDP durch mehre Literaturquellen gebildet: das Standardwerk *DGPI-Handbuch* und die *UMHS Guidelines*. ^{26,45,46} Der direkte Vergleich der SDP zeigt, dass die Empfehlungen aus dem DGPI Handbuch besonders das Alter der Patienten berücksichtigen. Separate Dosierempfehlungen finden sich zumeist für drei Altersstufen:

- Säuglinge ab dem ersten Lebensmonat
- Kinder im Alter zwischen einem und zwölf Jahren
- Jugendliche und Erwachsene

Im Gegensatz dazu enthalten die UMHS Guidelines differenzierte Empfehlungen zur Dosierung bei herabgesetzter Nierenfunktion, allerdings ohne Angaben zur Dosierung nach Altersklassen zu machen. Unterschieden werden Dosierungen bei:

- normaler Nierenfunktion, definiert als eGFR > 50 ml/min
- eGFR zwischen 29 und 50 ml/min
- eGFR zwischen 10 und 29 ml/min
- eGFR unter 10 ml/min
- kontinuierlicher Nierenersatztherapie

Daher wurden die Empfehlungen aus den UMHS Guidelines nur an Liegetagen mit Nierenfunktionsstörung (siehe Kapitel 4.3.1) als Referenz verwendet, an Liegetagen ohne Nierenfunktionsstörung waren die Empfehlungen des DGPI-Handbuch Referenz. Für einige Patienten erfolgte ein TDM ihrer Antibiotikatherapie an einzelnen Liegetagen. Da ein TDM begründete Abweichungen von den SDP bedingen kann, wurden die entsprechenden Dosen in einem gesonderten Durchgang erneut evaluiert. Zusammengefasst ist der Algorithmus zur Dosisbewertung in Abbildung 1 dargestellt.

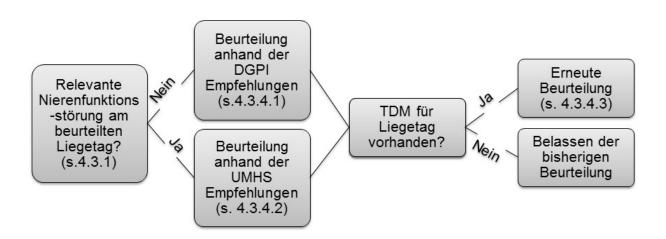


Abbildung 1: Algorithmus zur Dosisbeurteilung

Die Empfehlungen beider SDP enthalten Vorgaben zur Dosierung des jeweiligen Antibiotikums je Kilogramm Körpergewicht und Angaben zur Anzahl der Applikationen je 24 Stunden. Für viele Antibiotika finden sich hierbei in den SDP Spannweiten für die Einzeldosis und das Zeitintervall zwischen zwei Applikationen. Zudem sind die Angaben im DGPI-Handbuch und in den UMHS Guidelines unterschiedlich strukturiert. Als Beispiele seien zwei Empfehlungen aufgeführt:

- Bei Therapie mit Ampicillin soll bei einer eGFR zwischen 10 und 29 ml/min eine Einzeldosis von 25 bis 100 mg/kg K\u00f6rpergewicht alle 8 bis 12 Stunden verabreicht werden. (UMHS Guidelines)
- Bei Therapie mit Amoxicillin für Kinder im Alter zwischen einem Monat und zwölf Jahren sollen 50 bis 90 mg/kg Körpergewicht in zwei bis drei Einzeldosen verabreicht werden. (DGPI-Handbuch)

Für einige Antibiotika sind bei Anwendung in bestimmten Altersgruppen auch gewichtsunabhängige Dosierungen vorgesehen. Zur standardisierten Überprüfung der SDP-Einhaltung wurden die vorhandenen Empfehlungen in zwei Tabellen zusammengefasst, welche im Appendix (siehe S. 51) wiedergegeben sind. Bewertet wurde anschließend die *Dosis*:

Dosis ist innerhalb dieser Arbeit definiert als Gesamtsumme der Wirkstoffmenge der an einem Liegetag verabreichten Applikationen eines Wirkstoffes.

Für alle Liegetage wurde für jedes verwendete Antibiotikum die Dosis als *korrekt*, *unterdosiert*, *überdosiert* oder *nicht beurteilbar* eingestuft.

Als *korrekt* gilt eine Dosis, welche mit dem für entsprechendes Alter, Gewicht und Nierenfunktion vorgeschlagenen Dosierschema in den SDP übereinstimmt. Bei der Beurteilung der Dosis wurde ein Toleranzintervall ± 10 % berücksichtigt.⁴⁷ Als *unterdosiert* gilt eine Dosis die weniger als 90 % der SDP-Empfehlung beträgt. Als *überdosiert* gilt eine Dosis die mehr als 110 % der SDP-Empfehlung beträgt. Die Verwendung eines Toleranzintervalles von ± 10 % entspricht einer Berücksichtigung der in der Stichprobe ermittelten Gewichtsschwankungen der Studienpopulation (siehe Kapitel 4.2). Gelegentlich ist eine Dosis als *nicht beurteilbar* einzustufen, wenn die Dauer der in der Datenbank erfassten Therapie unter einem Tag liegt, da ansonsten eine Spekulation über nicht dokumentierte Einzelapplikationen notwendig wäre. Für die Wirkstoffe Ethambutol, Gentamcin, Teicoplanin und Tobramycin war eine Klassifikation der Dosis ungeachtet der Therapiedauer möglich, weil die SDP die nur einmalige Applikation am Tag vorsehen.

4.3.4.2 Dosisbeurteilung an Liegetagen mit Nierenfunktionsstörung

Für die Beurteilung der SDP-Einhaltung an Liegetagen mit Nierenfunktionsstörung wurden die Empfehlung aus der UMHS Guideline zu Grunde gelegt. ⁴⁵ In der UMHS Guideline finden sich Angaben zur Dosis bei fünf unterschiedenen Graden der Nierenfunktion. Der Ablauf der Bewertung erfolgte mit Klassifikation und Berücksichtigung des Toleranzintervalls, analog dem oben beschriebenen Vorgehen bei fehlender Niereninsuffizienz. Für Antibiotika, zu denen sich keine Angaben in der UMHS Guideline finden, wurden auch an Liegetagen mit Nierenfunktionsstörung die Empfehlungen aus dem DGPI-Handbuch als Referenz verwendet. Konkret sind hiervon die Antibiotika Teicoplanin, Rifampicin, Clarithromycin und Imipenem betroffen.

4.3.4.3 Dosisbewertung bei Vorliegen eines therapeutic drug monitoring

Bei einigen Patienten der Studienpopulation wurde für einzelne Antibiotika ein therapeutic drug monitoring (TDM) durchgeführt. Die Ergebnisse des TDM können eine sinnvolle Abweichung von den SDP bedingen und sind bei der Beurteilung der Dosis zu berücksichtigen. In einem gesonderten Evaluationsschritt erfolgte die Klassifikation der vom TDM betroffenen Dosierungen. Referenzbereiche für die Höhe der Serumkonzentration wurden den Richtwerten für Serumspiegelbestimmungen aus dem DGPI-Handbuch entnommen, siehe dazu Tabelle 5.26

Tabelle 5: Referenzbereich des therapeutic drug monitoring

| Antibiotikum | Spitzenspiegel (mg/l) | Talspiegel (mg/l) |
|--------------|-----------------------|-------------------|
| Amikacin | 40 - 55 | < 5 |
| Gentamicin | 10 - 25 | < 5 |
| Teicoplanin | > 40 | 10 - 20 |
| Tobramycin | 15 - 25 | < 2 |
| Vancomycin | 15 - 25 | < 10 |

Die hier angegebenen Konzentrationsbereiche erlauben die Identifikation von Unteroder auch Überdosierung. Exakte Empfehlungen bezüglich der Dosisanpassung an die
TDM-Ergebnisse sind in den Stations-SDP nicht enthalten. Folgende Anpassungen an
ein TDM-Ergebnis sind Grundlage der Bewertung:

- Ein Serumspiegel unterhalb des Referenzbereiches für Talspiegel spricht für vorherige unterdosierte Therapie. Die Erhöhung der Dosis oder Verkleinerung des Applikationsintervalls führt zur Einstufung korrekt, die Beibehaltung zur Einstufung unterdosiert.
- Ein Serumspiegel oberhalb des Referenzbereiches für Spitzenspiegel spricht für vorherige überdosierte Therapie: Die Senkung der Dosis in folgenden Gaben oder Vergrößerung des Applikationsintervalls führt zur Einstufung korrekt, die Beibehaltung zur Einstufung überdosiert.

4.4 Statistik

4.4.1 Software und Datenimport

Zur statistischen Auswertung wurden die Daten aus der Microsoft Access-Datenbank abgefragt und in das Software-Programm IBM SPSS Statistics 20.0 überführt. Alle statistischen Berechnungen wurden mit dieser Software durchgeführt.⁴⁸

4.4.2 Datenkategorisierung und Kohortenbildung

Aus den Primärdaten wurden Hilfsvariablen errechnet und Werte gruppiert: Das exakte Aufnahmealter wurde errechnet. Patienten wurden in ordinale Altersgruppen eingeteilt (Säuglinge mit Alter ≤ 1 Jahr, Kinder mit Alter > 1 und ≤ 12 Jahren und Jugendliche im Alter > 12 und < 18 Jahren). Die Einteilung der Altersgruppen wurde dem DGPI-Handbuch entnommen.²⁶ Die Hauptdiagnosen der Patienten wurden nach der Kapiteleinteilung der ICD-10-GM (Ausgabe 2010) klassifiziert.⁴¹ Der Eintritt eines kombinierten Endpunktes und von Subendpunkten wurde kodiert.

Aus absoluten Zahlen korrekter, unter- und überdosierter Dosis wurde die patientenund wirkstoffbezogene prozentuale SDP-Einhaltung ermittelt. Die Patienten wurden nach der SDP-Adhärenz in die *high adherence group* (HAG) und *low adherence group* (LAG) eingeteilt. Dabei sind Patienten, welche ausschließlich korrekte Dosen erhielten, der HAG zugewiesen, alle anderen Patienten sind in der LAG zusammengefasst.

4.4.3 Statistik

Für die deskriptive Analyse wurden bei kategorialen Daten absolute (Anzahl) und relative Verteilung (Prozent) angegeben. Die Verteilung der Basischarakteristika (Geschlecht, Alter, Gewicht, Vorhandensein von Beatmung, Patienten mit Nierenfunktionsstörung bei PICU-Aufnahme, Patienten mit Leberzellschaden bei PICU-Aufnahme und Aufnahmemodus) und der Endpunkteintritte wurden zwischen HAG und

LAG verglichen. Die deskriptive Analyse stetiger Variablen geschah durch Vergleich der Verteilungsmaße Median, 1. und 3. Quartile, welche der 25. und 75. Perzentile entsprechen. Stetige Variablen wurden mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test und durch graphische Datenanalyse (Q-Q-Plots und Histogramm-Beurteilung) auf Normalverteilung überprüft. Für keinen untersuchten Parameter lag eine Normalverteilung vor.

4.4.4 Kontingenztabellen und nichtparametrische Testverfahren

Unterschiede zwischen den Adhärenzgruppen wurden für nominal- und kategorialskalierte Daten durch den exakten Test nach Fisher und für stetige Daten durch den Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede untersucht.

4.4.5 Regressionsanalysen

Um den Einfluss einzelner Variablen auf das Eintrittsrisiko jedes Endpunktes zu quantifizieren, wurden univariate, binär-logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Es wurde die jeweilige Odds-Ratio (OR) mit einem 95-%-Konfidenzintervall (95-%-KI) errechnet. Multiple logistische Regressionsanalysen wurden anschließend durchgeführt, um den Einfluss potentieller Störgrößen zu bestimmen. War der Einschluss aller potentieller Störgrößen in ein multiples Regressionsmodell durch die Verteilung der Daten nicht möglich, so wurden die Subgruppen getrennt analysiert (stratifizierte Analyse). Für alle Regressionsanalysen diente der Hosmer-Lemeshow-Test als Maß für die Modellgüte: Sofern nicht anders angegeben, wiesen die mit ihm ermittelten Werte mit nicht signifikantem Ergebnis eine gute Modellqualität aus. Bei allen durchgeführten Analysen wurden Enter- und Backstep-Modus errechnet und verglichen, ohne dass sich, sofern nicht explizit angegeben, bedeutsame Abweichungen in den ermittelten Signifikanzen und ORs zeigten.

In allen Berechnungen wurde ein zweiseitiges α mit statistischem Signifikanzniveau p < 0.05 zu Grunde gelegt. Eine p-Wert-Adaptation bei multiplem Testen erfolgte nicht, da es sich um eine explorative Analyse handelt.

5. Ergebnisse

5.1 Eingeschlossene Patienten und Basischarakteristika

Von 686 Patienten, die im Studienzeitraum auf der beobachteten PICU behandelt wurden, konnten Daten von 305 ausgewertet werden. Nicht eingeschlossene Patienten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Nicht eingeschlossene Patienten. Von 704 im Stationsbuch aufgenommenen Patienten hatten 18 zwei Behandlungsepisoden innerhalb desselben Klinikaufenthaltes. Diese Doppeleinträge sind in der Studie in einem Aufenthalt zusammengefasst. Ausschluss von den verbleibenden 686 Patienten:

| Grund für den Ausschluss aus der Beurteilung | Anzahl der Patienten |
|---|-------------------------|
| Aufenthaltsdauer < 24 Stunden | 228 |
| Keine Therapie mit Antibiotika | 61 |
| Alter bei Aufnahme > 18 Jahre | 18 |
| Gewicht bei Aufnahme nicht in Krankenakte angegeben | 2 |
| Akten nicht vollständig verfügbar | 72 |
| Summe | 381 |

Von allen eingeschlossenen Patienten waren 175 (57,4 %) in der HAG, 130 (42,6 %) in der LAG. Die Basischarakteristika der Population sind in Tabelle 7 angegeben. Beide Patientengruppen sind hinsichtlich der Verteilung von Geschlecht und Gewicht nicht signifikant verschieden. Patienten in der HAG sind bei Betrachtung des Aufnahmealters signifikant jünger (p = 0,01), bei Betrachtung der Altersgruppen zeigt sich dieser Unterschied jedoch nicht signifikant (p = 0,078). In der HAG finden sich weniger Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (p = 0,04), mehr Patienten mit postoperativem Aufnahmemodus und weniger Patienten mit mechanischer Beatmung (alle p < 0,001).

