

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

DISSERTATION

Untersuchung zur Implementierung von standardisierten Verfahrensweisen bei einer  
antibiotischen Therapie mit Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin und deren  
Einfluss auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karsten Günzel  
aus Spremberg

Datum der Promotion: 22.06.2014

# Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	5
2. ABSTRACT .....	6
3. EINLEITUNG .....	8
3.1 Epidemiologie .....	8
3.2 Nephrotoxizität von Vancomycin, Tobramycin und Gentamicin.....	9
3.3 ABx-Programm – computerbasierte, standardisierte Verfahrensanweisungen ...	10
3.4 Zielsetzung .....	11
4. METHODEN .....	12
4.1 Studiendesign und Studienzeitraum .....	12
4.2 Studienlokalisierung .....	12
4.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	12
4.4 Datenerfassung .....	13
4.5 Patientendaten .....	14
4.6 Berechnung intensivmedizinischer Scores .....	15
4.6.1 APACHE II und SAPS II.....	15
4.6.2 SOFA.....	19
4.6.3 TISS 28.....	20
4.7 Gruppenbildung.....	22
4.7.1 SOP-Bewertung für die Therapie mit Vancomycin.....	22
4.7.2 SOP-Bewertung für die Therapie mit Gentamicin und Tobramycin .....	24

4.7.3 Berechnung der Konformitätsquote zu den SOPs .....	28
4.8 Primärer Endpunkt – Akutes Nierenversagen .....	28
4.9 Ethikvotum und Datenschutzvotum .....	30
4.10 Statistik.....	30
5. ERGEBNISSE .....	31
5.1 Basischarakteristika.....	31
5.2 Primärer Endpunkt – Auftreten eines akutes Nierenversagens .....	33
5.3 Einflussfaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens .....	33
5.4 Sekundäre Endpunkte - Outcomeparameter .....	37
5.5 Einflussfaktoren auf die intensivstationäre Mortalität.....	39
5.6 Darstellung der Konformität zur SOP .....	42
5.7 Plausibilitätsprüfung des gewählten SOP-Konformitätsrichtwertes .....	45
6. DISKUSSION .....	48
6.1 Basischarakteristika und Verteilung der Infektfokusse .....	48
6.2 Das Auftreten eines akuten Nierenversagens .....	50
6.4 Bewertung der Einhaltung der standardisierten Verfahrensanweisungen .....	54
6.5 Abweichung von den vorgegebenen SOPs .....	55
6.6 Plausibilität des SOP-Konformitätsrichtwertes .....	56
6.7 Methodenkritik und Limitationen .....	57

6.8 Ausblick .....	58
7. ZUSAMMENFASSUNG.....	59
8. LITERATURVERZEICHNIS .....	61
9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....	67
10. LEBENSLAUF .....	69
11. PUBLIKATIONSLISTE.....	69
12. DANKSAGUNG .....	71

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative Group
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANV	akutes Nierenversagen
APACHE2	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen
Copra	Computer Organized Patient Report Assistant
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
eCRF	elektronischer Patientenerhebungsbogen
EK	Erythrozytenkonzentrat
GFP	gefrorenes Frischplasma
HAG	Hochadhärenzgruppe
HAP	nosokomiale Pneumonie
ICU	Intensivstation
ICP	intrakranielle Druckmessung
Krea-Clea	Kreatinin-Clearance
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NAG	Niedrigadhärenzgruppe
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
SAPS2	Simplified Acute Physiology Score
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SOP	standardisierte Verfahrensanweisungen
TEE	transösophageale Echokardiographie
TISS 28	Therapeutic Intervention Scoring System 28
TK	Thrombozytenkonzentrat
ZNS	Zentralnervensystem

## 2. Abstract

Ein akutes Nierenversagen tritt bei 9 % der hospitalisierten Patienten und bis zu zwei Dritteln der intensivmedizinisch betreuten Patienten auf. Dadurch werden die Mortalität, die Krankenhausaufenthaltsdauer und gesundheitsökonomischen Kosten erhöht. Das Ziel dieser Studie war, den Einfluss der Konformität zur den standardisierten Verfahrensanweisungen für die Therapie mit Vancomycin, Gentamycin und Tobramycin auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens darzustellen. In der klinisch prospektiven Observationsstudie wurden in zwei separaten Beobachtungszeiträumen 163 erwachsene Patienten erfasst, die länger als 24 Stunden auf einer der drei anästhesiologisch geführten Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum aufgenommen wurden und mit Vancomycin, Gentamicin oder Tobramycin therapiert wurden. Die Gruppeneinteilung in eine Hoch- (HAG) und Niedrigadhärenzgruppe (NAG) erfolgte anhand eines SOP-Konformitätsrichtwertes von 70 %. Ein akutes Nierenversagen wurde durch die RIFLE-Kriterien klassifiziert. Bezüglich der Basischarakteristika waren die Studiengruppen, bis auf einen in der NAG signifikant erhöhten mittleren Aufnahme-APACHE2-Score und eine erniedrigte Häufigkeit von Weichteilinfektionen, homogen. In der LAG (N=75) zeigte sich eine signifikante Erhöhung ( $p=0,035$ ) der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens mit 36 % gegenüber 21 % in der HAG (N=88). In den univariaten und multivariaten Regressionsanalysen ergab sich die Zugehörigkeit zur NAG als signifikanter Einflussfaktor auf die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens.

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass die Qualität der durchgeführten Antibiotikatherapie mit Vancomycin, Tobramycin und Gentamicin und der Grad der Einhaltung der vorgegebenen, standardisierten Verfahrensanweisungen wichtige Einflussfaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens darstellen.

**Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney failure**

Objective: Acute kidney failure (AKF) occurs in 9% of hospitalized and in 66% of Intensive Care Unit (ICU) patients. It increases mortality, hospital length of stay, and costs. The aim of this study was to investigate, whether there is an association between adherence to guidelines (standard operating procedures, SOP) for potentially nephrotoxic antibiotics and the occurrence of AKF.

Design: Prospective, clinical, non-interventional, observational study

Setting: Data collection was performed over a total of 170 days on three ICUs at Charité – Universitaetsmedizin Berlin.

Patients: Altogether, 675 patients were included. 163 of them had therapy with vancomycin, gentamicin, or tobramycin; were > 18 years; and treated on ICU for > 24 hours. Patients with an adherence to SOP > 70% were classified into the high adherence group (HAG); patients with an adherence of < than 70 % into the low adherence group (LAG).

Definitions: AKF was defined according to RIFLE criteria. Adherence to SOPs was evaluated by a retrospective expert audit.

Measurements and Main Results: LAG consisted of 75 patients (46%) versus HAG of 88 patients (54%). AKF occurred significantly more in LAG with 36% versus 21% in HAG ( $p=0,035$ ). Basic characteristics were comparable, except an increased rate of soft tissue infections in LAG. Multivariate analysis revealed an odds ratio of 2, 5- fold for LAG to develop AKF compared with HAG (CI 1.038 - 4.437,  $p=0.039$ ).

Conclusion: Low adherence to SOPs was associated with a higher occurrence of AKF.

### 3. Einleitung

#### 3.1 Epidemiologie

Ein akutes Nierenversagen ist definiert als eine Einschränkung der Urinausscheidung oder ein Anstieg der Nierenretentionsparameter<sup>1</sup>. Dadurch kommt es zu erheblichen Störungen des Stoffwechsels, der Elektolyt- und Flüssigkeitshomöostase sowie des Säure-Base-Haushalts. Das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz stellt eine schwerwiegende Komplikation im klinischen Verlauf eines hospitalisierten Patienten dar. Es tritt bei bis zu zwei Dritteln der intensivmedizinisch betreuten Patienten und bis zu 9% aller hospitalisierten Patienten auf<sup>2-5</sup>. Die Episode eines akuten Nierenversagens ist assoziiert mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate, einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und einer Steigerung der patientenbezogenen, gesundheitsökonomischen Kosten<sup>6-8</sup>. Die prädisponierenden Ursachen für ein akutes Nierenversagen können in die drei Kategorien prärenal, intrarenal und postrenal eingeteilt werden. Eine prärenale Ursache eines akuten Nierenversagens ist charakterisiert durch eine verminderte renale Perfusion beispielsweise infolge von Schockzuständen bei Sepsis, Herzinsuffizienz oder Volumenverlust. Bei postrenaler Genese zeigt sich eine Abflussbehinderung der ableitenden Harnwege<sup>4, 9</sup>. Bei den restlichen Patienten mit einem akuten Nierenversagen spielen intrarenale Ursachen wie zum Beispiel Entzündungsreaktionen oder die Applikation von nephrotoxischen Agenzien eine Rolle<sup>4</sup>.

Die Behandlung von kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen erfordert meist ein breites Therapieregime mit Medikamenten, für die nephropathische Wirkungen allein oder in Kombination mit anderen Präparaten nachgewiesen sind. Dazu gehören Medikamente wie Amphotericin B, ACE-Hemmer, Furosemid, nicht-steriodale-Antirheumatika/Cyclooxygenase-2-Hemmer, Cyclosporin A, Allopurinol und nephrotoxische Antibiotika<sup>10</sup>. In großen klinischen Studien wurde gezeigt, dass 19 % bis 25 % der Fälle eines akuten Nierenversagens durch die Gabe eines nephrotoxischen Medikaments beeinflusst werden<sup>2, 11</sup>.



### 3.2 Nephrotoxizität von Vancomycin, Tobramycin und Gentamicin

Vancomycin ist ein Antibiotikum aus der Stoffklasse der Glykopeptide und wird vorrangig zur Therapie von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA) eingesetzt. Der größte Anteil des applizierten Vancomycins wird primär glomerulär filtriert und ein kleiner Anteil tubulär sezerniert. Bei Hochdosistherapie mit Vancomycin wird angenommen, dass eine Anreicherung des Vancomycins in den proximalen Tubuluszellen zur Tubulusnekrose führt. Dieser Pathomechanismus konnte im Tiermodell und am Menschen nachgewiesen werden<sup>12, 13</sup>. Die Inzidenz für das Auftreten einer Nephrotoxizität durch Vancomycinapplikation beträgt 10 % bis 40 %<sup>14-19</sup>. Die Nephrotoxizität einer Vancomycinmonotherapie wird als gering eingeschätzt<sup>20</sup>. Prädisponierende Faktoren für das Auftreten der Nephrotoxizität einer Vancomycintherapie sind die begleitende Applikation von nephrotoxischen Agenzien wie Aminoglykosiden, erhöhte Serumtalspiegel von über 20 mg/l, Vancomycintagesdosen größer als 4 g und die Dauer der Vancomycin-gabe<sup>16-19, 21, 22</sup>.

Gentamicin und Tobramycin sind Antibiotika aus der Wirkstoffgruppe der Aminoglykoside. Sie werden vor allem als Kombinationstherapie mit anderen Antibiotika für die Therapie von Infektionen durch gramnegative Stäbchen, insbesondere Pseudomonas aeruginosa und Enterobacteriaceae sowie Staphylokokken-Spezies angewendet. Aminoglykoside werden ebenfalls primär renal eliminiert und führen durch Akkumulation in Epithelzellen der proximalen Tubuli und der Sammelrohre zur Apoptose und Nekrose der betroffenen Zellen. Die Inzidenz der Nephrotoxizität durch die Applikation eines Aminoglykosides beträgt zwischen 10 % und 20 %<sup>23-25</sup>. Das Risiko des Auftretens einer Aminoglykosid-nephrotoxizität wird durch erhöhte Aminoglykosid-Serumspitzenspiegel und nicht ausreichend gesunkene Aminoglykosid-Serumtalspiegel, die Frequenz und Dauer der Applikation sowie Kumulation der Aminoglykosiddosis erhöht. Zusätzliche Risikofaktoren sind personenbezogene Parameter wie Alter, vorbestehende Nierenfunktionseinschränkungen und die kombinierte Gabe mit anderen Nephrotoxinen<sup>26, 27</sup>.

### **3.3 ABx-Programm – computerbasierte, standardisierte Verfahrensanweisungen**

Die Ansprüche an eine kalkulierte, antiinfektive Therapie und vorangehende zielgerichtete Diagnostik bei schwerkranken Patienten auf einer Intensivstation sind komplex. Die Therapie sollte evidenzbasiert erfolgen, an die lokale Resistenzsituation des betreffenden Krankenhauses angepasst sein und zusätzlich patientenbezogene Risikofaktoren wie Antibiotikavorbehandlung, begleitende Morbiditäten, den Immunstatus oder das Alter berücksichtigen. Zur besseren Umsetzung von Therapierichtlinien bezüglich einer adäquaten, zeitgerechten, patientenbezogenen antiinfektiven Therapie wurde im Jahr 2006 durch die „ABx-Arbeitsgruppe“ aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité ein anwendungsfreundliches, infektiologisches Computerprogramm eingeführt. Dies erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Charité sowie zahlreichen weiteren Mitarbeitern unterschiedlicher Fachrichtungen wie Pharmakologie, konservative Intensivmedizin, Nephrologie, Gynäkologie und Infektiologie. Es beinhaltet neben therapeutischen Algorithmen auch Hinweise zur Diagnostik in Form von standardisierten Verfahrensanweisungen (SOP) für Infektionen unterschiedlichster Fokusse. Dieses Computerprogramm ist an jedem internetfähigen Computer online nutzbar und soll damit das klinische Personal im Sinne des „Bedside-Aspekts“ zur besseren Umsetzung dieser Therapierichtlinie unterstützen. Soo Hoo et al. zeigten in einer retrospektiven Kohortenstudie mit Studienzeiträumen vor und nach Einführung von Empfehlungen für die Therapie einer „Hospital-acquired-pneumonia“ (HAP) eine niedrigere Mortalität und eine Verbesserung von adäquaten, antiinfektiven Therapien der Patienten nach Einführung von festen Therapierichtlinien<sup>28</sup>. In einer klinischen Observationsstudie von Nachtigall et al. konnte eine Assoziation einer niedrigen Konformitätsquote zu den an der Charité eingeführten SOP für die Therapie von Pneumonien mit einer Verlängerung der Therapiedauer, der Beatmungsdauer und der Dauer einer intensivmedizinischen Behandlung dargestellt werden<sup>29</sup>.

### **3.4 Zielsetzung**

Für die Anwendung und Umsetzung von computerbasierten Therapierichtlinien und die Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse im intensivmedizinischen Umfeld besteht ein dringender Forschungsbedarf. Bisher existieren keine Studien, die die Auswirkung von SOPs für die Therapie mit den nephrotoxischen Antibiotika Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin darstellen. Das primäre Studienziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses von computerbasierten SOPs auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens. Weiterhin soll eine umfassende Darstellung von weiteren Behandlungsergebnissen erfolgen und eine Konformitätsquote für den Grad der SOP-Einhaltung berechnet werden.

## **4. Methoden**

### **4.1 Studiendesign und Studienzeitraum**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine klinische, prospektive Observationsstudie. In zwei separaten Beobachtungszeiträumen von August bis Oktober 2009 und Februar bis April 2010 wurden für insgesamt 140 Tage konsekutiv alle Patienten erfasst, die auf einer der anästhesiologisch geführten Intensivstationen aufgenommen wurden.

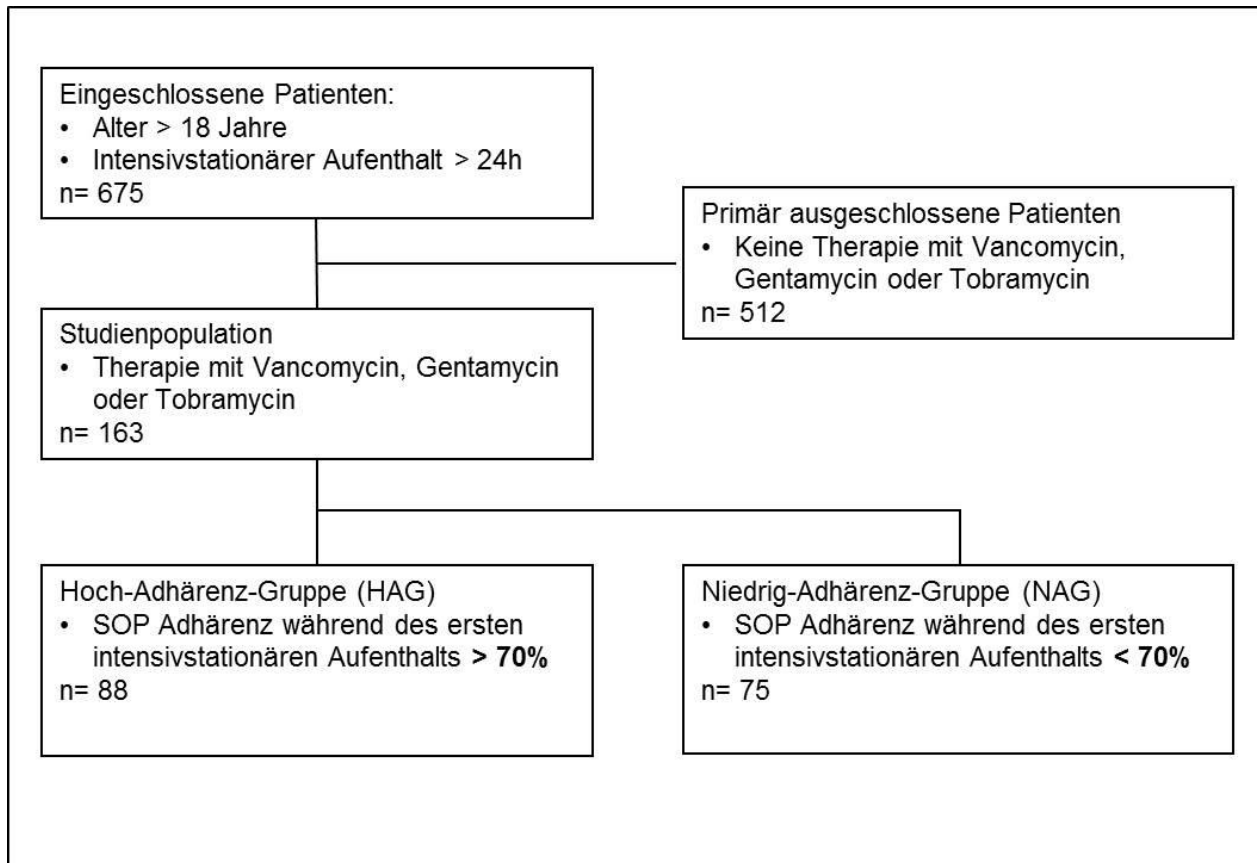
### **4.2 Studienlokalisierung**

Die Datenerhebung erfolgte auf drei Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum. Dazu gehören die Station K1 mit 15 Bettplätzen, auf der Patienten mit neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen behandelt werden, die Stationen 101i und 103i mit 22 Intensivbetten für Patienten mit kardiochirurgischem und allgemein postoperativem Schwerpunkt und die Stationen 8i und 14i mit 24 Intensivplätzen für interdisziplinär operative Intensivmedizin mit zusätzlichem Schwerpunkt für die Therapie des akuten Atemnotsyndroms bei Erwachsenen (ARDS).

### **4.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Primär in die Studie eingeschlossen wurden alle in den beiden Beobachtungszeiträumen auf eine der oben beschriebenen Intensivstationen aufgenommenen Patienten, die älter als 18 Jahre waren und länger als 24 Stunden intensivstationär behandelt wurden. Aus dieser Gruppe wurden die Patienten mit der Applikation von Vancomycin, Gentamicin oder Tobramycin in der Datenauswertung selektiert und anhand des Konformitätsgrades zu den standardisierten Verfahrensanweisungen für die Therapie mit Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin, wie im Folgenden genauer beschrieben, in eine „Hoch-Adhärenz-Gruppe“ (HAG) und „Niedrig-Adhärenz-Gruppe“ (NAG) eingeteilt. Das Flussdiagramm in Abbildung 1 veranschaulicht die Aufteilung des Studienkollektivs.

