

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

DISSERTATION

Implementierung einer evidenzbasierten, praxisorientierten SOP zur  
Bestimmung von PCT und CRP bei operativen Intensivpatienten

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Clemens de Grahl

aus Hamburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies

2. Prof. Dr. med. H. Gerlach

3. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. P. Sinha

Datum der Promotion: 18.09.2009

## **Veröffentlichungen:**

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden nach schriftlicher Beantragung bei der Promotionskommission in folgenden Beiträgen vorab zur Veröffentlichung eingereicht:

### Originalarbeit:

Implementierung einer evidenzbasierten praxisorientierten SOP zur Bestimmung von Procalcitonin und C-Reaktivem Protein bei operativen Intensivpatienten

T. Trefzer, K. Steinmeyer-Bauer, J.P. Braun, I. Nachtigall, A. Weimann, C. de Grahl, C. Spies

Der Anästhesist (eingereicht 2009)

### Abstract:

Evidence based use of C-reactive protein and procalcitonin in ICU infections

T. Trefzer, I. Nachtigall, A. Weimann, C. de Grahl, C. Spies

22nd ESICM annual congress, 11. – 14. Oktober 2009, Wien, Austria

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Abkürzungsverzeichnis**

## **2. Einleitung**

2.1 Relevanz

2.2 Entzündungsparameter

2.3. Rationaler Einsatz von Parametern zur Diagnose und zum Verlauf von infektiösen Komplikationen

2.4 Zielsetzung dieser Arbeit

## **3. Methodik**

3.1 Ethikvotum

3.2 Die Standard Operating Procedures für die Bestimmung von CRP und PCT

3.3 Studienzentrum

3.4 Erhebungszeitraum

3.5 Patienten

3.6 Einhaltung der SOP

3.6.1 Datenerfassung

3.6.2 Beurteilung der SOP-Einhaltung

3.7 Barrierenanalyse

3.8 Scores (APACHE 2, SAPS 2, TISS und SOFA) und Laborbestimmungen

3.9 Statistik

## **4. Ergebnisse**

4.1 Anzahl der Patienten und Laborbestimmungen

4.2 SOP-Einhaltung

4.3 Barrierenanalyse

4.4 Cost per Survivor, Vergleich der TISS-Summen

## **5. Diskussion**

5.1 SOP-Einhaltung im Beobachtungszeitraum

5.2 Barrierenanalyse

5.3 Cost per Survivor

5.4 Limitationen

5.5 Perspektiven

## **6. Zusammenfassung**

6.1 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

6.2 Methodik

6.3 Ergebnisse

6.4 Schlussfolgerungen

## **7. Anhang I**

7.1 Scores

7.2 SOP CRP/PCT

## **8. Literaturverzeichnis**

## **9. Danksagung**

## **10. Erklärung an Eides Statt**

## **11. Lebenslauf**

## 1. Abkürzungen

APACHE II: Acute and Chronic Health Evaluation Score

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

CI: Konfidenzintervall

CRP: C-Reaktives Protein

EBM: Evidence-based medicine

HR: Hazard Ratio

NSOP-Gruppe: Patienten, die zu <70% SOP-gerecht behandelt wurden

OR: Odds Ratio

PCT: Procalcitonin

PDMS: Patienten Daten Management System

S.E.: Standardfehler

SOP: Standard Operating Procedures

SOP-Gruppe: Patienten, die zu  $\geq 70\%$  SOP-gerecht behandelt wurden

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score

TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

## **2. Einleitung**

### **2.1. Relevanz**

Infektionen kommen auf Intensivstationen sehr häufig vor. Untersuchungen zur Prävalenz zeigen, dass 45% der Patienten auf einer europäischen Intensivstation davon betroffen sind [1]. Bei jeder zweiten Infektion handelt es sich um eine nosokomiale Infektion [2][3, 4]. Diese gehen für den Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher und stellen für das Krankenhaus einen erheblichen Kostenfaktor dar [5-10].

Patienten intensivmedizinischer Einrichtungen haben ein fünf- bis zehnfach höheres Infektionsrisiko gegenüber Patienten von Normalstationen [11]. Bei intensivpflichtigen Patienten addieren sich verschiedene infektionsbegünstigende Faktoren, die sowohl vom Patienten selbst als auch von Behandlungsmaßnahmen ausgehen. Dazu gehören die höhere Schwere der Grunderkrankungen der Patienten sowie die unvermeidbare Exposition gegenüber invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und operativen Eingriffen.

### **2.2 Entzündungsparameter**

Klinische Zeichen einer Entzündungsreaktion können mitunter unspezifischer Natur sein was das auslösende Agens angeht. Beginnend mit der seit der Antike praktizierten Harnschau sollte es bis ins das 19. Jahrhundert dauern, bis Rudolf Virchow mit seiner Arbeit über die Zellulärpathologie den Boden dafür ebnete, die Leukozyten als Entzündungsparameter zu beurteilen. Dies erfolgte durch seinen Schüler Viktor Schilling, Vater der Hämatologie, mit seinen grundlegenden Arbeiten [12], aus denen unter anderem die biologische Leukozytenkurve hervorging.

1930 entdeckten Tillet und Francis das C-Reaktive Protein (CRP) [13] bei Untersuchungen zu Pneumokokkeninfektionen. Es ist ein Opsonin, welches das Komplementsystem aktivieren kann. Die CRP Produktion findet in der Leber statt und wird am stärksten durch Interleukin 6 (IL-6) angeregt.

Procalcitonin (PCT) ist das Prohormon des in den C-Zellen der Schilddrüse gebildeten Calcitonins. Erhöhte Blutspiegel von immunreaktivem Calcitonin wurden erstmals 1983 bei Patienten mit toxischem Schocksyndrom nach Staphylokokkeninfektionen beobachtet [14]. Weiterführende Untersuchungen ergaben, dass nicht das Calcitonin,

sondern das kreuzreagierende Procalcitonin (PCT) bei diesen Krankheitsbildern erhöht ist. 1993 wurde es von Assicot et al. als neuer Inflammationsmarker beschrieben [15].

### **2.3 Rationaler Einsatz von Parametern zur Diagnose und zum Verlauf von infektiösen Komplikationen**

Inflammationsmarker haben postoperativ zur Erkennung einer Infektion eine deutlich eingeschränkte Sensitivität und Spezifität, da sie von perioperativen non-infektiösen Inflammationsprozessen in der Regel nicht zu unterscheiden sind. Ferner sind Inflammationsmarker intensivmedizinisch nur dann sinnvoll, wenn sie zur Entscheidungshilfe bei einem aggravierten klinischen Verlauf beitragen können [16-21]. Alle weiteren Bestimmungen sind für den Patienten mit unnötigen Blutentnahmen verbunden und für das Krankenhaus eine ökonomische Belastung, z.B. durch den nicht indizierten Einsatz von Antibiotika [22].

Die Implementierung evidenzbasierten Wissens ist aber in der klinischen Praxis erschwert [23-27], ein Problem welches schon 1966 von Menzel identifiziert wurde [28]. Nach derzeitiger Datenlage muss davon ausgegangen werden, dass 30-40% aller Patienten nicht nach aktuellem Stand der wissenschaftlich-medizinischen Evidenz behandelt werden und mindestens 20% aller Patienten unnötige und potentiell komplikationsbehaftete Diagnostik und Therapie zuteil werden [29, 30]. Doumit et al. berichten, dass bei 50% der Patienten, die von ihrem Hausarzt behandelt wurden, die Behandlung nicht den aktuellen Empfehlungen entsprach [31, 32]. Brunkhorst et al. konnten am Beispiel der Therapie der Sepsis zeigen, dass es auf deutschen Intensivstationen ein Defizit bei der Anwendung gesicherter Erkenntnisse dieser Therapie gibt [33]. Um die Implementierungsraten zu erhöhen, haben sich Standard Operating Procedures (SOPs) bewährt [24].

Barrieren, welche die Einführung neuer evidenzbasierter Medizin in den medizinischen Alltag erschweren, sind vielfältig. Sie werden in der Literatur in strukturelle, persönliche und umfeldbedingte Barrieren eingeteilt [23, 26]. Es ist daher wichtig, die spezifischen Hürden für die Einführung von neuen oder veränderten Behandlungsabläufen zu identifizieren, um durch maßgeschneiderte Interventionen den Erfolg bei der Umsetzung sicherzustellen [34]. Allerdings ist auch bekannt, dass mit zunehmender Krankheitsschwere SOPs teilweise nicht umgesetzt werden [35, 36]. Bei einer SOP, welche unnötige Bestimmungen von CRP- und PCT-Spiegeln unterbinden soll, liegt dies einerseits daran, dass es dem klinisch tätigen Arzt bei diesem Patientengut



schwerer fällt, das hippokratische Prinzip des *primum nihil nocere* umzusetzen. Andererseits ist es systemimmanent, dass sich SOPs nicht auf 100% der Patienten anwenden lassen [37, 38]. Dies trifft in Bezug auf Krankheitsschwere natürlich auch auf eine SOP zu, die sich mit Inflammationsmarkern beschäftigt. Ein Zuviel an Therapie kann jedoch gerade für dieses Patientengut schädlich sein [39, 40].

#### **2.4. Zielsetzung dieser Arbeit**

Daher war es primäres Ziel dieser Arbeit zu überprüfen, ob durch die Einführung einer evidenzbasierten praxisorientierten SOP zur Bestimmung von PCT und CRP deren Implementierungsrate auf  $\geq 70\%$  steigt.

Sekundäres Ziel war eine Barrierenanalyse von Faktoren der Krankheitsschwere, welche klinisch tätige Ärzte möglicherweise von einer SOP-Einhaltung abgehalten haben.

## **3. Methodik**

### **3.1 Ethikvotum**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine klinikinterne Qualitätssicherungsmaßnahme. Der Datenschutzbeauftragte hat der anonymisierten Erhebung zugestimmt. Die Ethikkommission hat keine Notwendigkeit für eine Patientenaufklärung und ein Einverständnis gesehen. Der anonymen Auswertung und Veröffentlichung wurde seitens der Ethikkommission zugestimmt.

### **3.2 Die Standard Operating Procedures für die Bestimmung von CRP und PCT**

Die SOP zur Bestimmung von CRP und PCT wurden von einer Expertengruppe von 11 Intensivmedizinern der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Virchow und Campus Mitte erstellt. Dafür wurde von dieser Gruppe die zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbare Literatur gesichtet, bewertet und der dann gefundene Konsens fixiert. Am Ende bestand ein starker Konsens nach den AWMF Kriterien [41-44], dass die SOP in der im Anhang dargestellten Form verabschiedet wurde.

