

Aus der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Jan Rupp

ABS-Interventionen bei intensivmedizinisch versorgten septischen Patienten

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. rer. hum. biol.

der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von

Bente Aneke Gansewig

aus Rendsburg

Lübeck 2022

- 1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Jan Rupp**
- 2. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Nitschke**

Tag der mündlichen Prüfung: 24.6.2022
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.6.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Implementierung von <i>Antibiotic Stewardship</i>	1
1.2 Klinischer Pharmazeut im <i>Antibiotic Stewardship</i> -Team.....	2
1.3 Sepsis.....	3
1.3.1 Definition	3
1.3.2 Epidemiologie	5
1.3.3 Adäquate antiinfektive Therapie der Sepsis.....	6
2 FRAGESTELLUNG	9
3 MATERIAL UND METHODEN	10
3.1 Studiendesign und Ethik	10
3.2 Studienorte	10
3.3 Erhebungszeitraum	11
3.4 Patientenkollektiv	11
3.5 Antibiotic-Stewardship-Visite	12
3.6 Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden Intensivmedizin.....	13
3.7 Datenerhebung	13
3.7.1 Patientenkollektiv.....	14
3.7.2 Körpermaße	14
3.7.3 Nierenfunktion	15
3.7.4 Nierenersatzverfahren	15
3.7.5 Simplified Acute Physiology (SAPS) II-Score	15
3.7.6 Infektiologische Diagnose.....	16
3.7.7 Antiinfektive Therapie	16
3.8 Statistische Methoden	19

4	ERGEBNISSE	21
4.1	Das Studienkollektiv	21
4.1.1	Alter und Geschlecht	22
4.1.2	Body-Mass-Index (BMI)	23
4.1.3	SAPS II Score	25
4.1.4	Nierenfunktion und Nierenersatzverfahren.....	26
4.1.5	Infektionsfokus	27
4.2	Antibiotikatherapie	28
4.2.1	Antibiotikatherapie-Klassen	29
4.2.2	Empfohlene Dosierungsanpassungen	30
4.2.3	Adhärenz der prolongierten Dosierungsregime.....	33
5	DISKUSSION	37
5.1	Methodische Herangehensweise.....	37
5.2	Patientenkollektiv	38
5.3	Antibiotikatherapie.....	40
5.3.1	Dosierungsanpassungen.....	42
5.3.2	Adhärenz der Therapieregime prolongierter Infusionen	44
5.4	Limitationen	46
5.5	Ausblick	48
6	ZUSAMMENFASSUNG	49
	LITERATURVERZEICHNIS.....	50
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	58
	TABELLENVERZEICHNIS.....	59
	ANHANG	60
	DANKSAGUNG.....	62
	LEBENS LAUF	63
	PUBLIKATIONS LISTE.....	64

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABS.....	Antibiotic Stewardship
ACCP.....	American College of Chest Physicians
ATC.....	Anatomic Therapeutic Chemical
BMI.....	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CARS.....	compensatory anti-inflammatory response syndrome
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRRT	continuous renal replacement therapy
DRG	diagnosis related groups
ECLS.....	Extracorporeal Life Support
eGFR.....	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ggf.	gegebenenfalls
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
LL.....	Leitlinie
INSEP.....	Inzidenz und Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks
KIDGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIS ...	Krankenhausinformationssystem
MHK.....	Minimale Hemmkonzentration
PAMPs.....	pathogen-associated molecular pattern

PD.....	<i>pharmakodynamisch</i>
PDMS	<i>Patientendatenmanagementsystem</i>
PEG.....	<i>Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.</i>
PK.....	<i>pharmakokinetisch</i>
S.	<i>siehe</i>
S.	<i>Seite</i>
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology</i>
SCCM.....	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrom</i>
SLEDD.....	<i>Slow low-extended daily dialysis</i>
SOFA-Score	<i>Sequential Organ Failure Assessment-Score</i>
Tab.	<i>Tabelle</i>
TDM	<i>Therapeutisches Drug Monitoring</i>
TNF.....	<i>Tumornekrosefaktor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 Einleitung

1.1 Implementierung von *Antibiotic Stewardship*

Im Jahr 1928 entdeckte der Mediziner und Bakteriologe Alexander Fleming das erste Antibiotikum Penicillin (1). Dies war eine der bedeutendsten Neuentwicklungen im 20. Jahrhundert für die Medizin und der Beginn einer neuen Ära in der Behandlung von Infektionskrankheiten. Erstmals war es möglich, die Erreger einer Infektion gezielt zu behandeln. Der Einsatz von Antiinfektiva hat seitdem stetig zugenommen. Damit einhergehend kam es zu einer zunehmenden Resistenzentwicklung der Erreger. Gleichzeitig wurden in den letzten Jahren relativ wenig neue Substanzen entwickelt, so dass Experten befürchten, dass in Zukunft wieder zunehmend Menschen an Infektionserkrankungen sterben werden (2). Daten aus dem Jahr 2015 haben gezeigt, dass in Deutschland im stationären Bereich schätzungsweise jedes Jahr rund 54.500 Menschen an Infektionen mit multiresistenten Erregern erkranken (3). Es ist somit von zunehmender Bedeutung, antiinfektive Substanzen rational einzusetzen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte im Jahr 2015 einen globalen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen (4). Auf nationaler Ebene ist im Jahr 2015 die Deutsche-Antibiotika-Resistenzstrategie 2020 veröffentlicht worden (5). Um entsprechende Maßnahmen gegen die Ausbreitung und Entstehung multiresistenter Erreger im klinischen Bereich zu treffen, sind in den letzten Jahren in vielen Kliniken Deutschlands *Antibiotic Stewardship* (ABS)-Teams entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum rationalen Einsatz von Antibiotika im Krankenhaus gegründet worden. Die Teams sind interdisziplinär zusammengesetzt und bestehen aus Fachpersonal der Infektiologie, Mikrobiologie, Krankenhaushygiene und klinischen Pharmazie. Das primäre Ziel der ABS-Teams ist es, den Antibiotikaverbrauch unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzlage zu evaluieren und entsprechende Strategien zu implementieren, um Antiinfektiva gezielt und adäquat einzusetzen.

Zu den wichtigsten Maßnahmen gehören beispielsweise die Erstellung lokaler Leitlinien, die Durchführung von ABS-Visiten und das Angebot interner Fortbildungen (6).

Zur Optimierung der antiinfektiven Therapie werden Vorschläge z.B. zur Dosierungsoptimierung und zur angemessenen Behandlungsdauer gemacht. Der Nutzen dieser Maßnahmen konnte bereits vielfach belegt werden. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass die Adhärenz an nationale Leitlinien durch ein vorhandenes ABS-Team verbessert wird. Somit werden Empfehlungen zur Therapie und Diagnostik infektiologischer Erkrankungen vermehrt umgesetzt (7). Die Umsetzung von Leitlinien reduziert nach einem Review von 2016 die Sterblichkeit signifikant (8). ABS-Interventionsstrategien führen zu einer Reduktion der Therapie- und Liegedauer (9). Die Antibiotikaverbräuche können bis zu 20% gesenkt werden, ohne Patienten zu gefährden (10).

1.2 Klinischer Pharmazeut im *Antibiotic Stewardship-Team*

Neben Infektiologen, Mikrobiologen und Krankenhaushygienikern ist der klinische Pharmazeut ein nach S3 Leitlinie (LL) erforderliches Mitglied des ABS-Teams. Die Aufgabenschwerpunkte im Team sind die Auswertung des lokalen Antibiotika-Verbrauchs und die pharmakotherapeutische Beratung, beispielsweise im Rahmen der ABS-Visite. Ein wesentlicher Schwerpunkt der Empfehlungen ist die Dosierungsoptimierung der antiinfektiven Therapie unter Berücksichtigung pharmakokinetischer (PK) und pharmakodynamischer (PD) Aspekte. Ziel ist es, effektive Wirkspiegel zu erreichen, da zu geringe Dosierungen ein therapeutisches Versagen und Resistenzentwicklungen pathogener Erreger befördern können (11). Gleichzeitig soll eine dosierungsabhängige Toxizität, wie beispielsweise bei den Aminoglykosid- oder Glykopeptid-Antibiotika vermieden werden (12). Die adäquate Dosierung von Antiinfektiva berücksichtigt sämtliche patientenbezogene Faktoren wie die Leber- und Nierenfunktion, das Gewicht, alle Grunderkrankungen und Komedikationen.