In beiden Adhärenzgruppen war die Hauptdiagnose der Patienten am häufigsten aus der ICD-10-Diagnosegruppe "Q00-Q99 - angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien". Mit 16 % ist die häufigste Hauptdiagnose in der Studienpopulation "Q75.0 Kraniosynostose".

Tabelle 7: Basischarakteristika eingeschlossener Patienten: high adherence group [HAG] und low adherence group [LAG]; Werte absolut und in Prozent [%], mit Mittelwert und Standardabweichung [MW \pm SD] sowie Median [MD], 25. Perzentil [25P] und 75. Perzentil [75P]; Dauer der gesamtstationären Therapie [LOS]. ns – nicht signifikant. p – Signifikanz zwischen den Adhärenzgruppen.

| Basischarakteristikum | alle Patienten | LAG | HAG | Signifikanz |
|--------------------------|----------------|---------------|---------------|-------------|
| | | (N = 130) | (N = 175) | |
| weibliches Geschlecht N | 118 (39 %) | 55 (42 %) | 63 (36 %) | ns |
| [%] | | | | |
| Alter [MW ± SD] | 4,5 ± 5,1 | 5,2 ± 5,3 | 4,1 ± 5,0 | p = 0,01 |
| [25P MD 75P] in Jahren | 0,7 1,7 7,0 | 0,9 3,2 7,7 | 0,6 1,3 6,3 | |
| Altersgruppe: Säugling N | 111 (36 %) | 38 (29 %) | 73 (42 %) | ns |
| [%] | | | | |
| Altersgruppe: Kind N [%] | 155 (52 %) | 73 (56 %) | 82 (47 %) | |
| Altersgruppe: | 39 (13 %) | 19 (15 %) | 20 (11 %) | |
| Jugendliche N [%] | | | | |
| Gewicht [MW ± SD] | 18,6 ± 17,0 | 19,8 ± 17,8 | 17,7 ± 16,3 | ns |
| [25P MD 75P] in kg | 7,8 11,0 22,0 | 8,0 13,4 23,0 | 7,7 10,1 20,6 | |
| postoperative Aufnahme | 172 (56 %) | 58 (45 %) | 114 (65 %) | p < 0,001 |
| N [%] | | | | |
| LOS [MW ± SD] | 20 ± 33 | 27 ± 36 | 15 ± 29 | p < 0,001 |
| [25P MD 75P] in Tagen | 7 11 20 | 9 15 25 | 7 9 15 | |
| beatmete Patienten N [%] | 111 (36 %) | 66 (51 %) | 45 (26 %) | p < 0,001 |
| Nierenfunktionsstörung | 9 (3 %) | 7 (5 %) | 2 (1 %) | p = 0,04 |
| am ersten Liegetag N [%] | | | | |
| Leberzellschaden am | 35 (13 %) | 15 (11,5 %) | 20 (11,4 %) | ns |
| ersten Liegetag N [%] | | | | |

5.2 Allgemeine Adhärenz zu den Standard-Dosis-Protokollen

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten in der Summe 4021 Antibiotikadosen. Davon waren 152 (3,8 %) nicht beurteilbar. Gründe für die Nicht-Beurteilbarkeit war bei 143 Dosen das Fehlen einer Dosierempfehlung in den SDP. Bei 9 Dosen war die Therapiedauer mit dem Wirkstoff zu kurz, um die Einhaltung der SDP-Empfehlung beurteilen zu können. Von den verbleibenden 3869 Dosen waren 2317 (59,9 %) korrekt, 1396 (36,1 %) unter- und 156 (4,0 %) überdosiert. Zusammengefasst ergeben sich 1552 (40,1 %) inkorrekte Dosen. Alle untersuchten Patienten hatten insgesamt 2577 PICU-Liegetage. Es resultieren 0,60 Dosierfehler pro Patiententag, welche sich jedoch ungleichmäßig auf die eingeschlossenen Patienten verteilen. Die Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Patienten auf die SDP-Adhärenz. Auffällig ist eine Häufung von Patienten mit voller SDP-Adhärenz (entspricht den Patienten der HAG) und von Patienten mit 0 % SDP-Adhärenz (8,5 % aller Patienten). Eine isolierte Betrachtung der SDP-Adhärenz in der LAG ergibt einen Median von 50,2 % korrekter Dosen.

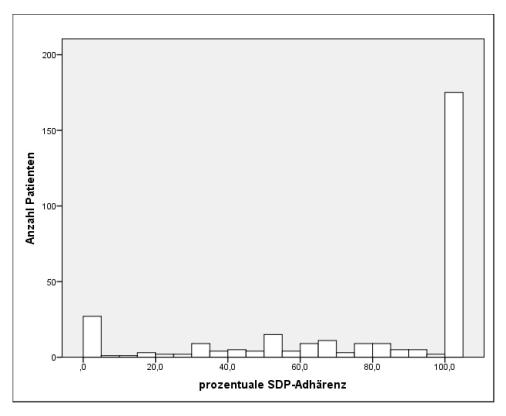


Abbildung 2: Prozentuale SDP-Adhärenz aller Patienten (N = 305) Errechneter Median = 100 %; errechneter Mittelwert = 77 ± 33 % Standardabweichung.

Bei Betrachtung der angewandten Wirkstoffe und der ihnen zugehörigen Verteilung korrekter und inkorrekter Dosen zeigen sich Unterschiede in der Häufigkeit der Anwendung und eine deutliche Heterogenität im Anteil korrekter Dosen (siehe dazu Abbildung 3). Von den 40 im Studienzeitraum eingesetzten Antibiotika waren Gentamycin und Vancomycin mit Abstand am häufigsten fehldosiert: 65,5 % bzw. 83 % der Dosen.⁴⁹

61 Patienten erhielten während ihres PICU-Aufenthaltes ein TDM, 89 % von ihnen finden sich in der LAG.

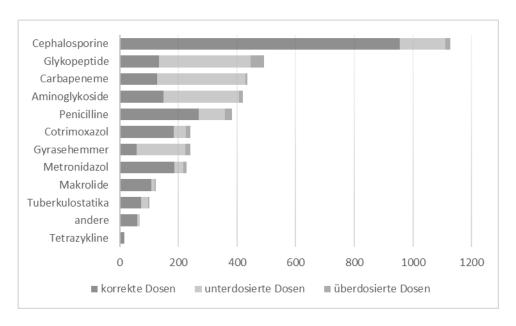


Abbildung 3: Klassifikation der Dosis (N = 4021) nach Wirkstoff. Absolute Zahlen.

5.3 Endpunkte mit Bezug auf die Organfunktion

5.3.1 Eintritt von Organdysfunktion

Der Endpunkt OD trat bei 18 Patienten (5,9 %) ein, dies entspricht einer Eintrittshäufigkeit von 0,7 pro 100 PICU-Liegetage. Er trat bei 1,7 % (N = 3) der Patienten aus der HAG und 11,5 % (N = 15) der Patienten aus der LAG ein (p < 0,001). Die univariate Regressionsanalyse bestätigt einen signifikanten Unterschied und zeigt für Patienten der LAG ein 7,5-fach erhöhtes Risiko für den Eintritt einer OD (95-%-KI: 2,1 - 26,4; p = 0,002). Um einen Einfluss der für die Dosierung relevanten Basischarakteristika festzustellen, wurde eine multiple binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Auch nach Einschluss von Geschlecht, Alter, Gewicht und Adhärenzgruppe in ein multiples Regressionsmodell zeigte sich für

Patienten der LAG eine auf 6,8 erhöhte OR eine OD zu entwickeln (95-%-KI: 1,9 - 24,5, p = 0.003), siehe Tabelle 8.⁴⁹

Tabelle 8: Eintritt von Organdysfunktion bei allen Patienten. Multiple binär-logistische Regressionsanalyse mit Eintritt von Organdysfunktion als abhängiger Variable und Kovariablen (Alter, Gewicht, Geschlecht), low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]. Hosmer Lemeshow $\chi^2 = 3,3$; p = 0,913.

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p-Wert |
|-----------------------|------------|--------------|--------|
| Alter (Jahre) | 1,14 | 0,95 - 1,37 | 0,16 |
| Gewicht (kg) | 0,95 | 0,89 - 1,03 | 0,20 |
| weibliches Geschlecht | 1,08 | 0,40 - 2,92 | 0,88 |
| Zugehörigkeit zur LAG | 6,83 | 1,90 - 24,51 | 0,003 |

Um den Einfluss einer vorbestehenden Organdysfunktion als Störgröße auszuschließen, wurde eine weitere Regression unter Ausschluss der Patienten mit Nierenfunktionsstörung und/oder Leberzellschaden am ersten Liegetag durchgeführt. Auch in dieser Subgruppe war in der LAG die OR für neue OD mit 6,1 signifikant erhöht, siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Eintritt von Organdysfunktion bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung oder Leberzellschaden am ersten Liegetag (N = 264). Multiple binär-logistische Regressionsanalyse mit Eintritt von Organdysfunktion als abhängiger Variable sowie Kovariablen (Alter, Gewicht, Geschlecht) und Adhärenzgruppe, low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]. Hosmer Lemeshow χ^2 = 8,09; p = 0,425.

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p-Wert |
|-----------------------|------------|--------------|--------|
| Alter (Jahre) | 1,22 | 0,95 - 1,56 | 0,12 |
| Gewicht (kg) | 0,91 | 0,82 - 1,02 | 0,11 |
| weibliches Geschlecht | 0,91 | 0,31 - 2,65 | 0,87 |
| Zugehörigkeit zur LAG | 6,06 | 1,63 - 22,53 | 0,007 |

Da zwischen den Adhärenzgruppen signifikante Unterschiede in weiteren Basischarakteristika bestehen, wurde der Versuch unternommen, die relevanten Variablen (Geschlecht, Alter, Beatmung und Aufnahmemodus) in ein umfassendes multiples Regressionsmodell einzuschließen. Dabei fiel eine extreme Verteilung von Beatmung und Aufnahmemodus auf: Alle Patienten mit neu aufgetretener OD erhielten eine Beatmung und wurden als internistische Patienten auf die PICU aufgenommen. Durch diese Datenverteilung war die Beurteilung der Variablen in einer gemeinsamen

Regressionsanalyse mathematisch unmöglich. Alternativ wurde eine stratifizierte Analyse der 133 Patienten mit internistischem Aufnahmemodus und der 111 Patienten mit Beatmung durchgeführt. In den resultierenden Regressionsmodellen blieb die OR für den Eintritt von OD für Patienten der LAG signifikant erhöht, siehe dazu Tabellen 10 und 11.⁴⁹

Tabelle 10: Eintritt von Organdysfunktion bei Patienten mit internistischem Aufnahmemodus (N = 133, davon 54 % in der LAG) Multiple binär-logistische Regressionsanalyse des Eintritts von Organdysfunktion als abhängige Variable sowie Kovariablen (Alter, Gewicht, Geschlecht). low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]. Hosmer Lemeshow χ^2 = 11,0; p = 0,200.

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p-Wert |
|-----------------------|------------|------------|--------|
| Alter (Jahre) | 1,1 | 0,9 - 1,3 | 0,34 |
| Gewicht (kg) | 1,0 | 0,9 - 1,0 | 0,30 |
| weibliches Geschlecht | 0,9 | 0,3 - 2,6 | 0,84 |
| Zugehörigkeit zur LAG | 4,9 | 1,3 - 18,0 | 0,02 |

Tabelle 11: Eintritt von Organdysfunktion bei Patienten mit Beatmung

(N = 111, davon 59 % in der LAG) Multiple binär-logistische Regressionsanalyse (Enter Modus) des Eintritts von Organdysfunktion als abhängige Variable sowie Kovariablen (Alter, Gewicht, Geschlecht), low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]. Hosmer Lemeshow χ^2 = 7,66; p = 0,467.

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p-Wert |
|-----------------------|------------|------------|--------|
| Alter (Jahre) | 1,1 | 0,9 - 1,3 | 0,27 |
| Gewicht (kg) | 1,0 | 0,9 - 1,0 | 0,44 |
| weibliches Geschlecht | 1,0 | 0,3 - 2,8 | 0,94 |
| Zugehörigkeit zur LAG | 3,9 | 1,0 - 14,5 | 0,04 |

5.3.2 Subanalyse: Eintritt von Nierenfunktionsstörung

Bei N = 7 Patienten (2,3 %) trat nach Beginn der Antibiotikatherapie eine Nierenfunktionsstörung (siehe Kapitel 4.3.1) neu auf. Nur einer dieser Patienten gehört der HAG an, der Unterschied der Verteilung ist statistisch signifikant (p = 0,045).

5.3.3 Subanalyse: Eintritt von Leberzellschaden

Bei N = 14 Patienten (4,6 %) trat nach Beginn der Antibiotikatherapie ein Leberzellschaden neu auf, 88 % der betroffenen Patienten gehören der LAG an (p = 0,001). Eine univariate Regressionsanalyse zeigt für Patienten der LAG eine OR von

8,8 (95-%-KI: 1,9 - 40) für einen neuen Leberzellschaden (p < 0,05). Wegen der geringen Zahl betroffener Patienten erfolgte keine vertiefte statistische Analyse.

5.3.4 Subanalyse: Patienten mit vorbestehender Organfunktionsstörung

Die Variablen Nierenfunktionsstörung am ersten Liegetag und Leberzellschaden am ersten Liegetag, hier zusammengefasst als Patienten mit vorbestehender Organdysfunktion, konnten wegen der seltenen Ausprägung der Merkmale nicht in der multiplen Regressionsanalyse für die Endpunkte berücksichtigt werden. Der Einfluss wurde in der im Folgenden beschriebenen Subanalyse untersucht.

Nach den in Kapitel 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Kriterien wurden in der Studienpopulation N = 41 Patienten (13,4 %) mit vorbestehender Organdysfunktion identifiziert und auf eine Verschlechterung der Organfunktion hin beurteilt. Patienten mit vorbestehender Organdysfunktion sind gleichmäßig auf die Adhärenzgruppen verteilt. In der LAG trat bei 32 %, in der HAG bei 5 % dieser Patienten eine Verschlechterung der vorbestehenden Organdysfunktion ein. Dieser Unterschied zwischen den Adhärenzgruppen war statistisch signifikant (p = 0,04). Eine detaillierte Aufstellung ist in Tabelle 12 gegeben. Anzumerken ist, dass bei allen Patienten mit Verschlechterung einer vorbestehenden Organdysfunktion dies auf eine zusätzliche Schädigung der Leberzellen zurückgeführt werden kann. Bei zwei dieser Patienten trat parallel eine Verschlechterung der vorbestehenden Nierenfunktionsstörung ein.