In der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Virchow und Campus Mitte sind SOPs Teil des Qualitätsmanagements [45]. Jeder Mitarbeiter kann sie an jedem Rechner der Klinik als HTML Dokument einsehen, der mit dem Intranet verbunden ist.

Die SOP zur CRP- und PCT-Bestimmung enthält dezidierte Handlungsanweisungen hinsichtlich der Indikationsstellung für die Laboranforderung zur Bestimmung eines CRP- und PCT-Spiegels, sowie eine fachliche Erläuterung des medizinisch-wissenschaftlichen Hintergrundes dieser Handlungsanweisungen:

1. Keine Bestimmung von CRP und PCT postoperativ.
2. Bei erfolgreicher Fokussanierung ist keine Bestimmung von CRP/PCT notwendig.
3. Bei dem klinischen Verdacht auf eine Infektion werden vor der Gabe der Antiinfektiva CRP und PCT bestimmt. Am Ende der Therapie – vor Absetzen der Antiinfektiva - wird eine Kontrolle von CRP und PCT durchgeführt.

4. Bei einem weiteren Fortschreiten der Infektion ohne Hinweise auf klinische Stabilisierung kann nach 2-3 Tagen eine Kontrolluntersuchung erfolgen.

### **3.3 Studienzentrum**

Die Studie wurde an drei Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Charité Campus Virchow und Charité Campus Mitte durchgeführt. Am Campus Virchow handelte es sich um eine neurologisch/neurochirurgische Intensivstation und eine Intensivstation für interdisziplinär operative Intensivmedizin mit zusätzlichem Schwerpunkt bei der Behandlung von Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Patienten mit angegliederter Intermediate Care Station für interdisziplinär operative Intensivüberwachung.

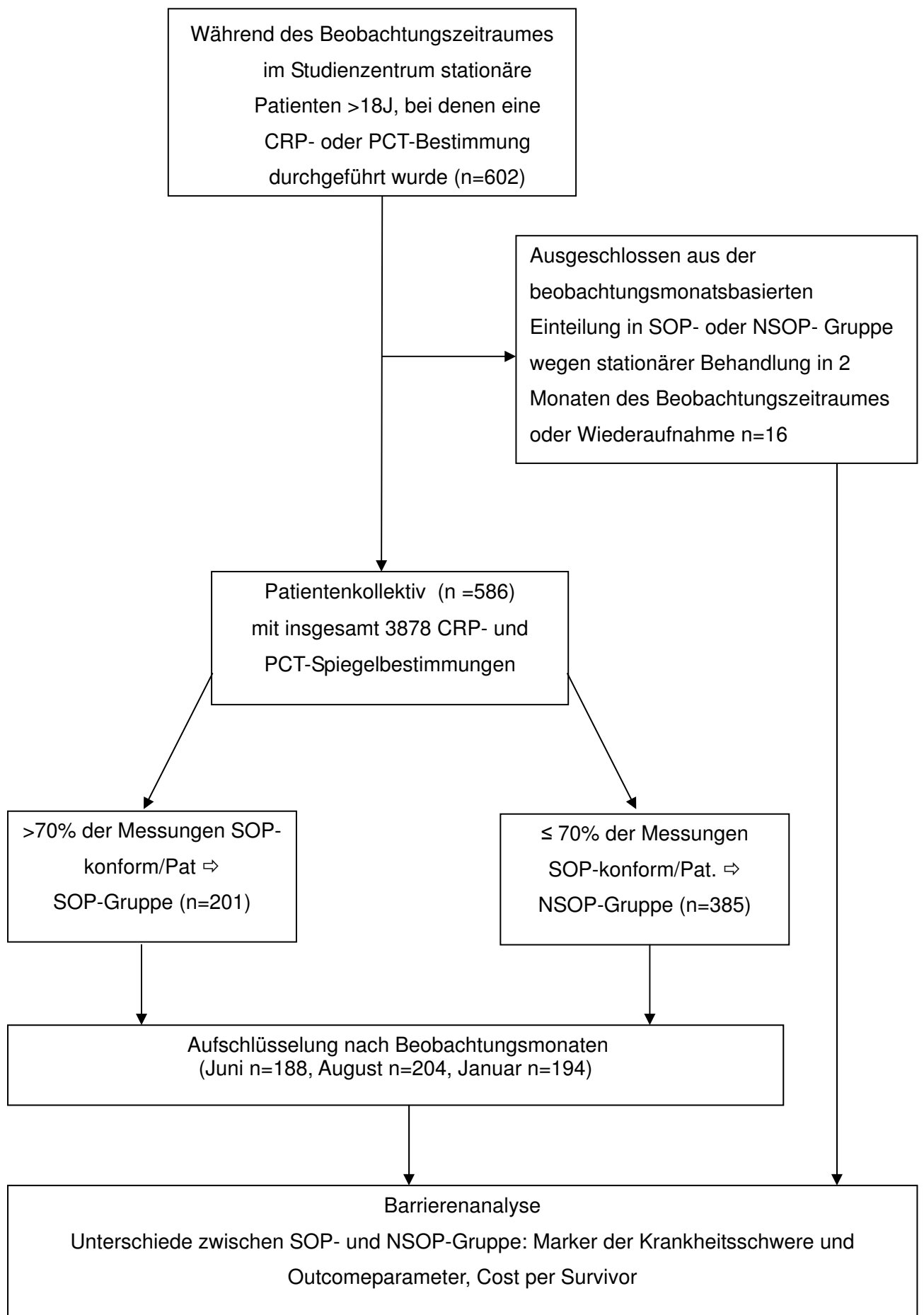
Am Campus Mitte handelte es sich um eine Intensivstation für interdisziplinär operative Intensivmedizin mit zusätzlichem Schwerpunkt bei der Behandlung von kardiochirurgischen Patienten.

### **3.4 Erhebungszeitraum**

Im Juli 2008 wurde die SOP eingeführt. Es wurden Daten der Monate Juni und August 2008 sowie Januar 2009 am Studienzentrum retrospektiv analysiert, so dass die Daten aus dem Monat vor Einführung und jeweils einen und sechs Monate nach Einführung der SOP in diese Studie mit eingingen.

### **3.5 Patienten**

Es wurden 602 Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 18 Jahre alt waren und bei denen im Erhebungszeitraum eine PCT- oder CRP-Bestimmung im Studienzentrum durchgeführt wurde.



## **3.6 Einhaltung der SOP**

### **3.6.1 Datenerfassung**

Die Daten wurden für jeden Tag, an dem eine Bestimmung entweder von PCT oder CRP stattfand, aus den medizinischen Patientenunterlagen, dem zentralen Patientendatensystem (Medvision) und dem stationsinternen Patientendatenmanagement-System (COPRA) retrospektiv analysiert.

Neben den im Kerndatensatz der Intensivmedizin nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) angeführten Scores SOFA, TISS und SAPS II wurde außerdem der APACHE II Score miterfasst.

Bei Patienten, deren Behandlung zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits abgeschlossen war, wurden zudem noch Daten zur Krankenhausverweildauer, der Intensivstationsverweildauer, Beatmungstunden und Tod erhoben.

### **3.6.2 Beurteilung der SOP-Einhaltung**

Alle Messungen wurden auf ihren zeitlichen Bezug zu durchgeführten operativen Eingriffen überprüft.

Für einen klinischen Verdacht auf Infektion kamen die Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Kriterien zum Einsatz.

Dabei müssen mindestens 2 der folgenden 4 Kriterien erfüllt sein:

- Herzfrequenz > 90/min
- Zentrale Körpertemperatur: <36°C oder >38°C
- Leukozyten >12.000/dl oder <4000/dl bzw. mehr als 10% unreife Leukozytenvorstufen
- Atemfrequenz >20/min bzw. pCO<sub>2</sub> <32 mmHg

Zusätzlich wurden Faktoren wie radiologische Diagnostik, Katecholamintherapie und Antibiotikatherapie miteinbezogen, um die SOP-Einhaltung zu überprüfen.

Als „Missachtung“/Nichteinhaltung der SOPs wurden gewertet:

- Bestimmung von CRP und PCT am OP Tag oder dem darauf folgenden Tag
- Bestimmung von CRP und PCT trotz Fokussanierung
- Bestimmung von CRP und PCT ohne klinischen Verdacht auf Infektion

- Bestimmung von CRP und PCT an zwei aufeinander folgenden Tagen

Jede einzelne CRP- und PCT-Bestimmung wurde bezüglich der Einhaltung der SOP hinsichtlich der Indikationsstellung dieser Diagnostik ausgewertet.

Aus allen bei einem Patienten durchgeführten CRP- und PCT-Bestimmungen wurde ermittelt, wie viel Prozent der Messungen SOP-konform erfolgten. Waren beim jeweiligen Patienten die SOPs bei  $\geq 70\%$  der Laboranforderungen eingehalten, wurde dieser Patient der **SOP-Gruppe** zugerechnet. Patienten mit prozentual geringerer Implementationsquote (also  $< 70\%$ ) wurden der Nichteinhaltung der SOP = **NSOP-Gruppe** zugeordnet. Der Cut-off-Punkt von 70% für die Einhaltung des Protokolls wurde wie bei vergleichbaren Studien zur Implementierung von Leitlinien gewählt. [46-48]

### **3.7. Barriereanalysen**

Bei der NSOP-Gruppe wurde untersucht, ob sich die Krankheitsschwere im Vergleich zur SOP-Gruppe unterschieden hat. Untersuchte Parameter waren Alter, Geschlecht, APACHE II, SOFA, SAPS II und TISS Scores, sowie Krankenhausverweildauer, Intensivstationäre Behandlungsdauer, Beatmungstunden und Tod.