Weiterhin wird auch der Einfluss von extrakorporalen Organersatzverfahren wie Nierenersatzverfahren und Extracorporeal Life Support (ECLS) auf das Verteilungsvolumen und die damit verbundene mögliche Elimination von Antiinfektiva berücksichtigt.



Abbildung 1.1: Auswahl wichtiger Einflussparameter auf die Antiinfektiva-Dosierung

Die vorhandenen Leitlinien und Fachinformationen enthalten oftmals keine Informationen zu Dosierungsempfehlungen einer antiinfektiven Therapie unter diesen Voraussetzungen (11,12). Es erfordert detaillierte pharmakologische Kenntnisse der Arzneistoffe und die Recherche wissenschaftlicher Literatur, um adäquate Dosierungsempfehlungen geben zu können.

1.3 Sepsis

1.3.1 Definition

Der schwerste Verlauf einer Infektion ist das lebensbedrohliche Krankheitsbild der Sepsis beziehungsweise (bzw.), der septische Schock. Um eine Sepsis schnellstmöglich und zuverlässig diagnostizieren zu können, ist eine einheitliche Definition des Sepsis-Begriffes entscheidend. Auf Grund der Komplexität dieser systemischen Erkrankung ist die Definition in den letzten Jahren mehrfach revidiert worden.

Im Jahr 1991 wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) die Sepsis erstmals allgemeingültig als eine systemisch entzündliche Immunantwort auf eine diagnostizierte oder klinisch vermutete Infektion definiert (13). Es wurden sogenannte SIRS-Kriterien („systemic inflammatory response syndrom“) erstellt. Die Diagnose Sepsis galt als gesichert, wenn mindestens zwei der vier SIRS-Kriterien in Kombination mit einer gesicherten oder vermuteten Infektion auftraten. Zusätzlich wurden die Begriffe „schwere Sepsis“ bei zusätzlichem Organversagen und „septischer Schock“ bei volumenrefraktärem Kreislaufversagen eingeführt.

2001 wurden die Definitionen nochmals überarbeitet („Sepsis-2“) und zusätzliche klinische und laborchemische Parameter für eine verbesserte Diagnostik der Sepsis ergänzt (14). Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre zur Pathogenese der Sepsis haben aufgezeigt, dass das Erkrankungsbild nicht alleine durch immunologische Prozesse ausreichend erklärt ist. Es wird angenommen, dass maladaptive metabolische Prozesse Organdysfunktionen verursachen und die Pathogenese wesentlich mitbegründen.

Demzufolge erarbeitete im Jahr 2016 eine internationale Arbeitsgruppe der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) eine neue Definition. Die Sepsis wird demnach als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, auf Grund einer fehlregulierten Immunantwort des Organismus auf eine Infektion definiert (15,16). Eine Sepsis gilt als gegeben, wenn mindestens zwei Kriterien des „sequential organ failure assessment (SOFA)“-Score erfüllt sind und eine gesicherte oder mögliche Infektion vorliegt (17). Ein SOFA-Score von zwei oder mehr Punkten ist mit einem Mortalitätsrisiko von > 10% verbunden (18). Der Begriff „schwere Sepsis“ ist nicht mehr Bestandteil der aktuellen Definition. Der septischen Schock ist als schwerste Unterform der Sepsis mit der damit verbundenen höchsten Mortalität (> 40%) definiert (18).

1.3.2 Epidemiologie

Im Jahr 2017 erkrankten weltweit 48,9 Millionen Menschen an einer Sepsis. Von diesen verstarben 11 Millionen Menschen. Hochrechnungen zufolge ist die Sepsis damit für jeden fünften Todesfall weltweit verantwortlich (19). Daten aus dem Jahr 2003 zeigten, dass in Deutschland die Sepsis neben den Herz-Kreislauferkrankungen und Krebsleiden die dritthäufigste Todesursache ist (20).

Im Jahr 2013 wurden in einer Analyse der abgerechneten Fallpauschalen (diagnosis related groups (DRG) -Statistik) insgesamt circa 280.000 Patientenfälle mit einer Sepsis ermittelt, von denen ca. 68.000 Patienten verstarben. Die Sterblichkeitsrate der schweren Sepsis lag bei 43,6% und des septischen Schocks 58,8%. Die Daten zeigten zudem im Zeitraum von 2007 bis 2013 eine jährliche Zunahme der Sepsis-Fälle um 5,7% (21).

Die Interpretation von epidemiologischen Daten aus Krankenhausdiagnosen ist unter anderem deshalb erschwert, weil die neue Sepsis-Definition aus dem Jahr 2016 nicht sofort Eingang in die deutschen DRG-Diagnosen fand.

Daten aus dem Jahr 2015 zeigen, dass Deutschland international mit 41% (schwere Sepsis und septischer Schock zusammengefasst) eine vergleichsweise hohe Krankenhaussterblichkeitsrate hat. In den Vereinigten Staaten von Amerika betrug diese im Jahr 2013 23,2% (22) und in England Jahr 2012 32,1% (23).

Die deutsche Sepsis-Stiftung und das Aktionsbündnis für Patientensicherheit veröffentlichten in Zusammenarbeit mit über 30 Fachgesellschaften im Jahr 2017 ein Memorandum für einen nationalen Sepsisplan (24), der auf nationaler Ebene für eine Verbesserung der aktuellen Situation sorgen soll und entsprechende Unterstützung der Maßnahmen von der Bundesregierung fordert.

1.3.3 Adäquate antiinfektive Therapie der Sepsis

Zunächst ist es wichtig den Patienten durch supportive Maßnahmen ausreichend hämodynamisch zu stabilisieren. Die wichtigste therapeutische Maßnahmen der Behandlung einer Sepsis ist es neben der möglicherweise erforderlichen operativen Fokussanierung, so früh wie möglich mit einer adäquaten antiinfektiven medikamentösen Therapie zu beginnen (25). Abhängig von dem angenommen Infektionsort bzw. Erregerspektrum sind initial Mono- oder Kombinationstherapien mit β -Lactam-Antibiotika empfohlen (25,26). Diese sollten möglichst rasch nach der Entnahme von Blutkulturen erfolgen, da gezeigt werden konnte, dass jede stündliche Verzögerung der adäquaten antiinfektiven Therapie die Mortalität um 2-7,6% erhöht (27,28). Dies ist in der folgenden Abbildung 1.2 dargestellt.

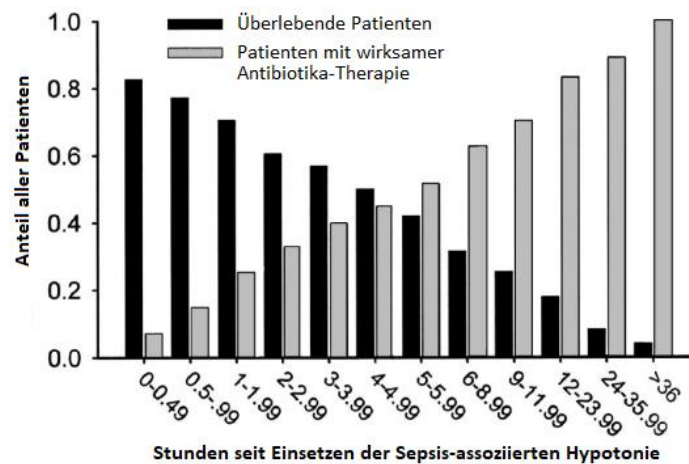


Abbildung 1.2: Effektive Antibiotika-Therapie nach Einsetzen einer Sepsis-assoziierten Hypotonie und damit verbundenes Überleben¹

(Adaptiert mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.: (28)

https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2006/06000/Duration_of_hypotension_before_initiation_of.1.aspx)

Um eine adäquate Antiinfektiva-Therapie der Sepsis zu gewährleisten ist nicht nur die korrekte Substanzauswahl und deren unverzügliche Applikation notwendig, sondern auch eine optimale Dosierung (29).