**Abbildung 1:** Ein- und Ausschlusskriterien



#### 4.4 Datenerfassung

Es wurde für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten konsekutiv eine Visite in Form von elektronischen Patientenerhebungsbögen (eCRFs) für jeden intensivstationären Behandlungstag angelegt. Die Daten wurden täglich vom Studienpersonal anhand des stationsinternen Patienten-Daten-Management-Systems Copra Version 6-10 (Computer Organized Patient Report Assistant), dem Patientendatensystem Medvision Version 3.38 sowie der medizinischen Patientenakte erhoben. Fehlende Daten wurden dabei durch Anamneseerhebung und Rücksprache mit den behandelnden Intensivmedizinern komplettiert. Erhebungsrichtlinien und Dateninterpretationsdefinitionen wurden vor Studienbeginn schriftlich festgelegt. Zur Reduktion der Gefahr einer Interpretation von Patientendaten erfolgte in festgelegten Abständen eine Rotation des Studienpersonals zwischen den studienrelevanten Intensivstationen. Zur Konsistenzsicherung der Datenbank

wurden die erhobenen Patientendaten durch das Studienpersonal nach der Hälfte und am Ende der jeweiligen Erhebungsperiode reevaluiert.

### **4.5 Patientendaten**

Für jeden in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden Basischarakteristika wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Vorerkrankungen, Infektionen während der intensivstationären Betreuung, Operationen unmittelbar vor intensivmedizinischer Aufnahme und eine Medikamentenanamnese erfasst. Für den Aufnahmetag wurden die intensivmedizinischen Scores APACHE II, SOFA, TISS und SAPS II nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) automatisch durch Copra berechnet. Es wurde für jeden intensivmedizinischen Behandlungstag eines beobachteten Patienten konsekutiv ein Visitedatensatz angelegt, der unter anderem Vitalparameter zu Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Urinausscheidung über 24 Stunden, Dialysebedürftigkeit und tägliche Flüssigkeitsbilanzierung beinhaltet. Des Weiteren enthält der Datensatz laborchemische Daten wie Serumkreatininkonzentrationen, Serumtalspiegel von Aminoglykosid-Antibiotika und Vancomycin, Blutbild, Myoglobinkonzentrationen, Infektparametern, Kreatininkinasekonzentrationen, Leberenzymkonzentrationen (ALT, AST), Blutgasanalysen (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH) und Elektrolytkonzentrationen. Täglich wurden weiterhin die Medikamentengaben von Antiinfektiva und immunsuppressiven Medikamenten, die intensivstationäre Mortalität sowie die intensivmedizinischen Scores APACHE II, SAPS 2, TISS 28 und SOFA erfasst. Bei beatmungspflichtigen Patienten erfolgte die Erhebung des Beatnungsmodus und der inspiratorischen Sauerstofffraktion im Beatmungsgas. Zusätzlich wurden für jeden Visitentag dokumentierte Infektionen und deren Fokusse erhoben. Bei Nachweis einer Infektion und zwei positiven SIRS-Kriterien konnte für die Patienten eine Sepsis diagnostiziert werden. In Tabelle 1 sind die SIRS-Kriterien dargestellt<sup>30</sup>.

**Tabelle 1:** SIRS-Kriterien

Körpertemperatur	> 38°C oder < 36°C
Herzfrequenz	> 90/min
Atmung	Atemfrequenz > 20/min oder pCO <sub>2</sub> < 32mmHg
Leukozytenzahl	> 12000/μl oder < 4000/μl

#### 4.6 Berechnung intensivmedizinischer Scores

##### 4.6.1 APACHE II und SAPS II

Der „Acute And Chronic Health Evaluation II“-Score (APACHE II) setzt sich aus den drei Datengruppen „Acute Physiology Score“, „Age Points“ und „Chronic Health Points“ zusammen und dient der Evaluierung des physiologischen Zustandes des Patienten. Relevante Parameter werden über einen Zeitraum von 24 Stunden betrachtet, wobei jeweils die schlechtesten in die Bewertung eingehen<sup>31</sup>. Der Berechnungsalgorithmus des APACHE II Scores ist in Abbildung 2 bis 4 dargestellt. Ähnlich wie der APACHE II Score klassifiziert der SAPS II Score die Krankheitsschwere des Patienten und ermöglicht Prognosen hinsichtlich des Letalitätsrisikos<sup>32</sup>. Die Berechnung des Scores erfolgt über ein Punktesystem, bei dem die Vergabe der Punkte von Parameterwerten abhängt, die innerhalb von 24 Stunden nach intensivmedizinischer Aufnahme am weitesten vom Normbereich abweichen. Zusätzlich gehen die Art von Komorbiditäten sowie der Aufnahmegrund differenziert in geplant chirurgisch, nicht geplant chirurgisch und medizinisch ein. Abbildung 5 zeigt das Punktesystem in Abhängigkeit von den relevanten Parametern.

## Methoden

**Abbildung 2:** Erhebungsalgorithmus für APACHE2-Score des physiologischen Zustands des Patienten (Acute Physiology Score)

<b>Erhobene Variablen</b>	<b>+4</b>	<b>+3</b>	<b>+2</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>
Temperatur (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
mittlerer arterieller Druck (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Herzfrequenz (1/min)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Atemfrequenz (1/min)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxygenierung Wenn $FiO_2 \geq 0,5$ ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO <sub>2</sub> berücksichtigt	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Bei einem $FiO_2 < 0,5$ wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO <sub>2</sub> mmHg) berücksichtigt					> 70	61-70		55-60	< 55
pH (arteriell)	≥ 7,7	7,6–7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
Natrium (mmol/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Kalium (mmol/l)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
Kreatinin (mg/dl) Bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppeln!	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hämatokrit (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leukozyten (x1000)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Glasgow-Coma-Scala(GCS)	Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score								

**Abbildung 3:** Erhebungsalgorithmus für APACHE2-Score in Abhängigkeit vom Patientenalter (Age Points)

	<b>0</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+5</b>	<b>+6</b>
Alter (in Jahren)	≤ 44	45-54	55-64	65-74	> 75



## Methoden

**Abbildung 4:** Erhebungsalgorithmus für APACHE2-Score in Abhängigkeit der Komorbiditäten (Chronic Health Score)

	<b>ja</b>	<b>nein</b>
Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck	<b>+1</b>	<b>0</b>
Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck	<b>+1</b>	<b>0</b>
Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz / hepatischer Enzephalopathie / hepatischem Koma	<b>+1</b>	<b>0</b>
New York Health Association (NYHA) Class IV	<b>+1</b>	<b>0</b>
Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z. B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)	<b>+1</b>	<b>0</b>
Bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung	<b>+1</b>	<b>0</b>
Chronische Dialyse	<b>+1</b>	<b>0</b>
Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z. B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)	<b>+1</b>	<b>0</b>
Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z. B. Leukämie, Lymphom, AIDS)	<b>+1</b>	<b>0</b>
Nicht-operierter Patient	<b>+5</b>	<b>0</b>
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	<b>+5</b>	<b>0</b>
Postoperativer Patient nach elektiver OP	<b>+2</b>	<b>0</b>

Gesamtpunktzahl =  
APACHE 2

## Methoden

**Abbildung 5:** Erhebungsalgorithmus für SAPS 2-Score

Variablen	0	+6	+8	+9	+10	+17
Chronische Erkrankung				metastasierte Neoplasie	hämatologische Neoplasie	AIDS
Aufnahmestatus	geplant chirurgisch	medizinisch	nicht geplant chirurgisch			

Variablen	0	+5	+7	+12	+13	+15	+16	+18
Alter (in Jahren)	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	>79

Variablen	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- <200		<100		
Ausfuhr Urin [l/d]	≥1,0				0,5- <1,0						<0,5		
Harnstoff im Serum [g/l]	<0,6						0,6- <1,8			≥1,8			
Leukozyten [10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> ]	1,0- <20			≥20								<1,0	
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0- <5,0			≥5,0 <3,0									
Natrium im Serum [mmol/l]	125- <145	≥145				<125							
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	≥20			15- <20			<15						
Bilirubin im Serum [µmol/l]	<68,4				68,4- <102,6				≥102,6				

### 4.6.2 SOFA

Im Jahr 1994 entwickelte eine Arbeitsgruppe um Vincent („Working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine“) den "Sepsis-Related Organ Failure Assessment"-Score (SOFA) zur Abschätzung des Grades von Organdysfunktionen bei septischen Patienten<sup>33</sup>. In das Punktesystem gehen Daten der sechs Organsysteme Leber, zentrales Nervensystem, Lunge, Herz, Gerinnungssystem und Niere ein. Dabei ist die Punktevergabe abhängig von dem Grad der jeweiligen Organdysfunktion. Die Summe der Einzelpunktwerte ergibt den jeweiligen SOFA-Score. Die Bewertung erfolgt über 24 Stunden und es gehen jeweils die schlechtesten Parameterwerte in die Berechnung ein. Abbildung 6 zeigt die differenzierte Aufteilung des Punktesystems. In der Folge durchgeführte Studien zeigten, dass das Scoringssystem nicht nur beschränkt auf Sepsispatienten anwendbar ist, so dass der Score in „Sequential Organ Failure Assessment“-Score umbenannt wurde. Außerdem ergab sich eine Korrelation mit der Mortalität der Patienten<sup>33</sup>.

**Abbildung 6:** Erhebungsalgorithmus für SOFA-Score

Variablen	0	+1	+2	+3	+4
Lungenfunktion <i>PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub></i>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 mit Beatmung	≤ 100 mit Beatmung
Nierenfunktion <i>Kreatinin (mg/dl)</i>	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	≥ 5,0
<i>Urinausfuhr</i>				< 500	< 200
Leberfunktion <i>Bilirubin (mg/dl)</i>	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12,0
Herz-Kreislauf <i>MAP (mmHg)</i>		< 70			
<i>Katecholamine*</i>			niedrig	mittel	hoch
Blut <i>Thrombozyten (1000/mm<sup>3</sup>)</i>	> 150	< 151	<101	<51	<21
ZNS <i>Glascow Coma Scale</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6

\* Katecholamindosis: niedrig - Dopamin ≤ 5 µg/kg\*min oder Dobutamin (jede Dosis) für mindestens 1 Stunde  
 mittel - Dopamin > 5 oder Adrenalin / Noradrenalin ≤ 0,1 (µg/kg\*min)  
 hoch - Dopamin > 15 oder Adrenalin / Noradrenalin > 0,1 (µg/kg\*min)

### 4.6.3 TISS 28

Cullen et al. etablierten 1974 das „Therapeutic Intervention Scoring System“ (TISS 76) zur Evaluierung des pflegerischen Aufwandes und der damit entstehenden patientenbezogenen Kosten. Dabei gehen 76 verschiedene Arbeitsprozeduren summiert in die Punktbewertung ein<sup>34</sup>. 1996 konnten Miranda et al. zeigen, dass mit 28 abgebildeten Prozeduren 86 % der Variabilität des initialen TISS-Scores mit 76 Prozeduren erhalten blieben, so dass der weniger aufwändige TISS-28-Score etabliert wurde<sup>35</sup>. Die Summe aus insgesamt 23 zur Auswahl stehenden Arbeitsprozeduren, wovon fünf in ihrer Wertigkeit abgestuft sind, wird über 24 Stunden berechnet. Die genaue Darstellung des Punktesystems ist in Abbildung 7 dargestellt.

**Abbildung 7:** Erhebungsalgorithmus für TISS 28-Score

Variablen	
<b>Basis</b>	
<b>Standard-Monitoring:</b> - regelmäßige Vitalzeichenkontrolle, d. h. mind. alle 4 h Messung und Dokumentation von Herzfrequenz + Blutdruck) und - tägliche Berechnung der Flüssigkeitsbilanz (auch ohne Katheter)	<b>+5</b>
<b>Labor:</b> - biochemische Bestimmungen (auch Kalium, Blutzucker) und/oder - Mikrobiologie (Blutkultur) am Tag der Abnahme	<b>+1</b>
<b>Medikation:</b> - jedes Medikament inkl. Studienmedikation; jede Dosierung; - jede Applikationsform (i.v., i.m., subcutan, Magensonde, oral) - z.B. Sedierung, Antibiotika, Heparin, Kalium, H2-Blocker, Bicarbonat, ... - nicht: vasoaktive Medikamente, Diuretika etc (siehe andere TISS-Items)	<b>ein Med: +1 2 oder mehr: +3</b>
<b>Verbandswechsel:</b> - Verbandswechsel (auch Dekubituspflege) - Routine heißt 1-2 mal täglich - häufig heißt mindestens 3 mal täglich und/oder ausgedehnte Wundpflege	<b>Routine: +1 häufig: +2</b>
<b>Drainagen:</b> - Pflege aller Drainagen, auch Spül-Saug-Drainage (nicht Magensonde)	<b>+3</b>
<b>Lunge</b>	
<b>Beatmung:</b> - jegliche Beatmungsform mit maschineller Unterstützung, mechanisch / assistiert, auch Spontanatmung mit PEEP - Atemunterstützung: Spontanatmung über Tubus ohne PEEP, O2-Maske oder -Nasensonde	<b>+5 +2</b>
<b>künstliche Luftwege:</b> - Pflege der künstlichen Luftwege - Endotracheal-Tubus, Tracheostoma	<b>+1</b>
<b>Atemtherapie:</b> - Behandlung zur Verbesserung der Lungenfunktion: Physiotherapie (Atemgymnastik), endotracheales Absaugen, aktive längerzeitige Vernebelung über Tubus o. Maske (z. B. Acetylzystein; aber nicht Dosieraerolsole)	<b>+1</b>

## Methoden

<b>Herz-Kreislauf</b>	
Vasoaktive Medikamente: - Katecholamine: jedes Medikament, jede Dosis - z. B. Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dopexamin, Neosynephrin und Analoga (nicht: Nitro, ACE-Hemmer)	<b>ein Med: +3 2 oder mehr: +4</b>
Flüssigkeitstherapie - großer Volumenersatz intravenös, mindestens 6 Liter pro Tag (Gesamtmenge inkl. Blutprodukten, aber nicht bei Hämodialyse) oder - mindestens 1 Liter Blutprodukte (EK=250 ml, GFP=200 ml, TK=100 ml aber nicht Humanalbumin)	<b>+4</b>
Arterie - peripherer arterieller Katheter	<b>+5</b>
Pulmonalkatheter: - 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) oder - mindestens 2 mval/kg KG Bikarbonat	<b>+4</b>
Ernährung: - intravenöse Alimentation mit Glucose, Fetten und Aminosäuren	<b>+3</b>
enterale Ernährung: - mindestens 500 ml/Tag Sondenkost über Magensonde oder PEG	<b>+2</b>
<b>Interventionen</b>	
Interventionen auf der ICU*: - z. B. endotracheale Intubation, Einsetzen eines Schrittmachers, Kardioversion, Endoskopie, Notfall-OP auf ICU, Magenspülung, TEE, Bronchoskopie - keine Routine-Interventionen wie Röntgen der Lunge	<b>eine Interv. +3 2 oder mehr +5</b>
Interventionen außerhalb ICU*: - besondere Interventionen außerhalb der Intensivstation - Operationen oder Diagnostik (z. B. Computertomographie)	<b>+5</b>

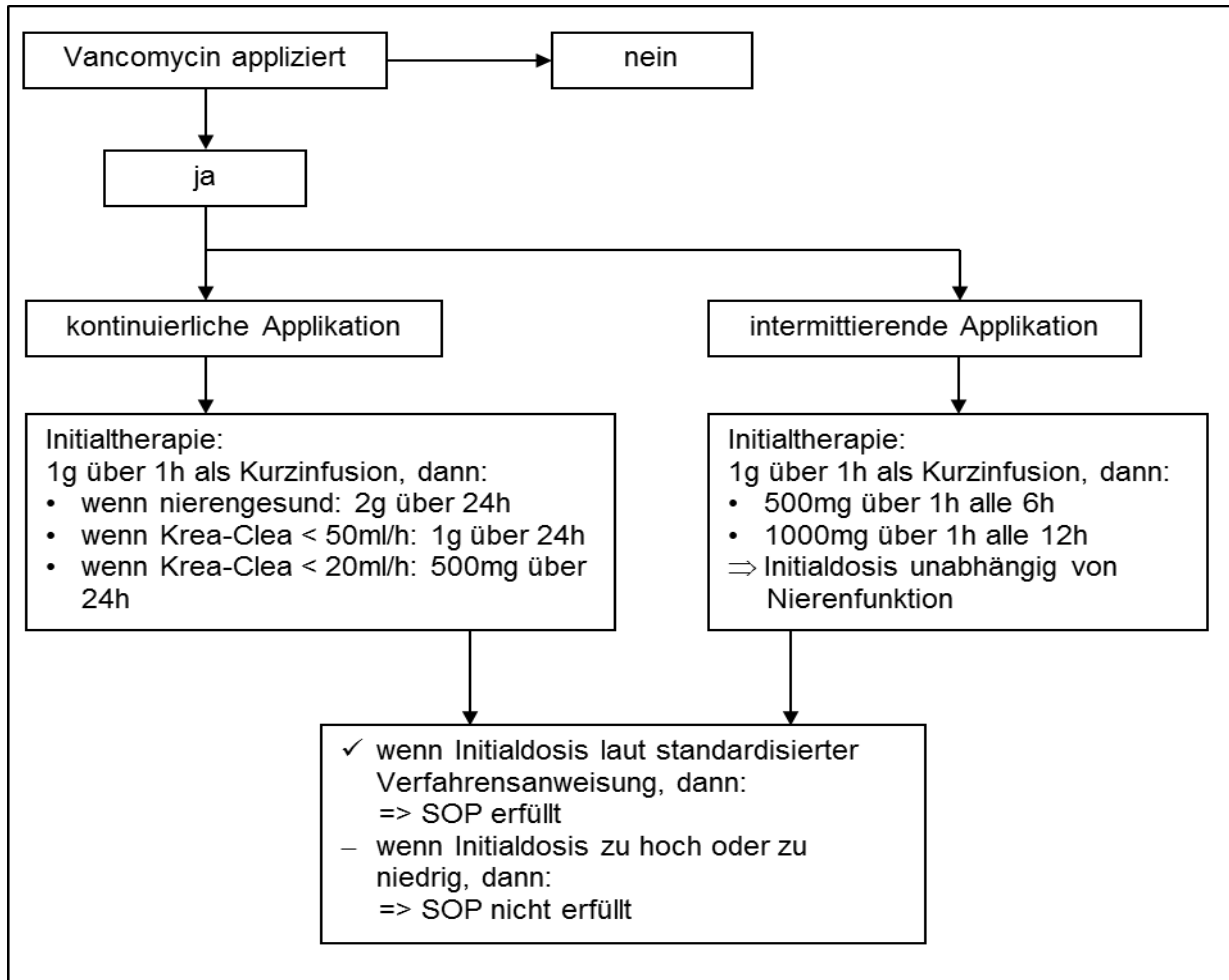
### **4.7 Gruppenbildung**

Es erfolgte die Aufteilung der Studienpopulation in zwei Patientengruppen anhand der Konformitätsquote zu den standardisierten Verfahrensanweisungen (SOPs) für die antibiotische Therapie mit Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin entsprechend dem ABx-Programm, welches im Internet unter <http://www.dgai-abx.de> geöffnet werden kann. Diese Evaluation erfolgte für jeden einzelnen Patiententag und wird im Folgenden genauer beschrieben. Patienten mit einer Konformitätsquote zu den SOPs von größer 70 % bildeten die „Hochadhärenzgruppe“ (HAG) und Patienten mit einer SOP-Adhärenz von kleiner gleich 70 % die „Niedrigadhärenzgruppe“ (NAG). Der Richtwert von 70 % entspricht den Vorgaben des Qualitätsmanagements der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité Berlin.