Tabelle 12: Verteilung zusätzlich eingetretener Organdysfunktion in den Adhärenzgruppen nach betroffenem Organsystem. Angaben absolut und relativ (bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Adhärenzgruppe); low adherence group [LAG]; high adherence group [HAG]; wegen Überlappung der dargestellten Patientengruppen addieren nicht alle Werte auf 100 %.

| Organfunktion | Patienten der LAG, N = 130 | Patienten der HAG, N = 175 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Organdysfunktion vorbestehend | 19 (14,6 %) | 22 (12,6 %) |
| Organdysfunktion verschlechtert | 6 (31,6 %) | 1 (4,5 %) |
| davon: | | |
| Leberzellschaden vorbestehend | 15 (11,5 %) | 20 (11,4 %) |
| zusätzliche Schädigung der Leberzellen | 6 (40 %) | 1 (5 %) |
| | | |
| Nierenfunktionsstörung vorbestehend | 7 (5,4 %) | 2 (1,1 %) |
| zusätzliche Einschränkung der Nierenfunktion | 2 (28,6 %) | 0 |

5.4 Endpunkte mit Bezug auf den Krankheitsverlauf

5.4.1 Eintritt von Severe Events

Der Endpunkt SE trat bei 139 Patienten ein. Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Verteilung betroffener Patienten auf die Adhärenzgruppen (p < 0,001): SE traten bei 64,4 % (N = 84) der Patienten in der LAG und bei 31,4 % (N = 55) der Patienten in der HAG ein. Die univariate Regressionsanalyse bestätigt einen gerichteten signifikanten Zusammenhang. Die Patienten der LAG haben ein 3,98-fach erhöhtes Risiko für den Eintritt eines SE (95-%-KI: 2,50 - 6,40, p < 0,001).

Die für die Dosierung relevanten Basischarakteristika (siehe 5.3.1) wurden in einem gemeinsamen multiplen Regressionsmodell untersucht. Für Patienten der LAG blieb das erhöhte Risiko für SE erhalten (OR: 3,9; 95-%-KI: 2,4 - 6,4; p < 0,001). Genaue Ergebnisse dieser Regression sind in Tabelle 13 aufgeführt. Abweichend zu den bisherigen Regressionsmodellen wurde - statt Alter in Jahren - die Altersgruppe in das Modell eingesetzt. Grund hierfür war, dass mit der Variable Alter kein suffizientes Regressionsmodell errechnet werden konnte (Modellgüte: Hosmer-Lemeshow-Test: p = 0,029).

Tabelle 13: Eintritt von Sever Events I: multiple binär-logistische Regressionsanalyse des Eintritts von Severe Events als abhängige Variable sowie Kovariablen (Geschlecht, Gewicht, Altersgruppe), low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]. Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 5.21$; p = 0.735.

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p-Wert |
|-------------------------|------------|-------------|---------|
| weibliches Geschlecht | 1,1 | 0,7 - 1,8 | 0,73 |
| Gewicht (kg) | 1,0 | 0,97 - 1,01 | 0,35 |
| Altersgruppe: Säuglinge | 0,4 | 0,10 - 1,44 | 0,15 |
| Altersgruppe: Kinder | 0,4 | 0,14 - 1,30 | 0,13 |
| Zugehörigkeit zur LAG | 3,9 | 2,4 - 6,4 | < 0,001 |

In einem weiteren multiplen Regressionsmodell konnte für operativen Aufnahmemodus und Beatmung eine Assoziation mit erhöhter Inzidenz von SE gezeigt werden. Dabei blieb für Patienten der LAG die signifikant erhöhte OR für den Eintritt eines SE erhalten; für Details siehe Tabelle 14.

Tabelle 14: Eintritt von Severe Events II: multiple binär-logistische Regressionsanalyse des Eintritts von Severe Events als abhängige Variable sowie Kovariablen (Aufnahmemodus, Beatmung), low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95 %-KI]. Hosmer-Lemeshow χ^2 = 2,86; p = 0,582.

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p – Wert |
|----------------------------------|------------|------------|----------|
| internistischer Aufnahmemodus | 2,9 | 1,6 - 5,2 | < 0,001 |
| Beatmung | 8,6 | 4,6 - 16,0 | < 0,001 |
| Zugehörigkeit zur LAG | 3,7 | 2,1 - 6,7 | < 0,001 |

5.4.2 Subanalyse von Markern des Behandlungsergebnisses

Die mediane Liegedauer aller Patienten auf der pädiatrischen Intensivstation (PICU-LOS) betrug 4 (1. - 3. Quartil: 3 - 8) Tage. Für Patienten der HAG zeigte sich mit im Median 3 (1. - 3. Quartil: 3 - 5) Tagen eine signifikant kürzere PICU-LOS, verglichen mit im Median 7 (1. - 3. Quartil: 3 - 12) Tagen bei Patienten der LAG (p < 0,001).⁴⁹ Die univariate Regressionsanalyse für eine über den Median verlängerte Liegedauer auf der PICU erbrachte für Patienten der LAG eine OR von 4,4 (95-%-KI: 2,7 - 7,2; p < 0,001). Dieses Ergebnis bestätigte sich in einer multiplen Regressionsanalyse, welche alle zwischen beiden Adhärenzgruppen signifikant verschieden verteilten Basischarakteristika einschloss, siehe Tabelle 15.

Tabelle 15: Basischarakteristika, Adhärenzgruppe und Zusammenhang zu einem verlängerten intensivstationären Aufenthalt. Multiple binär-logistische Regressionsanalyse von intensivstationärer Verweildauer über dem Median (4 Tage) als abhängige ordinale Variable sowie Kovariablen (Adhärenzgruppe, Aufnahmemodus, Beatmung, Nierenfunktionsstörung am ersten Liegetag und Alter). low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]. Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 8.1$; p = 0.423

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p-Wert |
|--|------------|--------------|---------|
| Zugehörigkeit zur LAG | 3,08 | 1,73 - 5,49 | < 0,001 |
| internistischer Aufnahmemodus | 3,66 | 2,03 - 6,60 | < 0,001 |
| Beatmung | 6,38 | 3,43 - 11,89 | < 0,001 |
| Nierenfunktionsstörung am ersten Liegetag | 4,09 | 0,60 - 27,85 | 0,15 |
| Alter (Jahre) | 1,045 | 0,99 - 1,12 | 0,13 |

Ebenso war die Dauer des gesamtstationären Aufenthaltes von Patienten der HAG gegen Patienten der LAG, mit im Median 9 (1. - 3. Quartil: 7 - 15) gegen im Median 15 (1. - 3. Quartil: 9 - 29) Tagen, statistisch signifikant verkürzt (p < 0,001).⁴⁹ Die univariate Regressionsanalyse für einen über den Median verlängerten gesamtstationären Aufenthalt (LOS) erbrachte für Patienten der LAG eine OR von 2,9 (95-%-KI: 1,8 - 4,6; p < 0,001). Dieses Ergebnis bestätigte sich in einer multiplen Regressionsanalyse, welche alle zwischen den Adhärenzgruppen signifikant verschieden verteilten Basischarakteristika einschloss, siehe Tabelle 16.

Tabelle 16: Basischarakteristika, Adhärenzgruppe und Zusammenhang zu einem verlängerten gesamtstationären Aufenthalt. Multiple binär-logistische Regressionsanalyse von gesamtstationärer Verweildauer über dem Median (11 Tage) als abhängige binäre Variable sowie Kovariablen (Adhärenzgruppe, Aufnahmemodus, Beatmung, Nierenfunktionsstörung am ersten Liegetag und Alter). low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]. Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 7,94$; p = 0,44

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p-Wert |
|--|------------|-------------|---------|
| Zugehörigkeit zur LAG | 1,67 | 1,01 - 5,25 | 0,047 |
| internistischer Aufnahmemodus | 1,88 | 1,10 - 3,20 | 0,02 |
| Beatmung | 3,00 | 1,72 - 5,25 | < 0,001 |
| Nierenfunktionsstörung am ersten Liegetag | 1,70 | 0,38 - 7,73 | 0,49 |
| Alter (Jahre) | 1,03 | 0,98 - 1,08 | 0,29 |

Die mediane Dauer der Beatmung aller Patienten lag bei 5 Tagen, in der HAG betrug sie 3 Tage (1. - 3. Quartil: 2 - 6), in der LAG 8 Tage (1. - 3. Quartil: 4 - 17). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p < 0,001).⁴⁹ Eine univariate Regressionsanalyse mit den N = 111 beatmeten Patienten (LAG: 66; HAG: 45) zeigte für die Patienten der LAG eine OR von 5,8 (95-%-KI: 2,5 - 13,5; p < 0,001) für eine Beatmungsdauer über dem Median.

Ein Vergleich der 111 beatmeten Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Aufnahmemodus, Nierenfunktionsstörung und/oder Leberzellschaden am ersten Liegetag ergab für keinen Parameter einen signifikanten Unterschied in der Verteilung zwischen den Adhärenzgruppen. Eine multiple Regressionsanalyse analog zur Untersuchung der Liegedauer erfolgte dennoch und bestätigte die Adhärenzgruppe als signifikant mit der Beatmungsdauer assoziierte Variable, siehe hierzu Tabelle 17.

Tabelle 17: Basischarakteristika, Adhärenzgruppe und Zusammenhang zu einer verlängerten Beatmungsdauer der 111 beatmeten Patienten. Multiple binär-logistische Regressionsanalyse von Beatmungsdauer über dem Median (5 Tage) als abhängige binäre Variable von den Kovariablen: Adhärenzgruppe, Aufnahmemodus, Nierenfunktionsstörung am ersten Liegetag und Alter. low adherence group [LAG]; Signifikanz [p]; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-Kl]. Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 3,99$; p = 0,86

| Variable | Odds-Ratio | 95-%-KI | p-Wert |
|--|------------|--------------|---------|
| Zugehörigkeit zur LAG | 5,52 | 2,29 - 13,33 | < 0,001 |
| internistischer Aufnahmemodus | 2,32 | 0,90 - 5,95 | 0,08 |
| Nierenfunktionsstörung am ersten Liegetag | 0,65 | 0,08 - 5,30 | 0,69 |
| Alter (Jahre) | 1,00 | 0,92 - 1,10 | 0,93 |

Die Gesamtmortalität in der Studienpopulation betrug 6,6 %. In der HAG verstarben 4,6 % (N = 8) der Patienten, in der LAG 9,2 % (N = 12). Der Unterschied zwischen den Adhärenzgruppen war nicht signifikant (p = 0,159).

5.5 Subanalyse: Art der Fehldosierung

Die in der LAG verabreichten, nicht SDP-konformen Dosen können weiter nach unterund überdosierten Dosen unterschieden werden (siehe Kapitel 5.2). Um die Effekte der Arten von Fehldosierung isoliert zu betrachten, wurde eine Subanalyse der einzelnen Patientengruppen vorgenommen, siehe Tabelle 18.

Es zeigte sich, dass die Fehldosierungen der meisten Patienten aus der LAG durch ausschließlich unterdosierte Antibiotikagaben bedingt sind. Nur eine Minderheit war mit isoliert überdosierten Dosen therapiert worden. Bei diesen Patienten trat keine OD auf. In der Gruppe der von unter- und überdosierter Antibiotikatherapie betroffenen Patienten war die Inzidenz von OD und SE deutlich höher als bei Vorliegen von nur einer Art der Fehldosierung.

Tabelle 18: Inzidenz der Surrogatendpunkte nach Art der Fehldosierung. Angaben als Absolutwert und in Klammern relativ. Statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung sind mit * gekennzeichnet. low adherence group [LAG]. Absolute Anzahl [N], Organdysfunktion [OD]; Severe Events [SE].

| Art der | Patienten in der | hiervon Patienten | hiervon Patienten |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|---------------------|
| Fehldosierung | LAG (N = 130) | mit neuer OD | mit Eintritt von SE |
| isoliert unterdosiert | 90 (69 %) | 4 (4 %) | 56 (62 %) |
| isoliert überdosiert | 14 (11 %) | 0 | 4 (29 %) |
| kombiniert unter- und überdosiert | 26 (20 %) | 11 (42 %) | 24 (92 %) |

6. Diskussion

Antibiotika gehören zur Gruppe der am meisten in der Pädiatrie verordneten Medikamente. 7,11,50–52 Die vorliegende Arbeit zeigt als zentrales Ergebnis, dass Abweichungen von den Dosierempfehlungen bei intensivmedizinischen pädiatrischen Patienten häufig vorkommen. Zusätzlich konnte dargestellt werden, dass eine signifikante Assoziation zwischen diesen Abweichungen und dem Auftreten einer Organdysfunktion besteht. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen Abweichungen von den Dosierempfehlungen und dem Auftreten von Organdysfunktionen, auch für Patienten mit im Vorfeld bestehendem Leberzellschaden und vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung, gezeigt werden. Ferner zeigte sich, dass Patienten mit hoher Adhärenz zu den SDP einen kürzeren Aufenthalt auf der PICU, einen verkürzten gesamtstationären Aufenthalt und eine verkürzte Beatmungsdauer aufwiesen.

6.1 Basischarakteristika

In der Analyse der beiden Adhärenzgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung von Geschlecht und Gewicht. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich in der Verteilung von Alter, Zahl der Patienten mit Beatmung, Zahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor Therapiebeginn und Zahl der Patienten mit operativem Aufnahmemodus. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht unerwartet. Das Auftreten von Alter als Vulnerabilitätsfaktor für Medikamentenfehldosierung findet sich in der Literatur vorbeschrieben. Die Literatur vorliegenden Arbeit waren in der LAG signifikant mehr beatmete Patienten. Die Literatur beschreibt, dass bis zu 50 % der Antibiotikagaben in der pädiatrischen Intensivmedizin zur Therapie pulmonaler Infektionen eingesetzt werden. Auch ist bekannt, dass eine invasive Beatmung den bedeutendsten Risikofaktor für eine nosokomiale Pneumonie darstellt. Si. Ein möglicher Grund für das erhöhte Risiko beatmeter Patienten, von Antibiotikafehldosierung betroffen zu sein, ergibt sich also aus der höheren Anwendungsdichte von Antibiotika in dieser Patientengruppe.

Für die Medikamentendosierung stellt neben dem Alter das Gewicht die bedeutendste Größe dar. Es ist in der Literatur eine große Streuung innerhalb des pädiatrischen Patientenkollektivs beschrieben.^{3,22} Diese findet sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit.