### **3.8 Scores ( APACHE II, SAPS II, TISS und SOFA) und Laborbestimmungen**

#### **APACHE II und SAPS II**

Die Beurteilung des akuten physiologischen Zustandes der Patienten erfolgte mit Hilfe des „Acute and Chronic Health Evaluation Score (APACHE II)“ und dessen vereinfachter Form, dem „Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)“. Der APACHE-II-Score setzt sich aus dem „Acute Physiology Score“, den „Age Points“ und dem „Chronic Health Points“ zusammen (siehe Anhang). Die Werte werden über 24 Stunden gesammelt, wobei der jeweils schlechteste in die Bewertung eingeht [49]. Auch der 1993 von Le Gall [50] präsentierte SAPS-II-Score ermöglicht die Einschätzung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten auf der Basis physiologischer Daten sowie die Berechnung des Letalitätsrisikos. Die Besonderheit des SAPS II liegt darin, dass dieser Score überwiegend an europäischen Patientenkollektiven entwickelt wurde und deshalb europäische Gegebenheiten besser reflektieren kann. Der SAPS II ist ein

einfach zu ermittelnder Score, in dem diejenigen Werte einer Punktbewertung unterzogen werden, die innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation am weitesten von der Norm abweichen. Weiterhin gehen in den Score die Bewertung chronischer Vorerkrankungen sowie der Einweisungsgrund und der neurologische Status ein. Hierfür wird die Glasgow-Coma-Scale (GCS) angewandt (siehe Anhang).

## **TISS**

Als Messinstrument für den pflegerischen und therapeutischen Aufwand in der intensivmedizinischen Versorgung wurde das „Therapeutic Intervention Scoring System (TISS 28)“ verwendet. Der TISS 28 ist eine Revision des bekannten TISS 76 von Cullen und Keene, wobei gezeigt werden konnte, dass mit den 28 Items insgesamt 86 % der Variabilität des ursprünglichen TISS erklärt werden [51]. Genaugenommen handelt es sich nur um 23 verschiedene „Items“, von denen 5 in ihrer Intensität abgestuft sind. Jedes Item wird mit einem Punktwert versehen, und die Summe dieser Punkte ergibt den TISS-28-Score (siehe Anhang ).

## **SOFA**

Der SOFA-Score wurde 1994 als Sepsis- related Organ Failure Assessment- Score von der Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine entwickelt [52]. Aus einem Konsens entstanden, sollte er den Grad der Organdysfunktion bei Sepsispatienten darstellen. Später stellte sich heraus, dass die Anwendungsmöglichkeit des SOFA- Scores nicht nur auf Sepsis- Patienten beschränkt war, und der Score wurde in Sequential Organ Failure Assessment- Score umbenannt. Mittlerweile ist er ein international etablierter Score für die Abschätzung des Grades von Organfehlfunktionen. Auch wurde eine gute Korrelation mit der Mortalität gezeigt.

Der SOFA- Score besteht aus sechs Einzelscores, die jeweils für ein Organsystem stehen (Zentrales Nervensystem, Herz, Lunge, Gerinnungssystem, Leber und Niere). Dabei kann jedes Organsystem einen Wert von Null (keine Dysfunktion) bis Vier (stärkste Dysfunktion) annehmen. Die Summe der sechs Einzelscores ergibt den SOFA- Score. Für die tägliche Bestimmung wird jeweils der schlechteste Wert innerhalb von 24 Stunden benutzt (siehe Anhang).

Die zugrunde liegenden klinischen Werte und Grenzen sind durch einen Konsens

festgelegt und haben sich mittlerweile in mehreren Studien bewährt [53-55].

### **Prinzip der PCT -Messung**

Die Bestimmung von PCT erfolgte mit dem LUMItest® PCT, einem immunoluminometrischen Assay (ILUMA) der Firma B-R-A-H-M-S Diagnostika GmbH. Beim LUMItest® PCT werden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper eingesetzt, welche an zwei verschiedenen Stellen des Procalcitonins binden. Der erste bindet an den Calcitonin-Anteil und der zweite an den Katalcalcin-Anteil. Die beiden Antikörper werden in Überschuss eingesetzt. Einer der beiden Antikörper ist lumineszenzmarkiert (Tracer). Der andere ist an der Innenseite der Messröhrchen fixiert (Coated tube System).

Im Verlauf der Inkubation reagieren beide Antikörper mit den Procalcitoninmolekülen der Probe zu sogenannten „Sandwich-Komplexen“, wodurch der lumineszenzmarkierte Antikörper an der Tube Oberfläche gebunden wird. Nach dem Reaktionsende wird der verbleibende Tracerüberschuss durch sorgfältiges Waschen vollständig aus dem Röhrchen entfernt und verworfen.

Der nach dem Waschen an der Röhrchenwand verbliebene Traceranteil wird durch die Messung des Lumineszenzsignals in einem dafür geeigneten Luminometer unter Verwendung der Lumitest® Basiskit-Reagenzien ermittelt. Die Größe des Lumineszenzsignals (RLU) ist der PCT-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Über die Lumineszenz-Werte der mitgeführten Standards lässt sich eine Standardkurve erstellen, an der die unbekanntes PCT Konzentrationen der Patientenplasmen abgelesen werden können. Die Standards enthalten eine bekannte Antigenkonzentration, welche an synthetischem intaktem humanem Procalcitonin kalibriert wurde.

### **Prinzip der CRP Messung**

Die Messung des CRP wurde durchgeführt mit dem IMMULITE der Firma DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) und dem dazugehörigen Testkit „Immulate 1000 high sensitivity CRP“. Die Verwendung des Kits erfolgte nach den Anwendungshinweisen und Angaben des Herstellers. Die „Immulate 1000 high sensitivity CRP“ ist ein Festphasen-Chemilumineszenz immunometrischer Assay. Auf einer sich in dem Teströhrchen befindenden Polystyrolkugel befindet sich ein Anti-



Ligand Antikörper. Die Reagenzlösung enthält zwei Antikörper. Zum einen einen Liganden-gelabelten monoklonalen Antikörper gegen CRP und zum anderen einen mit einer alkalischen Phosphotase konjugierten polyklonalen Antikörper gegen CRP. Das Patientenserum wird mit der Reagenzlösung in dem Teströhrchen gemäß den Herstellerangaben inkubiert. Während dieser Inkubationszeit wird das CRP des Patientensersums über den Liganden an die Kugelmatrix gebunden. Der mit alkalischer Phosphotase konjugierte Antikörper reagiert in gleicher Weise mit dem CRP des Patientensersums. Es entsteht somit ein Sandwich-Komplex, bestehend aus Polystyrolkugel – Anti-Ligand-Antikörper – Ligandgelabelter Antikörper – CRP – alkalische Phosphotase konjugierter Antikörper. Das ungebundene Material wird nach der Inkubation über Waschschriffe aus dem Teströhrchen entfernt. Danach wird 200 µl luminogenes Substrat (Adamantylidioxetanphosphat) zugesetzt. Dieses wird durch die alkalische Phosphotase in ein instabiles Zwischenprodukt umgewandelt, welches beim Zerfall ein Photon aussendet. Die Messung des entstehenden Lumineszenzsignals erfolgt mit dem Immulite Kit. Die Stärke des Signals ist proportional zur CRP Konzentration im Serum. Mittels Eichkurve aus Seren mit bekannter CRP Konzentration kann die CRP Konzentration im Patientenserum errechnet werden.

### **3.9 Statistik**

Die Ergebnisse wurden als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung des Mittelwertes (STD) angegeben, im Falle der TISS-Summen als Median mit 25% und 75%-Perzentilen.

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (SOP vs. NSOP) bezüglich spezieller klinischer Parameter wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U Testes sowie des Chi-Quadrat-Testes mit Kontingenztafel erfasst.

Unterschiede in der Krankheitsschwere, ermittelt anhand der Aufnahme Scores, wurden sowohl univariat als auch multivariat mit Hilfe der Logistischen Regression nachgewiesen.

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

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

Ein zweiseitiger p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

Alle numerischen Kalkulationen wurden mit der Statistiksoftware SPSS ® Version 13 durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Anzahl Patienten und Laborbestimmungen

Die Daten von 602 über diesen Zeitraum auf den Intensivstationen behandelten Patienten gingen in die Untersuchung mit ein. 3878 Laboranforderungen von CRP- und PCT-Spiegeln wurden auf ihre Konformität mit der bestehenden SOP hin überprüft.

Davon entfielen:

auf den Juni 2008 188 Patienten mit 1392 Bestimmungen,

auf den August 2008 204 Patienten mit 1303 Bestimmungen und

auf den Januar 2009 194 Patienten mit 1183 Bestimmungen.

6 Patienten verweilten sowohl im Monat Juni als auch August auf einer der Stationen des Studienzentrums, 10 weitere Patienten wurden im weiteren Krankheitsverlauf erneut wiederaufgenommen. (Siehe Tabelle 1).

	Patienten	Anzahl Bestimmungen
Juni	188	1392
August	204	1303
Januar	194	1183
überlappend	6	n.a.
Wiederaufnahme	10	n.a.

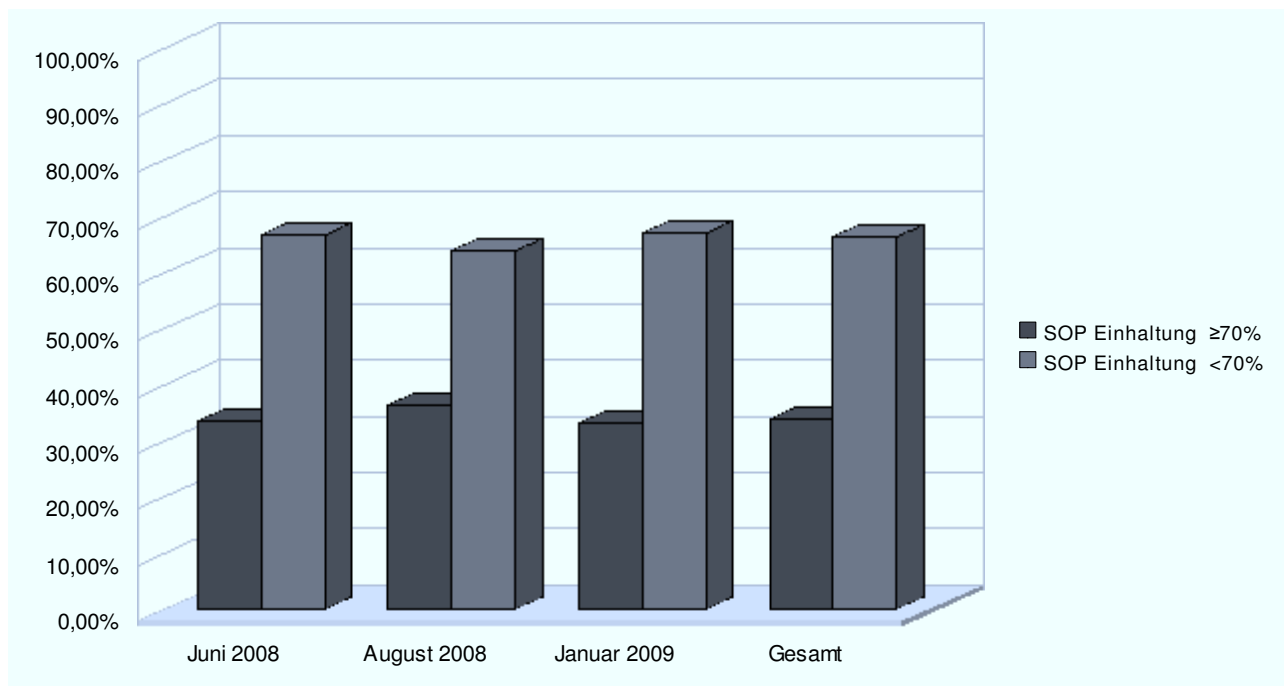
*Tabelle 1 Anzahl der Patienten in den einzelnen Monaten des Beobachtungszeitraumes, deren Daten in die Studie mit gingen, sowie die Anzahl der einzelnen Bestimmungen von CRP- und PCT-Spiegeln. (n.a. = nicht anwendbar).*

## 4.2 SOP-Einhaltung

Im Juni lag die Einhaltung der SOP bei 33,5% (n=63), im August bei 36,3% (n=74) und im Januar bei 33,0% (n=64), die Unterschiede zwischen den Monaten waren statistisch nicht signifikant (p= 0,759) (Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1).