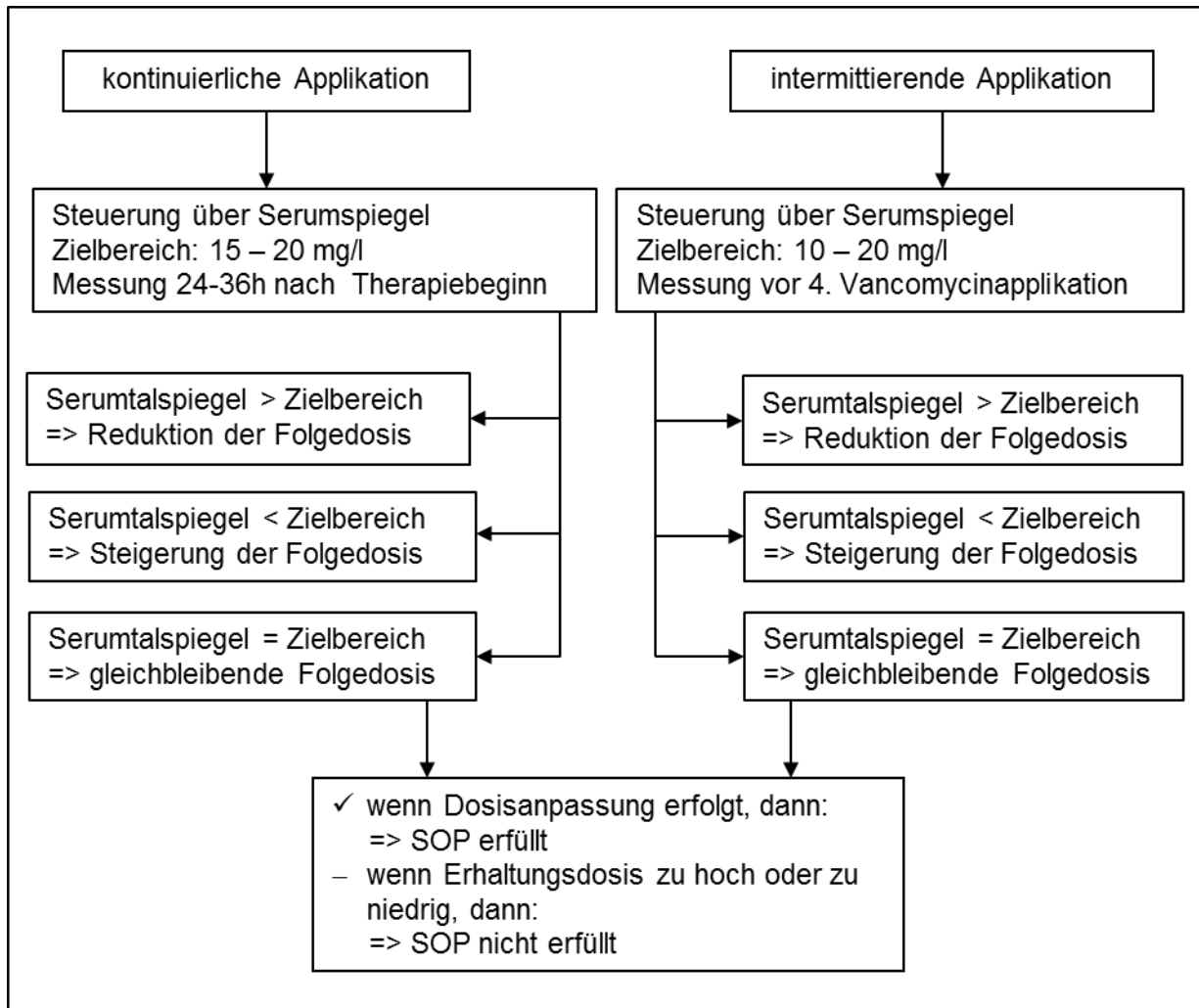
#### **4.7.1 SOP-Bewertung für die Therapie mit Vancomycin**

Zunächst wurden alle Patienten erfasst, bei denen eine Vancomycinapplikation registriert wurde. Anhand der standardisierten Therapievorgaben des ABx-Programms wurde dann für jeden Visitentag mit Vancomycingabe die Einhaltung der Therapierichtlinien evaluiert. Laut Therapievorgabe wird die Applikation von Vancomycin in kontinuierliche und intermittierende Gabe sowie in Initial- und Erhaltungstherapie unterteilt. Die Steuerung der Erhaltungstherapie erfolgt anhand der Messung der Vancomycintalspiegel initial vor der vierten Applikation bei intermittierender Gabe und 24 bis 36 Stunden nach Therapiebeginn für die kontinuierliche Therapie. Der Referenzbereich bei intermittierender Gabe beträgt 10 bis 20 mg/l und für die kontinuierliche Gabe 15 bis 20 mg/l. Kam es zu Unter- oder Überschreitungen der Referenzbereiche ohne eine adäquate Anpassung der Folgedosis, galt die Konformität zur SOP als nicht erfüllt. Da auf den untersuchten Intensivstationen die Steuerung der Erhaltungstherapie immer über die Messung des Serumtalspiegels erfolgte, konnte auf die Bewertung der Dosisanpassung an die Nierenfunktion für die Erhaltungstherapie laut Fachinformation verzichtet werden. Die Abbildungen 8 und 9 veranschaulichen den Algorithmus der SOP-Bewertung.

Abbildung 8: Algorithmus zur Bewertung der Vancomycin-Initialtherapie



**Abbildung 9:** Algorithmus zur Bewertung der Vancomycin-Erhaltungstherapie



#### 4.7.2 SOP-Bewertung für die Therapie mit Gentamicin und Tobramycin

Die Steuerung der Dosierung von Gentamicin und Tobramycin erfolgt einerseits über den Antibiotika-Serumtalspiegelverlauf, andererseits über die Dosisanpassung an die aktuelle Nierenfunktion. Als Indikator für die Nierenfunktion dient dabei der im Serum des Patienten gemessene Kreatininwert. Laut standardisierter Verfahrensanweisung werden bei normaler Nierenfunktion eine Gentamicindosis von 3 bis 6 mg/kg (Körpergewicht)/Tag und eine Tobramycindosis von 5 bis 7 mg/kg(Körpergewicht)/Tag empfohlen. Bei erhöhten Serumkreatininwerten sollte die Gentamicin- und Tobramycindosierung, wie in Tabelle 2 und 3 dargestellt, angepasst werden. Der im Serum gemessene



## Methoden

Antibiotikatspiegel sollte für beide Aminoglykoside laut im ABx-Programm hinterlegter Fachinformation 2 mg/l nicht überschreiten. Im Falle der Überschreitung des Referenzbereiches für den Serumtalspiegel mit fehlender Reduktion der Folgedosis und mangelnder Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion galt der betrachtete Visitentag als nicht SOP-konform. In den Abbildungen 10 bis 13 sind die Algorithmen für die Konformitätsbewertung zur SOP für Gentamicin und Tobramycin dargestellt.

**Tabelle 2:** Dosisanpassung an die Nierenfunktion für Gentamicin

Serumkreatinin (mg/dl)	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosisanpassung (% der Maximaldosis)
<1,0	>100	100
1,1-1,3	71-100	80
1,4-1,6	56-70	65
1,7-1,9	46-55	55
2,0-2,2	41-45	50
2,3-2,5	36-40	40
2,6-3,0	31-35	35
3,1-3,5	26-30	30
3,6-4,0	21-25	25
4,1-5,1	16-20	20
5,2-6,6	11-15	15
6,7-8,0	<10	10

**Tabelle 3:** Dosisanpassung an die Nierenfunktion für Tobramycin

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Maximaldosis (mg/kg(Körpergewicht)/Tag)	Dosisintervall (h)
> 80	5-7	24
80-50	4	24
50-10	1,7	24
< 10	1,7	48-72

Abbildung 10: Algorithmus zur Bewertung der Gentamicin-Initialtherapie

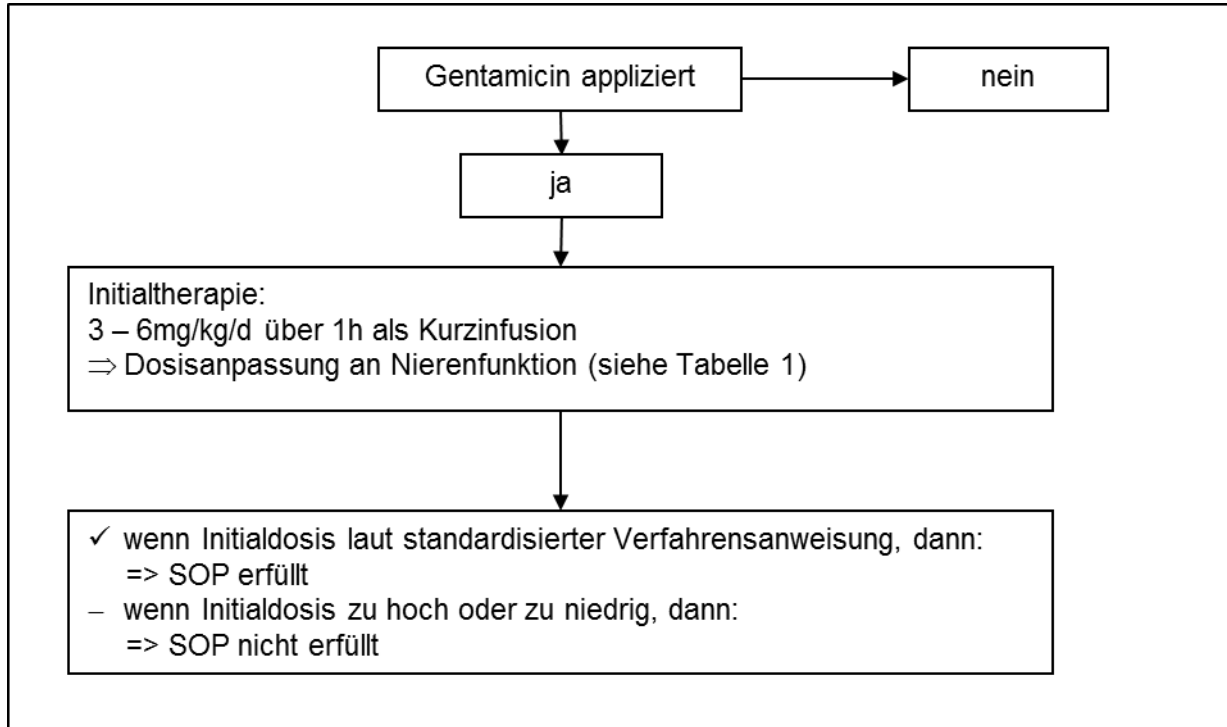
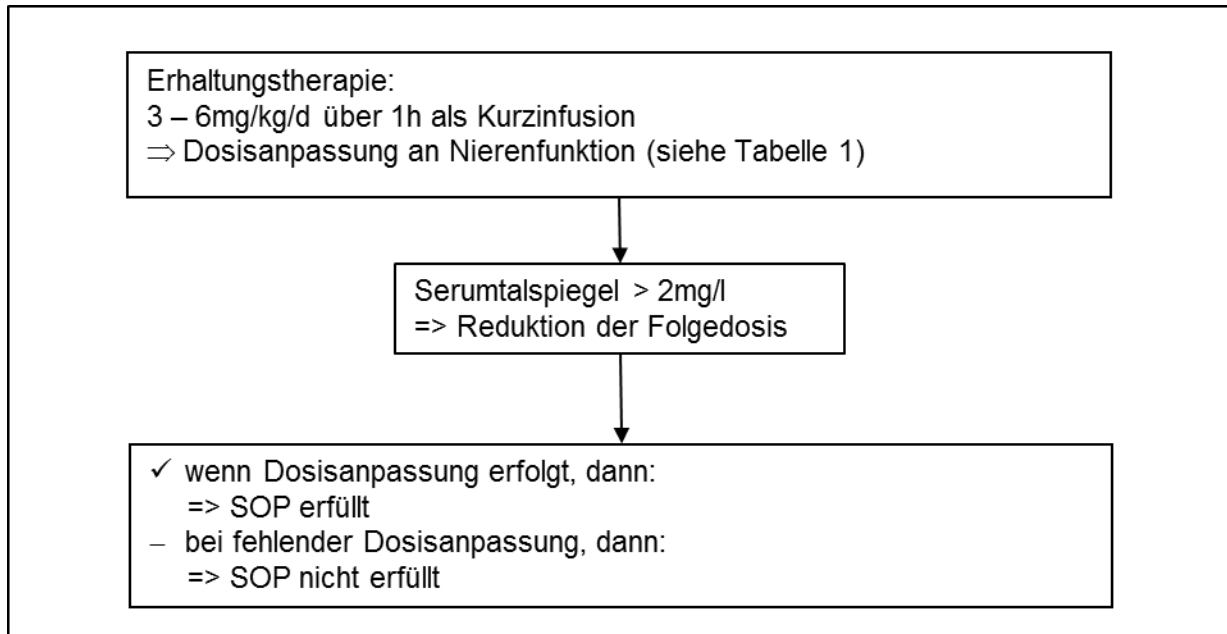
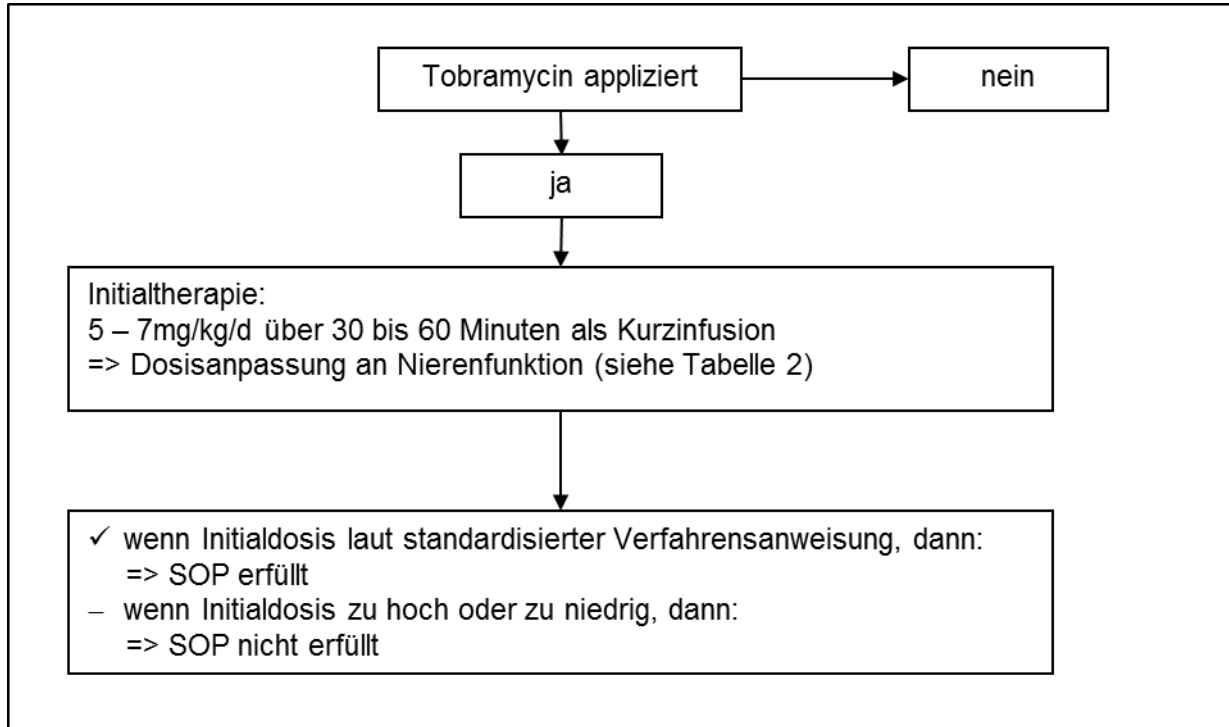


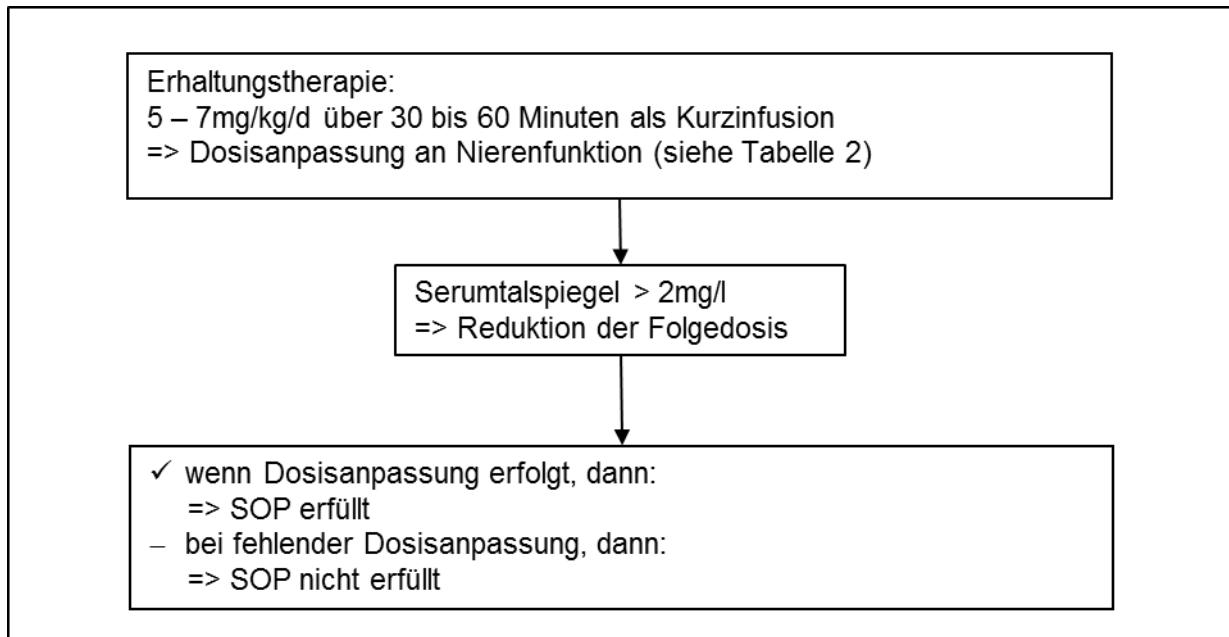
Abbildung 11: Algorithmus zur Bewertung der Gentamicin-Erhaltungstherapie



**Abbildung 12:** Algorithmus zur Bewertung der Tobramycin-Initialtherapie



**Abbildung 13:** Algorithmus zur Bewertung der Tobramycin-Erhaltungstherapie



### 4.7.3 Berechnung der Konformitätsquote zu den SOPs

Für die Berechnung der Konformitätsquote zu den SOPs der Antibiotikatherapie mit Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin wurden alle Tage mit Applikation eines der Antibiotika erfasst. An jedem dieser Visitentage wurde die SOP-Konformität evaluiert. Es mussten alle oben beschriebenen, standardisierten Verfahrensanweisungen erfüllt sein, damit der Visitentag als SOP-konform gewertet werden konnte. Es wurde dann der Anteil der SOP-konformen Tage von der Gesamtanzahl der Tage mit Applikation eines der Antibiotika für jeden einzelnen Patienten anhand der Formel 1 berechnet.

**Formel 1:** Berechnung der Konformitätsquote

$$\text{Konformitätsquote} = (\text{Anzahl der SOP- konformen Tage}) / (\text{Gesamtanzahl der Tage mit Antibiotikaapplikation}) * 100$$

Die Gesamtkonformitätsquote zu den SOPs ist der Mittelwert der Konformitätsquoten für alle im Studienzeitraum erfassten Patienten mit einer dokumentierten Applikation von Vancomycin, Gentamycin oder Tobramycin. Die Formel 2 stellt die Berechnung der Gesamtkonformitätsquote dar.