¹Wolters Kluwer Health, Inc. und seine Gesellschaften übernehmen keine Verantwortung für die Richtigkeit der Übersetzung des veröffentlichten englischen Originals und haften nicht für eventuell auftretende Fehler.

Adäquate Dosierungen sind bei intensivmedizinischen Patienten eine Herausforderung, weil diese häufiger an Infektionskrankheiten durch Erreger mit erhöhten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) erkranken als Patienten auf Normalstationen (30).

Zudem kommt es durch die beschriebenen pathophysiologischen Prozesse der Sepsis zu Veränderungen der Pharmakokinetik von Antiinfektiva. Durch das sogenannte „capillary-leak-syndrom“ kommt es zu Flüssigkeitsverschiebungen in den interstitiellen Raum und damit zu einem Anstieg des substanzspezifischen Verteilungsvolumens (31).

Die Veränderungen des Verteilungsvolumens hydrophiler Arzneistoffe wie z.B. β -Lactam-Antibiotika oder Aminoglykoside, steigen proportional mit der Krankheitsschwere der schweren Sepsis oder dem septischen Schock (32).

Dies kann zudem durch eine erforderliche-Volumenssubstitution verstärkt werden. In der frühen Phase der Sepsis kann es zu einer hyperdynamen Kreislaufsituation mit damit einhergehender erhöhter renalen Arzneistoff-Clearance kommen (33).

Im späteren Krankheitsverlauf wiederum kann es beispielsweise durch Störungen der Mikrozirkulation zu einer Minderperfusion der Niere und damit verbunden zu einer verminderten Arzneistoff-Clearance kommen.

Bei besonders schweren Krankheitsverläufen werden häufig extrakorporale Organersatzverfahren wie z.B. Nierenersatzverfahren (11,34) oder ECLS (35) eingesetzt, die sowohl Einfluss auf das Verteilungsvolumen als auch die Antiinfektivaelimination haben können. Durch die Veränderungen der Nierenfunktion kann es zu insuffizienten oder toxischen Wirkstoffkonzentrationen renal eliminiertes Antiinfektiva kommen. Bei extrarenal eliminierten Antiinfektiva sollten mögliche Funktionsstörungen der Leberfunktion berücksichtigt werden, um potentiell toxische Dosierungen zu vermeiden. Diese während des gesamten Krankheitsverlaufs variablen Parameter machen eine dynamische Anpassung der Dosierung der antiinfektiven Therapie notwendig.

Neben der Dosierungsindividualisierung spielt auch die Applikationsform der Antibiotikatherapie eine wichtige Rolle. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen die Dosierungen und Applikation von Antiinfektiva nach pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Aspekten (6,26).

β -Lactam-Antibiotika wirken zeitabhängig (36). Um für einen möglichst langen Zeitraum eine freie Wirkstoffkonzentration oberhalb der MHK eines Erregers und damit eine optimale bakterizide Wirkung zu erreichen, eignen sich prolongierte oder kontinuierliche Infusionen mit der Gabe einer initialen Aufsättigungsdosis (37).

In zwei Studien wird empfohlen für β -Lactam-Antibiotika 50-60 % der Zeit eines Dosierungsintervalls deutlich oberhalb der MHK nach Daten des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Daten zu kalkulieren (38,39).

Spezifische Empfehlungen finden sich zum Teil in entsprechenden europäischen Leitlinien wieder (40,41). Mit diesen PK-PD-Zielkorridoren ist es möglich, Kompartimente wie beispielweise Lungengewebe bei einer Pneumonie zu erreichen (42,43) und Resistenzentwicklungen zu vermeiden (44,45). Einige Studien haben den Nutzen solcher Therapieregime für β -Lactam-Antibiotika wie Piperacillin + Tazobactam und Meropenem bei kritisch kranken Patienten durch ein verbessertes Outcome gezeigt (38,39,46,47).

Insbesondere konnte dies bei schwer kranken Intensivpatienten mit einer nosokomialen Pneumonie durch gesteigerte Gewebepasmakonzentrationen und verbesserte Heilungs- sowie Überlebensraten gezeigt werden (48,49). Bisher konnte keine Überlegenheit einer kontinuierlichen gegenüber einer prolongierten Applikation von Antiinfektiva in Bezug auf die Letalität belegt werden (50).

2 Fragestellung

Eine adäquate Antibiotikatherapie beinhaltet neben der Substanzwahl die passende Dosierung, das korrekte Dosierungsintervall und die optimale Applikationsform.

Eine inadäquate Antibiotikatherapie ist eine wesentliche und unabhängige Variable der 28-Tage-Sterblichkeit septischer Patienten (51). In dem nationalen Sepsis-Plan diverser Fachgesellschaften wird die inadäquate Antiinfektiva-Therapie als ein Grund für die hohe Sterblichkeit der Sepsis genannt (24). Bisher gibt es keine nationalen systematischen Untersuchungen zu Dosierungsempfehlungen und der Implementierung prolongierter Applikationsformen bei kritisch kranken Patienten mit einer Sepsis im Krankheitsverlauf. In dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- 1) Wirkt sich die Einführung eines Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens auf Intensivstationen auf die adäquate Dosierung bei Sepsispatienten aus?
- 2) Wie war die Adhärenz an die Empfehlungen aus dem Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden bezüglich der prolongierten Dosierungsschemata für Meropenem und Piperacillin + Tazobactam?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Ethik

Die Daten wurden in Form einer klinischen prospektiven Kohortenstudie mit einer retrospektiven Kontrollgruppe erhoben. Die Erhebung dient der Versorgungsforschung und Qualitätssicherung der Kliniken für Anästhesiologie und Intensivmedizin, sowie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Es wurde prospektiv der Einfluss des eingeführten Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens auf die Häufigkeit der Dosierungsanpassungen (fallbezogen) im Rahmen der ABS-Visiten untersucht. Die retrospektive Kontrollgruppe ergab sich aus der Dokumentation der ABS-Visiten. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen von Routinetätigkeiten des ABS-Teams. Die Datenerfassung erfolgte in beobachtender, aggregierter und pseudonymisierter Form. Die allgemeine Einwilligung zur Datennutzung für Forschungszwecke am Universitätsklinikum Campus Lübeck war ein nötiges und ausreichendes Einschlusskriterium für die Rekrutierung der Patienten. Unter diesen Voraussetzungen hat die Ethikkommission der Universität zu Lübeck der Studie am 18.07.2018 zugestimmt (Aktenzeichen 18-111).

3.2 Studienorte

Die Studie ist auf der Intensivstation der Medizinischen Klinik II und einer Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Lübeck durchgeführt worden. Der Behandlungsschwerpunkt der Intensivstation der Medizinischen Klinik II (im Folgenden abgekürzt „internistische Intensivstation“) ist interdisziplinär internistisch, die maximale Bettenbelegungszahl der Station betrug im Erhebungszeitraum 16 Betten.

Die Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin umfasst die interdisziplinäre, operative Intensivmedizin mit einem Fokus auf kardiochirurgische Patienten (im Folgenden abgekürzt als „operative Intensivstation“). Die maximale Bettenanzahl betrug 14 Betten.