Monat/Jahr	SOP Einhaltung $\geq 70\%$	SOP Einhaltung $< 70\%$
Juni 2008	33,5%	66,5%
August 2008	36,3%	63,7%
Januar 2009	33,0%	67,0%
Gesamt	33,7%	66,3%

*Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Patienten nach SOP Einhaltung und Nichteinhaltung definiert durch den Anteil an SOP-konformen CRP und PCT Bestimmungen  $\geq 70\%$  oder  $< 70\%$ .*



*Abb.1 Grafische Darstellung von Tabelle 2: prozentualer Anteil an Patienten bei denen der Anteil an SOP-konformen CRP und PCT Bestimmungen  $\geq 70\%$  oder  $< 70\%$  betrug.*

### 4.3 Barrierenanalyse

Da kein Unterschied bei Einhaltung der SOP einen oder sechs Monate nach deren Einführung im Vergleich zum Monat vor der Einführung beobachtet werden konnte, wurden die möglichen Ursachen in Hinblick auf die Krankheitsschwere berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 3 dargestellt.

	≤ 70% Einhaltung NSOP (n=399)	> 70% Einhaltung SOP (n=203)	p-Wert (zweiseitig)
Alter	62,7 ± 15,9	61,0 ± 17,4	0,424
Geschlecht (W/M)	170/229 [43%/57%]	99/104 [49%/51%]	0,166
SOFA (bei Aufnahme)	5,8 ± 4,1	4,7 ± 3,5	0,004
TISS (bei Aufnahme)	33,8 ± 11,2	29,1 ± 10,0	<0,001
SAPS II (bei Aufnahme)	40,2 ± 18,3	36,5 ± 17,4	0,026
APACHE II (bei Aufnahme)	20,5 ± 8,6	19,3 ± 9,1	0,078
Intensivbehandlungsdauer (in Tagen)	20,6 ± 25,0	8,8 ± 15,7	<0,001
Verweildauer Krankenhaus(in Tagen)	34,6 ± 30,9	18,0 ± 16,8	<0,001
Beatmungsdauer (in Stunden)	294,6 ± 498,9	82,3 ± 210,8	<0,001
Tod (verstorben im Krankenhaus)	48 (12,0%)	18 (8,9%)	0,209

*Tabelle 3: Untersuchung der Gruppen SOP Nichteinhaltung (NSOP) versus SOP Einhaltung auf statistisch signifikante Unterschiede.*

Aus der univariaten Analyse mittels Mann-Whitney U Test ergaben sich signifikante Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich der Scores SOFA, TISS und SAPS II, die Unterschiede im APACHE II Score waren grenzwertig signifikant. Alle diese Scorewerte waren im Mittel bei der NSOP-Gruppe höher. Hochsignifikant waren zudem Unterschiede in der Krankenhausverweildauer, der Intensivbehandlungsdauer und der Beatmungsdauer, die bei der NSOP-Gruppe länger waren.

Zur Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren, die bedingen konnten, dass es bei einem Patienten zur Nichteinhaltung der SOP kam, gingen die o.g. Parameter (alle mit  $p \leq 0,1$ ) in eine multivariate logistische Regression ein.

	B	S.E.	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95%-CI for HR	
					lower	upper
SOFA	-0,021	0,056	0,711	0,980	0,878	1,093
TISS	0,037	0,015	0,013	1,038	1,008	1,069
SAPS II	0,008	0,010	0,437	1,008	0,969	1,029
APACHE II	-0,019	0,020	0,328	0,981	0,943	1,020
VWD KH	0,037	0,010	<0,001	1,037	1,017	1,058
VWD IST	-0,024	0,018	0,185	0,976	0,942	1,012
Beatmung	0,001	0,001	0,169	1,001	0,999	1,003
Tod	-0,188	0,373	0,614	0,829	0,399	1,721

*Tabelle 4 Ergebnisse der Cox- Regressionsanalyse (B: Regressionskoeffizient, SE: Standardfehler, HR: Hazard-Ratio , CI: Konfidenzintervall). Die p-Werte geben die Signifikanz des Outcomeparameters als Risikofaktor an, zur NSOP-Gruppe zu gehören.*

Es verblieben der TISS und die Krankenhausverweildauer als Parameter, in denen sich die beiden Gruppen signifikant voneinander unterschieden.

Die in der logistischen Regression ermittelten Ergebnisse wurden zusätzlich durch das Backward Stepwise Verfahren in einer weiteren logistischen Regression bestätigt: Es

verblieben auch hier die Krankenhausverweildauer und der TISS als unabhängige Risikofaktoren für das Nichteinhalten der SOP.

Für die ermittelten TISS Scorewerte ließ sich zusätzlich noch eine Korrelation zu den SOFA Scorewerten nachweisen. (siehe Abbildung 3).

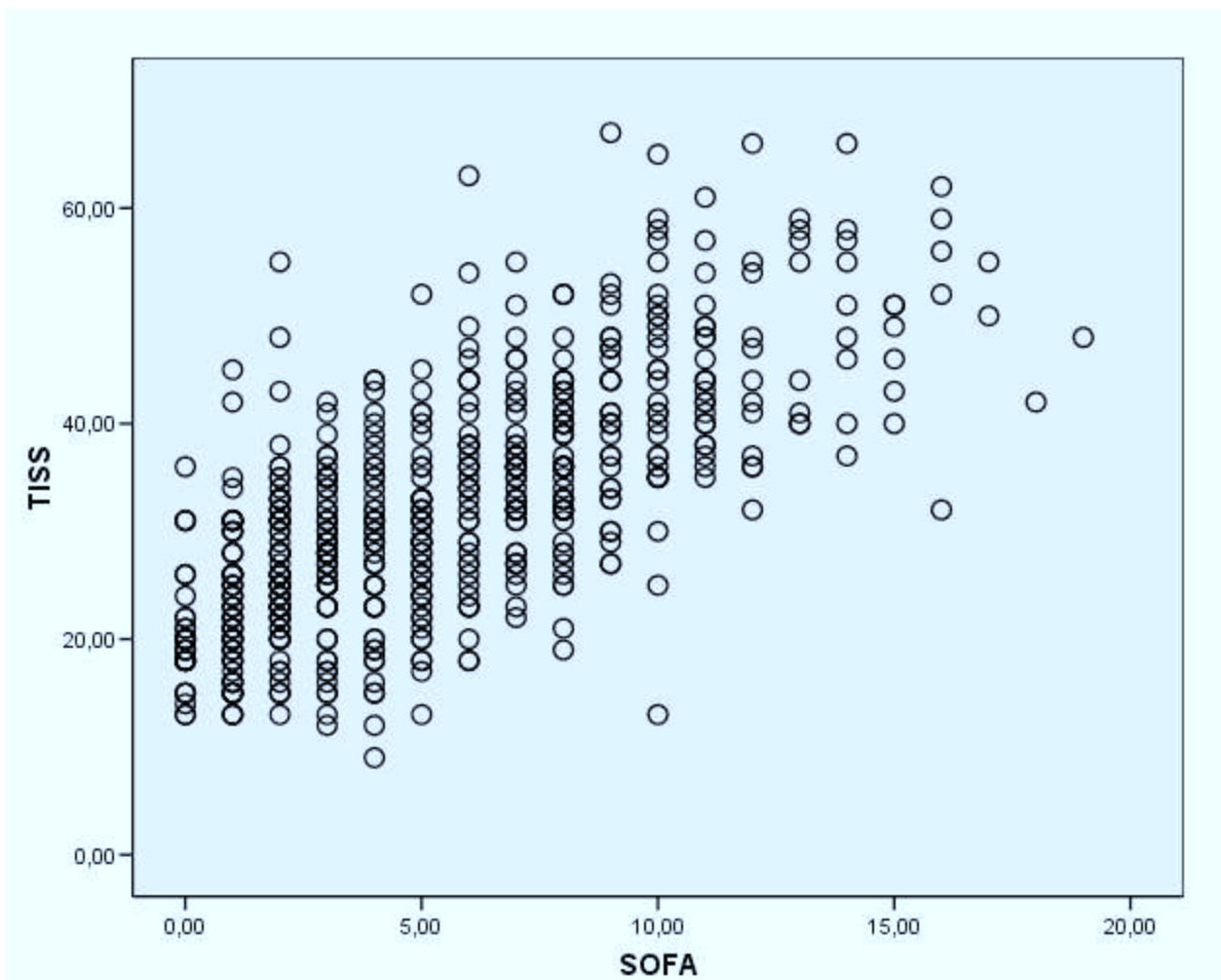


Abbildung 3: Zusammenhang von TISS und SOFA Scores bei dem in dieser Arbeit eingeschlossenen Patientenkollektiv.

#### 4.4 Cost per Survivor, Vergleich der TISS-Summen

Zum Vergleich der Kosten pro Überlebendem wurden die TISS-Summen für den Intensivstationsaufenthalt ermittelt und mittels Mann-Whitney U Test untersucht.

Der bereits in Tabelle 3 aufgezeigte signifikante Unterschied zwischen den Gruppen bestätigte sich hier erneut (siehe Tabelle 5).