**Formel 2:** Berechnung der Gesamtkonformitätsquote

$$\text{Gesamtkonformitätsquote} = \sum \text{Patientenkonformitätsquoten} / \text{Anzahl der Patienten mit Antibiotikatherapie}$$

### 4.8 Primärer Endpunkt – Akutes Nierenversagen

Die Erfassung eines akuten Nierenversagens erfolgte anhand der RIFLE-Klassifikation. Im Jahr 2004 entwickelte die „Acute Dialysis Quality Initiative Group“ (ADQI) in einer Konsensuskonferenz die RIFLE-Kriterien. Das Akronym RIFLE steht für die einzelnen Schweregrade „Risk“, „Injury“, „Failure“, „Loss“ und „Endstage Kidney Disease“ der akuten Niereninsuffizienz<sup>36</sup>. Die Einteilung erfolgt auf Grundlage eines Serumkreatininanstiegs vom Basiskreatininwert oder einer Verminderung der Urinausscheidung, wobei jeweils das schlechtere der beiden Kriterien in die Bewertung eingeht<sup>37</sup>. Der Nachweis

des Schweregrades "Risk" wurde als Auftreten eines akuten Nierenversagens gewertet. Tabelle 4 zeigt die genauen Intervalle der Schweregrade.

**Tabelle 4:** RIFLE-Kriterien

	<b>Krea-Anstieg</b>	<b>Urinausscheidung</b>
<b>Risk</b>	Kreatinin x 1,5	< 0,5 ml/kg/h x 6h
<b>Injury</b>	Kreatinin x 2	< 0,5 ml/kg/h x 12h
<b>Failure</b>	Kreatinin x 3 oder Kreatinin > 4 mg/dl mit akutem Anstieg um 0,5 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h x 24h oder Anurie

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden für jeden angelegten Visitentag anhand ihrer Serumkreatininwerte und Urinausscheidung über 24 Stunden nach den RIFLE-Kriterien klassifiziert. Zur Evaluierung des Kreatininwertanstieges wurde der Basiskreatininwert anhand Formel 3 der „Modification of Diet in Renal Disease“ abgeschätzt<sup>38</sup>. Der Quotient aus aktuellem Serumkreatininwert und berechnetem Basiskreatininwert ergab den Faktor des möglichen Serumkreatininanstieges. Die Urinausscheidung wurde über 24 Stunden betrachtet. Der erste und der letzte Visitentag wurden aus der Bewertung ausgeschlossen, da die Urinmenge nicht über 24 Stunden gemessen wurde.

**Formel 3:** Berechnung des Basiskreatininwertes

$$\text{Basiskreatininwert} = (75\text{ml/min}/1,73\text{m}^2 / [186 * (\text{Alter}^{-0,203}) * (0,742 \text{ wenn weiblich}) * (1,21 \text{ wenn dunkelhäutig})])^{0,887}$$

#### **4.9 Ethikvotum und Datenschutzvotum**

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

#### **4.10 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm PASW Version 19.0 (SPSS Inc. 1998-2010, Chicago, Illinois 60606, USA). Kategoriale Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Zur Darstellung von stetigen Variablen wurden bei Normalverteilung Mittelwerte mit Standardabweichungen genutzt. Bei nicht normalverteilten, stetigen Parametern wurden die Ergebnisse als Mediane mit dem 25. und 75. Quartil dargelegt. Signifikanzprüfungen erfolgten stets zweiseitig mit einem Fehler erster Art von  $\alpha = 0,05$ . Bei binären Parametern wurde für die univariate Analyse der  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Für stetige Variablen fanden bei Normalverteilung der t-Test und sonst der Mann-Whitney-Test Anwendung. Anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die stetigen Variablen auf Normalverteilung geprüft. Zur Identifizierung des Einflusses einzelner Parameter auf die primären und sekundären Studienendpunkte wurden zusätzlich multiple Regressionsanalysen erstellt. Für binär kodierte, nominale Parameter erfolgten logistische, univariate und multivariate Regressionsanalysen. In die multivariaten Regressionsanalysen wurden alle zuvor in den univariaten Regressionsanalysen für die jeweiligen Studienendpunkte als signifikant identifizierten Einflussfaktoren einbezogen. Es erfolgten zunächst der Einschluss aller dieser Parameter und anschließend eine Rückwärtselimination in den Regressionsmodellen. Ein weiteres Ziel der Regressionsanalysen war die Confounderanalyse. Zur Festlegung des SOP-Konformitätsrichtwertes wurden die Daten in einer ROC-Kurve dargestellt und mittels Youden-Index bewertet. Der Youden-Index berechnet sich aus der Summe der Sensitivität und der von 100 % subtrahierten Spezifität.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Basischarakteristika

In den beiden Beobachtungszeiträumen wurden primär 675 intensivstationäre Patienten beobachtet, von denen 163 Patienten eine antibiotische Therapie mit Vancomycin, Gentamicin oder Tobramycin erhielten. Die Patientengruppe mit einer SOP-Adhärenz von kleiner gleich 70 % (NAG) bildeten 75 Patienten und die Patientengruppe mit einer SOP-Adhärenz von größer 70 % (HAG) 88 Patienten. In Tabelle 5 sind die Basischarakteristika für die HAG und NAG dargestellt. Die Gruppencharakteristika Patientenalter und sämtliche intensivmedizinische Scores waren normal verteilt, so dass der Vergleich der Mittelwerte durch den T-Test erfolgte. Das mittlere Alter der Patienten beider Gruppen betrug 60 Jahre und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung. In der NAG zeigte sich mit 25 gegenüber 22 Punkten der HAG eine signifikante Erhöhung des APACHE2 bei intensivstationärer Aufnahme ( $p = 0,020$ ). Signifikante Häufigkeitsunterschiede bezüglich weiterer Basischarakteristika ergaben sich nicht. Tabelle 6 stellt die Verteilung von Infektionen für die Patientengruppen dar. Je Patient konnten mehrere Infektfokusse auftreten. Mit 21 % war der Anteil der Patienten mit einer Weichgewebeeinfektion in der NAG gegenüber 9 % in der HAG statistisch signifikant erhöht ( $p = 0,028$ ). Hinsichtlich der Verteilung der restlichen Infektfokusse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

## Ergebnisse

**Tabelle 5:** Basischarakteristika für die HAG und NAG (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; 25 / Median / 75; N [%])

Charakteristika	HAG	NAG	p-Wert
	N=88 [54%]	N=75 [46%]	
Alter	60,17 $\pm$ 15,22	59,84 $\pm$ 19,10	0,904
Geschlecht (weiblich/männlich)	39/49 [44%/56%]	25/50 [33%/67%]	0,198
<b>Intensivmedizinische Scores</b>			
<b>APACHE2 (bei Aufnahme)</b>	<b>21,51 <math>\pm</math> 8,36</b>	<b>24,64 <math>\pm</math> 8,60</b>	<b>0,020</b>
TISS 28 (bei Aufnahme)	36,61 $\pm$ 11,38	38,97 $\pm$ 11,45	0,190
SOFA (bei Aufnahme)	6,93 $\pm$ 4,85	8,01 $\pm$ 4,79	
	3 / 6,5 / 10	5 / 8 / 11	0,094
SAPS2 (bei Aufnahme)	45,68 $\pm$ 19,81	49,81 $\pm$ 17,16	0,156
<b>Komorbiditäten</b>			
Kardiale Erkrankung	53 [60%]	50 [67%]	0,419
Pulmonale Erkrankung	28 [32%]	26 [35%]	0,740
Gefäßerkrankung	30 [34%]	37 [49%]	0,056
Lebererkrankung	16 [18%]	10 [13%]	0,520
Nierenerkrankung	31 [35%]	27 [36%]	>0,999
Stoffwechselerkrankung	35 [40%]	32 [43%]	0,751
Neurologische Erkrankung	22 [25%]	19 [25%]	>0,999
Onkologische Erkrankung	21 [24%]	15 [20%]	0,576
Voroperationen (unmittelbar vor Aufnahme)	58 [36%]	49 [30%]	>0,999
Op Abdomen	14 [13%]	10 [9%]	0,816
Op Herz	19 [18%]	22 [21%]	0,234
<b>Schock</b>			
Septischer Schock	58 [66%]	52 [69%]	0,738
Immunsuppression	11 [13%]	16 [21%]	0,144

**Tabelle 6:** Infektfokusverteilung in der HAG und NAG (N [%])

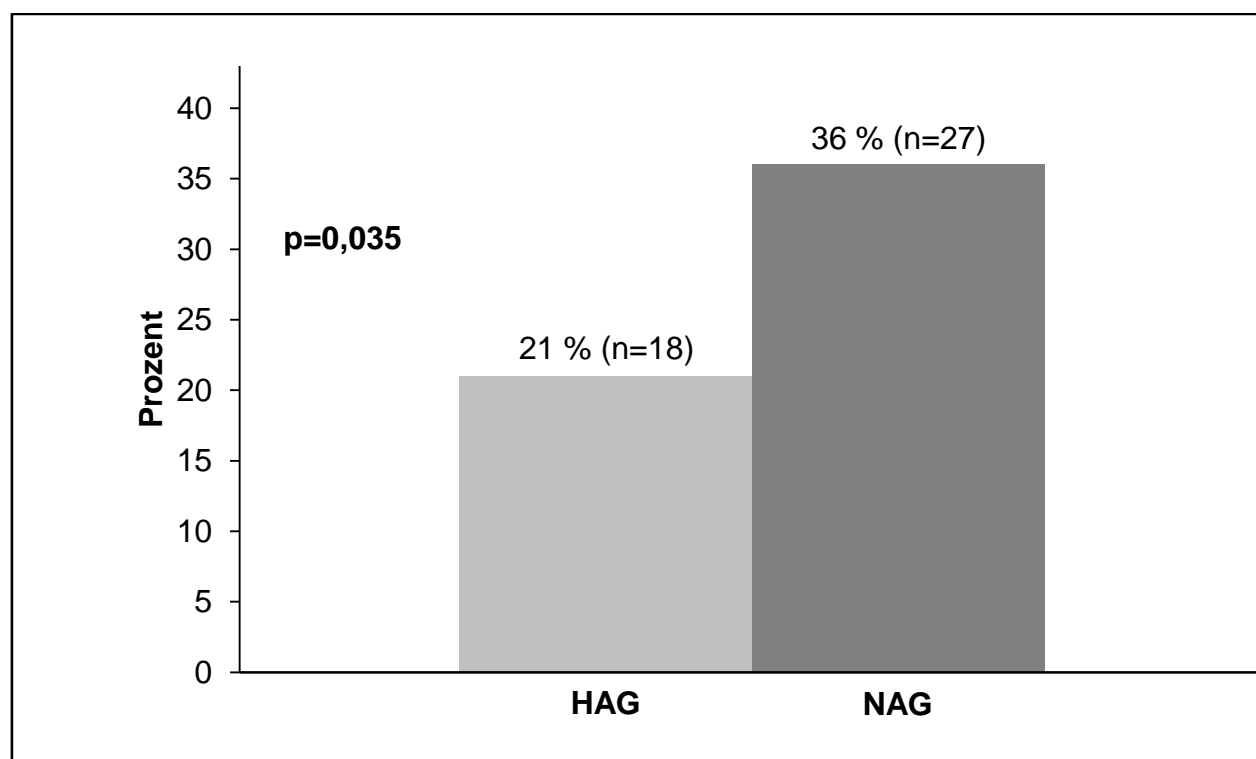
Charakteristika	HAG	NAG	p-Wert
	N=88 [54%]	N=75 [46%]	
<b>Infektionen</b>			
Sepsis	72 [82%]	58 [77%]	0,559
Pneumonie	64 [73%]	56 [75%]	0,859
Urogenitaltrakt	11 [13%]	13 [17%]	0,507
ZNS	11 [13%]	14 [19%]	0,286
Abdomen	15 [17%]	10 [13%]	0,663
Katheter assoziiert	23 [26%]	27 [36%]	0,233
<b>Weichgewebe</b>	<b>8 [9%]</b>	<b>17 [23%]</b>	<b>0,028</b>



## 5.2 Primärer Endpunkt – Auftreten eines akutes Nierenversagens

Wie in Abbildung 14 dargestellt, zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Häufigkeit des Auftretens eines akuten Nierenversagens für 36 % der Patienten mit niedriger Adhärenz zur SOP im Vergleich zu 21 % der Patienten mit hoher Adhärenz zur SOP ( $p = 0,035$ ).

**Abbildung 14:** Primärer Endpunkt – Vergleich der Studiengruppen bezüglich der Häufigkeitsverteilung eines ANV (relative Häufigkeit, absolute Häufigkeit); Angabe der Signifikanz des Häufigkeitsunterschiedes laut  $\chi^2$ -Test



## 5.3 Einflussfaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens

In der univariaten, logistischen Regressionsanalyse auf Prädiktoren eines akuten Nierenversagens nach Antibiotikaapplikation ergaben sich als signifikante Einflussgrößen der APACHE2-Aufnahmescore, der SOFA-Aufnahmescore, eine chronische Nierenerkrankung in der Anamnese, die Durchführung einer Immunsuppression und die SOP-Adhärenzgruppe. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse detailliert dargestellt.

## Ergebnisse

**Tabelle 7:** Univariate, logistische Regressionsanalyse für Prädiktoren eines ANV

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter	0,995 (0,976-1,015)	0,637
Geschlecht [weiblich=1]	1,185 (0,590-2,384)	0,633
<b>Intensivmedizinische Scores</b>		
<b>APACHE2 (bei Aufnahme)</b>	<b>1,057 (1,013-1,103)</b>	<b>0,010</b>
TISS 28 (bei Aufnahme)	1,024 (0,993-1,056)	0,125
<b>SOFA (bei Aufnahme)</b>	<b>1,083 (1,008-1,164)</b>	<b>0,030</b>
SAPS2 (bei Aufnahme)	1,011 (0,992-1,030)	0,250
<b>Komorbiditäten</b>		
Kardiale Erkrankung	1,629 (0,775-3,424)	0,197
Pulmonale Erkrankung	1,162 (0,564-2,392)	0,685
Gefäßserkrankung	0,725 (0,356-1,475)	0,375
Lebererkrankung	1,201 (0,481-2,997)	0,694
<b>Nierenerkrankung</b>	<b>2,479 (1,224-5,020)</b>	<b>0,012</b>
Stoffwechselerkrankung	1,370 (0,685-2,738)	0,374
Neurologische Erkrankung	1,116 (0,510-2,440)	0,783
Onkologische Erkrankung	1,424 (0,641-3,165)	0,385
<b>Voroperationen (unmittelbar vor Aufnahme)</b>		
Op Abdomen	2,122 (0,865-5,207)	0,100
Op Herz	0,949 (0,428-2,104)	0,898
<b>Schock</b>		
Septischer Schock	1,464 (0,684-3,136)	0,326
<b>Infektionen</b>		
Sepsis	1,534 (0,614-3,835)	0,360
Pneumonie	0,538 (0,255-1,134)	0,103
Urogenitaltrakt	0,651 (0,228-1,864)	0,424
ZNS	1,023 (0,396-2,645)	0,962
Abdomen	1,285 (0,511-3,226)	0,594
Katheter assoziiert	1,029 (0,489-2,162)	0,941
Weichgewebe	1,285 (0,511-3,226)	0,594
<b>Immunsuppression</b>	<b>2,497 (1,063-5,868)</b>	<b>0,036</b>
<b>SOP-Adhärenzgruppe [NAG=1]</b>	<b>2,187 (1,086-4,407)</b>	<b>0,028</b>

Zur weiteren Bewertung der Prädiktoren einer akuten Niereninsuffizienz wurden dann die in der univariaten, logistischen Regressionsanalyse als signifikant identifizierten Einflussfaktoren und in der Literatur vorbeschriebene Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen in multivariate, logistische Regressionsmodelle eingeschlossen. Stellvertretend für die intensivmedizinischen Scores wurde in das erste Regressionsmodell der APACHE2-Score einbezogen. Hierbei ergab sich, wie in Tabelle 8 dargestellt, lediglich eine chronische Nierenerkrankung in der Anamnese als

## Ergebnisse

signifikant. Die Modellgüte wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Test bewertet ( $\chi^2 = 9,305$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,317$ ). Das Ergebnis wurde durch eine Rückwärtselimination im Regressionsmodell überprüft. In fünf Schritten wurde das Regressionsmodell auf die Parameter SOP-Adhärenzgruppe, APACHE2-Aufnahmescore und Nierenerkrankungen in der Anamnese reduziert. Es ergaben sich signifikante p-Werte für eine chronische Nierenerkrankung in der Vorgeschichte und den APACHE2-Aufnahmescore. Die Adhärenz zur SOP verfehlte das Signifikanzniveau dabei lediglich knapp. Tabelle 9 stellt die Ergebnisse des fünften Schrittes des Regressionsmodells mit Rückwärtselimination dar. Auch hierfür erfolgte eine Bewertung der Modellgüte mittels Hosmer-Lemeshow-Test (Schritt 5:  $\chi^2 = 9,702$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,287$ ). In einem weiteren multivariaten, logistischen Regressionsmodell wurde anstatt des APACHE2-Scores der SOFA-Aufnahmescore als signifikanter Einflussfaktor eingeschlossen. Dabei zeigte sich erneut bei Einschluss der Einflussfaktoren lediglich eine chronische Nierenerkrankung in der Patientenanamnese signifikant. Bei Rückwärtselimination im Regressionmodell ergab sich nach fünf Schritten zusätzlich eine signifikante Assoziation der SOP-Niedrigadhärenzgruppe mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens. Beide Modelle wurden mittels Hosmer-Lemeshow-Test (Tabelle 10:  $\chi^2 = 10,312$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,244$ ; Tabelle 11: Schritt 5  $\chi^2 = 8,236$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,411$ ) getestet.