3.3 Erhebungszeitraum

Im Januar 2018 wurde der Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden auf den Intensivstationen implementiert. Auf der internistischen Intensivstation wurden während der wöchentlichen ABS-Visite Daten in einem Zeitraum von 2016 bis 2019 erhoben. Insgesamt sind 2 Jahre retrospektiv und 2 Jahre prospektiv nach Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens analysiert worden. Die Datenerhebung auf der kardiochirurgischen Intensivstation erfolgte ebenfalls während der regulären wöchentlichen ABS-Visite in dem Zeitraum von 2017 bis 2019. Vor Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens wurden ein Jahr Daten retrospektiv, nach Einführung 2 Jahre prospektiv analysiert. Die unterschiedlichen Datenerhebungszeiträume der beiden Intensivstationen sind in abweichenden Startpunkten der pharmazeutischen Begleitung der wöchentlichen ABS-Visite begründet.

3.4 Patientenkollektiv

Das beobachtete Patientenkollektiv umfasste alle Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen ABS-Visite auf einer der Intensivstationen lagen. Als eingeschlossener Fall wurde jeder Patient definiert, der zum Zeitpunkt des Aufenthaltes älter als 18 Jahre war, die Diagnose Sepsis im aktuellen Aufenthalt aufwies, eine Antibiotikatherapie erhielt und der Allgemeinen Nutzung der Daten zu Forschungszwecken am Universitätsklinikum Lübeck zugestimmt hatte. Während jeder Visite wurden bei allen stationären und im Krankenhausinformationssystem (KIS) Orbis® (DH Healthcare GmbH, Bonn, Deutschland) geführten Patienten die Dosierungen der Antiinfektiva überprüft.

Bereits eingeschlossene Patienten wurden als neuer unabhängiger Fall gezählt, wenn diese eine neue noch nicht dokumentierte antiinfektive Therapie erhielten.

Dies war in Rücksprache mit der statistischen Beratung möglich, da die Antibiotika-Dosierungsrunden unabhängig voneinander sind. Ausgeschlossen wurden Fälle, deren Antibiotikatherapie während der ABS-Visite abgesetzt oder umgestellt wurde, da in diesen Fällen keine Dosierungsanpassung umgesetzt wurde.

3.5 Antibiotic-Stewardship-Visite

Seit dem Jahr 2011 finden am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck regelmäßige ABS-Visiten statt. Diese werden in der Regel interdisziplinär von einem Infektiologen und einem klinischen Pharmazeuten gemeinsam mit den behandelnden Oberärzten einmal wöchentlich durchgeführt. Der Fokus des klinischen Pharmazeuten liegt auf der korrekten Dosierung des Antiinfektivums in Abhängigkeit von den Organfunktionen, Organersatzverfahren und patientenspezifischen Parametern wie zum Beispiel dem Körpergewicht. Ergänzend werden durch den Apotheker pharmakokinetische Fragestellungen sowie der Interaktionsprüfungen der vorhandenen Medikation durchgeführt. Anschließend werden die Interventionen des ABS-Teams in einer Excel-Datei (Microsoft Office Standard 2010) dokumentiert. Die angewendeten Interventionen sind Strategien zur Therapieoptimierung der antiinfektiven Therapie gemäß der S3-Leitlinie: „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“. Dazu gehören Therapiereevaluation, Therapiedauer, Dosierungsoptimierung und mikrobiologische Befundmitteilung (6). Die personelle Zusammensetzung des ABS Teams, welches die beiden Intensivstationen während der Studie visitierte, war zu jeder Zeit gleichbleibend.

3.6 Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden Intensivmedizin

Im Jahr 2017 wurde von dem ABS-Team ein Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden für die Intensivmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck entwickelt, welcher Dosierungsempfehlungen für Niereninsuffizienz, das hausintern gebräuchliche Dialyseverfahren Genius®-System (Firma Fresenius Medical Care), gewichtsadaptierte Dosierungen, Initialdosis und prolongierte Dosierungsschemata bei septischen Patienten umfasst (s. Anhang A.1, S. 61). Für die Erstellung wurde eine umfassende Literaturrecherche zu Dosierungskonzepten für kritisch kranke Patienten vorgenommen und entsprechende Empfehlungen abgeleitet.

Da es sich vielfach um „Off-Label“-Empfehlungen handelt, wurden diese innerhalb der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, der interdisziplinären infektiologischen Fallkonferenz und mit den verantwortlichen Oberärzten der Intensivstationen diskutiert und konsentiert. Der gemeinsame Beschluss wurde als Kitteltaschenkarte herausgegeben und im internen lokalen Netzwerk veröffentlicht. Mit der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens Anfang Januar 2018, wurden die Inhalte klinikintern vorgestellt und sowohl das ärztliche als auch das pflegerische Personal der Intensivstationen geschult.

3.7 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der wöchentlichen ABS-Visiten aus der jeweiligen Intensivpatientenakte. Diese lag zunächst auf beiden Intensivstationen in Papierform vor. Ab März 2019 wurde auf der operativen Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin das Patientendatenmanagementsystem (PDMS) Copra 6® (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland) eingeführt und die Patientenkurve lag ab dem Zeitpunkt elektronisch vor. Ende November 2019 erfolgte die Dokumentation auf der internistischen Intensivstation ebenfalls elektronisch. Fehlende Daten wurden retrospektiv aus dem zentralen Krankenhausinformationssystem (KIS) Orbis® (DH Health-care GmbH, Bonn, Deutschland) erhoben.

Zur Dokumentation wurde ein Datenerhebungsbogen verwendet (siehe Anhang Abb. A.2, S. 62) und anschließend anonymisiert in eine Excel-Datei (Microsoft Office Standard 2010) übertragen.

3.7.1 Patientenkollektiv

Um das Patientenkollektiv beider Intensivstationen beschreiben und vergleichen zu können, wurden die in der folgenden Tabelle 3.1 erfassten Parameter aus den dokumentierten Patientendaten erfasst:

Tabelle 3.1: Datenerhebung Patientenkollektiv

Klinische Parameter:
Alter (Jahre)
Geschlecht (m/w)
Größe (cm)
Gewicht (kg)
Body-Mass-Index (kg/m)
Nierenfunktion (eGFR)
Nierenersatzverfahren
Simplified acute physiology score II (SAPS II score)
Infektionsdiagnose

3.7.2 Körpermaße

Das Körpergewicht, die Körpergröße und der Body-Mass-Index (BMI) wurden anamnestisch aus dem im Orbis® (DH Healthcare GmbH, Bonn, Deutschland) enthaltenen Pflegestammblatt entnommen. Ab dem Zeitpunkt der elektronischen Intensivkurvenführung erfolgte die Datenerhebung entsprechend aus dem Copra 6®-System (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland). Den Definitionen der WHO nach werden die Körpermaße mit Hilfe des BMIs klassifiziert.

Als Normalgewicht ist ein BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m² definiert. Übergewicht gilt ab einem BMI ≥ 25 kg/m² und Adipositas ab einem BMI ≥ 30 kg/m² (52).

3.7.3 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beschrieben. Diese wurde standardmäßig im Laborsystem mit der CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) errechnet und den aufgeführten Labordaten des Orbis®-Systems (DH Healthcare GmbH, Bonn, Deutschland) entnommen. Patienten mit einem Nierenersatzverfahren wurden gesondert betrachtet und die eGFR nicht erfasst. Die Einordnung des Grades der Niereninsuffizienz wurde anhand der Klassifizierung der Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) zur chronischen Niereninsuffizienz (53) vorgenommen.

3.7.4 Nierenersatzverfahren

Im Datenerhebungszeitraum wurde auf beiden Intensivstationen im Rahmen eines Nierenersatzverfahrens standardmäßig das slow low-extended daily dialysis (SLEDD) - Dialyseverfahren unter Verwendung des Genius®-Therapiesystems (Firma Fresenius Medical Care) genutzt. Auf der operativen Intensivstation wurde in Einzelfällen das continuous renal replacement therapy-Dialyseverfahren (CRRT) mit dem Prismaflex®-Therapiesystem (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) verwendet.