TISS-Summen Perzentilen	≤ 70% Einhaltung NSOP-Gruppe (n=220)	> 70% Einhaltung SOP-Gruppe (n=125)	p-Wert (zweiseitig)
25	104,25	55,00	<0,001
50	230,00	110,00	
75	894,25	266,50	
Mean	654,49 ± 955,35	271,39 ± 414,72	

*Tabelle 5 Vergleich der TISS-Scoresummen für den Intensivstationsaufenthalt bei überlebenden Patienten zwischen NSOP- und SOP Gruppe.*

## 5. Diskussion

### 5.1 SOP-Einhaltung im Beobachtungszeitraum

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass nach Einführung einer SOP zur Bestimmung von CRP und PCT deren Implementationsrate nicht anstieg. Die SOP-Einhaltung war sowohl im Beobachtungsmonat vor Einführung der SOP, als auch einen, sowie 6 Monate nach SOP-Einführung mit 33-36% Einhaltung gleichbleibend niedrig.

Der Implementierung einer SOP ist mindestens so viel Bedeutung beizumessen wie der Erstellung. Eine SOP kann nur dann sinnvoll sein, wenn die Menschen, die sie anwenden sollen, sie gelesen und verstanden haben sowie ihre Umsetzung befürworten [23, 29, 30, 56, 57]. Die Mitglieder der Expertengruppe, die mit der Erstellung der SOP zur Bestimmung von CRP- und PCT-Spiegeln befasst waren, arbeiteten auf den verschiedenen Intensivstationen des Studienzentrums in leitender Position, so dass diese Voraussetzung für diese Gruppe erfüllt ist. Nach ihrer Fertigstellung wurde die SOP über das Intranet allen Mitarbeitern in Form einer Webseite zum Nachschlagen zur Verfügung gestellt. Diese Voraussetzungen genügten jedoch nicht, um eine ausreichende Implementierung dieser SOP durch die übrigen ärztlichen Mitarbeiter der Intensivstationen zu erzielen, die den überwiegenden Teil der Laboranforderungen ordnieren. Dass passive Dissemination von SOPs oder Leitlinien keine Implementierung bewirkt, konnten bereits Bero et. al. zeigen [56].

Neben fehlender Kenntnis einer SOP können jedoch auch patientenspezifische Faktoren Ursache für eine Nichteinhaltung sein wie die unterschiedliche Krankheitsschwere in den beiden Gruppen [35, 36]. SOPs geben einen Handlungskorridor für die Mehrzahl der Patienten vor, sie können jedoch nicht jeden Einzelfall abdecken [37, 38]. Deshalb wurden zunächst die Gründe für eine Nichteinhaltung analysiert und anschließend die SOP- und Nicht-SOP-Gruppe auf signifikante Unterschiede untersucht.



## 5.2 Barrierenanalyse

Das Patientenkollektiv der NSOP-Gruppe unterschied sich signifikant von dem der SOP-Gruppe hinsichtlich der Parameter der Krankheitsschwere (SOFA, TISS und SAPS II) und der Outcomeparameter (Anzahl der Beatmungstunden, Intensivbehandlungs- und Krankenhausverweildauer). Die Patienten der NSOP-Gruppe wiesen höhere Werte der oben erwähnten Scores bei Aufnahme auf die Intensivstation auf, sowie eine längere Beatmungsdauer, eine längere Intensivstationsbehandlungsdauer und einen längeren Krankenhausverweildauer.

Als unabhängige Risikofaktoren der NSOP-Gruppe anzugehören, konnte ein höherer TISS-Score sowie eine längere Krankenhausverweildauer identifiziert werden. Da letztere bei Aufnahme auf die Intensivstation nicht vorhersehbar ist, könnte lediglich ein hoher TISS-Score den behandelnden Arzt dafür sensibilisieren, hier besonders auf die Umsetzung der SOP zu achten.

Insgesamt erscheint es, als ob es den klinisch tätigen Ärzten schwer fiel, vor allem bei Patienten mit höherer Krankheitsschwere die SOP einzuhalten. Obwohl als unabhängiger Risikofaktor für die Nichteinhaltung der SOP nur der TISS als Parameter der Krankheitsschwere Signifikanzniveau erreichte, gibt es Hinweise darauf, dass es Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsschwere zwischen der NSOP- und der SOP-Gruppe gab, die diese Untersuchung statistisch signifikant nicht nachweisen konnte, wie z.B. der Zusammenhang zwischen TISS- und SOFA-Scorewerten. Man könnte also vermuten, dass die Tendenz bei den klinisch tätigen Ärzten besteht, bei kränkeren Patienten häufiger einen CRP- und PCT-Spiegel bestimmen zu lassen, obwohl hierfür nach der vorliegenden Evidenz kein Grund vorliegt, bzw. aus den Messungen kein Informationsgewinn erfolgt [16, 17, 19, 21].

Legt man ausschließlich die Ergebnisse der logistischen Regression zugrunde, könnte es sein, dass die Patienten der NSOP-Gruppe den klinisch tätigen Ärzten nur subjektiv kränker erschienen und dies zu einem vermehrten Aktionismus führte, welcher durch den höheren pflegerischen Aufwand im TISS-Score widerspiegelt wird. Parviainen et al. demonstrierten in einer retrospektiven Analyse anhand des TISS/APACHE II Quotienten, dass Patienten mit höherer Krankheitsschwere mit dem gleichen Aufwand behandelt werden konnten ohne negative Folgen für das Outcome und mit niedrigeren

Kosten [58]. Im Umkehrschluss ließe sich also postulieren, dass hier persönliche Barrieren verhindert haben, dass es zur SOP-Einhaltung kam und daraus ein erhöhter Aufwand mit sukzessive erhöhtem Ressourcenverbrauch ohne Benefit für den Patienten resultierte.

Bei diesen persönlichen Barrieren kann es sich um Faktoren wie die Unkenntnis der Existenz bestehender Leitlinien, fehlende Vertrautheit mit ihren Inhalten, fehlende Zustimmung zu den Empfehlungen, Zweifel am Erfolg und das Unvermögen, bisherige Vorgehensweisen zu ändern, handeln [23, 26].

Dass weitere Barrieren hinsichtlich der Implementierung der SOP vorlagen, muss als sehr wahrscheinlich angesehen werden. Zahlreiche Autoren haben sich mit Barrieren der Implementierung von SOPs auseinandergesetzt [24, 27, 29, 32-35, 56, 57, 59-65]. Neben den bereits erwähnten persönlichen Barrieren werden diese des Weiteren in strukturelle, und umfeldbedingte Barrieren kategorisiert. Hieraus wird erkennbar, dass der Widerstand gegen die Einführung von neuer Evidenz in die Krankenversorgung ein komplexes multifaktorielles Geschehen ist.

Unter anderem beschäftigten sich Grol et al. mit der Identifikation der besten Methoden zur Implementierung von Leitlinien [29, 30, 34]. Neben ihm kommen auch die anderen im vorhergehenden Absatz zitierten Autoren zu dem Schluss, dass es bei der Forschung auf diesem Gebiet noch erheblicher weiterer Anstrengungen bedarf, nicht zuletzt, weil die Komplexität der Thematik bedingt, dass evidenzbasierte Medizin auch von evidenzbasierter Implementierung begleitet sein sollte.

Die Nichteinhaltung der SOP bei der Indikationsstellung zur Anordnung einer CRP- oder PCT-Spiegelbestimmung führte zu unnötig vielen Laboruntersuchungen. Patienten, die nicht SOP-konform behandelt werden, werden damit der Gefahr einer iatrogenen Anämie mit dem Risiko einer unnötigen Transfusion von Blutbestandteilen ausgesetzt. Viel schwerer dürfte allerdings wiegen, dass die erhobenen Werte möglicherweise nicht nur keine Konsequenz haben, sondern zu falschen therapeutischen Entscheidungen im Sinne eines fehlgerichteten Aktionismus führen könnten [39, 40, 66].

### **5.3 Cost per Survivor**

Verschiedene Studien haben den TISS 28 zur Kostenanalyse untersucht und kamen zu vergleichbaren Ergebnissen [67-70]. Demnach kann man, bezogen auf die Summe aller TISS-Punkte für den intensivstationären Aufenthalt eines Patienten, pro TISS-Punkt €35-38,- veranschlagen. Im Median vereinigte ein Patient der NSOP-Gruppe mehr als doppelt soviel TISS-Punkte auf sich, als ein Patient der SOP-Gruppe. Dies wäre durch eine höhere Krankheitsschwere und die längere Behandlung auf der Intensivstation erklärbar. Die Nichteinhaltung der SOP führte regelhaft zu einer zu häufigen Bestimmung von CRP- und PCT-Spiegeln. Somit wurden unnötige Kosten generiert.

### **5.4 Limitationen dieser Untersuchung**

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung. Der klinische Eindruck, den der vor Ort tätige Kollege zum Zeitpunkt der Indikationsstellung für die Bestimmung eines CRP- oder PCT-Spiegels hatte, lässt sich anhand der erhobenen Daten nur näherungsweise nachvollziehen. Die zeitliche Auflösung unseres PDMS beträgt im Normalfall 10 Min. Es wäre zumindest denkbar, dass diese Auflösung in Einzelfällen zu grob war, um einen SOP-Verstoß sicher zu identifizieren oder auszuschließen.

### **5.5 Perspektiven**

Die demographische Entwicklung in Deutschland wie auch in anderen westlichen Industrienationen lässt erwarten, dass die Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen in Zukunft ansteigen wird [23, 24]. Da schon heute eine zunehmende Verknappung der Ressourcen zu beobachten ist, kommt der Allokation dieser Ressourcen eine besondere Bedeutung zu. Die evidenzbasierte Medizin, die über Standard Operating Procedures für alle Mitarbeiter eines Krankenhauses transparent implementiert werden kann, kann einen wichtigen Beitrag zur korrekten Allokation besagter Ressourcen leisten. Dadurch können Behandlungsabläufe im Gesundheitssektor ökonomisch effizienter gestaltet werden und qualitativ hochwertige medizinische Behandlung bei gleichen Mitteln mehr Patienten zugänglich gemacht werden [25, 26].