Die Variable Gewicht war zwischen LAG und HAG nicht signifikant verschieden verteilt. Daher kann von einer prinzipiellen Vergleichbarkeit beider Gruppen ausgegangen werden. In beiden Adhärenzgruppen war die häufigste Hauptdiagnose identisch: Der in der Studienpopulation hohe Anteil von Patienten mit Kraniosynostose-Operationen ist im Vergleich zu den Erkrankungsspektren anderer PICUs eher ungewöhnlich und ist sicherlich als Spezifikum der untersuchten Station zu sehen.

6.2 Konformität mit den Standard-Dosis-Protokollen

Der in dieser Studie festgestellte Anteil von 40,1 % fehlerhafter Dosierungen ist im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien relativ hoch. Die in der Literatur beschriebenen Fehlerraten auf 100 Verordnungen zeigen eine extreme Spannweite. Werte zwischen 2,7 % und 30 % werden beschrieben. ^{2,55} Teilweise kann diese Schwankung durch Spezifika der untersuchten Station und des gewählten Studiendesigns erklärt werden.

Bei Betrachtung der aus dieser Studie errechneten Rate von 0,6 Fehlern pro Patiententag liegt das Ergebnis im oberen Mittelfeld. Die Fehler pro Patiententag werden in der Literatur mit Werten zwischen 0,022 und 1,9 angegeben. Die berichtete Spannweite ist breit. 2,7,8,11–14,27,55–58

Insgesamt ist der in dieser Arbeit festgestellte Anteil fehlerhafter Dosierungen im Vergleich zu den Werten aus der Literatur eher hoch. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die Selektion der Patienten und die isolierte Betrachtung von Antibiotika, einer Medikamentenklasse die sehr häufig mit Medikationsfehlern assoziiert ist. 7,9,10,13,18,50 Die Zahlen der Literatur beziehen sich hingegen auf ein breiteres Medikamentenspektrum und verschiedene Definitionen von Verschreibungsfehlern. Eine einzige Arbeit in der bisherigen Literatur – von Alagha et al. – gibt explizit die Fehlerrate bei Verschreibungen von Antibiotika auf einer PICU an. Mit 85,4 % fehlerhaften Antibiotika-Verordnungen liegt die berichtete Fehlerrate noch deutlich über dem Ergebnis dieser Studie. In der Arbeit von Alagha et al. wird jedoch eine breitere Definition von Medikationsfehlern als in dieser Studie verwendet. 58 Der Vergleich mit den in der Literatur berichteten Fehlerraten ist wegen der unterschiedlichen Studiendesigns, Fehlerdetektionsmethoden und Definitionen eines

Medikations- beziehungsweise Dosierungsfehlers schwierig. In jedem Fall besteht auf

der untersuchten PICU Potential zur Fehlerreduktion. Bemerkenswerterweise sind 57 %

der Patienten von keinem einzigen Dosisfehler betroffen. Dies ist einer in hohem Maße

ungleichmäßigen interindividuellen Verteilung der Dosisfehler geschuldet. Die untersuchte Station hat in der Folge dieser Erhebung damit begonnen, die Dosierungen von Antibiotika in den täglichen Patientenvisiten intensiviert zu evaluieren und gegebenenfalls zu optimieren. Insbesondere subtherapeutische Dosierungen sollen in diesem Kontext vermieden werden, da dies einen großen Anteil der Dosisabweichungen ausmacht.

6.3 Behandlungsergebnis

Der Endpunkt OD trat bei 5,9 % der Patienten ein, wobei die Verteilung auf die Adhärenzgruppen signifikant verschieden war. Mit multipler Regressionsanalyse und Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass auch unter Beachtung des Einflusses von Alter, Gewicht, Geschlecht, Beatmung und Aufnahmemodus die Zugehörigkeit zur LAG das Risiko für den Eintritt von OD deutlich erhöht (siehe Kapitel 5.3.). Für einzelne Antibiotika sind dosisabhängige nephrotoxische und hepatotoxische Effekte in der Literatur beschrieben. 30-33,35-39,59-61 Die dabei zumeist diskutierten Gruppen – Aminoglykoside, Glykopeptide und Gyrasehemmer – repräsentieren auch die in dieser Studie am häufigsten fehldosierten Antibiotika. Die in der Literatur berichtete Inzidenz ist jedoch gering und kann den hier beobachteten häufigen Eintritt von OD in der LAG nicht hinreichend erklären. Ursächlich denkbar sind ein gehäufter Eintritt durch toxische Effekte bei Fehldosierung, der Einfluss weiterer Störgrößen oder aber die verwendete, vergleichsweise sensitive Definition der Endpunkte Nierenfunktionsstörung und Leberzellschaden. Hinsichtlich weiterer, nicht erfasster Störgrößen sind besonders eine eingeschränkte Herzleistung, Schock, virale Infektionen, Sepsis und parenterale Ernährung zu beachten. 35 Moderne Konzepte zum Pathomechanismus der medikamentenbedingten Leberzellschädigung beinhalten zudem ein multikausales Modell, in welchem neben diesen direkten Störungen weitere genetische, inflammatorische, antioxidative und pharmakologische Ursachen zusammenwirken und in der Summe zur Leberzellschädigung führen. 62 Auch kann bei dem gewählten Studiendesign über die Kausalität keine Aussage getroffen werden.

Die errechneten ORs in der dieser Studie liegen je nach Einschluss von Kovariablen und betrachteter Subpopulationen zwischen 3,9 und 6,8 (alle p < 0,05). Diese Schwankungen sind wahrscheinlich durch Effekte der geringen Patientenzahl in den Subgruppenanalysen der beatmeten und postoperativen Patienten bedingt. Die Notwendigkeit einer Beatmung und der Aufnahmemodus sind aber auch als

unabhängige Risikofaktoren für einen vermehrten Eintritt von Nierenfunktionsstörung in der Literatur beschrieben.⁶³ In diesem Kontext scheint es plausibel, dass bei Berücksichtigung von Beatmung und Aufnahmemodus im Regressionsmodell die Risikoerhöhung einer Zugehörigkeit zur LAG geringer ausfällt als bei alleiniger Einbeziehung anderer (potentieller) Störgrößen.

Nach den vorgenommenen Literaturrecherchen finden sich keine Studien mit unmittelbar vergleichbaren Endpunkten oder Zahlen zu den mit Antibiotikafehldosierung assoziierten Organfunktionsstörungen. Es finden sich jedoch Studien, die einen ähnlich gearteten Surrogat-Endpunkt - die Eintrittshäufigkeit von *Adverse Drug Events* (ADE) - angeben. ADE werden in den vorliegenden Studien unterschiedlich definiert, im Kern handelt es sich jedoch "um aus Medikationsfehlern resultierenden Schaden für den betroffenen Patienten". Aus den Daten der Studie lassen sich ADE-Raten von 0,9 bis 2,2 auf 100 Anordnungen errechnen. Alle Studien fassen die Defintion von Mittelwert von 4,9 ADE auf 100 Patiententage. Alle Studien fassen die Defintion von ADE unterschiedlich weit, inkludieren jedoch die hier getroffene Definition von OD. Auch das Studiensetting und die betrachteten Medikamentenklassen sind verschieden. Die Vergleichbarkeit mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie ist eingschränkt. Die geringere Rate an OD der vorliegenden Studie – 0,7 pro 100 Liegetage – ist jedoch plausibel, da in den benannten Studien mit weiter gefasstem Endpunkt mehr Ereignisse (ADE) eintraten.

Die nach Nierenfunktionseinschränkung und Leberzellschaden getrennte Betrachtung neuer Organdysfunktion erlaubt wegen der geringen Zahl betroffener Patienten nicht die Prüfung mittels multivariatem Regressionsmodell. Sie zeigt jedoch in der univariaten Regression bei beiden Endpunkten ein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten der LAG und unterstreicht das Ergebnis aus der Analyse des Surrogatmarkers OD.

Die Subanalyse der 41 Patienten mit vorbestehender Organdysfunktion zeigte für Patienten der LAG eine signifikant erhöhte Inzidenz der Zunahme der Organdysfunktion gegenüber den Patienten der HAG. Dies äußerte sich bei allen betroffenen Patienten in einem weiteren Anstieg der Transaminasen. Dies könnte vorsichtig als mögliches Zeichen einer erhöhten Vulnerabilität der vorgeschädigten Patienten gegenüber Dosierungsfehlern interpretiert werden. Der kausale Zusammenhang zwischen erhöhter Antibiotikadosierung und einem hepatotoxischen Effekt ist in der Literatur beschrieben, allerdings erreicht er sehr selten eine im klinischen Alltag relevante Größe, im Sinne

eines akuten Leberversagens.^{35,62} Eine kausale Zuweisung zwischen SDP-Abweichung und Verschlechterung der Leberfunktion auf Basis der Studiendaten muss vor dem Hintergrund der multifaktoriellen Genese und der retrospektiven Betrachtung spekulativ bleiben. Die geringe Zahl betroffener Patienten erlaubte keine Regressionsanalyse mit weiteren Kovariablen. In der verwandten Definition erfolgte die Betrachtung mehrerer gängiger Parameter der Leberzellschädigung wie Quick, Bilirubin- oder Gamma-GT-Serumspiegel nicht, wegen eingeschränkter Erhebung im Primärdatensatz.

Der Surrogat-Endpunkt SE trat bei 45,6 % der Patienten ein. Mit multipler Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit für Patienten in der LAG deutlich erhöht ist, die errechneten ORs liegen bei 3,7 und 3,9. Neben der Adhärenzgruppenzugehörigkeit waren Beatmung (OR: 8,6) und internistischer Aufnahmemodus (OR: 2,9) mit einer signifikant erhöhten Eintrittshäufigkeit von SE assoziiert. Die Relevanz dieser beiden Faktoren für LOS und Beatmungsdauer (Teilkomponenten des Surrogat-Endpunktes SE) wurde bereits zuvor beschrieben. 67,68

In der Analyse der einzelnen Variablen des Behandlungsergebnisses zeigte sich für Patienten der LAG eine deutliche Assoziation mit einer Verlängerung von Beatmungsdauer (OR: 5,8), PICU-LOS (OR: 4,4) und LOS (OR: 2,9, beide p < 0,05). Durch Überprüfung in einem multiplen Regressionsmodell konnte die LAG-Zugehörigkeit als signifikant assoziierte, unabhängige Variable für einen verlängerten Aufenthalt auf der PICU und im Krankenhaus bestätigt werden (PICU-LOS: OR 4,15; LOS: OR 2,31, beide p < 0,05). Diese Beobachtung findet sich anteilig in der Literatur vorbeschrieben: Für erwachsene Patienten konnte bereits gezeigt werden, dass Medikationsfehler mit einem verlängerten Aufenthalt korrelieren.⁶⁹ In einer prospektiven Studie mit pädiatrischen Patienten urteilten Kunac et al., dass bei 22 % der von ihnen beobachteten *Adverse Drugs Events (ADE)* eine Verlängerung des gesamtstationären Aufenthalts (Spannweite: 1 bis 26 Tage) resultierte.⁷⁰ Auch Holdsworth et al. sowie Silva et al. erhielten in ihren Studien deskriptive Hinweise darauf, dass ADE mit einem verlängerten Aufenthalt verknüpft sind.^{50,66} In diesem Kontext ist die in dieser Studie ermittelte Assoziation von LAG-Zugehörigkeit und verlängertem Aufenthalt plausibel.

Es muss auch die signifikante Assoziation zwischen SDP-Abweichung und verlängerter Beatmung diskutiert werden (siehe Tabelle 17). Sie konnte in der bisher publizierten Literatur nicht aufgefunden werden. Ein kausales Modell, in dem eine fehldosierte

Antibiokatherapie zu einem verzögerten Heilungsprozess führt, welcher (auch) in verlängerter Beatmungsdauer und verlängertem Aufenthalt auf der PICU resultiert, ist vorstellbar.

Die Gesamtmortalität der Studienpopulation lag bei 6,6 %. In der Literatur findet sich eine Mortalität zwischen 2,8 % und 17 %, wobei keine spezifischen Daten zur PICU-Mortalität in Deutschland gefunden wurden. Tien aktuelle Studie aus Großbritanien fand eine vergleichbar hohe Mortalität von 7,01%. Eine signifikante Assoziation zwischen SDP-Einhaltung und Mortalität konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden, bei einer prozentual deutlich erhöhten Mortalität in der LAG. Dies steht im Einklang mit bereits publizierter Literatur: So sind Todesfälle durch Medikationsfehler in der Regel lediglich als Fallberichte präsent. Wenige publizierte Studien nehmen auch eine Klassifikation von Medikationsfehlern nach resultierendem Schweregrad vor. Dabei werden fünf bis zehn Prozent der erfassten ADE als potentiell tödlich eingestuft, tödliche ADE sind eine Rarität. Wegen des ungeeigneten Studiendesigns wurde eine Beurteilung hinsichtlich des Schweregrades der Medikationsfehler in dieser Arbeit nicht vorgenommen.

6.4 Verteilung der fehldosierten Antibiotika

Die Subgruppenanalyse nach Art der Fehldosierung (siehe Kapitel 5.5) zeigt, dass die meisten Patienten eine zu niedrig dosierte Therapie erhielten. Dabei könnten übermäßige Vorsicht und Angst vor organtoxischen Dosen auf Seiten der behandelnden Ärzte eine wichtige Rolle spielen.

Allerdings wurde bei Patienten mit zu niedrig dosierter Therapie ein gehäufter Eintritt von SEs beobachtet. Als konventionelles Modell könnte zur Erklärung dienen: Bei zu niedriger Medikamentendosis können keine Gewebsspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration erreicht werden, weshalb sich die Krankheitserreger weiter vermehren. Die antibiotische Therapie ist somit ineffektiv, begünstigt Resistenzbildung und leistet einem protrahierten Krankheitsverlauf Vorschub.⁷⁵

Patienten mit kombinierter Fehldosierung sind signifikant am häufigsten von SE und OD betroffen. Der Grund hierfür ist unklar, das Phänomen ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Denkbar sind verzerrende Effekte durch eine höhere Krankheitsschwere oder eine verlängerte Liegedauer. In beiden Fällen stiege mit Dauer des Beobachtungszeitraumes sowohl das Risiko für eine erhöhte Zahl von Dosierungsfehlern als auch die Chance, die OD im Beobachtungszeitraum überhaupt

zu erfassen. Auch das schon benannte Modell zu niedriger Gewebsspiegel kann eine Teilerklärung erbringen: Bei Nichterreichen effektiver Wirkstoffspiegel führen Erregertoxine, inflammatorisches Geschehen und vasokonstriktive Effekte potentiell zu einer Organschädigung. Auch kommen hepatotoxische Schäden durch überhöhte Medikamentenspiegel in Betracht.³⁵ Ebenso sind dosisabhängige nephrotoxische Effekte einzelner Antibiotika durch Studien belegt, auch wenn sie aktuell kontrovers diskutiert werden.^{31,32,76} Die in dieser Arbeit beobachtete niedrige Rate an OD in der Patientengruppe mit überdosierten Gaben stützt dabei eine kritische Position.