3.7.5 Simplified Acute Physiology (SAPS) II-Score

Der SAPS II Score ist einer der am besten validierten Scores in der Intensivmedizin zur Einschätzung der Krankheitsschwere (54).

Da der SAPS II auf beiden Intensivstationen standardmäßig erhoben wurde, wurde er in dieser Arbeit herangezogen, um die Krankheitsschwere der beiden untersuchten Kollektive vergleichen zu können.

3.7.6 Infektiologische Diagnose

Das Einschlusskriterium „Sepsis im aktuellen Aufenthalt“ war erfüllt, wenn in der Patientenakte mittels DRG-Codierung oder dem Arztbrief mindestens einmal die Diagnose Sepsis dokumentiert war. Der erhobene Infektionsfokus bezog sich auf die Indikation der antiinfektiven Therapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Zusätzlich wurde erfasst, ob die Infektion nosokomial oder ambulant erworben worden war. Als nosokomial wird eine Infektion bezeichnet, wenn diese frühestens am 3. Tag im Krankenhausaufenthalt auftritt und somit im Krankenhaus erworben wurde (55).

3.7.7 Antiinfektive Therapie

Es wurden alle zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorhanden Antiinfektiva mit der jeweiligen Therapiedauer und Dosierungsanpassung erfasst. Außerdem wurde die Adhärenz der empfohlenen Therapieregime für Piperacillin + Tazobactam und Meropenem analysiert.

3.7.7.1 Antiinfektiva

Die erfassten antiinfektiven Substanzen wurden gemäß der Klassifizierung des weltweit gültigen Standards Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), zur Erhebung von Antiinfektiva-Verbräuchen, der WHO eingeordnet (56). In folgender Tabelle 3.2 und Tabelle 3.3 sind die entsprechenden Einordnungen der verwendeten Substanzen dargestellt und die auf dem Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden vorhandenen Substanzen* hervorgehoben.

Tabelle 3.2: Eingesetzte Antibiotika-Klassen mit Angabe der jeweiligen Substanzen
 (* Dosierungsempfehlung im Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden vorhanden)

Antibiotika-Klasse	Substanz
Aminoglykoside	Gentamicin*
Breitspektrumpenicilline	Piperacillin + Tazobactam*
Carbapeneme	Meropenem* Imipinem + Cilastatin
Cephalosporine der 2. Generation	Cefuroxim
Cephalosporine der 3. Generation	Cefotaxim Ceftriaxon* Ceftazidim Ceftazidim + Avibactam
Cyclische Lipopeptide	Daptomycin*
Fluorchinolone	Ciprofloxacilin Levofloxacin
Folsäureantagonisten	Cotrimoxazol
Glycopeptide	Vancomycin*
Glycylcine	Tigecyclin*
Intermediärspektrumpenicilline	Ampicillin + Sulbactam
Lincosamide	Clindamycin
Makrolide	Azithromycin Clarithromycin
Oxazolidinone	Linezolid*
Polymyxine	Colistin*
Schmalspektrumpenicilline	Ampicillin Flucloxacillin

Tabelle 3.3: Eingesetzte Antimykotika und Virostatika-Klassen mit Angabe der jeweiligen Substanzen
 (* Dosierungsempfehlung im Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden vorhanden)

Antimykotika & Virostatika-Klassen	Substanz
Azol-Antimykotika	Voriconazol*
Echinocandine	Anidulafungin Caspofungin*
Polyen-Antimykotika	Amphotericin B, liposomal
Nukleosid-Analoga	Aciclovir Ganciclovir Valganciclovir

3.7.7.2 Dosierungsanpassungen

Die notwendigen Dosierungsanpassungen der Antiinfektiva wurden auf Grundlage der erfassten Nierenfunktion, einem vorhandenen Nierenersatzverfahren, dem Körpergewicht und weiteren patientenspezifischen Kriterien wie z.B. der Krankheitsschwere detektiert. Die patientenindividuellen Empfehlungen erfolgten vor der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens anhand aktueller Evidenz wie Primär- und Sekundärliteratur, Leitlinien, Faktendatenbanken, Fachinformationen und Expertenmeinungen.

Ab Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens für die Intensivmedizin wurde dieser besonders berücksichtigt und bei darüberhinausgehenden Fragestellungen durch eine Recherche der aktuellen Evidenz ergänzt. In Einzelfällen wurde aufgrund patientenindividueller Überlegungen von den Empfehlungen abgewichen.

Die notwendigen Dosierungsanpassungen der antiinfektiven Therapie wurden fallbezogen erfasst, unabhängig davon, wie viele Substanzen die Therapie umfasste. So war es beispielsweise möglich, dass eine Dosierungsanpassung erfasst wurde, die sowohl eine Dosierungserhöhung, als auch eine -reduktion beinhaltete. Alle umgesetzten Interventionen wurden dokumentiert und sind ausgewertet worden.

3.7.7.3 Therapieregime prolongierter Infusionen

Die Adhärenz der prolongierten Therapieregime für die Antibiotika Meropenem und Piperacillin + Tazobactam wurden anhand der Dokumentation in der Intensivkurve des Patienten überprüft. Für beide Antibiotika sind unterschiedliche Dosierungsintervalle der Initialdosis und prolongierten Erhaltungsdosis empfohlen (s. Anhang Abb. A.1, S. 61). Die in der folgenden Tabelle 3.4 genannten Informationen wurden dafür aus der papierbasierten bzw. elektronischen Medikationskurve des Patientenfalls erfasst.

Tabelle 3.4: Erfasste Parameter zur Prüfung der Adhärenz der prolongierten Therapieregime aus dem Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden für die Intensivmedizin

Antibiotikum	Initialdosis	Zeitintervall zur prolongierten Gabe	Prolongierte Gabe
Piperacillin + Tazobactam	<input checked="" type="checkbox"/>	nach 4h	<input checked="" type="checkbox"/>
Meropenem	<input checked="" type="checkbox"/>	adhoc (0h)	<input checked="" type="checkbox"/>

Als adhärenz wurde gewertet, wenn die entsprechende Initialdosis appliziert wurde, die Gabe der Folgedosis prolongiert und im richtigen zeitlichen Abstand zur Initialdosis verabreicht wurde.

3.8 Statistische Methoden

Sowohl die statistische Planung zu Beginn der Studie, als auch die Auswertung nach Ende der Datenerhebung wurden durch die statistische Beratung von Frau Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. Inke König vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck beratend begleitet.

Die Dokumentation und Berechnung der Daten erfolgte in Excel (Microsoft Office Standard 2010), und GraphPad Prism®6.0.

Vor dem Beginn der Studie wurde eine Fallzahlplanung vorgenommen. Diese wurde mit einer Power von 80% und ein Signifikanzniveau von 5% berechnet. Bei einer angenommenen Reduktion der Dosierungsanpassungen von 20% in der retrospektiven Kontrollgruppe auf 10% in der prospektiven Kohorte, wurde eine jeweilige Fallzahl von 100 benötigt.

Das Patientenkollektiv wurde deskriptiv mit der Berechnung von Häufigkeiten, arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite (Minimal- und Maximalwert), sowie Interquartilsabstand beschrieben. Unterschiede wurden bei metrischen Daten mit Hilfe des t-Tests überprüft. Mittels Shapiro-Wilk-Test und Levene-Test wurden die Normalverteilung und Varianzhomogenität der Daten überprüft.

Waren diese Kriterien nicht erfüllt, wurde der Welch- oder Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Patientenkollektive verwendet. Lag der p-Wert $< 0,05$, wurde dieser bei allen Testverfahren als signifikant eingeordnet.