**Tabelle 8:** Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit Einschluss signifikanter Prädiktoren für das Auftreten eines ANV, Einschluss des APACHE2-Aufnahmescores stellvertretend für die intensivmedizinischen Scores

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter	0,988 (0,967-1,010)	0,282
Intensivmedizinische Scores		
APACHE2 (bei Aufnahme)	1,046 (0,999-1,095)	0,056
Komorbiditäten		
<b>Nierenerkrankung</b>	<b>2,373 (1,067-5,278)</b>	<b>0,034</b>
Operationen (unmittelbar vor Aufnahme)	0,996 (0,629-4,096)	0,991
Septischer Schock	1,067 (0,457-2,490)	0,881
Immunsuppression	1,605 (0,629-4,096)	0,322
SOP-Adhärenzgruppe [NAG=1]	1,914 (0,911-4,018)	0,086

## Ergebnisse

**Tabelle 9:** Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Rückwärtselimination signifikanter Prädiktoren für das Auftreten eines ANV, Einschluss des APACHE2-Aufnahmescores stellvertretend für die intensivmedizinischen Scores, Darstellung des 5. Schrittes des Regressionsmodells [Hosmer-Lemeshow-Test ( $\chi^2=9,702$ ;  $df=8$ ;  $p=0,287$ )]

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Intensivmedizinische Scores		
<b>APACHE2 (bei Aufnahme)</b>	<b>1,046 (1,001-1,093)</b>	<b>0,046</b>
Komorbiditäten		
<b>Nierenerkrankung</b>	<b>2,353 (1,132-4,890)</b>	<b>0,022</b>
SOP-Adhärenzgruppe [NAG=1]	2,020 (0,972-4,199)	0,060

**Tabelle 10:** Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit Einschluss signifikanter Prädiktoren für das Auftreten eines ANV, Einschluss des SOFA-Aufnahmescores stellvertretend für die intensivmedizinischen Scores [Hosmer-Lemeshow-Test (Schritt 5:  $\chi^2=10,312$ ;  $df=8$ ;  $p=0,244$ )]

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter	0,984 (0,972-1,017)	0,607
Intensivmedizinische Scores		
SOFA (bei Aufnahme)	1,063 (0,981-1,151)	0,137
Komorbiditäten		
<b>Nierenerkrankung</b>	<b>2,346 (1,061-5,189)</b>	<b>0,035</b>
Operationen (unmittelbar vor Aufnahme)	0,907 (0,420-1,962)	0,805
Septischer Schock	1,105 (0,472-2,587)	0,818
Immunsuppression	1,621 (0,638-4,118)	0,310
SOP-Adhärenzgruppe [NAG=1]	2,054 (0,986-4,280)	0,055

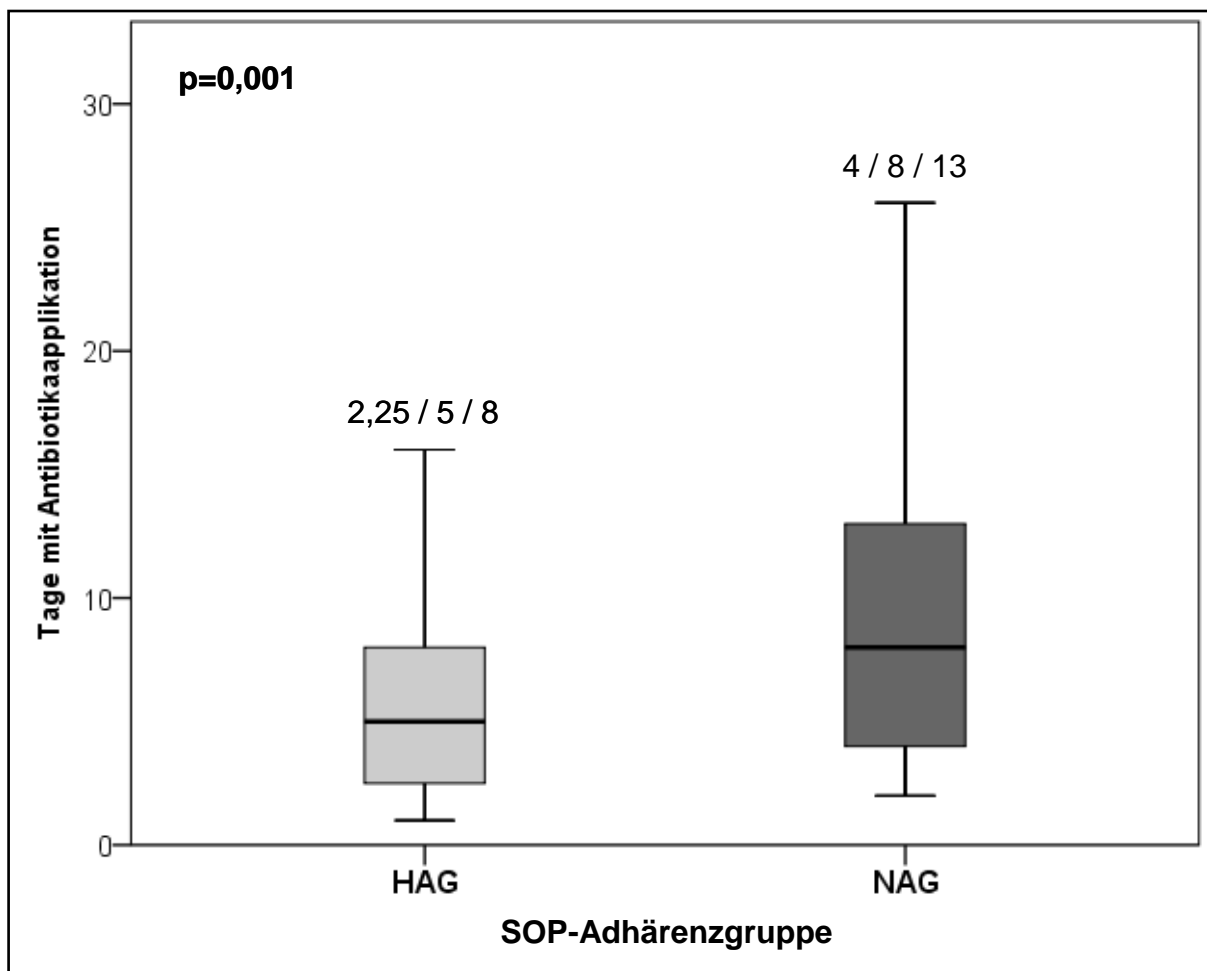
**Tabelle 11:** Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Rückwärtselimination signifikanter Prädiktoren für das Auftreten eines ANV, Einschluss des SOFA-Aufnahmescores stellvertretend für die intensivmedizinischen Scores, Darstellung des 5. Schrittes des Regressionsmodells [Hosmer-Lemeshow-Test ( $\chi^2=8,236$ ;  $df=8$ ;  $p=0,411$ )]

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Intensivmedizinische Scores		
SOFA (bei Aufnahme)	1,073 (0,996-1,156)	0,064
Komorbiditäten		
<b>Nierenerkrankung</b>	<b>2,475 (1,195-5,124)</b>	<b>0,015</b>
<b>SOP-Adhärenzgruppe [NAG=1]</b>	<b>2,146 (1,038-4,437)</b>	<b>0,039</b>

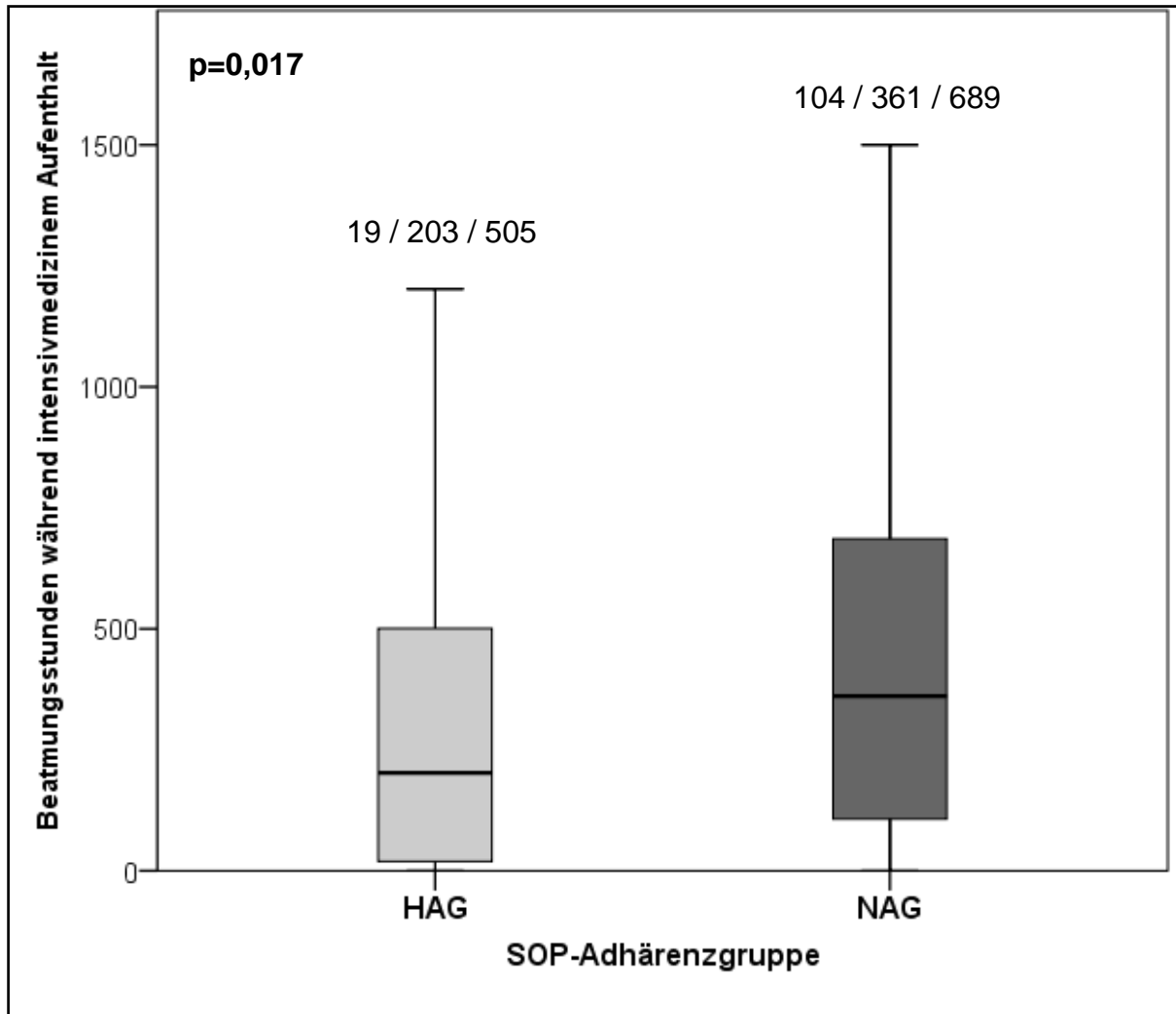
#### 5.4 Sekundäre Endpunkte - Outcomeparameter

Es war eine statistisch signifikante Erhöhung der mittleren Anzahl an Tagen mit einer Antibiotikagabe von 6 Tagen in der HAG auf 10 Tage in der NAG ( $p=0,001$ ) festzustellen. Zusätzlich ergab sich eine Erhöhung der mittleren Beatmungszeit von 379 Stunden in der HAG auf 478 Stunden in der NAG ( $p=0,017$ ). Bezüglich der Mortalität während des ersten intensivmedizinischen Aufenthaltes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. In den Abbildungen 15 bis 17 sind die Ergebnisse zur Betrachtung der Behandlungsergebnisse zusammengefasst.

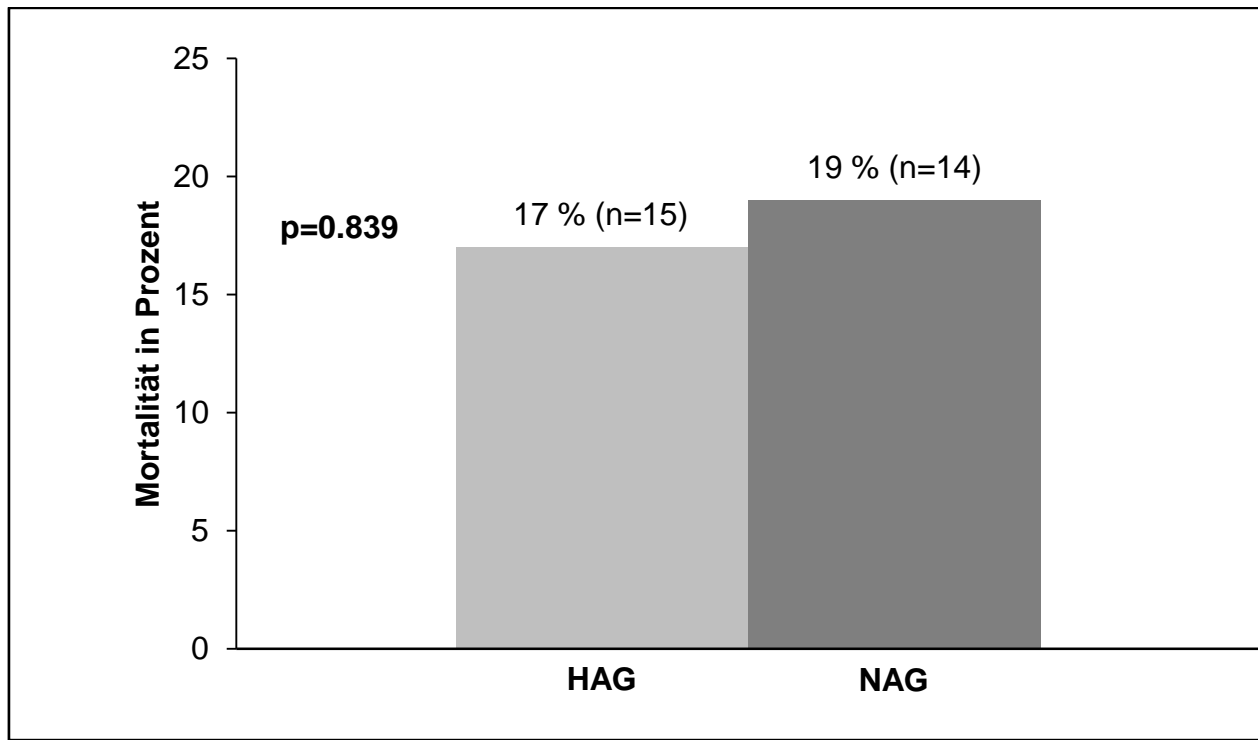
**Abbildung 15:** Vergleich der Studiengruppen bezüglich der Anzahl der Tage mit Antibiotikaapplikation (25 / Median / 75); Angabe der Signifikanz des Unterschiedes der Mediane laut Mann-Whitney-Test



**Abbildung 16:** Vergleich der Studiengruppen bezüglich der Anzahl der Beatmungsstunden (25 / Median / 75); Angabe der Signifikanz des Unterschiedes der Mediane laut Mann-Whitney-Test



**Abbildung 17:** Vergleich der Studiengruppen bezüglich der Mortalität während des intensivmedizinischen Aufenthaltes (relative Häufigkeit, absolute Häufigkeit); Angabe der Signifikanz des Häufigkeitsunterschieds laut  $\chi^2$ -Test



### 5.5 Einflussfaktoren auf die intensivstationäre Mortalität

Die Evaluierung von signifikanten Einflussfaktoren auf die intensivmedizinische Mortalität erfolgte im ersten Schritt mittels univariater, logistischer Regression und in einem zweiten Schritt mit einem multivariaten, logistischen Regressionsmodell unter Einschluss der signifikanten Einflussfaktoren aus der univariaten, logistischen Regression. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt. Dabei sind in Tabelle 13 lediglich der Einfluss der SOP-Gruppenzugehörigkeit und die signifikanten Einflussfaktoren genannt.

## Ergebnisse

**Tabelle 12:** Univariate, logistische Regressionsanalyse für Prädiktoren der intensivstationären Mortalität

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter	1,015 (0,990-1,042)	0,248
<b>Geschlecht</b> (weiblich=1)	<b>2,622 (1,155-5,952)</b>	<b>0,021</b>
Intensivmedizinische Scores		
<b>APACHE2 (bei Aufnahme)</b>	<b>1,075 (1,022-1,130)</b>	<b>0,005</b>
<b>TISS (bei Aufnahme)</b>	<b>1,051 (1,012-1,091)</b>	<b>0,010</b>
<b>SOFA (bei Aufnahme)</b>	<b>1,114 (1,024-1,212)</b>	<b>0,012</b>
<b>SAPS2 (bei Aufnahme)</b>	<b>1,037 (1,013-1,062)</b>	<b>0,002</b>
Komorbiditäten		
Kardiale Erkrankung	0,791 (0,349-1,794)	0,574
Pulmonale Erkrankung	1,546 (0,678-3,525)	0,300
Gefäßerkrankung	0,590 (0,250-1,390)	0,227
Lebererkrankung	0,815 (0,258-2,573)	0,727
Nierenerkrankung	0,943 (0,406-2,191)	0,891
Stoffwechselerkrankung	1,204 (0,536-2,704)	0,653
Neurologische Erkrankung	0,738 (0,278-1,961)	0,542
Onkologische Erkrankung	0,510 (0,165-1,575)	0,242
Voroperationen (unmittelbar vor Aufnahme)		
Op Abdomen	0,621 (0,172-2,239)	0,466
<b>Op Herz</b>	<b>2,556 (1,097-5,954)</b>	<b>0,030</b>
Schock		
<b>Septischer Schock</b>	<b>3,603 (1,184-10,960)</b>	<b>0,024</b>
Infektionen		
<b>Sepsis</b>	<b>8,784 (1,149-67,139)</b>	<b>0,036</b>
Pneumonie	1,750 (0,664-4,615)	0,258
Urogenitaltrakt	0,621 (0,172-2,239)	0,466
ZNS	0,587 (0,163-2,112)	0,415
Abdomen	0,587 (0,163-2,112)	0,415
Katheter assoziiert	1,783 (0,778-4,085)	0,171
Weichgewebe	2,051 (0,766-5,490)	0,153
Immunsuppression	1,404 (0,510-3,862)	0,511
SOP-Adhärenzgruppe [NAG=1]	1,117 (0,500-2,495)	0,787



## Ergebnisse

**Tabelle 13:** Multivariate, logistische Regressionsanalyse mit Einschluss der SOP-Adhärenzgruppe und der signifikanten Prädiktoren für die intensivstationäre Mortalität, Einschluss des SOFA-Aufnahmescores stellvertretend für die intensivmedizinischen Scores [Hosmer-Lemeshow-Test ( $\chi^2 = 8,402$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,395$ )]

Charakteristika	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Geschlecht</b> [weiblich=1]	<b>4,851 (1,840-12,786)</b>	<b>0,001</b>
Intensivmedizinische Scores		
<b>SOFA (bei Aufnahme)</b>	<b>1,146 (1,038-1,266)</b>	<b>0,007</b>
Voroperationen (unmittelbar vor Aufnahme)		
<b>Op Herz</b>	<b>3,075 (1,176-8,039)</b>	<b>0,022</b>
Infektionen		
<b>Sepsis</b>	<b>11,079 (1,275-96,297)</b>	<b>0,029</b>
SOP-Adhärenzgruppe [NAG=1]	1,154 (0,467-2,851)	0,757

### 5.6 Darstellung der Konformität zur SOP

In Tabelle 14 sind die Konformitätsquoten zur SOP für die Gesamtbetrachtung aller Patienten mit der antibiotischen Therapie mit Vancomycin, Gentamicin oder Tobramycin und die Einzelbetrachtungen für die jeweilige Therapie mit einem der Antibiotika dargestellt. Die Gesamtkonformitätsquote für beide Beobachtungszeiträume betrug 74 %. Dabei berechnete sich eine Konformitätsquote zur SOP für die Therapie mit Vancomycin von 76 %, für Gentamicin von 70 % und für Tobramycin von 69 %. Die Konformitätsquoten der beiden Beobachtungszeiträume mit 72 % im ersten Zeitraum und 76 % im zweiten Zeitraum unterschieden sich nicht signifikant. Nachfolgend wurde die Qualität der antibiotischen Therapie anhand des Erreichens von Referenzbereichen der Antibiotikatspiegel und Dauer der Antibiotikatherapie für Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin analysiert. Für die Applikation von Vancomycin zeigte sich dabei, dass bei 48 % der Patienten der NAG gegenüber 13 % der Patienten der HAG Vancomycin initial signifikant häufiger zu niedrig dosiert war ( $p = <0,001$ ). Des Weiteren war die Applikationsdauer von Vancomycin mit 8 Tagen in der NAG statistisch signifikant länger als der Patienten der HAG mit 6 Tagen ( $p = 0,009$ ). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Anteils von Tagen mit Vancomycintalspiegeln unterhalb des Referenzbereichs von den Gesamttagen mit Vancomycinapplikation in der NAG mit 26 % zu 12 % in der HAG ( $p = <0,001$ ). Bei der Therapie mit Gentamicin war der Anteil der Tage mit einem Gentamicintalspiegel oberhalb des Referenzbereiches von 2 mg/dl von der Gesamtanzahl an Tagen mit Gentamicintherapie mit 36 % in der NAG versus 9 % in der HAG signifikant erhöht. Tabelle 15 fasst die oben dargestellten Ergebnisse zusammen.