Bemerkenswert ist, dass die beiden am häufigsten fehldosierten Wirkstoffe (Vancomycin und Gentamcin) durch ein adäquates TDM gut kontrollier- und steuerbar sind. In dieser Arbeit zeigte sich, dass auch die Mehrheit der Patienten mit TDM (89 %) fehldosierte Antibiotikagaben erhielt. Verbesserung in der Frequenz der Plasmaspiegelbestimmung und eine schnelle Reaktion auf TDM-Ergebnisse könnten eine Senkung der Fehlerrate ermöglichen.

6.5 Detektion von Medikationsfehlern

Zur Detektion von Medikationsfehlern sind vier verschiedene Methoden etabliert. Die prospektive Beobachtung des Medikationsprozesses, die retrospektive Auswertung der angeordneten Medikation, Erfassung von spontan-initiativen Fehlermeldungen und der Einsatz von *trigger tools*.^{3,22}

Die prospektive Beobachtung ist personal- und zeitaufwendig. Sie ist daher meist auf Studien, die kürzere Zeiträume untersuchen, beschränkt. Sie ermöglicht prinzipiell die Erfassung von Fehlern auf allen Stufen des Medikationsprozesses. 18,77

Die retrospektive Auswertung ist mit geringerem personellen, aber hohem zeitlichen Aufwand realisierbar. Sie kann daher auch längere Zeiträume gut erfassen. Sie ist jedoch nicht geeignet, Fehler bei der Medikamentenverdünnung oder –applikation aufzudecken. Die Beurteilung der Folgen aus Medikationsfehlern ist eingeschränkt. 22

Spontan-initiative Fehlermeldungen werden oft außerhalb der Forschung im laufenden klinischen Alltag eingesetzt. Sie erfassen nur einen Bruchteil der tatsächlichen Fehler im Medikationsprozess. Gründe liegen darin, dass die Erfassung nur auf Initiative, ohne systematische Suche nach einem Fehler, erfolgt. Eine Fehlermeldung kommt nur dann zustande, wenn der Fehler spontan bewusstwird – beispielweise durch offensichtliche Unregelmäßigkeiten im klinischen Verlauf oder bei unplausiblen (laborchemischen) Messwerten – und nicht intuitiv andere Ursachen für die Auffälligkeit attribuiert werden.

Auch können einer Fehlermeldung der resultierende Aufwand oder Angst vor Schuldzuweisung und Schädigung des eigenen Ansehens oder gar juristischen Konsequenzen entgegenstehen. Die Implementation eines Critical Incident Reporting System versucht die benannten Probleme zu mindern und spontane Fehlermeldung zu erleichtern. Die Ergebnisse sind für wissenschaftliche Zwecke wegen der geringen Repräsentanz wenig geeignet.⁷⁷ Die Stärke der Methode liegt in der systematischen Analyse und Aufdeckung von betriebsspezifischen Fehlerquellen. 18 Oft ergeben sich besonders beispielhafte Situationen, die in Personalschulungen besprochen werden. Bei der trigger tool-Methode wird durch das Auftreten definierter, kritischer Ereignisse – der trigger – eine aktive Suche nach einem auslösenden Fehler eingeleitet. Die Methode kann softwaregestützt oder durch Aktensichtung angewendet werden. Beispiele für *trigger* sind u.a. die Gabe von Antihistaminika oder antagonisierenden Medikamenten (zum Beispiel Naloxon, Vitamin K), Hinweise auf eine Übersedierung (zum Beispiel Stürze), vordefinierte Änderungen von Laborparametern wie Kreatinin-Anstieg, Leukopenie oder Medikamentenplasmaspiegel außerhalb des Referenzbereiches.⁷⁸ Die *trigger tool-*Methode ist, bei entsprechender Auswahl der trigger, geeignet, neben Medikationsfehlern auch Behandlungsfehler aufzuzeigen. Dabei identifiziert sie jedoch nur einen kleinen Anteil der Medikationsfehler. Diese erfassten Fehler sind teils mit schweren, unmittelbaren Folgen für den Patienten verknüpft. 17

Vergleichende Studien zeigen, dass mit jeder Methode ein Teil der Fehler nicht erfasst wird. Bemerkenswerterweise sind dabei Überschneidungen gering - jede Methode erfasst ein anderes Spektrum an Fehlern optimal. Für die Untersuchung von Dosierungsfehlern zeigte sich die retrospektive Analyse der Krankenakten als am besten geeignet. 18,77

6.6 Limitationen

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, bleibt die Kausalbeziehung zwischen den aufgezeigten Assoziationen unklar. Die gezeigte höhere Inzidenz der Endpunkte in der LAG kann somit Ursache oder auch Folge der niedrigen SDP-Adhärenz sein. Um eine Aussage über die Kausalbeziehungen treffen zu können, wäre ein prospektives Studiendesign nötig. Dies erscheint aus ethischen Gründen nicht durchführbar, da dabei notwendigerweise ein Teil der Patienten

vorsätzlich mit einer – nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand – suboptimalen Therapie versorgt werden müsste.

Als Vorteil des retrospektiven Studiendesigns muss gelten, dass eine Beeinflussung des untersuchten Objektes durch den Untersucher –wie im Sinne eines Hawthorne-Effektes – ausgeschlossen ist. Die gewählte retrospektive Sichtung von Krankenakten ist laut publizierter Literatur eine optimale Methode, um einen Großteil der Abweichungen von den Dosierempfehlungen zu erfassen.^{18,77}

Da die Untersuchung den Zeitraum eines vollen Jahres umfasst, sind jahreszeitlich bedingte Verzerrungen mit hoher Sicherheit auszuschließen. Trotzdem könnten benannte und weitere unbekannte Störgrößen eine maßgebliche Rolle bei den ermittelten Assoziationen gespielt haben. Die signifikante Assoziation zwischen der Adhärenzgruppenzugehörigkeit und den Endpunkten blieb jedoch auch bei der Überprüfung in multivariaten Regressionsmodellen mit den vermuteten Störgrößen erhalten. Dies festigt die Assoziation. Aufgrund der Verteilung der Basischarakteristika in den Adhärenzgruppen war nicht immer der Einschluss aller Variablen in ein Regressionsmodell möglich. Die stattdessen durchgeführten stratifizierenden Subgruppenanalysen sind jedoch geeignet, die Assoziation unabhängig von den verzerrenden Variablen nachzuweisen.⁷⁹

Prinzipiell kann eine Ergebnisverzerrung auch durch Fehler des Untersuchers auftreten. An der Datenerhebung waren drei Mitglieder der Arbeitsgruppe beteiligt. Fehlern bei der Datenerhebung wurde durch die strikte Einhaltung der hierzu erstellten Richtlinie entgegengewirkt. Die Beurteilung der Antibiotikatherapie erfolgte nur durch den Autor dieser Arbeit. Die Kriterien hierfür waren zuvor genau definiert und schriftlich fixiert, siehe auch Zusammenfassung der SDP in der Appendix (S. 51). Um die Richtigkeit der Beurteilung zu gewährleisten, wurden alle Antibiotikagaben in einem zweiten Durchgang erneut beurteilt. Eine höhere Objektivierung bei der Beurteilung hätte sich durch eine aufwendige Re-Analyse mit Einbeziehung von weiteren Untersuchern und nachfolgender Konsensanalyse erreichen lassen.

Obwohl die erhobenen Daten ein weites Spektrum an Informationen zu Basischarakteristika, Diagnosen, Therapie und Medikation, Beatmungstherapie sowie den Ergebnissen klinischer, radiologischer, laborchemischer und mikrobiologischer Untersuchungen enthalten, reichen sie, insbesondere die Abbildung des zeitlichen Verlaufs und die Vollständigkeit betreffend, nicht an Daten einer prospektiven Studie

heran. So ist für viele Liegetag das Gewicht der Patienten in den Primärdaten nicht erfasst. Auch die Einschätzung der Krankheitsschwere war mit den verfügbaren Primärdaten nicht hinreichend möglich. Die hierfür etablierten und validierten Punktwertsysteme – Pediatric Risk of Mortality III Score (PRISM III Score) und Pediatric Index of Mortality 2 – benötigen diverse, teils unmittelbar zum Aufnahmezeitpunkt erhobene Befunde, die nur für eine Minderheit der Patienten vollständig dokumentiert sind. Rine positive Assoziation zwischen Krankheitsschwere und den untersuchten Endpunkten konnte in der Literaturrecherche teilweise bestätigt werden: Die Korrelation von Mortalität und Höhe des PRISM Score wurde vielfach validiert. Der Zusammenhang zwischen LOS und Krankheitsschwere – abgebildet in Form des PRISM Scores – hingegen wird in der Literatur aktuell diskutiert.

Wegen nicht verfügbarer Patientenakten oder Dokumentationsfehlern könnte ebenfalls eine Verzerrung der Ergebnisse auftreten. Vorausgesetzt in den nicht verfügbaren Patientenakten läge der Anteil an Einschlusskriterien-erfüllenden Patienten so hoch wie in den verfügbaren Patientenakten, so hätten circa 35 Patienten mehr eingeschlossen werden können. Wie bereits berichtet waren jedoch nicht alle der mehrfach angeforderten Krankenakten im Erhebungszeitraum verfügbar. Ob hierdurch ein verzerrender Effekt vorliegt, ist unklar.

Die Größe der Studienpopulation ließ eine präzise Subgruppenanalyse nicht in allen Punkten zu. Insbesondere eine Trennung von Effekten einer Überdosierung von denen einer Unterdosierung konnte nicht klar vollzogen werden, da fast alle Patienten der LAG von beiden Arten der Fehldosierung betroffen sind.

In Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Untersuchung sind einige Punkte zu beachten. Die in dieser Studie beobachtete pädiatrische Intensivstation zeichnet sich durch das Fehlen von neonatologischen Patienten aus. Für diese Gruppe sind laut publizierter Literatur ähnliche Raten an Medikationsfehlern zu erwarten.²² Die in der vorliegenden Studie beobachtete hohe Zahl an Patienten mit der Hauptdiagnose "Kraniosynostose-Operation" könnte die Übertragbarkeit auf andere PICUs einschränken.

Die vorliegende Studie macht keine Aussage zu potentiellen Folgen einer fehlerhaften Therapieindikation oder der Wahl ungeeigneter Antibiotika. Ebenso bleiben Fehler unberücksichtigt, die durch andere Medikamente als Antibiotika entstehen. Die

erfassten Dosierfehler traten in der Verschreibungsphase des Medikationsprozesses auf, teilweise konnten auch fälschlicherweise ausgelassene Medikamentengaben erfasst werden. Die Wahrnehmung von Dosierfehlern innerhalb einer retrospektiven Studie setzt eine korrekte Dokumentation von Anordnungen und Medikamentengaben voraus. Es ist bekannt, dass während des Medikationsprozesses häufig weitere Fehler bei der Medikamentenvorbereitung und -applikation auftreten.^{3–5,83,84} Es ergibt sich die Annahme, dass die tatsächliche Fehlerrate im gesamten Medikationsprozess noch maßgeblich über der in dieser Arbeit berichteten liegt. Um auch diese Fehler zu erfassen, sind prospektive (verdeckte) Beobachtungsstudien notwendig.

6.7 Möglichkeiten zur Verbesserung des Medikationsprozesses

Es konnte gezeigt werden, dass auf der untersuchten PICU bezüglich der Antibiotikatherapie ein relevantes Potential zur Fehlervermeidung besteht. Die in dieser Arbeit vorgestellten statistischen Assoziationen geben Hinweise, dass eine genaue Einhaltung von SDP mit einem kürzeren und weniger komplikationsreichen Aufenthalt verknüpft sein könnte.

Die in dieser Studie untersuchte PICU hält die SDP an einem zentralen Punkt der Station für alle Ärzte bereit. Eine stichprobenartige Befragung der ärztlichen Mitarbeiter ergab, dass vielfach eigene Dosiertabellen im Taschenformat bei Anordnungen verwendet werden. Dies ist hinsichtlich einer einheitlichen, auf den aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnissen basierenden Therapie als problematisch anzusehen.

Bereits existierende Studien zeigen, wie durch verschiedene Maßnahmen die Zahl an Verordnungsfehlern vermindert wird. In den Studien, die die Situation in der Pädiatrie untersuchen, werden hauptsächlich vier etablierte Methoden beschrieben, die einzeln oder in Kombination, Fehler im Medikationsprozess verringern:²²

- Erarbeitung von Richtlinien und gezielte Schulung des Personals
- Prüfung der Medikamentenanordnung durch klinische Pharmakologen und/oder klinische Mikrobiologen
- computerassistierte Diagnose- und Verordnungssysteme
- vorgedruckte oder softwarebasierte Eintragungssysteme f
 ür die Medikation

Keine der Maßnahmen war zum Zeitpunkt der Studie auf der untersuchten Station etabliert.

Die Datenlage zur Effektivität der Fehlerreduktion durch Implementation von Richtlinien und Schulungen ist gering und teilweise widersprüchlich. Wilson et al. führten eine 2-jährige, prospektive Kohortenstudie mit Implementation eines "continuous quality improvement" durch. Dabei wurden entdeckte Medikationsfehler durch das Stationspersonal freiwillig gemeldet. Die Ergebnisse der Aufarbeitung durch eine Expertenkommission und resultierende Handlungsempfehlungen wurden anschließend dem Stationspersonal vorgestellt. Im Beobachtungszeitraum wurde keine signifikante Verringerung von Medikationsfehlern auf der Stufe der Verordnung nachgewiesen.²³ Cimino et al. hingegen beobachteten nach Implementation eines Bündels von Maßnahmen, welches hauptsächlich Schulungen inkludierte, eine signifikante Reduktion der Verschreibungsfehler.⁵⁷

Eine andere Option zur Vermeidung von Dosierungsfehlern ist die kontinuierliche Prüfung aller Medikamentenverordnungen durch Fachärzte für Klinische Pharmakologie oder Pharmazeuten, wie sie im angloamerikanischen Raum in vielen Krankenhäusern praktiziert wird. Hierzu liegen vor allem ältere Publikationen vor, welche die Situation über alle Stationen eines Krankenhauses abbilden. In ihnen wird von einer Korrektur von 1 bis 2 Verordnungen pro 100 Patiententage bzw. von 1,9 % aller Medikamentenverordnungen berichtet. Rine Alternative, wie sie beispielweise in schwedischen Krankenhäusern angewandt wird, beinhaltet die tägliche Konsultation von Fachärzten für Klinische Mikrobiologie zu Diagnose und Therapie infektiöser Erkrankungen bei intensivstationären Patienten. Zur Effektivität dieser Maßnahme konnte keine Literatur gefunden werden.