In den Ergebnissen dieser Arbeit findet sich, dass in der Tendenz die Mortalität in der SOP-Gruppe niedriger war als in der NSOP-Gruppe. Da sich jedoch Hinweise darauf finden, dass die Patienten der NSOP-Gruppe eine höhere Krankheitsschwere hatten und der Unterschied in der Mortalität nicht signifikant war, unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht hinsichtlich dieses Outcomeparameters. Damit lässt sich abschließend sagen, dass die Implementierung der im Anhang aufgeführten SOP, die unnötige CRP- und PCT-Spiegelbestimmungen vermeidet, ohne Nachteile für den SOP-konform behandelten Patienten war. Insofern können weitere Anstrengungen für die stringente Umsetzung von evidenzbasierten bzw. leitliniengestützten SOPs nur von Vorteil für die Patienten und das Gesundheitssystem als Ganzes sein. Dieser Untersuchung wird als nächstes eine Umfrage folgen, die der Identifikation von Barrieren für die im Studienzentrum tätigen Kollegen dienen soll. Im Studienzentrum aber auch in der Gesundheitslandschaft generell werden weitere Maßnahmen notwendig sein, um die Barrieren zu analysieren und durch gezielte Interventionen zu überwinden, welche die klinisch tätigen Ärzte von der Anwendung von SOPs abhalten.

## **6. Zusammenfassung**

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

Infektionen bzw. infektiöse Komplikationen kommen auf Intensivstationen bei 45% der Patienten vor und bedingen eine erhöhte Mortalität der betroffenen Patienten. Die Diagnosestellung kann gerade auf operativen Intensivstationen eine Herausforderung darstellen. Inflammationsmarker haben postoperativ zur Erkennung einer Infektion eine deutlich eingeschränkte Sensitivität und Spezifität, da sie von perioperativen non-infektiösen Inflammationsprozessen in der Regel nicht zu unterscheiden sind. Unnötige und schädliche Behandlungskonsequenzen können aufgrund nicht-evidenzbasierter Abnahmen der Inflammationsparameter Procalcitonin (PCT) und C-reaktivem Protein (CRP) resultieren.

Daher war es primäres Ziel dieser Arbeit zu überprüfen, ob durch die Einführung eines evidenzbasierten praxisorientierten Standards in Form einer schriftlich festgelegten Standard Operating Procedure (SOP) zur Bestimmung von PCT und CRP deren Implementierungsrate auf  $\geq 70\%$  steigt.

Sekundäres Ziel war eine Barrierenanalyse von Faktoren der Krankheitsschwere, welche klinisch tätige Ärzte möglicherweise von einer SOP-Einhaltung abgehalten haben.

### **6.2 Methodik**

Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung aus dem zentralen Patientendatensystem (Medvision) und dem stationsinternen Patientendatenmanagement System (COPRA). Die Daten wurden auf den anästhesiologisch geleiteten Intensivstationen der Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte durchgeführt. Insgesamt wurden 602 Patienten evaluiert. Die SOPs waren in digitaler Form auf allen Stationen jederzeit verfügbar. Die Gruppeneinteilung erfolgte, in dem die Patienten bei einer SOP-Implementationsquote  $>70\%$ , bezogen auf die Anzahl der SOP-konformen CRP- und PCT-Spiegelbestimmungen, der SOP-Gruppe, bei einer SOP-Implementierung  $\leq 70\%$  der NSOP-Gruppe zugeordnet wurden. Unterschiede zwischen der SOP- und der NSOP-Gruppe hinsichtlich der Krankheitsschwere sowie mehreren Outcomeparametern, wurden anhand der Aufnahme Scores ermittelt und sowohl univariat mittels Mann-Whitney U Test, als auch multivariat mit Hilfe der logistischen Regression nachgewiesen.

### **6.3 Ergebnisse**

Im Juni lag die Einhaltung der SOP bei 33,5%, im August bei 36,3% und im Januar bei 33,0%. Die Unterschiede zwischen den Monaten sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,759$ ).

Signifikante Unterschiede der beiden Gruppen fanden sich hinsichtlich der Scores SOFA, TISS und SAPS II. Die Unterschiede im APACHE II Score waren grenzwertig signifikant. Alle diese Scorewerte waren im Mittel bei der NSOP-Gruppe höher. Hochsignifikant waren Unterschiede in der Krankenhausverweildauer, der intensivstationären Behandlungsdauer und der Beatmungsdauer, die bei der NSOP-Gruppe länger waren.

In der multivariaten logistischen Regression verblieben der TISS und die Krankenhausverweildauer als Parameter, in denen sich die beiden Gruppen signifikant voneinander unterschieden.

### **6.4 Schlussfolgerungen**

Nach Einführung einer evidenzbasierten SOP zur Bestimmung von CRP- und PCT-Spiegeln ist deren Implementationsrate nach einem und 6 Monaten nicht angestiegen. Als mögliche Ursachen für eine Nichteinhaltung der SOP könnte eine real oder subjektiv empfundene höhere Krankheitsschwere im Sinne einer persönlichen Barriere in Betracht kommen. Zusätzlich müssen weitere persönliche, strukturelle und umweltbedingte Barrieren als Ursache erwogen werden. Damit Patienten und die medizinische Versorgung als solche von der Erarbeitung und der Implementierung SOP-konformer Behandlung weiter profitieren können, sind zusätzliche Anstrengungen zur Identifikation von Barrieren erforderlich, um durch gezielte Interventionen die Anwendung von Evidenz im klinischen Alltag zu erreichen.



## Anhang SAPS II

Variablen	Punkte												
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70 - 119		40-69		120-159			≥160			<40		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		≥200			70-99							<70
Körpertemperatur [°C]	<39			≥39									
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> * [mmHg]							≥200		100-199		<100		
Ausfuhr Urin [l/d]	≥1,0				0,5-0,999						<0,5		
Harnstoff im Serum [g/l]	<0,6						0,6-1,79			≥1,8			
Leukozyten [10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> ]	1,0-19,9			≥20								<1,0	
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0-4,9			≥5,0 <3,0									
Natrium im Serum [mmol/l]	125-144	≥145				<125							
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	≥20			15-19			<15						
Bilirubin im Serum [μmol/l]	<68,4				68,4-102,5				≥102,6				

\*Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Variablen	Punkte					
	0	6	8	9	10	17
Chronische Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämato-logische Neoplasie	AIDS*
Aufnahmestatus**	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht-geplant chirurgisch			

*	Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen
**	geplant chirurgisch: Operationstermin mindestens 24 Stunden vorher geplant nicht-geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert
Achtung! Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden.	

Variablen	Punkte								
	0	5	7	12	13	15	16	18	26
Alter des Patienten	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥80	



## Anhang TISS-28

### Erläuterungen zum TISS-28

<b>BASIS</b>		Punkte
Standard-Monitoring	- regelmäßige Vitalzeichenkontrolle, d.h. mind. alle 4 Std. Messung und Dokumentation von Herzfrequenz + RR) <b>UND</b> - tägliche Berechnung der Flüssigkeitsbilanz (auch ohne Katheter)	<b>5</b>
Labor	- biochemische Bestimmungen (auch K+, BZ) und/oder - Mikrobiologie (Blutkultur) am Tag der Abnahme	<b>1</b>
Medikation	- jedes Medikament incl. Studienmedikation; jede Dosierung; - jede Applikationsform (i.v., i.m., subcutan, Magenschlauch, oral) - z.B. Sedierung, Antibiotika, Heparin, Kalium, H <sub>2</sub> -Blocker, Bicarbonat, ... - <b>nicht</b> : vasoaktiven Medikamente, Diuretika etc (siehe andere TISS-Items)	ein Med. <b>2</b> 2 o. mehr <b>3</b>
Verbandswechsel	- Verbandswechsel (auch Dekubituspflege) - <b>Routine</b> heißt 1-2 mal täglich - <b>häufig</b> heißt mind. 3 mal täglich und/oder ausgedehnte Wundpflege	Routine <b>1</b> häufig <b>2</b>
Drainagen	- Pflege aller Drainagen, auch Spül-Saug-Drainage ( <b>nicht</b> Magenschlauch)	<b>3</b>
<b>LUNGE</b>		
Beatmung	- jegliche Beatmungsform mit maschineller Unterstützung, mechanisch / assistiert, auch Spontanatmung mit PEEP - Atemunterstützung: Spontanatmung über Tubus ohne PEEP, O <sub>2</sub> -Maske oder -Nasenschlauch	<b>5</b> <b>2</b>
künstliche Luftwege	- Pflege der künstlichen Luftwege - Endotracheal-Tubus, Tracheostoma	<b>1</b>
Atemtherapie	Behandlung zur Verbesserung der Lungenfunktion: Physiotherapie (Atemgymnastik), endotracheales Absaugen, aktive längerzeitige Vernebelung über Tubus o. Maske (z.B. Acetylcystein; aber <b>nicht</b> Dosieraerisole)	<b>1</b>
<b>HERZ-KREISLAUF</b>		
Vasoaktive Medikamente	- Katecholamine: jedes Medikament, jede Dosis - z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dopexamin, Neosynephrin und Analoga ( <b>nicht</b> : Nitro, ACE-Hemmer)	ein Med. <b>3</b> 2 o. mehr <b>4</b>
Flüssigkeitstherapie	- großer Volumenersatz i.v., mind. 6 Liter pro Tag (Gesamtmenge incl Blutprodukten, aber <b>nicht</b> bei Hämodialyse) <b>ODER</b> - mind. 1 Liter Blutprodukte (EK=250 ml, GFP=200 ml, TK=100 ml aber <b>nicht</b> Humanalbumin)	<b>4</b>
Arterie	- peripherer arterieller Katheter	<b>5</b>
Pulmonalkath	- Pulmonalkatheter; mit oder ohne Cardiac Output Messung	<b>8</b>
ZVK	- zentral venöser Katheter	<b>2</b>
Reanimation	- kardiopulmonale Reanimation nach Herzstillstand (nicht einzelner präcordialer Faustschlag)	<b>3</b>
<b>NIERE</b>		
Dialyse	- Hämofiltration, Dialyse (diverse Techniken)	<b>3</b>
Ausfuhr	- quantitative Bestimmung der Urinmenge (mit oder ohne Katheter)	<b>2</b>
Diurese	- aktive medikamentös unterstützte Diurese (z.B. Furosemid > 1 mg / kg KG oder analoge Medikation)	<b>3</b>
<b>ZNS</b>		
ICP	- Messung des intracraniellen Druckes	<b>4</b>
<b>METABOLISMUS</b>		
Azidose / Alkalose	- Behandlung einer komplizierten metabolischen Azidose/Alkalose (pH ≤ 7,33 oder pH ≥ 7,49) <b>ODER</b> - mindestens 2 mval/kg KG Bi-Karbonat	<b>4</b>
Ernährung	- i.v. Alimentation mit Glucose <b>UND</b> Aminosäuren (ggf Fette)	<b>3</b>
enterale Ernährung	- mind 500 ml/Tag Sondenkost über Magenschlauch oder PEG (et sim.)	<b>2</b>
<b>INTERVENTIONEN</b>		
Interventionen auf der ICU*	- z.B. endotracheale Intubation, Einsetzen o. Schrittmachers, Cardioversion, Endoskopie, Notfall-OP auf ICU, Magenspülung, TEE, Bronchoskopie - <b>keine</b> Routine-Interventionen wie Röntgen der Lunge, ...	eine Interv. <b>3</b> 2 o. mehr <b>5</b>
Interventionen außerhalb ICU*	- besondere Interventionen außerhalb der Intensivstation - Operationen oder Diagnostik (z.B. CT)	<b>5</b>