## Ergebnisse

**Tabelle 14:** Konformitätsquoten (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung [95% KI]) mit SOPs für die Antibiotikatherapie mit Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin

Charakteristika	SOP-Gesamtadhärenz
<b>Gesamtpopulation (N=163 Patienten)</b>	<b>74% <math>\pm</math> 24% (70 - 78)</b>
Vancomycintherapie (N=140 Patienten)	76% $\pm$ 23% (72 - 80)
kontinuierliche Applikation (N=83 Patienten)	76% $\pm$ 21% (71 - 81)
intermittierende Applikation (N=57 Patienten)	75% $\pm$ 26% (68 - 82)
Gentamicintherapie (N=29 Patienten)	70% $\pm$ 32% (58 - 82)
Tobramycintherapie (N=41 Patienten)	69% $\pm$ 30% (60 - 79)

**Tabelle 15:** Qualitative Beschreibung des Erreichens von Behandlungszielen für die Antibiotikatherapie mit Vancomycin, Gentamicin bzw. Tobramycin (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bei Normalverteilung; 25/Median/75 bei nicht normal verteilten Parametern; absolute Häufigkeit [relative Häufigkeit])

Charakteristika	HAG	NAG	p-Wert
Vancomycin appliziert N [%]	71 [81%]	69 [92%]	
<b>Tage mit Vancomycinapplikation</b>	<b>6,03 <math>\pm</math> 5,27</b> <b>2 / 4 / 8</b>	<b>8,35 <math>\pm</math> 6,84</b> <b>3,5 / 7 / 10</b>	<b>0.012</b>
<b>Initialdosis zu niedrig</b>	<b>9 [13%]</b>	<b>33 [48%]</b>	<b>&lt;0.001</b>
Anteil der Tage mit Vancomycintalspiegel oberhalb des Referenzbereichs [%]	14,53 $\pm$ 23,35 0 / 0 / 25	19,49 $\pm$ 23,74 0 / 11,1 / 35,4	0.114
<b>Anteil der Tage mit Vancomycintalspiegel unterhalb des Referenzbereichs [%]</b>	<b>12,23 <math>\pm</math> 16,62</b> <b>0 / 0 / 25</b>	<b>26,18 <math>\pm</math> 24,71</b> <b>0 / 20 / 44,4</b>	<b>&lt;0.001</b>
Anteil der Tage mit Vancomycintalspiegel im Referenzbereich [%]	20,86 $\pm$ 23,85 0 / 16,7 / 37,5	12,64 $\pm$ 15,87 0 / 0 / 22,1	0.080
Gentamicin appliziert N [%]	15 [17%]	14 [19%]	
Tage mit Gentamicinapplikation	6,13 $\pm$ 4,29	9,07 $\pm$ 5,47	0.122
Initialdosis zu niedrig	0 [0%]	2 [14%]	0,224
Initialdosis zu hoch	1 [7%]	5 [36%]	0,080
<b>Anteil der Tage mit Gentamicintalspiegel &gt;2mg/l [%]</b>	<b>8,96 <math>\pm</math> 17,81</b> <b>0 / 0 / 22,2</b>	<b>35,79 <math>\pm</math> 24,54</b> <b>17,3 / 37,6 / 50</b>	<b>0.002</b>
Tobramycin appliziert N [%]	22 [25%]	19 [25%]	
Tage mit Tobramycinapplikation	4,32 $\pm$ 2,12	7,84 $\pm$ 7,43	0.206
Initialdosis zu niedrig	4 [18%]	2 [11%]	0,668
Initialdosis zu hoch	5 [23%]	8 [42%]	0,313
Anteil der Tage mit Tobramycintalspiegel >2mg/l [%]	15,42 $\pm$ 28,21 0 / 0 / 27,1	16,51 $\pm$ 22,35 0 / 0 / 31,3	0.495

## Ergebnisse

Tabelle 16 stellt den Einfluss der in Tabelle 15 aufgezeigten Behandlungsziele auf die Häufigkeit des Auftretens eines akuten Nierenversagens mittels univariater, logistischer Regressionsanalyse dar. Für die Häufigkeit einer akuten Niereninsuffizienz zeigten sich eine verlängerte Gentamicinapplikationsdauer und ein höherer Anteil an Tagen mit einem Gentamicintalspiegel oberhalb des Referenzbereiches von den Gesamttagen mit Gentamicinapplikation als signifikante Einflussgrößen. Eine Verlängerung der Vancomycinapplikationsdauer und ein erhöhter Anteil an Tagen mit Vancomycintalspiegeln oberhalb des Referenzbereiches verfehlten die Signifikanzgrenze nur knapp.

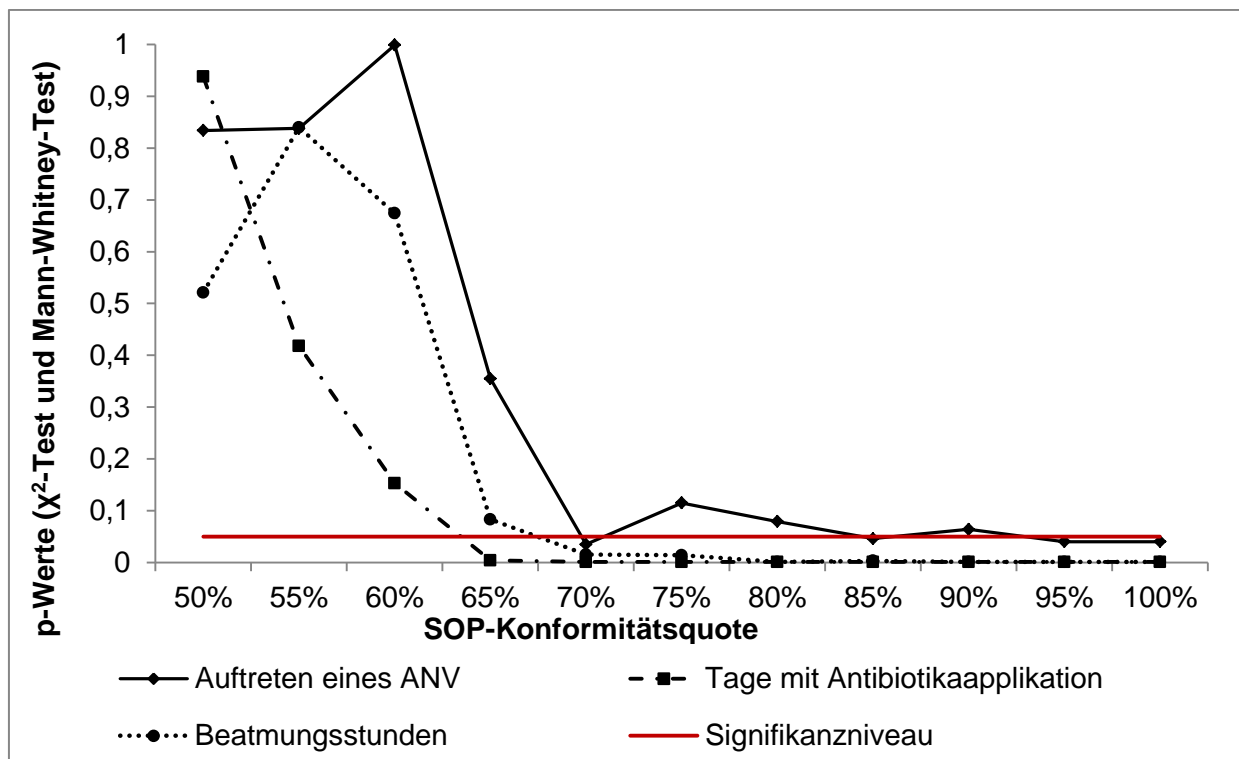
**Tabelle 16:** Univariate, logistische Regressionsanalyse für den Einfluss auf das Auftreten eines ANV bei Abweichungen von den SOP-Richtlinien und verlängerter Antibiotikagabe

Charakteristika	Odds ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Vancomycin</b>		
Vancomycinapplikationsdauer	1,050 (0,992-1,112)	0,092
Initialdosis zu niedrig	1,538 (0,709-3,337)	0,275
Vancomycintalspiegel oberhalb des Referenzbereichs	1,015 (1,000-1,030)	0,056
Vancomycintalspiegel unterhalb des Referenzbereichs	0,996 (0,979-1,013)	0,609
Vancomycintalspiegel im Referenzbereich	1,008 (0,991-1,026)	0,359
<b>Gentamicin</b>		
<b>Gentamicinapplikationsdauer</b>	<b>1,326 (1,072-1,640)</b>	<b>0,009</b>
Initialdosis zu niedrig	/	/
Initialdosis zu hoch	2,286 (0,367-14,253)	0,376
<b>Gentamicintalspiegel &gt;2mg/l [%]</b>	<b>1,050 (1,009-1,092)</b>	<b>0,016</b>
<b>Tobramycin</b>		
Tobramycinapplikationsdauer	1,015 (0,896-1,150)	0,816
Initialdosis zu niedrig	1,687 (0,260-10,968)	0,584
Initialdosis zu hoch	2,875 (0,656-12,602)	0,161
Tobramycintalspiegel >2mg/l [%]	1,005 (0,978-1,033)	0,728

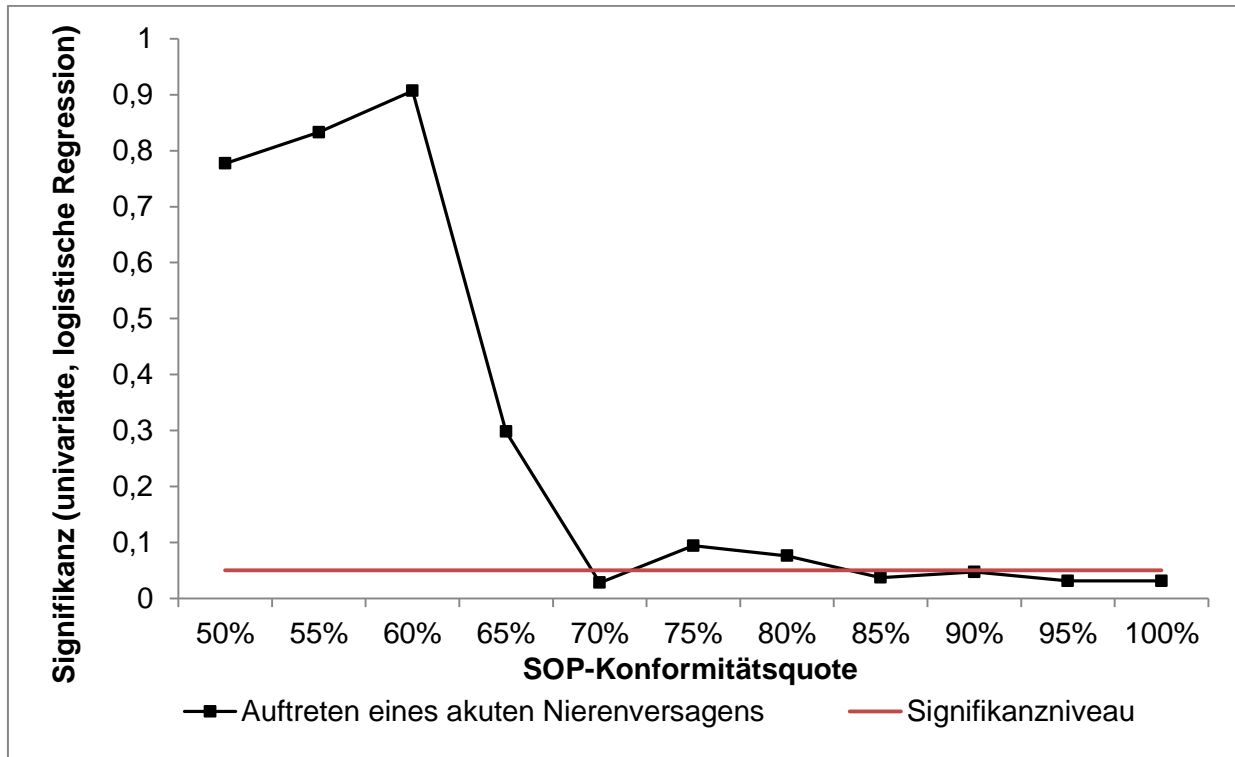
### 5.7 Plausibilitätsprüfung des gewählten SOP-Konformitätsrichtwertes

Abbildung 18 zeigt den grafischen Zusammenhang der Signifikanzen für die Unterschiede der Häufigkeitsverteilungen des primären und der sekundären Endpunkte zwischen den beiden Untersuchungsgruppen HAG und NAG in Abhängigkeit von unterschiedlich gewählten Richtwerten für die SOP-Konformität zur Einteilung der Studiengruppen. Eine Konformitätsquote im Bereich von 70 % stellt einen Umschlagpunkt für signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung für die primären und sekundären Endpunkte dar. In Abbildung 19 ist der Einfluss des gewählten SOP-Konformitätsrichtwertes für die Einteilung der beobachteten Studiengruppen auf die Signifikanz des Einflusses der SOP-Adhärenzgruppe in der univariaten, logistischen Regressionanalyse auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens dargestellt. In dieser Grafik zeigt sich ebenfalls bei einer Konformitätsquote von 70 % der Umschlagpunkt der Signifikanzen.

**Abbildung 18:** Einfluss der SOP-Konformitätsquote bei der Studiengruppeneinteilung auf die Signifikanzen der Unterschiede für den primären und die sekundären Endpunkte

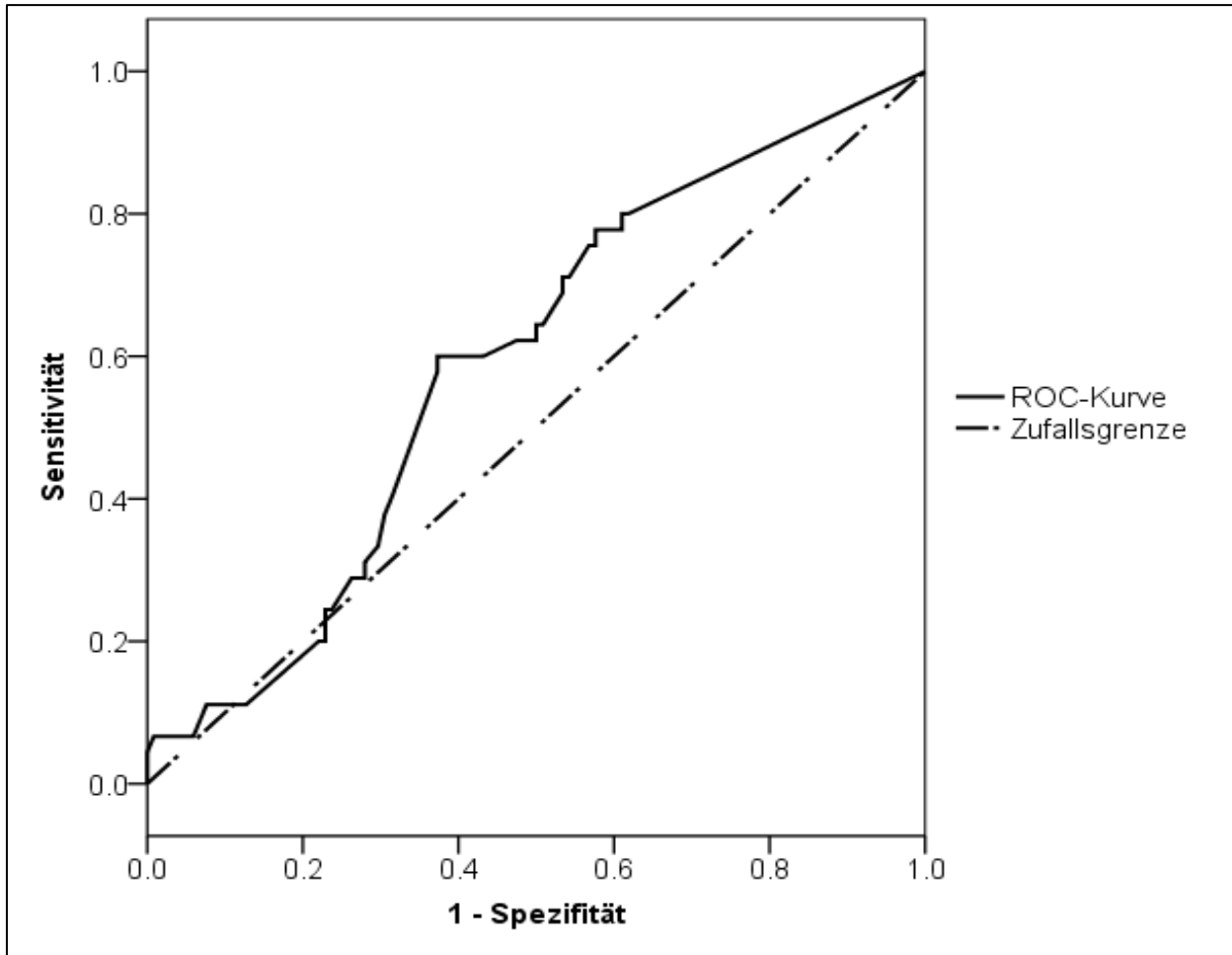


**Abbildung 19:** Einfluss der SOP-Konformitätsquote für die Studiengruppeneinteilung auf die Signifikanz des Einflusses der SOP-Adhärenzgruppe in der univariaten, logistischen Regressionsanalyse für das Auftreten eines ANV



In Abbildung 20 wird anhand einer ROC-Analyse der Konformitätsgrenzwert evaluiert. Es ergeben sich für Konformitätsquoten ab 69 % bis 73 % Sensitivitäten für das Auftreten eines akuten Nierenversagens von ca. 60 %. In diesem Bereich nähert sich die Kurve in Abbildung 20 den idealen Testcharakteristika an. Zwischen einer Konformitätsquote von 65 % und 68 % zeigt sich eine sprunghafte Erhöhung des Youden-Index von 0,7 auf 0,95. Die maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität ergab sich für eine SOP-Konformitätsquote von 69 %.

**Abbildung 20:** ROC-Kurve zur Evaluierung des SOP-Konformitätsrichtwertes in Abhängigkeit vom Auftreten eines ANV



## 6. Diskussion

Als zentrales Studienergebnis ergab sich für die untersuchte Studienpopulation ein häufigeres Auftreten eines akuten Nierenversagens für die Patientengruppe die weniger adhärenz zu den konsentierten, standardisierten Verfahrensanweisungen für die Applikation von Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin therapiert wurde. Zusätzlich zeigte sich für die Niedrigadhärenzgruppe eine Verlängerung der Beatmungsdauer und der Therapiedauer mit den untersuchten Antibiotika.

Damit konnte gezeigt werden, dass der Grad der Einhaltung der lokal angepassten, standardisierten Verfahrensanweisungen Einfluss auf die patientenbezogenen Behandlungsergebnisse hat.

### 6.1 Basischarakteristika und Verteilung der Infektfokusse

Das beobachtete Studienkollektiv zeigte eine homogene Häufigkeitsverteilung zwischen der HAG und NAG bezüglich der Geschlechterverteilung und Vorerkrankungen. Zusätzlich zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich des Alters. Hsu et al. zeigten, dass eine vorbestehende, chronische Nierenerkrankung ein prädisponierender Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz darstellt. In der beschriebenen Studienpopulation waren renale Vorerkrankungen in beiden Gruppen mit 35 % der Patienten in der HAG und 36 % der Patienten in der NAG gleich häufig verteilt<sup>39</sup>. Der zweithäufigste nachgewiesene Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens sind große chirurgische Eingriffe<sup>2,40</sup>. Vor allem kardiochirurgische Operationen sind assoziiert mit einer Erhöhung der Inzidenz einer akuten Niereninsuffizienz<sup>41, 42</sup>. Auch hinsichtlich der operativen Interventionen vor intensivmedizinischer Aufnahme zeigte sich eine homogene Häufigkeitsverteilung in den verglichenen Studiengruppen.