Computerassistierte Diagnose- und Verordnungssysteme geben den behandelnden Ärzten leitliniengerechte, spezifische Hilfestellung zur erforderlichen Diagnostik und Therapie eines individuellen Patienten. Ein Beispiel hierfür ist die deutschsprachige Software *ABx* der ABx-Arbeitsgruppe, deren Forschungsprojekt den Rahmen für diese Promotion bildet. Das webbasierte Programm ist als kontinuierlich aktualisierte Version im Internet verfügbar.⁸⁵ Es gibt dem Benutzer evidenzbasierte und leitliniengerechte Informationen zur kalkulierten antimikrobiellen Therapie. Bislang ist es für die Anwendung in der Erwachsenen-Intensivmedizin ausgelegt. In diesem Einsatzbereich konnte nach Etablierung des Programmes eine anhaltende Steigerung der

leitliniengerechten Antibiotikatherapie von 61 % auf 71 % erreicht werden. Es zeigt sich zudem eine anhaltende, signifikante Reduktion der Mortalität nach Implementation der Anwendung. 85,86 Eine Reduktion der Mortalität zeigte sich bei leitliniengerechter Antibiotikatherapie von geriatrischen intensivstationären Patienten. 87

Kozer et al. untersuchten in einer pädiatrischen Notaufnahme vor und nach Einführung eines Vordruckes zur Medikationseintragung den Anteil fehlerhafter Verordnungen und fanden eine signifikante Reduktion von 16,6 % auf 9,8 %.88 Ähnliche Erfolge berichten Mullett et al.: Die erfolgreiche Integration eines softwarebasierten Verordnungssystems auf einer PICU minderte signifikant die Zahl fehlerhafter Unter- und Überdosierungen.⁸⁹ Holdsworth et al. erzielten mit dem Einsatz eines softwarebasierten Verordnungssystems in einer pädiatrischen Klinik eine signifikante Reduktion der ADE. 66 Eine Studie von Kadmon et al. weist auf der beobachteten PICU nach Einführung eines softwarebasierten Verordnungssystems mit integrierter Entscheidungshilfe für den Behandler eine signifikante Senkung von Fehlern bei der Medikamentenanordnung von 5,3 % auf 0,7 % aus. Jedoch erfolgten parallel zur Implementation der Softwarte andere organisatorische Veränderungen der PICU. Die beobachtete Mortalität blieb konstant bei 3 %.90 In einer 12 Studien einschließenden Metaanalyse berichten van Rosse et al., dass der Einsatz softwarebasierter Verordnungssysteme auf PICUs mit einer signifikanten Reduktion von Verschreibungsfehlern einhergeht. Jedoch ließ sich in ihrer Metaanalyse keine signifikante Senkung von Mortalität oder ADE-Rate nachweisen.⁶⁴

Computerassistierte sowie softwarebasierte Diagnose- und Verordnungssysteme sind vor allem zur Fehlerreduktion bei der Therapieplanung geeignet, naturgemäß haben sie – im Gegensatz zu Richtlinien und Schulungsmaßnahmen – keinen Einfluss auf Fehler im Rahmen der Medikamentenapplikation.³

Jenseits der genannten Methoden haben organisatorische Aspekte der Stationsführung ebenfalls einen Einfluss auf Medikationsfehler: Ärzte in weniger fortgeschrittenem Stadium der Weiterbildung begehen häufiger Fehler bei der Medikamentenanordnung als erfahrenere Kollegen.^{23,91} Auch eine Bedeutung des Arzt-Patienten-Schlüssels ist wahrscheinlich: In der Studie von Cimino et al. waren weniger Patienten pro Arzt mit einer signifikant geringeren Zahl an Medikationsfehlern assoziiert.⁵⁷ Analog steigt die Rate an Fehlern bei der Verabreichung der Medikation mit der Patientenzahl, die von einer Pflegekraft betreut werden.⁸⁴

Eine Kombination von verschiedenen genannten Maßnahmen ist möglich. Die Publikation von Cimino et al. beschreibt einen multizentrischen Vergleich der Implementation unterschiedlicher Maßnahmenbündel auf PICUs. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der resultierenden Fehlerreduktion.⁵⁷ Eine systematische Übersichtsarbeit von Manias et al., basierend auf Forschung auf PICUs, weist die vorgestellten Maßnahmen hingegen als prinzipiell gleichwertig aus.⁹² Die Cochrane Collaboration schließt ihr aktuelles Review zur Reduktion von Medikationsfehlern in der innerklinischen Pädiatrie mit dem Urteil: "Obwohl einige vorgestellte Interventionen eine Verringerung der Medikationsfehler zeigen, sind die Ergebnisse nicht konsistent, keine der Studien erzielte eine signifikante Reduktion der Schädigung von Patienten. [..] die Qualität der vorliegenden Evidenz ist niedrig."⁹³

Die Auswahl von Maßnahmen sollte deshalb durch die jeweils vorherrschenden Fehlerursachen und Möglichkeiten zur einfachen Implementation bestimmt werden, um den größten Erfolg zu erzielen. Eine die Implementation begleitende Forschung ist wünschenswert.

7. Appendix

Folgende Standard-Dosierungen sind die Grundlage bei der Beurteilung für Patienten ohne Nierenfunktionsstörung, basierend auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie.²⁶

| Antibiotikum | Dosis in 24h |
|--------------------------|---|
| (Applikation) | (Anzahl der Einzeldosen pro Tag) Säuglinge: 15 mg/kg (1 - 3) |
| Amikacin | Kinder: 10 - 15 mg/kg (1 - 3) |
| (i.v.) | Jugendliche: 10 - 15 mg/kg, max. 1.5 g (1 - 3) |
| Amoxicillin | Säuglinge/Kinder: 90 mg/kg (2 - 3) |
| (p.o.) | Jugendliche: 1.5 - 6 g (2 - 3) |
| Ampicillin | Säuglinge/Kinder: 100 - 300 mg/kg (3) |
| (i.v.) | Jugendliche: 3 - 6 g (3 - 4) |
| Ampicillin/Sulbactam | Säuglinge: 100 - 150 mg/kg (3) |
| (i.v.) | Kinder: 150 mg/kg (3) Jugendliche: 2.25 - 6.75 g (3) |
| Cefixim | Säuglinge/Kinder: 8 -12 mg/kg (1 - 2) |
| (p.o.) | Jugendliche: 0.4 g (1 - 2) |
| Cefotaxim | Säuglinge/Kinder: 100 - 200 mg/kg (1 - 2) |
| (i.v.) | Jugendliche: 3 - 6 g (1 - 2) |
| Cefpodoxim | Säuglinge/Kinder: 8 - 12 mg/kg (2) |
| (p.o.) | Jugendliche: 0.4 g (2) |
| Ceftazidim | Säuglinge/Kinder: 100 - 150 mg/kg (2 - 3)* |
| (i.v.) | Jugendliche: 2 - 6 g (2 – 3) |
| | *bei Meningitis: Erstgabe 100 mg/kg, dann 75 mg/kg |
| Ceftriaxon | Säuglinge/Kinder: 50 - 100 mg/kg (1)* |
| (i.v.) | Jugendliche: 1 - 2 g (1) |
| (, | |
| | *bei Meningitis Erstgabe 100 mg/kg, dann 75 mg/kg |
| Cefuroxim | Säuglinge/Kinder: 75 -150 mg/kg (3) |
| (i.v.) | Jugendliche: 2.25 - 4.5 g (3) |
| Ciprofloxacin | Kinder/Jugendliche: 20 - 30 mg/kg, max. 1.2g (2 - 3) |
| (i.v.) | 16'- 1(1 |
| Ciprofloxacin | Kinder/Jugendliche: 30 - 40 mg/kg, max. 1.5g (2) |
| (p.o.) | luman diabas 4 m (O) |
| Clarithromycin | Jugendliche: 1g (2) |
| (i.v.) Clarithromycin | Säuglinge: 10 - 15 mg/kg (2) |
| | Kinder: 15 mg/kg (2) |
| (p.o.) | Jugendliche: 0.5 - 1 g (2) |
| Clindamycin | Säuglinge/Kinder: 20 - 40 mg/kg (3) |
| (i.v.) | Jugendliche: 1.8 - 2.7 g (3 - 4) |
| Clindamycin | Säuglinge/Kinder: 20 - 40 mg/kg (3) |
| (p.o.) | Jugendliche: 0.6 - 1.8 g (3 - 4) |
| Colistin | Kinder/Jugendliche: 30000 E/kg (2) |
| (inhalativ) | |
| Colistin | Säuglinge 1 - 6 Monate: 1.5 Millionen E (4) |
| (p.o.) | Säuglinge 7 - 11 Monate: 2 Millionen E (4) |
| | Kinder 1 - 6 Jahre: 3 Millionen E (4) Kinder 7 - 12 Jahre: 4 Millionen E (4) |
| | Jugendliche: 6 Millionen E (4) |
| | dagonalione. o Millionen E (+) |

| Cotrimoxazol | Kinder: 10 - 20 mg/kg (2 - 3) |
|-------------------------|---|
| (i.v.) | |
| Cotrimoxazol | Säuglinge/Kinder: 6 mg/kg (2) |
| (p.o.) | Jugendliche: 320 mg (2) |
| . , | |
| | bei Prophylaxe: 1 - 2 mg/kg (1) |
| Doxycyclin | Kinder: 2 - 4 mg/kg (1) |
| (p.o.) | Jugendliche: Erstgabe 4 mg/kg, dann 0.1 - 0.2 g (1 - 2) |
| Erythromycin | Kinder: 20 - 50 mg/kg (4) |
| (i.v.) | Jugendliche: 1.25 - 3 g (4 - 6) |
| Erythromycin | Säuglinge/Kinder: 30 - 50 mg/kg (2 - 3) |
| (p.o.) | Jugendliche: 1.5 g (3) |
| Ethambutol | 0 - 5 Jahre: 30 mg/kg (1) |
| (i.v. / p.o.) | > 5 Jahre: 25 mg/kg, max. 1.75 g (1) |
| Flucloxacillin | Säuglinge: 40 - 100 mg/kg (3 - 4) |
| | Kinder: 2 - 6 g (3 - 4) |
| (i.v.) | Jugendliche: 3 - 8 g (3 - 4) |
| Fosfomycin | Säuglinge: 200 mg/kg (2 - 3) |
| (i.v.) | Kinder: 200 - 300 mg/kg (2 - 3) |
| (1. V.) | Jugendliche: 6 - 15 g (2 - 3) |
| Gentamicin | Säuglinge: 5 - 7.5 mg/kg (1 - 3) |
| (i.v.) | Kinder: 5 mg/kg (1 - 3) |
| (1.4.) | Jugendliche: 3-5 mg/kg (1 - 3) |
| Imipenem | Säuglinge/Kinder: 60 mg/kg (3 - 4) |
| (i.v.) | Jugendliche: 2 - 4 g (3 - 4) |
| Isoniazid | 0 - 5 Jahre: 8 - 10 mg/kg (1) |
| (p.o.) | 6 - 9 Jahre: 7 - 8 mg/kg (1) |
| (p.c.) | 10 - 14 Jahre: 6 - 7 mg/kg (1) |
| | 15 - 18 Jahre: 5 - 6 mg/kg, max. 300 mg (1) |
| Levofloxacin | Kinder: 10 - 20 mg/kg (2) |
| (i.v. / p.o.) | Jugendliche: 0.25 - 0.5 g (1 - 2) |
| Meropenem | Säuglinge: 60 mg/kg (3) |
| (i.v.) | Kinder: 60 - 80 mg/kg (3) |
| (,) | Jugendliche: 1.5 - 3 g (3), bei Meningitis: 6 g (3) |
| Metronidazol | Säuglinge/Kinder: 15 - 30 mg/kg (3) |
| (i.v.) | Jugendliche: 1 - 2 g (2 - 3) |
| Metronidazol | Säuglinge/Kinder: 15 mg/kg (2) |
| (p.o.) | Jugendliche: 1 - 2 g (2 - 3) |
| (1-2-) | bei Amöbiasis: 30 mg/kg (3) |
| Penicillin G | Säuglinge/Kinder: 0.03 - 0.05 mIU/kg (4 - 6) |
| (i.v.) | Jugendliche: 1 - 3 mIU/kg (4) |
| · ' | Hochdosis-Therapie: 18 - 24 mIU (4) |
| Penicillin V | Säuglinge: 0.1 mIU/kg (2 - 3) |
| (p.o.) | Kinder: 0.05 - 0.1 mIU/kg (2 - 3) |
| , , | Jugendliche: 1.5 - 3 mIU (2 - 3) |
| Piperacillin | Säuglinge: 150 mg/kg (3) |
| (i.v.) | Kinder: 200 - 300 mg/kg (3) |
| D | Jugendliche: 6 - 12 g (3) |
| Piperacillin/Tazobactam | Kinder: Gewicht < 40 kg: 200 mg/kg (3) |
| (i.v.) | Kinder: Gewicht > 40 kg: 13.5 g (3) |
| Di mamina a mai d | Jugendliche: 13.5 - 18 g (3 - 4) |
| Pyrazinamid | 30 mg/kg. max. 2 g (1) |
| (p.o.) | 0.511.45.0.44.0) |
| Rifampicin | 0 - 5 Jahre: 15 mg/kg (1 - 2) |
| (i.v p.o.) | 6 - 9 Jahre: 12 mg/kg (1 - 2) |
| | 10 - 14 Jahre: 10 mg/kg (1 - 2) |
| | 15 - 18 Jahre: 10 mg/kg (1 - 2) |

| Teicoplanin | Säuglinge/Kinder: Erstgabe 20 mg/kg, dann 10 mg/kg (1); |
|-------------|---|
| (i.v.) | bei Endokarditis: 20 - 30 mg/kg (1) |
| , | Jugendliche: 0.4 - 0.8 g (1) |
| Tobramcycin | Langzeit-Therapie: 160 mg (2) |
| (inhalativ) | Kurzzeit-Therapie: 600 mg (2) |
| Tobramycin | Säuglinge: 5 - 7.5 mg/kg (2) |
| (i.v.) | Kinder: 5 mg/kg (2) |
| , | Jugendliche: 3 - 5 mg/kg (2) |
| Vancomycin | Säuglinge: 5 - 7.5 mg/kg (2) |
| (i.v.) | Kinder: 5 mg/kg (2) |
| , | Jugendliche: 3 - 5 mg/kg (2) |
| Vancomycin | Kinder: 30 - 50 mg/kg (4) |
| (p.o.) | Jugendliche: 0.5 - 2 g (4) |

Altersangaben, sofern nicht explizit anders angegeben: Säuglinge: 2. - 12. Monat; Kinder: 1 - 11 Jahre; Jugendliche: 12 - 18 Jahre.