Die eingesetzten Antiinfektiva und deren zugehörige Antiinfektiva-Klassen wurden auf Grund jeweiliger geringer Anzahlen rein deskriptiv mit Verordnungsanzahl und prozentualen Häufigkeiten angegeben. Wurden Substanzen innerhalb der jeweiligen Antiinfektiva-Klasse vor oder nach der Intervention weniger häufig als $n \leq 10$ eingesetzt, wurden diese auf Grund der geringen Anzahl nicht bewertet. Zum Vergleich der Häufigkeit der fallbezogenen Dosierungsanpassungen vor und nach der Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens wurde bei diesen kategorialen Daten der zweiseitige Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Test verwendet. Dieses Verfahren wurde auch bei den Dosierungserhöhungen und -reduktionen verwendet. Die Darstellung der Adhärenz der prolongierten Infusionen erfolgte rein deskriptiv mit der Angabe von Häufigkeiten und prozentualen Angaben.

4 Ergebnisse

4.1 Das Studienkollektiv

Während der wöchentlichen ABS-Visite sind in dem Studienzeitraum insgesamt N=3272 Patientenfälle auf den Intensivstationen diskutiert worden. Davon konnten n=859 Patientenfälle mit einer Sepsis im aktuellen Aufenthalt und einer antiinfektiven Therapie ermittelt werden. Nach Prüfung der weiteren Ein- und Ausschlusskriterien konnten n=297 Fälle dokumentiert werden, die aus n=222 Patienten hervorgingen. Das häufigste Ausschlusskriterium war eine fehlende allgemeine Einwilligung der Patienten. Der Grund dafür ist meist eine fehlende Einwilligungsfähigkeit kritisch kranker Patienten. Der Studienaufbau ist in der folgenden Abbildung 4.1: Flusschema zur Patientenfallrekrutierung dargestellt. Insgesamt wurden n=243 Fälle der internistischen und n=54 Fälle der operativen Intensivstationen eingeschlossen. Der Zahlenunterschied beider Kollektive ist zum einen auf unterschiedliche Beobachtungszeiträume zurückzuführen, zum anderen befanden sich auf der operativen Intensivstation deutlich weniger septische Patienten.

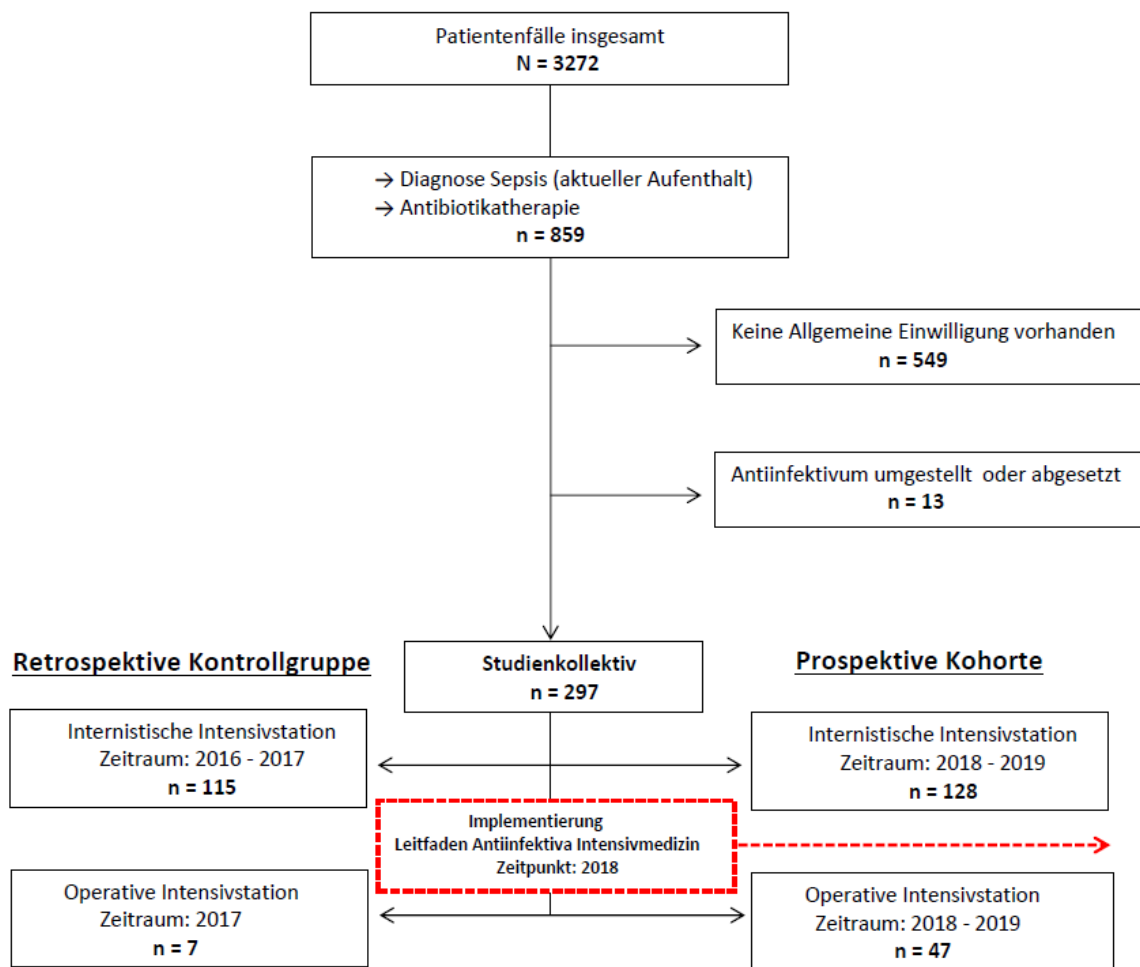


Abbildung 4.1: Flussschema zur Patientenfallrekrutierung

4.1.1 Alter und Geschlecht

Internistische Intensivstation

Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten auf dieser Intensivstation lag bei 66 (SD±12,63) Jahren. Der Median des Alters der Patienten betrug 68 (IQR 59-76) Jahre. Der jüngste Patient war 24 und der älteste Patient 90 Jahre alt. Insgesamt waren 80% der Patienten männlich und 20% weiblich.

Operative Intensivstation

Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten der operativen Intensivstation lag bei 67 (SD= $\pm 10,82$) Jahren. Der Median betrug 66 (IQR 61-74) Jahre. Der jüngste Patient war 42 und der älteste 86 Jahre alt. 65% der Patienten waren männlich und 35% weiblich.

Tabelle 4.1: t-Test der Altersverteilung der Patientenkollektive beider Intensivstationen

	Internistische Intensivstation (n=243)	Operative Intensivstation (n=54)	p- Wert
	Alter [Jahre]	Alter [Jahre]	
Mittelwert (Standardabweichung)	66 ($\pm 12,63$)	67 ($\pm 10,82$)	Alter: 0,707
Median (IQR)	68 (59-76)	66 (61-74)	
Spannweite	66	42	
Minimum	24	44	
Maximum	90	86	

Die Alters-Spannweite von 66 Jahren war bei dem Patientenkollektiv der internistischen Intensivstation größer als die der operativen Intensivstation mit 42 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,707$, s. Tabelle 4.1).

4.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Internistische Intensivstation

Der Median des dokumentierten Körpergewichtes der Patienten lag bei 80 (IQR:68-95) kg, der Median der Körpergröße bei 174 (IQR 165-180) cm und der Median des BMI bei 27 (IQR 23-30) kg/m^2 . Der niedrigste BMI betrug 16 kg/m^2 und der höchste 53 kg/m^2 . Bei 10 Patienten konnten die Körpermaße nicht erfasst werden, da keine Dokumentationen in den Patientenakten vorhanden waren. Der Median und das arithmetische Mittel der erfassten Fälle lagen somit laut Definition der WHO im Bereich des Übergewichtes (s. Tabelle 4.2).

Operative Intensivstation

Der Median des Körpergewichtes lag bei 85 (IQR:67-95) kg, der Median der Körpergröße bei 174 (IQR 167-175) cm und der Median des BMI bei 28 (IQR 22-31) kg/m².