## Anhang SOFA

Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) - Score  
zur Beurteilung der Schwere des Multiorandysfunktionssyndroms (MODS)

Organdysfunktion	Schweregrad			
	1	2	3	4
Respiratorische Insuffizienz  PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	< 400	< 300	< 200	< 100
Störungen der Gerinnung  Thrombozytenzahl [Thrombo x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ]	< 150	< 100	< 50	< 20
Leberdysfunktion  Bilirubin [µmol/l]	20-32	33-101	102-204	> 204
Kreislaufinsuffizienz  Blutdruck [mmHg]	MAP < 70	Dopamin ≤ 5 µg/kg/min oder Dobutamin	Dopamin > 5 µg/kg/min od. Adrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min od. Noradrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamin > 15 µg/kg/min od. Adrenalin > 0,1 µg/kg/min od. Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min
Störungen des ZNS  Glasgow Coma Scale	13-14	10-12	6-9	< 6
Niereninsuffizienz Serumkreatinin [µmol/l] Urinproduktion [ml/Tag]	100-170	171-299	300-440 oder < 500	> 440 oder < 200

## 7.2 SOP CRP/PCT

### SOP: CRP/PCT

Erstellt am:	01.01.2006	Geändert am:	20.06.2008	Freigegeben am:	04.07.2008
Erstellt von:	C. Lojewski	Geändert von:	Lojewski Marz Puhlmann Schuster v. Dossow Pille Weber-C. Melzer-G. Kastrup Deja	Freigegeben von:	C. Spies
Version:	2.0	Standort:	CVK/CCM	Zuständigkeit:	Arzt OA
Gültigkeit:		Revision am:			

#### **Klinische Anwendung von CRP- und PCT-Bestimmungen:**

1. Keine Bestimmung von CRP und PCT postoperativ.
2. Bei erfolgreicher Fokussanierung ist keine Bestimmung von CRP/PCT notwendig.
3. Bei dem **klinischen Verdacht auf Infektion** werden vor der Gabe der Antiinfektiva CRP und PCT bestimmt. Am Ende der Therapie wird eine Kontrolle des CRP/PCT durchgeführt.
4. Bei einem weiteren Fortschreiten der Infektion ohne Hinweise auf klinische Stabilisierung kann nach 2-3 Tagen eine Kontrolluntersuchung erfolgen.

## **PCT**

### **Allgemeines**

PCT ist ein Protein, das bei schweren bakteriellen, pilzbedingten und parasitären Infektionen sowie bei Sepsis und Multiorganversagen in erhöhter Konzentration im Blutplasma auftritt. Bei viralen Infektionen, Autoimmun- und allergischen Erkrankungen tritt kein PCT-Anstieg auf.

Die PCT-Konzentration spiegelt die Aktivität der systemischen Entzündung wider.

Das Procalcitonin (PCT) ist ein 116 AS Polypeptid und ein Vorläufer des Hormons Calcitonin, das in die Regulation des Calciumstoffwechsels eingreift. PCT hat keine Calcium-regulierende Funktion.

Bei Infektionen durch Bakterien, Pilze und Protozoen wird in Leber, Niere, Fettgewebe und Muskel das Calcitonin-Gen exprimiert, PCT gebildet und anschließend ins Blut ausgeschüttet. Dabei kommt es zu einem raschen Anstieg der PCT-Konzentration im Blut. Dem gegenüber steigt Calcitonin bei infektionsbedingter Stimulation der PCT-Synthese in den parenchymatösen Organen nicht oder nur minimal an. PCT kann zur Identifikation einer Infektion bzw. einer Sepsis verwendet werden. Differentialdiagnostisch hilft PCT in der Unterscheidung zwischen bakteriellen Entzündungen (hohe Konzentration) und viraler Infektion bzw. Erkrankung autoimmuner Genese (PCT nicht erhöht).

## Indikationen für die Bestimmung von PCT

- Diagnose und Verlauf bakterieller Entzündungen
- Differenzierung viraler von bakterieller Infektion
- Risikoüberwachung nach OP und Transplantation
- Verlaufsparemeter bei Sepsis, SIRS und MODS

## Erhöhte Werte bei der Bestimmung der PCT

Normalwert < 0.005ng	Gesunde Individuen ( Alter > 3 Lebensstage); Keine systemische Entzündungsreaktion
PCT < 0.5 ng/ml	Messbare, aber geringe PCT- Reaktion Geringe oder keine systemische Entzündungsreaktion; lokale Entzündung und lokale Infektion möglich
PCT > 0.5- < 2.0 ng/ml	Signifikante, aber mäßiggradige systemische Entzündungsreaktion. Eine Infektion ist möglich.
PCT > 2- < 10 ng/ml	Schwere systemische Entzündungsreaktion, am wahrscheinlichsten infolge einer Infektion ( Sepsis), hohes Risiko für die Entwicklung einer Organdysfunktion.
PCT > 10 ng/ml	Ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion, nahezu ausschließlich infolge einer schweren bakteriellen Sepsis oder eines septischen Schocks. Häufig mit Organdysfunktion verbunden. Hohes Risiko für einen letalen Verlauf.

## **Besonderheiten bei der Interpretation der PCT-Werte:**

Bei folgenden Diagnosen kann die Bestimmung des PCT-Wertes falsche Werte liefern und sollte dann besonders kritisch bestimmt werden:

- Operatives Trauma
- Polytrauma
- Kardiogener Schock
- extrakorporale Zirkulation
- Bei Behandlung der akuten Abstoßung von Transplantaten mit Anti-Lymphozytenglobulin oder mit Orthoclone® OKT3 können erhöhte PCT-Konzentrationen auftreten
- Bei Schwerstbrandverletzten kommt es innerhalb von 6 Stunden zur unspezifischen Induktion von PCT
- PCT wird freigesetzt bei kleinzelligem Bronchialkarzinom und medullärem C-Zell-Karzinom
- Nach Hämodialyse zeigen 1/3 der Patienten leicht erhöhte PCT-Werte bis max. 1,5 ng/ml PCT.

## **CRP**

### **Allgemeines**

CRP hat eine homopentamere Ringstruktur, es gehört zu der Pentraxin-Familie. Die monomeren Polypeptidketten sind 206 AS lang, (etwa 23 kD). Sie werden in der Leber synthetisiert. Bei akuten Entzündungen (akute Gewebsläsionen, Infektionen) steigen innerhalb von 6-48 Stunden bestimmte Plasmaproteine an (Akute-Phase-Reaktion). CRP als das klassische Akute-Phase-Protein ist ein empfindlicher, wenn auch unspezifischer Indikator für ein solches Geschehen. Die

Akute-Phase-Proteine werden in der Leber synthetisiert und dienen teilweise der humoralen Abwehr. CRP vermag ein breites Spektrum von Liganden - sowohl exogenen als auch endogenen Ursprungs - zu binden und das Komplementsystem zu aktivieren. Normale CRP-Werte sprechen nicht generell gegen ein entzündliches Geschehen. Der Konzentrationsanstieg bei schweren Entzündungen kann bis zum 10.000-fachen des Ausgangswertes betragen.

## Indikationen

- Diagnostik von Organerkrankungen
- Beurteilung des Ausmaßes einer entzündlichen Erkrankung
- Erkennung interkurrierender Infektionen (z.B. postoperativ sich entwickelnde Sepsis)
- Beurteilung des Therapieerfolgs (z.B. antibiotische Pyelonephritisbehandlung bei Kindern, Goldtherapie bei rheumatoider Arthritis)
- prognostische Aussage (z.B. bei Infektionskrankheiten, malignen Tumoren)
- Abschätzung eines kardiovaskulären Risikos.

## Erhöhte Werte bei der Bestimmung des CRP

- 1-10 mg/dl zeigen leicht bis mäßig entzündliche Prozesse oder solche geringer Ausdehnung an (lokale bakterielle Infektionen, unkomplizierte Zystitis, Bronchitis, Traumen, postoperativ, Unfall, Myokardinfarkt, Tuberkulose, Sarkoidose)
- >10 mg/dl bei akuten Krankheitsgeschehen sprechen für hohe und/oder ausgedehnte Entzündungsaktivität (Sepsis, größere Traumen, bakterielle Infektionen, metastasierende Tumoren, aktive rheumatoide Arthritis, seronegative Spondylarthritis, Immunvaskulitis, Polymyalgia rheumatica, Morbus Crohn, tiefe

Venenthrombose usw.).

Andere unspezifische Einflussgrößen sind

- Orale Kontrazeptiva
- Hormontherapie
- Rauchen.