Folgende Standard-Dosierungen bildeten die Grundlage der Beurteilung für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, basierend auf den publizierten Empfehlungen der University of Michigan Health Systems und der zugehörigen Publikation.^{45,46}

| Antibiotikum (Applikation) | Dosis in 24h (Anzahl der Einzeldosen pro Tag) |
|-------------------------------|---|
| Amikacin (i.v.) | eGFR > 50 ml/min: 15 - 22.5 mg/kg (4) eGFR 29 - 50 ml/min: 10 - 15mg/kg (2) eGFR 10 - 29 ml/min: 5 - 7.5 mg/kg (1) eGFR < 10 ml/min: 5 - 7.5mg/kg (1 in 48h) bei Nierenersatztherapie: 10 - 15 mg/kg (2) |
| Ampicillin (i.v.) | eGFR > 50 ml/min: 100 - 400 mg/kg (4) eGFR 29 - 50 ml/min: 75 - 300 mg/kg (3) eGFR 10 - 29 ml/min: 50 - 300 mg/kg (2 - 3) eGFR < 10 ml/min: 25 - 200 mg/kg (1 - 2) bei Nierenersatztherapie: 75 - 300 mg/kg (3) |
| Ampicillin/Sulbactam (i.v.) | eGFR > 50 ml/min: 100 - 400 mg/kg (4) eGFR 29 - 50 ml/min: 75 -300 mg/kg (3) eGFR 10 - 29 ml/min: 50 - 300 mg/kg (3 - 4) eGFR < 10 ml/min: 25 - 200 mg/kg (1 - 2) bei Nierenersatztherapie: 75 - 300 mg/kg (3) |
| Cefotaxim (i.v.) | eGFR > 50 ml/min: 100 - 200 mg/kg (2 - 4) eGFR 29 - 50 ml/min: 100 - 200 mg/kg (2 - 4) eGFR 10 - 29 ml/min: 100 mg/kg (2) eGFR < 10 ml/min: 50 mg/kg (1) bei Nierenersatztherapie: 100 - 150 mg/kg (2 - 3) |
| Ceftazidim (i.v.) | eGFR > 50 ml/min: 99 - 150 mg/kg (3) eGFR 29 - 50 ml/min: 66 - 100 mg/kg (2) eGFR 10 - 29 ml/min: 33 - 50 mg/kg (1) eGFR < 10 ml/min: 33 - 50 mg/kg (1 in 48h) bei Nierenersatztherapie: 66 - 100 mg/kg (2) |
| Ceftriaxon (i.v.) | jede eGFR: 50 - 75 mg/kg (1) bei Meningitis: 100 mg/kg (1) |
| Cefuroxim (i.v.) | eGFR > 50 ml/min: 75 - 300 mg/kg (3) eGFR 29 - 50 ml/min: 75 - 300 mg/kg (3) eGFR 10 - 29 ml/min: 50 - 100 mg/kg (2) eGFR < 10 ml/min: 25 - 50 mg/kg (1) bei Nierenersatztherapie: 50 - 100 mg/kg (2) |
| Ciprofloxacin (i.v.) | eGFR > 50 ml/min: 20 - 45 mg/kg (2 - 3) eGFR 29 - 50 ml/min: 20 - 30 mg/kg (2) eGFR 10 - 29 ml/min: 10 -15 mg/kg (1) eGFR < 10 ml/min: 10 - 15 mg/kg (1) bei Nierenersatztherapie: 20 mg/kg (2) |
| Ciprofloxacin (p.o.) | eGFR > 50 ml/min: 20 - 30 mg/kg (2) eGFR 29 - 50 ml/min: 20 - 30 mg/kg (2) eGFR 10 - 29 ml/min: 10 - 15 mg/kg (1) eGFR < 10 ml/min: 10 - 15 mg/kg (1) bei Nierenersatztherapie: 20 mg/kg (2) |
| Clindamycin (i.v.) | jede eGFR 18,75 - 52 mg/kg (3 - 4) |
| Cotrimoxazol (i.v.) | eGFR > 50 ml/min: 5 - 40 mg/kg (2 - 4) eGFR 29 - 50 ml/min: 5 - 30 mg/kg (2 - 3) eGFR 10 - 29 ml/min: 5 - 30 mg/kg (2 - 3) eGFR < 10 ml/min: 2.5 - 10 mg/kg (1) bei Nierenersatztherapie: 5 - 30 mg/kg (2 - 3) |

| | GFR > 50 ml/min: 5 - 20 mg/kg (2) |
|-------------------|---|
| | GFR 29 - 50 ml/min: 5 - 30 mg/kg (2 - 3) |
| | GFR 10 - 29 ml/min: 5 - 30 mg/kg (2 - 3) |
| | GFR < 10 ml/min: 2.5 - 10 mg/kg (1) |
| | ei Nierenersatztherapie: 5 - 30 mg/kg (2 - 3) |
| Erythromycin je | de eGFR: 25 - 40 mg/kg (4) |
| (i.v.) | |
| Erythromycin je | de eGFR: 30 - 50 mg/kg (3 - 4) |
| (p.o.) | |
| | GFR > 50 ml/min: 6 - 7.5 mg/kg (3) |
| | GFR 29 - 50 ml/min: 4 - 5 mg/kg (2) |
| | GFR 10 - 29 ml/min: 2 – 2.5 mg/kg (1) |
| l e ⁱ | GFR < 10 ml/min: 2 - 2.5 mg/kg (1 in 48h) |
| | ei Nierenersatztherapie: 4 - 5 mg/kg (2) |
| | GFR > 50 ml/min + age < 5 years: 10 - 20 mg/kg (2) |
| | GFR > 50 ml/min + age > 5 years: 5 - 10 mg/kg (1) |
| | GFR 29 - 50 ml/min: 5- 10 mg/kg (1) |
| | GFR 10 - 29 ml/min: 5 - 10 mg/kg (1) |
| | GFR < 10 ml/min: 5 - 10 mg/kg (1 in 48h) |
| b | ei Nierenersatztherapie: 5 - 10 mg/kg (1) |
| | GFR > 50 ml/min: 60 - 120 mg/kg (3) |
| (i.v.) | GFR 29 - 50 ml/min: 40 - 80 mg/kg (2) |
| e | GFR 10 - 29 ml/min: 20 - 40 mg/kg (2) |
| e | GFR < 10 ml/min: 10 - 20 mg/kg (1) |
| b | ei Nierenersatztherapie: 20 - 40 mg/kg (2) |
| | de eGFR: 15 - 40 mg/kg (3 - 4) |
| , , | de eGFR: 15 - 40 mg/kg (3 - 4) |
| <u> </u> | GFR > 50ml/min: 0.068 - 0.21 mIU/kg (4 - 6) |
| (i.v.) | Hochdosis-Therapie: 0.24 mIU/kg (4) |
| (1.v.) | GFR 29 - 50 ml/min: 0.068 - 0.14 mlU/kg (4) |
| | Hochdosis-Therapie: 0.16 mIU/kg (4) |
| e | GFR 10 - 29 ml/min: 0.051 - 0.105 mlU/kg (3) |
| | Hochdosis-Therapie: 0.12 mIU/kg (3) |
| e | GFR < 10 ml/min: 0.034 - 0.07 mlU/kg (2) |
| | Hochdosis-Therapie: 0.08 mIU/kg (2) |
| b | ei Nierenersatztherapie: 0.051 - 0.105 mIU/kg (4) |
| | Hochdosis-Therapie: 0.12 mIU/kg (4) |
| Piperacillin e | GFR > 50 ml/min: 200 - 400 mg/kg (4) |
| (i.v.) | GFR 29 - 50 ml/min: 200 - 400 mg/kg (4) |
| ` ' | GFR 10 - 29 ml/min: 100 - 300 mg/kg (2 - 3) |
| | GFR < 10 ml/min: 25 - 200 mg/kg (1 - 2) |
| | ei Nierenersatztherapie: 75 - 300 mg/kg (3) |
| | GFR > 50 ml/min: 200 - 400 mg/kg (4) |
| \ v . / | GFR 29 - 50 ml/min: 200 - 400 mg/kg (4) |
| e | GFR 10 - 29 ml/min: 100 - 300 mg/kg (2 - 3) |
| | GFR < 10 ml/min: 25 - 200 mg/kg (1 - 2) |
| | ei Nierenersatztherapie: 75 - 300 mg/kg (3) |
| | GFR > 50 ml/min: 6 - 7.5 mg/kg (3) |
| | GFR 29 - 50 ml/min: 4 - 5 mg/kg (2) |
| | GFR 10 - 29 ml/min: 2 – 2.5 mg/kg (1) |
| | GFR < 10 ml/min: 2 – 2.5 mg/kg (1 in 48h) |
| | ei Nierenersatztherapie: 4 - 5 mg/kg (2) |
| , | GFR > 50 ml/min: 40 - 60mg/kg (4) |
| | GFR 29 - 50 ml/min: 20 - 30 mg/kg (2) |
| | GFR 10 - 29 ml/min: 10 - 15 mg/kg (1 in 48h) |
| | |
| | GFR < 10 ml/min: 10 - 15 mg/kg einmalig ei Nierenersatztherapie: 20 - 30 mg/kg (2) |

eGFR – errechnete glomeruläre Filtrationsrate, mIU – Millionen internationale Einheiten.

8. Literaturverzeichnis

- 1. Wimmer S, Neubert A, Rascher W. The Safety of Drug Therapy in Children. Dtsch Arztebl Int 2015;112(46):781–7.
- 2. Tully MP. Prescribing errors in hospital practice: Prescribing errors in hospital practice. Br J Clin Pharmacol 2012;74(4):668–75.
- 3. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications. Drug Saf 2004;27(9):661–70.
- 4. Moyen E, Camiré E, Stelfox HT. Clinical review: medication errors in critical care. Crit Care 2008;12(2):208.
- 5. Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. Intensive Care Med 1999;25(4):353–9.
- 6. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA, Bates DW. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. Pediatrics 2003;111(4 Pt 1):722–9.
- 7. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA 2001;285(16):2114–20.
- 8. Blum KV, Abel SR, Urbanski CJ, Pierce JM. Medication error prevention by pharmacists. Am J Hosp Pharm 1988;45(9):1902–3.
- 9. Bordun LA, Butt W. Drug errors in intensive care. J Paediatr Child Health 1992;28(4):309–11.
- 10. Sard BE, Walsh KE, Doros G, Hannon M, Moschetti W, Bauchner H. Retrospective evaluation of a computerized physician order entry adaptation to prevent prescribing errors in a pediatric emergency department. Pediatrics 2008;122(4):782–7.
- 11. Buckley MS, Erstad BL, Kopp BJ, Theodorou AA, Priestley G. Direct observation approach for detecting medication errors and adverse drug events in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2007;8(2):145–52.
- 12. Kozer E, Scolnik D, Macpherson A, Keays T, Shi K, Luk T, Koren G. Variables associated with medication errors in pediatric emergency medicine. Pediatrics 2002;110(4):737–42.
- 13. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. Pediatrics 1987;79(5):718–22.
- 14. Fontan J-E, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. Pharm World Sci 2003;25(3):112–7.

- 15. Krüger D. AMWHV Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung: Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft. 1. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2007.
- 16. Raju TK, Thornton J, Kecskes S, Perry M, Feldman S. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. Lancet 1989;334(8659):374–6.
- 17. Agarwal S, Classen D, Larsen G, Tofil NM, Hayes LW, Sullivan JE, Storgion SA, Coopes BJ, Craig V, Jaderlund C, Bisarya H, Parast L, Sharek P. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States. Pediatr Crit Care Med 2010;11(5):568–78.
- 18. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VWS, Khaki ZF, Wong ICK. Systematic review of medication errors in pediatric patients. Ann Pharmacother 2006;40(10):1766–76.
- 19. Cousins D, Clarkson A, Conroy S, Choonara I. Medication Errors in Children an Eight Year Review Using Press Reports. Paediatr Perinat Drug Ther 2002;5(2):52–8.
- 20. Garfield S, Reynolds M, Dermont L, Franklin BD. Measuring the severity of prescribing errors: a systematic review. Drug Saf 2013;36(12):1151–7.
- 21. Franklin BD, Birch S, Savage I, Wong I, Woloshynowych M, Jacklin A, Barber N. Methodological variability in detecting prescribing errors and consequences for the evaluation of interventions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18(11):992–9.
- 22. Davis T. Paediatric prescribing errors. Arch Dis Child 2011;96(5):489–91.
- 23. Wilson DG, McArtney RG, Newcombe RG, McArtney RJ, Gracie J, Kirk CR, Stuart AG. Medication errors in paediatric practice: insights from a continuous quality improvement approach. Eur J Pediatr 1998;157(9):769–74.
- 24. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349(12):1157–67.
- 25. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoeppel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. BMJ 2000;320(7227):79–82.
- 26. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. DGPI-Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: 164 Tabellen / Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). Red.-Kollegium Horst Scholz 5. vollst. überarb. Aufl. Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2009.
- 27. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. Pediatrics 2004;113(1 Pt 1):59–63.
- 28. Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children: Drug metabolism and disposition in children. Fundam Clin Pharmacol 2003;17(3):281–99.