Der niedrigste BMI betrug 15 kg/m² und der höchste 41 kg/m². Ausgehend von den erhobenen Werten, galten die Patienten der operativen Intensivmedizin sowohl anhand des Medians als auch im arithmetischen Mittel als übergewichtig (s. Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: t-Test der Körpermaße der Patientenkollektive beider Intensivstationen

Körpermaße	Internistische Intensivstation (n=243)			Operative Intensivstation (n=54)			p-Werte
	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	
Nicht dokumentiert	10	10	10	0	0	0	
Mittelwert (Standardabweichung)	173 (±10,31)	83 (±22,53)	30 (±6,76)	173 (±7,37)	82 (±19,27)	27 (±5,58)	Größe: 0,896
Median (IQR)	174 (165-180)	80 (68-95)	27 (23-30)	174 (167-175)	85 (67-95)	28 (22-31)	Gewicht: 0,748
Spannweite	60	127	37	35	78	27	BMI: 0,623
Minimum	140	43	16	153	42	15	
Maximum	200	170	53	188	120	41	

Vergleichend betrachtet hatte die internistische Intensivstation eine höhere Spannweite der BMI-Werte von 37 kg/m² im Vergleich zu der operativen Intensivstation mit einer Spannweite der BMI-Werte von 27 kg/m².

Insgesamt waren beide Patientenkollektive der Intensivstationen im arithmetischen Mittel und Median übergewichtig. Es gab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Körpermaße der beiden Patientenkollektive (p=0,623, s. Tabelle 4.2).

4.1.3 SAPS II Score

Internistische Intensivstation

Der SAPS II Score liegt im Median bei 39 (IQR 30-47). Der geringste SAPS II Score betrug 10 und der höchste 90. 22 Fälle konnten nicht erfasst werden, da keine Dokumentation auf Grund einer Verlegung oder des Versterbens des jeweiligen Patienten erfolgte.

Operative Intensivmedizin

Der Median des SAPS II Scores lag bei 42 (IQR 33-48). Der niedrigste erfasste Wert des Scores betrug 17 und der höchste bei 74.

Tabelle 4.3: t-Test des SAPS II Scores der Patientenkollektive Intensivstationen

	Internistische Intensivstation (n=243)	Operative Intensivstation (n=54)	p-Wert
	SAPS II Score	SAPS II Score	
Nicht dokumentiert	22	0	
Mittelwert (Standardabweichung)	39 (±13,76)	41 (±11,16)	SAPS II Score: 0,393
Median (IQR)	39 (30-47)	42 (33-48)	
Spannweite	80	57	
Minimum	10	17	
Maximum	90	74	

Die operative Intensivstation hat im Median und Durchschnittswert etwas höhere Werte, jedoch einen geringeren Maximalwert von 74 gegenüber 90 der internistischen Intensivstation (s. Tabelle 4.3).

4.1.4 Nierenfunktion und Nierenersatzverfahren

Internistische Intensivstation:

Die durchschnittliche eGFR der Patienten lag bei 62 ($\pm 32,92$) ml/min/1,73m². Der Median betrug 61 (IQR:32-93) ml/min/1,73m². Die niedrigste Nierenfunktion lag bei 6 ml/min/1,73m² (s. Tabelle 4.4). Insgesamt wurden 49 Dialysepatienten während der ABS-Visite erfasst). Das Dialyseverfahren auf dieser Station war stets die Genius[®]-Dialyse.

Operative Intensivstation:

Die durchschnittliche Nierenfunktion der Patienten lag bei 68 (\pm SD:31,45) ml/min/1,73m². Der Median betrug 67 (IQR:44-95) ml/min/1,73m². Die niedrigste Nierenfunktion lag bei 8 ml/min/1,73m² (s. Tabelle 4.4). Innerhalb des Studienzeitraumes sind 24 Dialysepatienten erfasst worden. Das gängigste Dialyseverfahren war die Genius[®] Dialyse. Bei einem Patienten kam das Prismaflex[®]-Therapiesystem (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) zum Einsatz.

Tabelle 4.4: t-Test der errechneten Nierenfunktion der Patientenkollektive beider Intensivstationen

	Internistische Intensivstation (n=194)	Operative Intensivstation (n=30)	p- Wert
	eGFR [ml/min/1,73m ²]	eGFR [ml/min/1,73m ²]	
Nicht dokumentiert	2	0	
Mittelwert (Standardabweichung)	62 ($\pm 32,92$)	68 ($\pm 31,45$)	eGFR: 0,359
Median (IQR)	61 (32-93)	67 (44-95)	
Spannweite	126	126	
Minimum	6	8	
Maximum	132	134	

Nach den Klassifizierungen der KDIGO zur chronischen Niereninsuffizienz (6) lag die Nierenfunktion der Patientenkollektive beider Intensivstationen ohne ein Nierenersatzverfahren im Bereich des Stadiums G2, entsprechend einer leicht erniedrigten Nierenfunktion. Im prozentualen Verhältnis gab es deskriptiv auf der operativen Intensivstation häufiger Dialysepatienten (s.Tabelle 4.2).

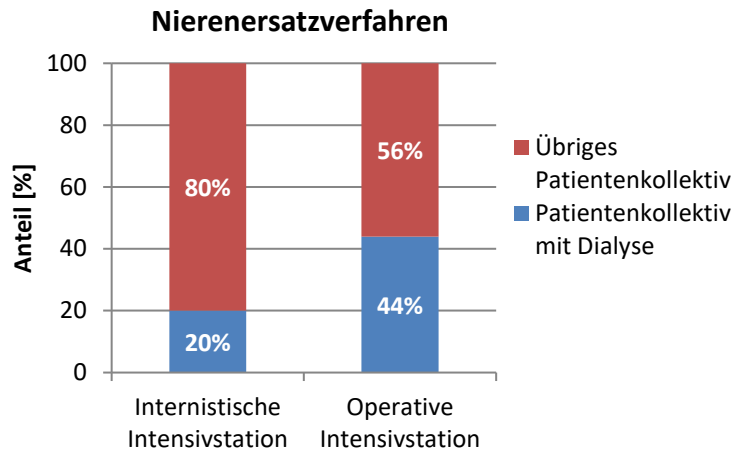


Abbildung 4.2: Prozentuale Darstellung der Patientenfälle mit Nierenersatzverfahren beider Intensivstationen

4.1.5 Infektionsfokus

Internistische Intensivstation:

Der häufigste Infektionsfokus war bei 74% der Patienten eine Pneumonie. Anschließend folgten Haut und Weichteilinfektionen, abdominelle und fremdmaterialassoziierte Infektionen. Bei 2% der Fälle war der infektiologische Fokus unklar (s. Tabelle 4.5). Die Infektionen waren 30% ambulant und 70% nosokomial erworben.

Operative Intensivstation:

Der häufigste Infektionsfokus des Patientenkollektivs war mit 44% die Lunge. Die zweithäufigste Infektion war bei 31% der Patientenfälle die Endokarditis. Danach folgten fremdmaterialassoziierte Infektionen, Haut- und Weichteilinfektionen, urogenitale und abdominelle Infektionen (s. Tabelle 4.5). Die Infektionen waren zu 17% ambulant und 83% nosokomial erworben.

Tabelle 4.5: Prozentualer Anteil der Infektionsfoki beider Intensivstationen

Infektionsfokus	Internistische Intensivstation		Operative Intensivstation	
	Anzahl [n]	Prozent [%]	Anzahl [n]	Prozent [%]
Abdominell	16	7	2	3
Endokarditis	7	3	12	20
Fremdmaterialassoziiert	10	4	10	17
Haut- und Weichteil	20	8	7	12
Ossär	1	0,4	-	-
Pneumogen	179	74	24	40
Urogenital	11	5	5	8

Der häufigste Infektionsfokus auf beiden Intensivstationen war pneumogen. Auf der operativen Intensivstation wurde als zweithäufigster Infektionsfokus die Endokarditis verzeichnet. Auf beiden Intensivstationen waren die Infektionen vorrangig nosokomial erworben.