Als Indikator für die bei Aufnahme bestehende Krankheitsschwere der Patienten wurden die validierten, intensivmedizinischen Bewertungspunktsysteme APACHE2, SOFA, SAPS2 und TISS-28 genutzt. Für den Aufnahme-SOFA-, Aufnahme-SAPS2- und Aufnahme-TISS-28-Punktwert ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die beiden Patientengruppen. Allerdings unterschieden sich die Patientengruppen im Mittelwert



des Aufnahme-APACHE2-Score signifikant. Durch den höheren APACHE2-Punktwert in der NAG ist anzunehmen, dass die Patienten bei intensivstationärer Aufnahme in einem schlechteren physiologischen Gesundheitszustand waren. In der univariaten und multivariaten, logistischen Regressionsanalyse für Prädiktoren des Auftretens eines akuten Nierenversagens und der intensivmedizinischen Mortalität konnte die Erhöhung des APACHE2-Scores bei Aufnahme als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden. Wie in verschiedenen anderen Studien aufgezeigt, ist die Erhöhung des APACHE2-Scores mit einer höheren Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes assoziiert<sup>31, 43</sup>. Oppelt et al. konnten ebenfalls einen signifikant erhöhten APACHE2-Punktwert für Patienten mit einer akuten Niereninsuffizienz, verglichen mit Patienten ohne ein akutes Nierenversagen, nachweisen<sup>44</sup>. Ein erhöhter APACHE2-Score und ein damit verbundener, verminderter physiologischer Zustand des Patienten könnte damit als wichtiger Einflussfaktor auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens angenommen werden.

Bis auf die Häufigkeitsverteilung von Weichgewebeeinfektionen zeigte sich eine homogene Verteilung der dokumentierten Infektionen in den beiden Studiengruppen. Dabei entspricht die Häufigkeitsverteilung der dokumentierten Infektionen den Ergebnissen großer, multizentrischer Studie zu Infektionen auf Intensivstationen<sup>45, 46</sup>. Eine Pneumonie stellt auf den untersuchten, intensivmedizinischen Stationen den häufigsten Infektfokus der Patienten dar. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung von Weichgewebsinfektionen in der NAG. Diese ist am ehesten auf die kleine Studienpopulationsgröße und die geringen Fallzahlen einer Weichgewebeeinfektion zurückzuführen. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Auftretens einer Weichgewebeeinfektion auf das primäre Studienergebnis und die sekundären Studienendpunkte.

Die Häufigkeitsverteilung einer Sepsis, welche am häufigsten als Risikofaktor mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens assoziiert ist<sup>47</sup>, unterschied sich in der HAG und NAG nicht signifikant. Die Häufigkeit einer Sepsis mit 82 % in der HAG und 77 % in der NAG erscheint entgegen anderen Studienergebnissen, wie von Vincent et al. mit einer Sepsisinzidenz in einer Studienkohorte mit 3147 intensivstationären Patienten von 37 % festgestellt wurde, erhöht<sup>46</sup>. Diese Erhöhung der Häufigkeit des Auftretens einer

Sepsis kann durch die Patientenselektion aufgrund der oben genannten Einschlusskriterien erklärt werden. Eingeschlossen wurden lediglich Patienten, die mit Vancomycin, Gentamicin oder Tobramycin therapiert wurden. Vancomycin beispielweise dient häufig zur Therapie von Infektionen mit MRSA. Patienten mit einer MRSA-Infektion sind häufig älter und kränker und dadurch stärker für die Entwicklung einer Sepsis prädisponiert<sup>48</sup>. Aminoglykoside werden zur Behandlung schwerer Infektionen durch gramnegative Stäbchen, insbesondere *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacteriaceae* eingesetzt. *Pseudomonas aeruginosa* stellt einen der häufigsten, prädisponierenden Erreger einer Sepsis dar<sup>49</sup>. Cano et al. zeigten bei der Untersuchung von 188 intensivmedizinischen Patienten mit einer Vancomycintherapie eine ähnlich hohe Sepsishäufigkeit von 79 %<sup>50</sup>. In Gesamtbetrachtung der Basischarakteristika fügen sich damit die hier dargestellten Studienergebnisse gut in die epidemiologischen Ergebnisse anderer Studien ein.

### **6.2 Das Auftreten eines akuten Nierenversagens**

Ostermann et al. beschrieben für eine Kohorte von 41972 intensivstationären Patienten die Inzidenz für ein akutes Nierenversagen mit 36 %<sup>3</sup>. Hoste et al. konnten in ihrer Studienkohorte sogar bei 67 % der 5383 Patienten ein akutes Nierenversagen nachweisen<sup>7</sup>. In beiden Studien wurde ein akutes Nierenversagen mittels RIFLE-Kriterien klassifiziert. Das Gesamtaufreten eines akuten Nierenversagens in der beobachteten Studienpopulation betrug 27 %, was einer niedrigeren Inzidenz als in den oben genannten Studien entspricht. Die geringere Inzidenz könnte sich durch den Ausschluss von Episoden eines akuten Nierenversagens vor Beginn der Antibiotikagabe erklären. In Betrachtung der Studiengruppen ergab sich für die NAG mit 36 % der Patienten gegenüber 21 % der Patienten der HAG eine signifikant häufigeres Auftreten einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung.

In der univariaten, logistischen Regressionsanalyse zu Prädiktoren eines akuten Nierenversagens konnte eine Erhöhung des APACHE2- und des SOFA-Aufnahmepunktwertes als signifikant identifiziert werden. Ostermann et al. konnten in ihrer Studienkohorte ebenfalls den APACHE2-Score bei Aufnahme als signifikanten Einflussfaktor auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens nachweisen<sup>3</sup>. Damit ist anzunehmen, dass Pa-

tienten in einem schlechten physiologischen Zustand anfälliger für das Auftreten eines akuten Nierenversagens sein könnten.

Als ein weiterer, unabhängiger Einflussfaktor für ein akutes Nierenversagen konnte eine vorbestehende Nierenerkrankung in der Anamnese des Patienten erkannt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, die ebenfalls eine chronische Nierenerkrankung als wichtigen Prädiktor für eine akute Niereninsuffizienz darstellten<sup>3, 4, 51</sup>.

Als vierter, signifikanter Prädiktor ergab sich eine durchgeführte Immunsuppression. Patienten der untersuchten Studienpopulation erhielten beispielsweise immunsuppressive Agenzien aus der Wirkstoffgruppe der Calcineurininhibitoren nach Nieren- und Lebertransplantationen. Die Nephrotoxizität von Calcineurininhibitoren konnte in verschiedensten Studien bewiesen werden<sup>52-54</sup>. Es ist anzunehmen, dass die Koapplikation von Vancomycin oder eines Aminoglykosids mit einem Calcineurininhibitor mit einer Erhöhung der nephrotoxischen Wirkung der Medikamente einhergeht und dadurch das nierenschädigende Potential ansteigt. Oliveira et al. konnten in ihrer Studienpopulation die simultane Applikation eines Aminoglykosids und Ciclosporin A ebenfalls als signifikanten Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen nachweisen<sup>55</sup>.

Andere in der Literatur beschriebene Einflussfaktoren wie das Patientenalter, große chirurgische, thorakale oder abdominelle Interventionen und das Auftreten einer Sepsis ergaben in der untersuchten Studienpopulation keinen signifikanten Einfluss<sup>4, 9, 56, 57</sup>. Dies zeigt, wie auch schon in den Basischarakteristika dargestellt, die Homogenität der beiden untersuchten Patientenkohorten.

In der univariaten, logistischen Regressionsanalyse zeigte sich die Gruppenzugehörigkeit zur NAG als signifikanter Prädiktor auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach Antibiotikaapplikation. Damit kann angenommen werden, dass die Qualität der durchgeführten Antibiotikatherapie mit Vancomycin, Tobramycin und Gentamicin und der Grad der Einhaltung der vorgegebenen, standardisierten Verfahrensanweisungen wichtige Einflussfaktoren auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens darstellen.

In den multivariaten, logistischen Regressionsmodellen zeigte sich eine Nierenerkrankung in der Patientenvorgeschichte als stärkster Einflussfaktor. Dabei konnte unter Berücksichtigung von möglichen Confoundern die SOP-Adhärenzgruppe unter Einschluss

des SOFA-Aufnahmepunktwertes als signifikante Einflussgröße dargestellt werden. Obwohl von einem geringeren Einfluss auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens im Vergleich zu einer vorbestehenden Nierenerkrankung oder dem APACHE2-Score bei Aufnahme auszugehen ist, stellt die Adhärenz zur SOP eine modifizierbare Größe dar. Die Durchführung einer Immunsuppression ergibt in der multivariaten, logistischen Regressionsanalyse weder unter Einschluss der signifikanten Einflussgrößen noch unter Rückwärtselimination eine signifikante Assoziation mit einem akuten Nierenversagen und stellt damit als Einflussfaktor eine geringere Rolle als die SOP-Adhärenzgruppe, der APACHE2- und SOFA-Aufnahmescore sowie eine Nierenerkrankung in der Anamnese dar.

Bisher gibt es in der Literatur keine vergleichbaren Studien, die den Einfluss der Konformität zu standardisierten Verfahrensanweisungen für die Anwendung von nephrotoxischen Antibiotika auf die Inzidenz eines akuten Nierenversagens zeigen. Nachtigall et al. wiesen einen signifikanten Einfluss des Konformitätsgrades zu SOPs für die Behandlung einer Pneumonie intensivmedizinischer Patienten auf die Dauer der dokumentierten Infektion und des intensivmedizinischen Aufenthaltes nach. Damit konnte erstmals der direkte Einfluss des Konformitätsgrades zu standardisierten Verfahrensanweisungen auf das Outcome von Patienten aufgezeigt werden<sup>58</sup>.

### **6.3 Die sekundären Outcomeparameter**

Es zeigte sich für die Niedrigadhärenzgruppe eine signifikante Verlängerung der Applikationsdauer der potentiell nephrotoxischen Antibiotika. Bei der Analyse der Applikationsdauer für die einzelnen, untersuchten Antibiotika ergab sich lediglich für Vancomycin eine statistisch signifikante Verlängerung der Applikationsdauer. Es ist anzunehmen, dass eine Verlängerung der Gabe eines nephrotoxischen Antibiotikums das Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens erhöht. Dies wird bestätigt durch die Studien von Jeffres et al. und Cano et al., welche die Vancomycin-Applikationsdauer als signifikanten, eigenständigen Risikofaktor für Entwicklung einer Nephrotoxizität zeigten<sup>14, 50</sup>. Auch für die Gabe von Aminoglykosiden konnte in verschiedenen Studien die Applikationsdauer als wesentlicher Einflussfaktor für das Auftreten einer Nephrotoxi-

zität belegt werden<sup>59-61</sup>. In der NAG waren insbesondere in der Initialphase zu niedrige Serumtalspiegel bei der Vancomycinapplikation erreicht worden. Dies könnte zu einem geringeren Ansprechen der Therapie bei Infektionen führen und durch die Verzögerung des effektiven Behandlungsbeginns die notwendige Therapiedauer verlängern<sup>62</sup>. Die SOP-konforme Einhaltung der Therapieempfehlung könnte also zu einer Reduzierung der notwendigen Applikationsdauer beitragen und dadurch das Risiko für das Auftreten einer Nephrotoxizität mit konsekutiver Nierenfunktionsverschlechterung senken.

Ein weiteres wichtiges Maß der Behandlungsergebnisse stellt die Dauer der maschinellen Beatmung dar. Auch hierfür konnte eine signifikante Verlängerung der Beatmungsdauer für die NAG nachgewiesen werden. Der prädiktive Einfluss einer höheren Konformität zu bestehenden Verfahrensanweisungen konnte bereits in anderen publizierten Studien nachgewiesen werden<sup>28, 63, 64</sup>. Die Einhaltung der SOPs könnte somit durch die Optimierung der antibiotischen Therapie zu einer Reduzierung der maschinellen Beatmungsdauer führen.

Als dritter, sekundärer Outcomeparameter wurde die intensivmedizinische Mortalität während des beobachteten, intensivmedizinischen Behandlungszeitraums untersucht. Hierfür ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beobachteten Studiengruppen. Die fehlende Signifikanz kann möglicherweise auf den kurzen Beobachtungszeitraum für die Mortalität und die geringe Fallzahl zurückgeführt werden. Bei den Regressionsanalysen für Einflussfaktoren der intensivmedizinischen Mortalität zeigten sich typische in der Literatur beschriebene Prädiktoren wie eine Erhöhung der intensivmedizinischen Scores bei intensivstationärer Aufnahme, große chirurgische Interventionen am Herz, die Episode einer Sepsis und das Auftreten eines septischen Schocks<sup>43, 49, 65, 66</sup>. Als stärkster Einflussfaktor auf die intensivstationäre Mortalität berechnet sich für die Studienkohorte die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht. Dieses Studienresultat deckt sich mit Untersuchungsergebnissen von Nachtigall et al. zum Einfluss des Geschlechts auf die intensivmedizinische Mortalität<sup>67</sup>. Das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz stellt in der Literatur einen unabhängigen Prädiktor für die krankenhausesbezogene Mortalität dar<sup>6, 7</sup>. Die Einhaltung der SOPs für die Applikation von Vancomycin, Tobramycin und Gentamicin könnte somit durch Verringerung der Häufig-

keit eines akuten Nierenversagens sekundär die Krankenhausmortalität verringern, jedoch war dies nicht primärer Gegenstand dieser Untersuchung und die Stichprobengröße hierfür nicht ausgelegt.

### **6.4 Bewertung der Einhaltung der standardisierten Verfahrensanweisungen**

Standardisierte Verfahrensanweisungen existieren für die Behandlung verschiedenster Krankheitsbilder. Die Implementierung dieser Therapierichtlinien stellt eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Tafelski et al. demonstrierten durch den Vergleich des Implementierungsgrades von SOPs zweier Studienpopulationen vor und nach Einführung computerbasierter SOPs für die Diagnostik und Behandlung einer Sepsis eine Anhebung der SOP-Konformitätsquote von 52 % auf 87 %<sup>68</sup>. In einer Studie mit 1637 traumatologischen Patienten zeigten Cuschieri et al. 2005 eine Steigerung der Einhaltung vorgegebener Therapierichtlinien durch strukturierte SOPs um bis zu 40 % auf 46 % bis 96 % Gesamtadhärenz<sup>69</sup>. Durch die Einführung von SOPs für die Betreuung von Patienten mit einer akut exazerbierten, chronisch obstruktiven Lungenerkrankung konnten Bosse et al. eine Anhebung des Implementierungsgrades der nationalen Therapierichtlinien von 35 % auf 54 % darstellen<sup>70</sup>. Die oben genannten Studien zeigen, wie breit gefächert SOPs angewendet werden. Eine Gemeinsamkeit dieser Studien ist, dass ein höherer Implementierungsgrad für die standardisierten Therapierichtlinien Behandlungsergebnisse verbessert. Die Methodik zur Berechnung der jeweiligen Konformitätsquoten ist zwischen den genannten Studien jedoch unterschiedlich. Die standardisierten, computerbasierten Verfahrensanweisungen für die in dieser Arbeit dargestellte Studienkohorte wurden 2006 etabliert. Es ergab sich für die Bewertung aller Tage mit einer Applikation von Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin eine Gesamtkonformitätsquote zur SOP von 74 %. Das klinikinterne Adhärenzziel wurde bereits 2006 mit 70 % festgelegt. Damit entspricht die erreichte SOP-Gesamtadhärenz den vorgegebenen Qualitätszielen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum.

### **6.5 Abweichung von den vorgegebenen SOPs**

Bei der Therapie mit Vancomycin sind eine verlängerte Therapiedauer und erhöhte Vancomycin-Serumtalspiegel in der Literatur häufig beschriebene Risikofaktoren für die Entwicklung der nephrotoxischen Wirkung mit konsekutiver Verschlechterung der Nierenfunktion<sup>14, 16, 18, 71</sup>. Für die NAG berechnet sich eine signifikante Verlängerung der Therapiedauer mit Vancomycin und eine nicht statistisch signifikante Erhöhung des Anteils der Tage mit Vancomycin-Serumtalspiegeln oberhalb des Referenzbereiches. In den SOPs ist eine Dosisreduzierung bei Vancomycin-Serumtalspiegeln oberhalb von 20 mg/l empfohlen. Daher kann die nicht-Einhaltung der Therapierichtlinien erhöhte Vancomycintalspiegel im klinischen Verlauf bedingen und dadurch das Risiko für ein akutes Nierenversagen erhöhen. Des Weiteren ergeben sich in der NAG eine signifikante Erhöhung der Häufigkeit einer zu niedrig dosierten Initialtherapie und ein erhöhter Anteil an Tagen mit einem Vancomycintalspiegel unterhalb des Referenzbereichs. Dadurch ist einerseits anzunehmen, dass das Risiko für eine nephrotoxische Wirkung gesenkt wird, andererseits jedoch die Infektion ineffektiver therapiert wird und dadurch die Behandlungsdauer verlängert wird. Durch die Verlängerung der Applikationsdauer von Vancomycin, wie auch schon durch Studienergebnisse von Jeffres et al. belegt, erhöht sich wiederum das Risiko für eine Nephrotoxizität<sup>14</sup>.

Auch für die Applikation von Gentamicin konnten eine Verlängerung der Therapiedauer und ein höherer Anteil an Tagen mit einem Gentamicin-Serumtalspiegel oberhalb des laut SOP empfohlenen Richtwertes von den Gesamtbehandlungstagen nachgewiesen werden. Buchholtz et al. konnten in einer Kohorte von 287 Patienten die Assoziation einer verlängerten Applikationsdauer von Gentamicin mit einer signifikanten Abnahme der Nierenfunktion aufzeigen<sup>72</sup>. Der Einfluss erhöhter Gentamicin-Serumtalspiegel auf eine Nierenfunktionsverschlechterung durch erhöhte nephrotoxische Wirkungen konnte bereits in Studien von Raveh et al., Bertino et al. und Selby et al. bewiesen werden<sup>73-75</sup>. In der durchgeführten univariaten, logistischen Regressionsanalyse bestätigen sich die verlängerte Gentamicintherapiedauer und eine Erhöhung des Gentamicin-Serumtalspiegels als signifikante, unabhängige Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen. Die Einhaltung der Dosisanpassung, wie in der standardisierten Verfahrensan-

weisung beschrieben, könnte den Anteil der Tage mit erhöhten Gentamicin-Serumtalspiegeln verringern und somit das Risiko der nephrotoxischen Wirkung reduzieren.

Bei der Gabe von Tobramycin ergab sich ebenfalls eine Verlängerung der Therapiedauer in der NAG, was mit einer Erhöhung der nephrotoxischen Wirkung einhergehen könnte<sup>76</sup>. Der Anteil der Tage mit Tobramycin-Serumtalspiegeln oberhalb des Referenzbereiches war in der NAG und HAG gleich. In der durchgeführten univariaten, logistischen Regressionsanalyse konnten eine Verlängerung der Tobramycinthrapiedauer und eine Erhöhung der Tobramycin-Serumtalspiegel nicht als unabhängige Einflussfaktoren auf ein akutes Nierenversagen nachgewiesen werden.

Es ist anzunehmen, dass das Erfüllen der laut SOP vorgegebenen Behandlungsziele durch die dafür vorgegebenen Verfahrensanweisungen einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Nierenfunktion hat und somit ein wichtiges Qualitätsziel bei der Therapie mit Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin darstellt.

### **6.6 Plausibilität des SOP-Konformitätsrichtwertes**

Zur Einteilung der Studiengruppe wurde ein SOP-Konformitätsrichtwert von 70 % gewählt. 70 % entspricht den Vorgaben des klinikinternen Qualitätsmanagements für die Implementierung von standardisierten Verfahrensanweisungen. Nachtigall und Kollegen konnten in ihrer Studie über die Implementierung von SOPs für die Behandlung einer Pneumonie eine Konformitätsquote zwischen 60 % und 70 % als Grenzwert für die Signifikanz von Unterschieden in den Behandlungsergebnissen identifizieren<sup>29</sup>. Trotz der unterschiedlichen Studienziele und untersuchten SOPs zeigte sich auch für die in dieser Arbeit untersuchte Studienkohorte ein Umschlagpunkt für die Signifikanz der Unterschiede der Behandlungsergebnisse im Bereich einer Konformitätsquote von 70 %. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die ROC-Analyse. Es ist anzunehmen, dass das Erreichen einer SOP-Gesamtadhärenz von 70 % ein qualitativ wichtiges Therapieziel bei der Implementierung von standardisierten Verfahrensanweisungen im klinischen Alltag darstellt.