- 29. Fischer JE, Ramser M, Fanconi S. Use of antibiotics in pediatric intensive care and potential savings. Intensive Care Med 2000;26(7):959–66.
- 30. Twombley K, Baum M, Gattineni J. Accidental and iatrogenic causes of acute kidney injury. Curr Opin Pediatr 2011;23(2):208–14.
- 31. Totapally BR, Machado J, Lee H, Paredes A, Raszynski A. Acute kidney injury during vancomycin therapy in critically ill children. Pharmacotherapy 2013;33(6):598–602.
- 32. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 μg/ml in a pediatric intensive care unit. Pharmacotherapy 2013;33(4):392–400.
- 33. Mohkam M, Karimi A, Gharib A, Daneshmand H, Khatami A, Ghojevand N Sharifian M. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. Pediatr Nephrol 2007;22(5):690–4.
- 34. Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, Wernecke KD, Spies C. Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study. Crit Care 2014;18(3):R120.
- 35. Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, de Martino M. Antibiotic induced liver injury: what about children? J Chemother 2013;25(5):255–72.
- 36. Peker E, Cagan E, Dogan M. Ceftriaxone-induced toxic hepatitis. World J Gastroenterol 2009;15(21):2669–71.
- 37. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN, Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. CMAJ 2012;184(14):1565–70.
- 38. Hita EO, García JAM, Gonzalez JCF, Molina AA, Cordero MA, Escobar JS, Ruiz-Extrema A. Amoxicillin-clavulanic acid hepatotoxicity in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55(6):663–7.
- 39. Kaye JA, Castellsague J, Bui CL, Calingaert B, McQuay LJ, Riera-Guardia N, Saltus CW, Quinlan S, Holick CN, Wahl PM, Suzart K, Rothman KJ, Wallander MA, Perez-Gutthann S. Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort study. Pharmacotherapy 2014;34(4):336–49.
- 40. Klinik für Pädiatrie m.S. Endokrinologie, Gastroenterologie und Stoffwechselmedizin: Intensivstation (Stat. 25). (Accessed January 11, 2013, at: http://kinderheilkunde.charite.de/klinik/stationen bereiche/intensivstation stat 25/.)
- 41. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatik. ICD-10-GM Version 2010. (Accessed August 20, 2014, at: http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2010/index.htm.)
- 42. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch Dis Child 1976;51(11):875–8.

- 43. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 2007;71(10):1028–35.
- 44. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to druginduced liver injuries. J Clin Epidemiol 1993;46(11):1323–30.
- 45. University of Michigan Health System guidelines for antimicrobial use. University of Michigan, Health System, Dept. of Pharmacy Services; University of Michigan. Health System. Pharmacy and Therapeutics Committee, Antibiotic Subcommittee, 1997. (Accessed November 15,2011, at: http://www.ltpro.com/pcrrt.com/pediatric_dosing.pdf.)
- 46. Georg R. Aronoff. Antimicrobial Agents. In: Drug prescribing in renal failure: Dosing Guidelines for Adults and Children. George R. Aronoff, William M. Bennet, Jeffrey S. Berns, editors. 5th editions. Philadelphia, USA: American College of Physicians, 2007. 147 157.
- 47. McPhillips HA, Stille CJ, Smith D, Hecht J, Pearson J, Stull J, Debellis K, Andrade S, Miller M, Gurwitz J, Davis RL. Potential medication dosing errors in outpatient pediatrics. J Pediatr 2005;147(6):761–7.
- 48. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp. (Available from: http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/products/statistics)
- 49. Tafelski S, Gratopp A, Richter F, Kramer S, Spies C, Wernecke KD, Nachtigall I. Observational clinical study on organ dysfunction associated with dosing of antibiotics in a paediatric intensive care unit. Minerva Pediatr 2016;ePub ahead of print.
- 50. Silva DCB, Araujo OR, Arduini RG, Alonso CFR, Shibata ARO, Troster EJ. Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: a prospective cohort. BMJ Open 2013;3(2).
- 51. Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. Pediatr Infect Dis J 2005;24(9):766–73.
- 52. Hicks RW, Becker SC, Cousins DD. Harmful medication errors in children: a 5-year analysis of data from the USP's MEDMARX program. J Pediatr Nurs 2006;21(4):290–8.
- 53. Patria MF, Chidini G, Ughi L, Montani C, Prandi E, Galeone C, Calderini E, Esposito S. Ventilator-associated pneumonia in an Italian pediatric intensive care unit: a prospective study. World J Pediatr 2013;9(4):365–8.
- 54. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. Clin Microbiol Rev 2007;20(3):409–25.
- 55. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. Qual Saf Health Care 2007;16(2):116–26.

- 56. Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, Hebert PM, Schainker EG, McLaughlin TJ, Bauchner H. Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. Pediatrics 2008;121(3):e421–7.
- 57. Cimino MA, Kirschbaum MS, Brodsky L, Shaha SH. Assessing medication prescribing errors in pediatric intensive care units. Pediatr Crit Care Med 2004;5(2):124–32.
- 58. Alagha HZ, Badary OA, Ibrahim HM, Sabri NA. Reducing prescribing errors in the paediatric intensive care unit: an experience from Egypt. Acta Paediatr 2011;100(10):e169–74.
- 59. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. Kidney Int 2011;79(1):33–45.
- 60. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. Eur J Clin Pharmacol 2012;68(9):1243–55.
- 61. Chen Y, Yang XY, Zeckel M, Killian C, Hornbuckle K, Regev A, Voss S. Risk of hepatic events in patients treated with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2011;34(1):73–82.
- 62. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in druginduced hepatotoxicity. Curr Med Chem 2009;16(23):3041–53.
- 63. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, Phan V, Zappitelli M. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. Crit Care 2011;15(3):R146.
- 64. van Rosse F, Maat B, Rademaker CMA, van Vught AJ, Egberts ACG, Bollen CW. The effect of computerized physician order entry on medication prescription errors and clinical outcome in pediatric and intensive care: a systematic review. Pediatrics 2009;123(4):1184–90.
- 65. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med 1995;10(4):199–205.
- 66. Holdsworth MT, Fichtl RE, Raisch DW, Hewryk A, Behta M, Mendez-Rico E, Wong CL, Cohen J, Bostwick S, Greenwald BM. Impact of computerized prescriber order entry on the incidence of adverse drug events in pediatric inpatients. Pediatrics 2007;120(5):1058–66.
- 67. Wolfler A, Calderoni E, Ottonello G, Conti G, Baroncini S, Santuz P, Vitale P, Salvo I, SISPE Study Group. Daily practice of mechanical ventilation in Italian pediatric intensive care units: a prospective survey. Pediatr Crit Care Med 2011;12(2):141–6.
- 68. Ruttimann UE, Pollack MM. Variability in duration of stay in pediatric intensive care units: a multiinstitutional study. J Pediatr 1996;128(1):35–44.

- 69. Ben-Yehuda A, Bitton Y, Sharon P, Rotfeld E, Armon T, Muszkat M. Risk factors for prescribing and transcribing medication errors among elderly patients during acute hospitalization: a cohort, case-control study. Drugs Aging 2011;28(6):491–500.
- 70. Kunac DL, Kennedy J, Austin N, Reith D. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. Paediatr Drugs 2009;11(2):153–60.
- 71. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, Mariscalco MM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit: Pediatr Crit Care Med 2009;10(5):562–70.
- 72. Bellad R, Rao S, Patil VD, Mahantshetti NS. Outcome of intensive care unit patients using Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. Indian Pediatr 2009;46(12):1091–2.
- 73. Costa GA, Delgado AF, Ferraro A, Okay TS. Application of the pediatric risk of mortality (PRISM) score and determination of mortality risk factors in a tertiary pediatric intensive care unit. Clinics (Sao Paulo) 2010;65(11):1087–92.
- 74. O'Brien S, Nadel S, Almossawi O, Inwald DP. The Impact of Chronic Health Conditions on Length of Stay and Mortality in a General PICU. Pediatr Crit Care Med 2016; ePub ahead of print.
- 75. DeLisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. Chest 2003;123(5 Suppl):504S 18S.
- 76. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(2):734–44.
- 77. Franklin BD, O'Grady K, Paschalides C, Utley M, Gallivan S, Jacklin A, Barber N. Providing feedback to hospital doctors about prescribing errors; a pilot study. Pharm World Sci 2007;29(3):213–20.
- 78. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. Qual Saf Health Care 2003;12(3):194–200.
- 79. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Methods to adjust for bias and confounding in critical care health services research involving observational data. J Crit Care 2006;21(1):1–7.
- 80. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. Crit Care Med 1988;16(11):1110–6.
- 81. Lacroix J, Cotting J, Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. Pediatr Crit Care Med 2005;6(3 Suppl):S126–34.
- 82. Michel E, Zernikow B. Can PRISM predict length of PICU stay? an analysis of 2000 cases. Med Inform Internet Med 2003;28(3):209–19.

- 83. Marino BL, Reinhardt K, Eichelberger WJ, Steingard R. Prevalence of errors in a pediatric hospital medication system: implications for error proofing. Outcomes Manag Nurs Pract 2000;4(3):129–35.
- 84. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno R, Metnitz B, Bauer P, Metnitz P, Research Group on Quality Improvement of the European Society of Intensive Care Medicine (ESCIM), Sentinel Events Evaluation (SEE) Study Investigators. Fehler bei der parenteralen Medikamentenverabreichung auf Intensivstationen. BMJ 2009;338:b814
- 85. Tafelski S, Nachtigall I, Trefzer T, Halle E, Mende H, Briedigkeit L, Martin J, Welte T, Quintel M, Bause H, Gelnder G, Schleppers A, Spies C. [Evidence-based anti-infective program "ABx" Online-program for anti-infective therapy broadens functions for local adaptations]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2009;44(7-8):500–1.
- 86. 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. Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective "before/after" cohort study. BMJ Open 2014;4(12):e005370.
- 87. Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, Tamarkin A, Schaller K, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C. Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. J Int Med Res 2008;36(3):438–59.
- 88. Kozer E, Scolnik D, MacPherson A, Rauchwerger D, Koren G. Using a preprinted order sheet to reduce prescription errors in a pediatric emergency department: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2005;116(6):1299–302.
- 89. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. Pediatrics 2001;108(4):E75.
- 90. Kadmon G, Bron-Harlev E, Nahum E, Schiller O, Haski G, Shonfeld T. Computerized order entry with limited decision support to prevent prescription errors in a PICU. Pediatrics 2009;124(3):935–40.
- 91. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. JAMA 1997;277(4):312–7.
- 92. Manias E, Kinney S, Cranswick N, Williams A, Borrott N. Interventions to reduce medication errors in pediatric intensive care. Ann Pharmacother 2014;48(10):1313–31.
- 93. Maaskant JM, Vermeulen H, Apampa B, Fernando B, Ghaleb MA, Neubert A, Thayyil S, Soe A. Interventions for reducing medication errors in children in hospital. Cochrane Database Syst Rev 2015;(3):CD006208.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Richter, Florian, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift,

dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Adhärenz zu Standard-Dosis-Protokollen in der Antibiotikatherapie auf einer

pädiatrischen Intensivstation – eine retrospektive Kohortenstudie

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als

die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer

Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements

for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte

zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische

Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen)

entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die

in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei

denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen

einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind

mir bekannt und bewusst.

Datum Unterschrift

- 63 -

10. Lebenslauf

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

11. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Florian Richter hatte folgenden Anteil an folgenden Publikationen:

Tafelski S, Gratopp A, Richter F, Kramer S, Spies C, Wernecke KD, Nachtigall I.

Observational clinical study on organ dysfunction associated with dosing of antibiotics in a paediatric intensive care unit. Minerva Pediatr., 2016

Beitrag im Einzelnen:

Arbeit an Konzeption und Design der Studie, Erhebung der Primärdaten, Planung und Durchführung von statistischen Analysen, Aufbereitung und Interpretation der Ergebnisse, Entwurf, Revision und Redigieren des Manuskriptes.

Richter F, Lange M, Wegener F, Nachtigall I, Gratopp A, Tafelski S, Spies C. P890 Antibiotics dosage-adherence on paediatric intensive care unit correlates with incidence of organ dysfunction and severe events. Poster Session des 23. ECCMID (Berlin), 27.04.2013.

Beitrag im Einzelnen:

Arbeit an Konzeption und Design der Studie, Erhebung der Primärdaten, Planung und Durchführung von statistischen Analysen, Aufbereitung und Interpretation der Ergebnisse, Erstellung des Posters, Präsentation.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

12. Danksagung

Zuerst möchte ich meinen Betreuenden Frau PD Dr. Irit Nachtigall und Herrn Dr. Sascha Tafelski für die Überlassung des Themas und ihre Geduld, Mühen und Ideen danken. Durch ihre engagierte fachliche Unterstützung und gemeinsame Beratung über wissenschaftliche Arbeit, Konzeptionierung und Strukturierung einer Dissertationsschrift und medizinische Statistik wurden wichtige Impulse für den Rahmen und Inhalt dieser Arbeit gesetzt und der kurvenreiche Weg zur Publikation beschritten.

Für Erläuterungen zu Struktur und Organisation der untersuchten Station, die Hinweise zur pädiatrischen Intensivmedizin und die Überlassung der Patientenakten, welchen die Primärdaten entstammen, danke ich Dr. Alexander Gratopp. Auch dem weiteren Team der Station 25i gilt mein Dank, denn wenn seine einsatzvolle Tätigkeit in dieser Arbeit auf Zahlen reduziert und beurteilt wird, so kann doch der tiefere Wert ärztlicher und pflegerischer Fürsorge hier nicht abgebildet werden.

Weiter gilt mein Dank den anderen Mitgliedern und Unterstützern der ABx-Arbeitsgruppe Prof. KD. Wernecke, Dr. A. Rothbart, Dr. R. Powollik, Dr. S. Angermair und Dr. S. Kramer für die gemeinsame Arbeit am übergeordneten Projekt. Auch möchte ich Prof. Dr. Claudia Spies danken, die unsere Arbeitsgruppe immer wieder mit Ideen und Impulsen unterstützte.

Für ihre über Monate anhaltende Unterstützung beim Bezug der Patientenakten aus dem Archiv möchte ich Frau Annegret Bischoff danken, deren Freundlichkeit jede Begegnung zu einer angenehmen Erinnerung macht.

Für die gemeinsame Arbeit am Projekt danke ich meinen Mitdoktoranden und Freunden Felix Wegener und Martin Lange. Wir motivierten einander in zahllosen Stunden Datenakquise, Auswertung und Textproduktion. Gemeinsam präsentierten wir erste Ergebnisse auf dem EECMID 2013. Doch vor allem erinnere ich mich gerne an das zusammen durchlebte Studium.

Anhaltende Mahnung an die selbst gesteckten Ziele, motivierende Worte in schwierigen Momenten und durch Rücksicht geschaffene Freiräume – dafür danke ich Kathrin Gänzle.

Für die Ermöglichung von Studium und Promotion durch ihre Unterstützung danke ich meiner Familie und meinen lieben Eltern von Herzen.