## 8. Literatur

1. Vincent, J.L., et al., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee.* JAMA, 1995. **274**(8): p. 639-44.
2. Gastmeier, P., *Epidemiologie und Transmission von nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen in Deutschland* Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover 2005.
3. Wischniewski, N.G., P.; Kampf,G.; Schlingmann,J.; Schumscher,M.; Rüden,H. , *Nosokomiale Infektionen in Deutschland - Erfassung und Prävention: NIDEP-Studie* Medizinische Welt 1997. **48**: p. 446-450.
4. Eggimann, P. and D. Pittet, *Infection control in the ICU.* Chest, 2001. **120**(6): p. 2059-93.
5. Digiovine, B., et al., *The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(3): p. 976-81.
6. Pittet, D., D. Tarara, and R.P. Wenzel, *Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality.* JAMA, 1994. **271**(20): p. 1598-601.
7. Warren, D.K., et al., *Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center.* Crit Care Med, 2003. **31**(5): p. 1312-7.
8. Gastmeier, P., et al., *Letalitaet auf deutschen Intensivstationen: Mit oder wegen nosokomialer Infektion?* Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie, 2005. **40**(05): p. 267-272.
9. Linda T. Kohn, J.M.C., and and M.S. Donaldson, *To err is human: building a safer health system.* National Academy Press, 2000.
10. Adrie, C., et al., *Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost.* J Crit Care, 2005. **20**(1): p. 46-58.
11. Widmer, A.F., *Infection control and prevention strategies in the ICU.* Intensive Care Med, 1994. **20 Suppl 4**: p. S7-11.
12. Schilling, V., *Das Blutbild und seine klinische Verwertung.* Fischer, 1912: p. 1-105.
13. Tillett WS, F.J.T., *Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus.* J Exp Med, 1930. **52**: p. 561-585.
14. Mallet, E., et al., *Hypercalcitoninaemia in fulminant meningococcaemia in children.* Lancet, 1983. **1**(8319): p. 294.
15. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection.* Lancet, 1993. **341**(8844): p. 515-8.
16. Kindberg Boysen, A., J.S. Madsen, and P.E. Jørgensen, *Procalcitonin as a marker of postoperative complications.* Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2005. **65**(5): p. 387 - 394.
17. Luyt, C.E., et al., *Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia.* Intensive Care Med, 2008. **34**(8): p. 1434-40.
18. Simon, L., et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of*



- bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 206-17.
19. Tang, B.M., et al., *Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(3): p. 210-7.
  20. Uzzan, B., et al., *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2006. **34**(7): p. 1996-2003.
  21. Seligman, R., et al., *Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia*. Crit Care, 2006. **10**(5): p. R125.
  22. Price, J., et al., *Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit*. Crit Care Med, 1999. **27**(10): p. 2118-24.
  23. Cabana, M.D., et al., *Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement*. JAMA, 1999. **282**(15): p. 1458-65.
  24. Berenholtz, S. and P.J. Pronovost, *Barriers to translating evidence into practice*. Curr Opin Crit Care, 2003. **9**(4): p. 321-5.
  25. Ollenschlager, G., H. Kirchner, and M. Fiene, *[Practice guidelines in medicine--validity for clinical application?]*. Internist (Berl), 2001. **42**(4): p. 473-4, 477-83.
  26. Bosse, G., J.P. Breuer, and C. Spies, *The resistance to changing guidelines--what are the challenges and how to meet them*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2006. **20**(3): p. 379-95.
  27. Pollock, A.S., et al., *Barriers to achieving evidence-based stroke rehabilitation*. Clin Rehabil, 2000. **14**(6): p. 611-7.
  28. Menzel, H., *Sociological perspectives on the information gathering practices of the scientific investigator and the medical practitioner*. McCord, ed. Bibliotheca medica: physician for tomorrow. Boston: Harvard Medical School, 1966: p. 112-130.
  29. Grol, R. and J. Grimshaw, *From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care*. Lancet, 2003. **362**(9391): p. 1225-30.
  30. Grol, R. and M. Wensing, *What drives change? Barriers to and incentives for achieving evidence-based practice*. Med J Aust, 2004. **180**(6 Suppl): p. S57-60.
  31. Doumit, G., et al., *Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD000125.
  32. Prior, M., M. Guerin, and K. Grimmer-Somers, *The effectiveness of clinical guideline implementation strategies--a synthesis of systematic review findings*. J Eval Clin Pract, 2008. **14**(5): p. 888-97.
  33. Brunkhorst, F.M., et al., *Practice and perception--a nationwide survey of therapy habits in sepsis*. Crit Care Med, 2008. **36**(10): p. 2719-25.
  34. Grol, R., *Personal paper: Beliefs and evidence in changing clinical practice*. BMJ, 1997. **315**(7105): p. 418-421.
  35. Halm, E.A., et al., *Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline: effects of patient, system, and physician factors*. Arch Intern Med, 2000. **160**(1): p. 98-104.
  36. Boyd, C.M., et al., *Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance*. JAMA, 2005. **294**(6): p. 716-24.
  37. Hoffmann, H., *Leitlinien in der Medizin(eine vornehme, aber risikobehaftete Aufgabe der medizinischen Fachgesellschaften)*.

- <http://www.leitlinien.de/informationen/pdf/hoffmann.pdf>: p. 1-17.
38. NICE, *RESPONSE TO THE REPORT OF THE BRISTOL ROYAL INFIRMARY INQUIRY*.  
<http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/bristolreportresponsefinal.pdf>, 2001: p. 1-17.
  39. *Summaries for patients. The implications of regional variations in Medicare spending: the content, quality, and accessibility of care*. Ann Intern Med, 2003. **138**(4): p. 136.
  40. Wennberg, J.E., *Tracking the Care of Patients with Severe Chronic Illness: The Dartmouth Atlas of Health Care 2008*.  
[http://www.dartmouthatlas.org/atlas/2008\\_Chronic\\_Care\\_Atlas.pdf](http://www.dartmouthatlas.org/atlas/2008_Chronic_Care_Atlas.pdf), 2008: p. 1-184.
  41. Lorenz W, O.G., *Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ*. ZaeFQ, 2001. **95**(Suppl 1): p. 1-84.
  42. Selbmann, H.-K., *Ist Konsens bei der Leitlinienerstellung Nonsense?* ZaeFQ, 2006. **100**: p. 536-541.
  43. Lorenz W, O.G., *Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin*.
  44. Kopp, I.B., *Konsensusfindung in evidenzbasierten Leitlinien – vom Mythos zur rationalen Strategie*. ZaeFQ, 2007. **101**: p. 89-95.
  45. Spies, C.,  
<http://anaesthesieintensivmedizin.charite.de/klinik/qualitaetsmanagement/>.
  46. Schouten, J.A., et al., *Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(7): p. 931-41.
  47. Nachtigall, I., et al., *Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients*. Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 159-66.
  48. O'Connor, C.M., *The new heart failure guidelines: strategies for implementation*. Am Heart J, 2007. **153**(4 Suppl): p. 2-5.
  49. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
  50. Le Gall, J., et al., *The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit*. ICU Scoring Group. JAMA, 1996. **276**: p. 802 - 810.
  51. Miranda, D.R., A. de Rijk, and W. Schaufeli, *Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study*. Crit Care Med, 1996. **24**(1): p. 64-73.
  52. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
  53. Moreno, R., et al., *The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM*. Intensive Care Med, 1999. **25**(7): p. 686-96.
  54. Vincent, J.L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine*. Crit Care Med, 1998. **26**(11): p. 1793-800.

55. Hantke, M., et al., *[The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score]*. *Chirurg*, 2000. **71**(10): p. 1270-6.
56. Bero, L.A., et al., *Getting research findings into practice: Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings*. *BMJ*, 1998. **317**(7156): p. 465-468.
57. Forsetlund, L. and A. Bjorndal, *Identifying barriers to the use of research faced by public health physicians in Norway and developing an intervention to reduce them*. *J Health Serv Res Policy*, 2002. **7**(1): p. 10-18.
58. Parviainen, I., et al., *Results and costs of intensive care in a tertiary university hospital from 1996-2000*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004. **48**(1): p. 55-60.
59. Grimshaw, J.M. and I.T. Russell, *Achieving health gain through clinical guidelines II: Ensuring guidelines change medical practice*. *Qual Saf Health Care*, 1994. **3**(1): p. 45-52.
60. Davis, D.A. and A. Taylor-Vaisey, *Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines*. *CMAJ*, 1997. **157**(4): p. 408-16.
61. Ferrer, R., et al., *Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain*. *JAMA*, 2008. **299**(19): p. 2294-2303.
62. Buising, K.L., et al., *Improving antibiotic prescribing for adults with community acquired pneumonia: Does a computerised decision support system achieve more than academic detailing alone?--A time series analysis*. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2008. **8**: p. 35.
63. Lohr, K.N., K. Eleazer, and J. Mauskopf, *Health policy issues and applications for evidence-based medicine and clinical practice guidelines*. *Health Policy*, 1998. **46**(1): p. 1-19.
64. Murrey, K.O., L.K. Gottlieb, and S.C. Schoenbaum, *Implementing clinical guidelines: a quality management approach to reminder systems*. *QRB Qual Rev Bull*, 1992. **18**(12): p. 423-33.
65. Grimshaw, J.M., et al., *Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies*. *Health Technol Assess*, 2004. **8**(6): p. iii-iv, 1-72.
66. Mehta, R.M. and M.S. Niederman, *Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas*. *J Intensive Care Med*, 2003. **18**(4): p. 175-88.
67. Graf, J., C. Graf, and U. Janssens, *Analysis of resource use and cost-generating factors in a German medical intensive care unit employing the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)*. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(3): p. 324-31.
68. Graf, J., et al., *[Cost analysis and outcome prediction with the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS and TISS-28)]*. *Med Klin (Munich)*, 2003. **98**(3): p. 123-32.
69. Dickie, H., et al., *Relationship between TISS and ICU cost*. *Intensive Care Med*, 1998. **24**(10): p. 1009-17.
70. Lefering, R., M. Zart, and E. Neugebauer, *[Effective costs of intensive care: TISS and TISS-28 for the evaluation of an intensive care unit]*. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 1997. **114**: p. 1393-5.

## 9. Danksagung

Frau Professor Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die umfangreichen inhaltlichen Diskussionen, die sehr zügigen und konstruktiven Korrekturen dieser Arbeit sowie die engagierte Förderung zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Meiner Kollegin Frau Dr. med. Tanja Trefzer gilt mein Dank für ihre Unterstützung bei der Erhebung der Daten und der Erstellung des Manuskriptes.

Herrn Dipl.-Kfm. (FH) Dr. med. Klaus Rudolf Steinmeyer-Bauer, kaufmännischer Leiter CharitéCentrum 7 für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin, danke ich für die Beratung bei Controlling und ökonomischen Fragestellungen.

Meiner Kollegin Frau Dr. med. Irit Nachtigall danke ich für Ihre wertvollen Ratschläge und Hinweise.

Den Herren cand. med. Stephan Fuchs und cand. med. Tobias Klauss spreche ich meinen Dank aus für ihre Hilfe bei der Datenerhebung.

Herrn Professor Dr. med. Klaus-Dieter Wernecke, dem emeritierten Direktor des Institutes für Medizinische Biometrie der Charité, und seiner Kollegin Frau Dr. rer. nat. Gerda Siebert danke ich vielmals für die Unterstützung in statistischen Fragestellungen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihren unerschütterlichen Glauben an die Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor em. Dr. med. Konrad Falke danke ich dafür, dass er mich schon während meines Studiums für die Anästhesiologie und Intensivmedizin begeistert hat.

## **10. Lebenslauf**

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

## **11. Erklärung an Eides Statt**

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

Berlin, 30.04.2009

Clemens de Grahl