## 6.7 Methodenkritik und Limitationen

Als nicht untersuchte Einflussgrößen auf die Studienergebnisse könnten jahreszeitliche- und populationsspezifische Störgrößen durch die beiden separaten Beobachtungszeiträume wirken. Einen weiteren Mangel dieser Studie stellt das Studiendesign dar. Um den Einfluss von möglichen, nicht untersuchten Einflussgrößen zu minimieren, wäre ein randomisiertes, klinisches Studienprotokoll nötig. Dieses ist jedoch für eine Untersuchung der Einhaltung von Therapieverfahrensanweisungen ethisch nicht vertretbar, da Patienten in eine Gruppe mit inadäquater Antibiotikatherapie eingeteilt werden müssten. Durch die Darstellung von Häufigkeits- und Mittelwertsunterschieden der Basischarakteristika konnte eine Homogenität der beiden Studiengruppen dargestellt werden. Zusätzlich erfolgten zur Konsistenzsicherung logistische Regressionsanalysen.

Die Methodik zur Erfassung der Konformitätsquote zu den SOPs und die Einteilung in eine Hoch- sowie Niedrigadhärenzgruppe dieser Studie wurden erstmals durch Nachtigall et al. angewendet<sup>29, 58</sup>. Die untersuchten SOPs stellen lokal adaptierte Verfahrensrichtlinien für die Therapie mit Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin dar. Eine Anwendung dieser SOPs und damit die Prüfung der Ergebnisse in anderen Einrichtungen mit anderen Erreger- und Resistenzspektren könnten daher zu abweichenden Ergebnissen führen. Bei der retrospektiven Evaluierung der SOP-Einhaltung für jeden Visitentag eines Patienten besteht grundsätzlich die Gefahr eines Untersucherbias. Um diesen zu minimieren, wurden wie oben beschrieben eindeutige Auswertungsschemata erstellt. Zur Festlegung eines qualitativen SOP-Konformitätsrichtwertes für die Einteilung der Hoch- und Niedrigadhärenzgruppe wurden die Vorgaben des klinikinternen Qualitätsmanagements für die Implementierung von standardisierten Verfahrensanweisungen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité Berlin berücksichtigt. Zusätzlich erfolgten oben beschriebene Analysen zur Prüfung der Plausibilität dieses Konformitätsrichtwertes. Auch in Studien von O'Connor et al. und Yealy et al. konnten Konformitätsquoten zu standardisierten Therapierichtlinien ab 70 % als ein qualitatives Ziel beschrieben werden<sup>77, 78</sup>. Dennoch existieren bisher nur wenige Vergleichsstudien mit gleicher Methodik zur Evaluierung des SOP-Konformitätsgrades zur Konsistenztestung eines SOP-Konformitätsrichtwertes von 70 %<sup>29, 58, 68</sup>.

Ein weiterer Kritikpunkt dieser Beobachtungsstudie ist die Fokussierung auf den ersten intensivstationären Behandlungszeitraum. Dadurch wird der sekundäre Endpunkt Mortalität wesentlich durch den zu kurzen Beobachtungszeitraum beeinflusst. Weiterhin wurden keine Analysen zur Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer und zur Gesamtdauer des intensivstationären Behandlungszeitraums durchgeführt. Diese Endpunkte könnten auf monetäre Effekte der Konformität zu standardisierten Verfahrensweisungen hinweisen.

Eine akute Nierenfunktionsverschlechterung ist häufig multifaktorieller Genese<sup>2, 4, 9, 51</sup>. In der dargelegten Studie konnten einige in der Literatur beschriebene Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen in den Regressionsanalysen belegt werden. Es wurden jedoch nicht alle in anderen Studien beschriebenen Einflussfaktoren, wie beispielweise die Koapplikation von nephrotoxischen Medikamenten, wie Amphotericin B oder nicht-steroidale-Antirheumatika/Cyclooxygenase-2-Hemmer, in die Analyse einbezogen<sup>10</sup>. Daher besteht die Möglichkeit, dass der primäre Endpunkt durch andere nicht erfasste Confounder beeinflusst wurde.

### **6.8 Ausblick**

In der vorliegenden Studie konnte der Einfluss des Implementierungsgrades von standardisierten Verfahrensweisungen und dessen Einfluss auf wichtige Behandlungsergebnisse aufgezeigt werden. Durch weitere klinische Analysen der Umsetzung von SOPs für verschiedenste Anwendungsgebiete könnte deren positiver Effekt auf die Patientenversorgung unterstrichen werden und damit die Weiterentwicklung dieser Verfahrensweisungen als Hilfestellung für das ärztliche und pflegerische Personal gefördert werden. Auch können solche Studien der Plausibilitätsprüfung der vorgegebenen Therapierichtlinien dienen und somit durch Optimierung der Therapievorgaben die Patientenversorgung verbessern.

## 7. Zusammenfassung

Die Applikation von nephrotoxischen Antibiotika wie Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin stellen bei Gabe das Risiko für eine nephrotoxische Wirkung mit konsekutiver Nierenfunktionsverschlechterung dar. Zur Erleichterung der Anwendung dieser Antibiotika wurden im Jahr 2006 durch die „ABx-Arbeitsgruppe“ aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Therapierichtlinien in Form eines anwendungsfreundlichen, infektiologischen Computerprogramms eingeführt. Die Studie untersucht den Einfluss der Konformität zu diesen standardisierten Verfahrensanweisungen auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens.

In der klinisch prospektiven Observationsstudie wurden in zwei separaten Beobachtungszeiträumen 163 erwachsene Patienten erfasst, die länger als 24 Stunden auf einer der drei anästhesiologisch geführten Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum aufgenommen wurden und mit Vancomycin, Gentamicin oder Tobramycin therapiert wurden. Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand der Konformitätsquoten zur SOP für die Antibiotikatherapie in eine Hoch- (HAG) und Niedrigadhärenzgruppe (NAG). Als SOP-Konformitätsrichtwert für die Unterscheidung der Studiengruppen dienten 70 %.

Die Basischarakteristika und die Infektionsverteilung waren zwischen den beiden Studiengruppen, bis auf einen in der NAG signifikant erhöhten mittleren Aufnahme-APACHE2-Score und eine erniedrigte Häufigkeit von Weichteilinfektionen, homogen. Es ergab sich für die NAG eine signifikante Erhöhung des Auftretens eines akuten Nierenversagens (21 % in der HAG versus 36 % in der NAG,  $p=0,035$ ). In den durchgeführten univariaten und multivariaten, logistischen Regressionsanalysen konnte die Zugehörigkeit zur NAG als unabhängiger, signifikanter Einflussfaktor auf ein akutes Nierenversagen identifiziert werden. Für die sekundären Studienendpunkte ergab sich zusätzlich für die NAG eine signifikante Verlängerung der antibiotischen Behandlungsdauer (6 Tage in der HAG versus 10 Tage in der NAG,  $p=0,001$ ) und der maschinellen Beatmungsdauer (379 h in der HAG versus 478 h für die NAG,  $p=0,017$ ).

## Zusammenfassung

---

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass die Qualität der durchgeführten Antibiotikatherapie mit Vancomycin, Tobramycin und Gentamicin und der Grad der Einhaltung der vorgegebenen, standardisierten Verfahrensanweisungen wichtige Einflussfaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens darstellen.

---

## 8. Literaturverzeichnis

1. Feldkamp, T., Bienholz, A. & Kribben, A. Acute kidney injury. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 136, 194-7 (2011).
2. Uchino, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 294, 813-8 (2005).
3. Ostermann, M. & Chang, R.W. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical care medicine* 35, 1837-43; quiz 1852 (2007).
4. Lameire, N., Van Biesen, W. & Vanholder, R. Acute renal failure. *The Lancet* 365, 417-430 (2005).
5. Liangos, O. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 1, 43-51 (2006).
6. Chertow, G.M. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 16, 3365-3370 (2005).
7. Hoste, E.A. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care* 10, R73 (2006).
8. Singbartl, K. & Kellum, J.A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney international* 81, 819-25 (2012).
9. Kellum, J.A. Acute kidney injury. *Critical care medicine* 36, S141-5 (2008).
10. Pannu, N. & Nadim, M.K. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Critical care medicine* 36, S216-23 (2008).
11. Mehta, R.L. et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney international* 66, 1613-21 (2004).
12. Nakamura T, T.M., Yasuhara M, Inui K. In-vivo clearance study of vancomycin in rats. *J Pharm Pharmacol* 48(11), 1197-200 (1996).
13. Htike, N.L., Santoro, J., Gilbert, B., Eifenbein, I.B. & Teehan, G. Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis. *Clinical and experimental nephrology* 16, 320-4 (2012).
14. Jeffres, M.N., Isakow, W., Doherty, J.A., Micek, S.T. & Kollef, M.H. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clinical therapeutics* 29, 1107-15 (2007).
15. Hermsen, E.D. et al. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert opinion on drug safety* 9, 9-14 (2010).
16. Lodise, T.P., Lomaestro, B., Graves, J. & Drusano, G.L. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52, 1330-6 (2008).
17. Lodise, T.P., Patel, N., Lomaestro, B.M., Rodvold, K.A. & Drusano, G.L. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an*

- official publication of the Infectious Diseases Society of America 49, 507-14 (2009).
18. Hidayat, L.K., Hsu, D.I., Quist, R., Shriner, K.A. & Wong-Beringer, A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Archives of internal medicine* 166, 2138-44 (2006).
  19. Elyasi, S., Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S. & Mohammadpour, A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *European journal of clinical pharmacology* 68, 1243-55 (2012).
  20. Rybak, M.J., Albrecht, L.M., Boike, S.C. & Chandrasekar, P.H. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 25, 679-87 (1990).
  21. Zimmermann, A.E., Katona, B.G. & Plaisance, K.I. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy* 15, 85-91 (1995).
  22. Prabaker K, T.T., Pratummas T, Goetz M, Graber C. Association of Vancomycin trough levels with nephrotoxicity. 47th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (2009).
  23. Kacew, S. & Bergeron, M.G. Pathogenic factors in aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *Toxicology letters* 51, 241-59; discussion 237-9 (1990).
  24. Rybak, M.J. et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 43, 1549-55 (1999).
  25. Humes, H.D. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney international* 33, 900-11 (1988).
  26. Moore, R.D., Smith, C.R., Lipsky, J.J., Mellits, E.D. & Lietman, P.S. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Annals of internal medicine* 100, 352-7 (1984).
  27. Prins, J.M., Weverling, G.J., de Blok, K., van Ketel, R.J. & Speelman, P. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 40, 2494-9 (1996).
  28. Soo Hoo, G.W., Wen, Y.E., Nguyen, T.V. & Goetz, M.B. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 128, 2778-87 (2005).
  29. Nachtigall, I. et al. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Critical care medicine* 37, 159-66 (2009).
  30. Brun-Buisson, C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive care medicine* 26 Suppl 1, S64-74 (2000).
  31. Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P. & Zimmerman, J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 13, 818-29 (1985).

32. Le Gall, J.R. et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. JAMA : the journal of the American Medical Association 276, 802-10 (1996).
33. 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. Critical care medicine 26, 1793-800 (1998).
34. Cullen, D.J., Civetta, J.M., Briggs, B.A. & Ferrara, L.C. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. Critical care medicine 2, 57-60 (1974).
35. Miranda, D.R., de Rijk, A. & Schaufeli, W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. Critical care medicine 24, 64-73 (1996).
36. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L. & Palevsky, P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical care 8, R204-12 (2004).
37. Srisawat, N., Hoste, E.E. & Kellum, J.A. Modern classification of acute kidney injury. Blood purification 29, 300-7 (2010).
38. Levey, A.S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Annals of internal medicine 130, 461-70 (1999).
39. Hsu, C.Y. et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. Kidney international 74, 101-7 (2008).
40. Andrikos, E. et al. Epidemiology of acute renal failure in ICUs: a multi-center prospective study. Blood purification 28, 239-44 (2009).
41. Lassnigg, A. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 15, 1597-605 (2004).
42. Conlon, P.J. et al. Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 14, 1158-62 (1999).
43. Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P. & Zimmerman, J.E. An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. Annals of internal medicine 104, 410-8 (1986).
44. Oppert, M. et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 23, 904-9 (2008).
45. Alberti, C. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive care medicine 28, 108-21 (2002).
46. 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 : the journal of the American Medical Association* 274, 639-44 (1995).
47. Ali, T. et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 18, 1292-8 (2007).
  48. Engemann, J.J. et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 36, 592-8 (2003).
  49. Vincent, J.L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine* 34, 344-53 (2006).
  50. Cano, E.L. et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clinical therapeutics* 34, 149-57 (2012).
  51. Hoste, E.A. & Kellum, J.A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Current opinion in critical care* 12, 531-7 (2006).
  52. Burdmann, E.A., Andoh, T.F., Yu, L. & Bennett, W.M. Cyclosporine nephrotoxicity. *Seminars in nephrology* 23, 465-76 (2003).
  53. Morales, J.M., Andres, A., Rengel, M. & Rodicio, J.L. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16 Suppl 1, 121-4 (2001).
  54. de Mattos, A.M., Olyaei, A.J. & Bennett, W.M. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 35, 333-46 (2000).
  55. Oliveira, J.F. et al. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53, 2887-91 (2009).
  56. Bagshaw, S.M. et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2, 431-9 (2007).
  57. Bagshaw, S.M., George, C., Gibney, R.T. & Bellomo, R. A multi-center evaluation of early acute kidney injury in critically ill trauma patients. *Renal failure* 30, 581-9 (2008).
  58. Nachtigall, I. et al. Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. *The Journal of international medical research* 36, 438-59 (2008).
  59. Lopez-Novoa, J.M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A.I. & Lopez-Hernandez, F.J. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney international* 79, 33-45 (2011).
  60. Swan, S.K. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Seminars in nephrology* 17, 27-33 (1997).



61. Nicolau, D.P. et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 39, 650-5 (1995).
62. Kumar, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 34, 1589-96 (2006).
63. Dean, N.C. et al. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest* 130, 794-9 (2006).
64. Shorr, A.F. et al. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 130, 93-100 (2006).
65. Angus, D.C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine* 29, 1303-10 (2001).
66. Nguyen, H.B. et al. Critical care in the emergency department: A physiologic assessment and outcome evaluation. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 7, 1354-61 (2000).
67. Nachtigall, I. et al. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Critical care* 15, R151 (2011).
68. Tafelski, S. et al. Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. *The Journal of international medical research* 38, 1605-16 (2010).
69. Cuschieri, J. et al. Benchmarking Outcomes in the Critically Injured Trauma Patient and the Effect of Implementing Standard Operating Procedures. *Annals of surgery* 255, 993-999 (2012).
70. Bosse, G. et al. Adherence to guideline-based standard operating procedures in pre-hospital emergency patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of international medical research* 39, 267-76 (2011).
71. Pritchard, L. et al. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *The American journal of medicine* 123, 1143-9 (2010).
72. Buchholtz, K., Larsen, C.T., Hassager, C. & Bruun, N.E. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 48, 65-71 (2009).
73. Raveh, D. et al. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 95, 291-7 (2002).
74. Bertino, J.S., Jr. et al. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *The Journal of infectious diseases* 167, 173-9 (1993).

75. Selby, N.M., Shaw, S., Woodier, N., Fluck, R.J. & Kolhe, N.V. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 102, 873-80 (2009).
76. Streetman, D.S., Nafziger, A.N., Destache, C.J. & Bertino, A.S., Jr. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* 21, 443-51 (2001).
77. Yealy, D.M. et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 143, 881-94 (2005).
78. O'Connor, C.M. The new heart failure guidelines: strategies for implementation. *American heart journal* 153, 2-5 (2007).

## 9. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, *Karsten Günzel*, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Untersuchung zur Implementierung von standardisierten Verfahrensweisen bei einer antibiotischen Therapie mit Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin und deren Einfluss auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens" 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](http://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

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

K. Günzel, S. Tafelski, I. Nachtigall, A. Rothbart, C. Spies. Standard-konforme Antibiotikatherapie und das Auftreten von akuter Niereninsuffizienz. Abstractband zum 13. Hauptstadtkongress der DGAI, 2011

I. Nachtigall, S. Tafelski, K. Günzel, Al. Uhrig, R. Powollik, A. Tamarkin, K. D. Wernecke and C. Spies. Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury in Critical Care akzeptiert

Alle Autoren haben einen intellektuellen Beitrag für die Erstellung des Manuskripts geleistet. I. Nachtigall, S. Tafelski, K.-D. Wernecke und C. Spies erarbeiteten das Konzept und das Design der Studie. I. Nachtigall, S. Tafelski und K. Günzel waren verantwortlich für die Datenerhebung. I. Nachtigall, S. Tafelski, K. Günzel, K.-D. Wernecke und C. Spies waren verantwortlich für die Datenanalyse und Dateninterpretation. I. Nachtigall, S. Tafelski, A. Uhrig und K. Günzel kontrollierten und analysierten die primären Studiendaten. K.-D. Wernecke war unter Mitarbeit von S. Tafelski und K. Günzel für die statistische Analyse verantwortlich. I. Nachtigall entwarf das Manuskript. R. Powollik, A. Tamarkin, A. Uhrig und K. Günzel kontrollierten alle statistischen Ergebnisse und reevaluierten das Manuskript. C. Spies korrigierte die endgültige Manuskript-Version. Alle Autoren haben das Manuskript gelesen und ihre Zustimmung für die Veröffentlichung gegeben.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## **10. Lebenslauf**

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

## 11. Publikationsliste

Ergebnisse dieser Promotion sollen vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses der Charité Universitätsmedizin Berlin in folgender Originalarbeit publiziert werden:

I. Nachtigall, S. Tafelski, K. Günzel, A. Uhrig, R. Powollik, A. Tamarkin, K. D. Wernecke and C. Spies. Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury im Critical Care akzeptiert

Ein Abstract zu diesem Studienprojekt wurde zudem veröffentlicht in:

K. Günzel, S. Tafelski, I. Nachtigall, A. Rothbart, C. Spies. Standard-konforme Antibiotikatherapie und das Auftreten von akuter Niereninsuffizienz. Abstractband zum 13. Hauptstadtkongress der DGAI, 2011

## 12. Danksagung

Als erstes möchte ich herzlichst Frau Prof. Dr. Claudia Spies danken, die dieses spannende Thema konzipiert und mir zur Bearbeitung überlassen hat. Bei der Ausarbeitung unterstützte sie unsere Arbeitsgruppe und inspirierte uns mit neuen Impulsen. Bei inhaltlichen Problemen konnte ich stets auf ihre fachliche Unterstützung zurückgreifen. Zusätzlich danke ich ihr für die Unterstützung bei der Präsentation von Teilergebnissen dieser Arbeit auf dem HAI 2011 und die finale Korrektur der Dissertationsarbeit.

Frau Dr. Irit Nachtigall und Herrn Dr. Sascha Tafelski verdanke ich eine einmalige Betreuung, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Sie standen mir zu jeder Tages- und Nachtzeit geduldig mit Rat und Tat zur Seite und lenkten meine Gedanken durch anregende, inhaltliche Diskussionen in die richtigen Bahnen. Ohne die exzellenten statistischen Kenntnisse von Herrn Dr. Tafelski und dessen geduldige Hilfestellungen bei den statistischen Analysen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich danke Ihnen sehr dafür.

Herrn Prof. Klaus Wernecke von der Sostana GmbH bin ich für die Hilfestellung und Kontrolle statistischer Analysen und die inhaltlichen Impulse zu tiefem Dank verpflichtet.

Meinen Mitdoktoranden sei gedankt für die gemeinsame Arbeit und den Fleiß bei den vorbereitenden Datenerhebungen.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für ihre unermüdliche Unterstützung und Rückendeckung.

Meiner Frau Joana verdanke ich die Kraft, das Ziel im Auge zu behalten. Ihre Geduld und stetige Motivation hat mich stets auf dem Weg vorangebracht.