4.2 Antiinfektiva-Therapie

Innerhalb des Studienzeitraums von 2016 bis 2019 wurden bei den eingeschlossenen Patientenfällen n=439 antiinfektive Therapien erfasst.

Es erfolgte eine Auswertung der n \geq 10 vor oder nach der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens verwendeten Antiinfektiva-Klassen und dem prozentualen Anteil an notwendigen Dosierungsanpassungen. Anschließend folgten die fallbezogenen Dosierungsanpassungen und der Adhärenz an das Dosierungskonzeptes der prolongierten Infusionen.

4.2.1 Antiinfektiva-Klassen

Internistische Intensivstation

Insgesamt sind n=354 Antiinfektiva erfasst worden. Davon waren n=328 Antibiotika-therapien. Die übrigen Therapien setzen sich aus Antimykotika (n=19) und Virostatika (n=7) zusammen. Vor der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens für die Intensivmedizin sind n=171 und nach Intervention n=157 Antibiotikatherapien eingesetzt worden. Die Antiinfektiva-Klassen, die n ≥ 10 vor oder nach der Intervention verordnet worden sind, wurden in der folgenden Tabelle 4.6 deskriptiv ausgewertet. Insgesamt wurden vor Intervention am häufigsten Carbapeneme, Breitspektrum-Penicilline, 3. Generationscephalosporine, Glycopeptide und Fluorchinolone verabreicht. Nach der Intervention traten durch die geänderten Antibiotika-Empfehlungen die 3. Generationscephalosporine anstelle der Fluorchinolone. Die Dosierungsanpassungen reduzierten sich prozentual bei allen ausgewerteten Antiinfektiva-Klassen.

Tabelle 4.6: Antibiotika-Klassen mit Verordnungsanzahl und prozentualer Häufigkeit der Dosierungsanpassungen vor und nach der Intervention

Antibiotika-Klassen	Vor Implementierung des Antiinfektiva- Dosierungsleitfadens		Nach Implementierung des Antiinfektiva- Dosierungsleitfadens		Δ [%]- Punkte
	Verordnungs- anzahl	Dosierungs- anpassungen [%]	Verordnungs- anzahl	Dosierungs- anpassungen [%]	
Carbapeneme	53	32%	49	31%	-1%
Cephalosporine 3. Generation	24	38%	20	7%	-31%
Fluorchinolone	20	35%	4	0%	-35%
Glycopeptide	20	55%	10	40%	-15%
Intermediärspektrum- Penicilline	3	33%	11	0%	-33%
Breitspektrum- Penicilline	27	30%	37	8%	-22%

Operative Intensivstation:

Insgesamt wurden auf dieser Station n=84 Antiinfektiva-Therapien erfasst. Davon waren insgesamt n=77 Antibiotikatherapien. Die übrigen Therapien erfolgten mit n=6 Antimykotika und n=1 Virostatikum. Vor der Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens sind auf Grund des kürzeren Beobachtungszeitraumes von nur einem Jahr und insgesamt weniger Patientenfällen mit einer Sepsis im aktuellen Aufenthalt, nur n=10 Antibiotikatherapien erfasst worden. Nach der Intervention sind n=67 Antibiotikatherapien erfasst worden. Die Antiinfektiva-Klassen, die n \geq 10 vor oder nach der Intervention verordnet worden sind, wurden in der folgenden Tabelle 4.7: Antibiotika-Klassen mit Verordnungsanzahl und prozentualer Häufigkeit der Dosierungsanpassungen vor und nach Intervention Tabelle 4.7 deskriptiv ausgewertet. Am häufigsten wurden die Antibiotika-Klassen der Carbapeneme und Schmalspektrum-Penicilline verabreicht.

Tabelle 4.7: Antibiotika-Klassen mit Verordnungsanzahl und prozentualer Häufigkeit der Dosierungsanpassungen vor und nach Intervention

Antibiotika-Klassen	Vor Implementierung des Antiinfektiva- Dosierungsleitfadens		Nach Implementierung des Antiinfektiva- Dosierungsleitfadens		Δ [%]- Punkte
	Verordnungs- anzahl	Dosierungs- anpassungen [%]	Verordnungs- anzahl	Dosierungs- anpassungen [%]	
Carbapeneme	4	25%	18	17%	-8%
Schmalspektrum- Penicilline	3	0%	10	50%	+50%

4.2.2 Empfohlene Dosierungsanpassungen

Internistische Intensivstation:

In dem Zeitraum von 2016 bis 2017, vor der Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens, sind insgesamt n=115 Patientenfälle der internistischen Intensivstation in die untersuchte Stichprobe eingeschlossen worden.

Innerhalb dieser zwei Jahre sind in n=61 Fällen Dosierungsanpassungen im Rahmen der ABS-Visite vorgenommen worden.

In den Jahren 2018 bis 2019, nach Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens, sind n=128 Patientenfälle in die untersuchte Stichprobe eingeschlossen worden. Dabei wurde bei n=31 Fällen eine Dosierungsanpassung in der ABS-Visite vorgenommen. Die prozentuale Darstellung der Ergebnisse ist in der folgenden Abbildung 4.3 dargestellt. Insgesamt ist eine signifikante Reduktion der Notwendigkeit der Dosierungsanpassungen der Antiinfektiva im Rahmen der ABS-Visiten von 29 Prozentpunkten erreicht worden ($p < 0,001$, [Chi-Quadrat-Test]). Die fallbezogenen Dosierungsanpassungen konnten nach Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens signifikant gesenkt werden.

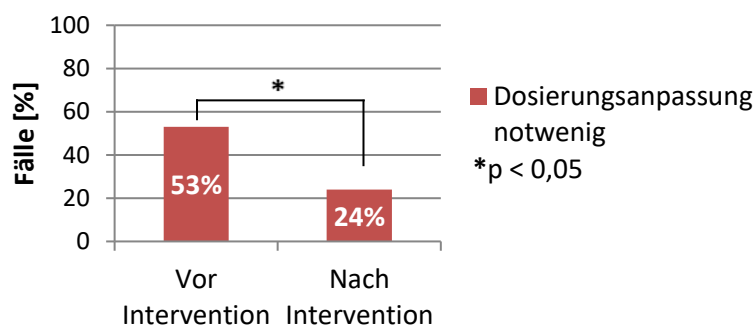


Abbildung 4.3: Prozentuale Häufigkeit der Dosierungsanpassungen der Antiinfektiva vor und nach Intervention bezogen auf die Patientenfälle der internistischen Intensivstation ($p < 0,001$, [Chi-Quadrat-Test])

In der folgenden Abbildung 4.4 sind die entsprechenden Anzahlen der Dosierungserhöhungen und Reduktionen vor und nach der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens dargestellt. Insgesamt waren signifikant häufiger Dosierungserhöhungen der antiinfektiven Therapie notwendig ($p < 0,0001$ [Fisher-Exact Test]).

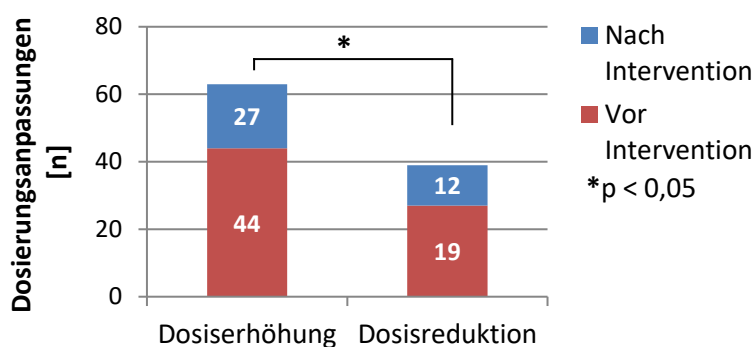


Abbildung 4.4: Anzahl der jeweiligen Dosierungsanpassungen ($p < 0,0001$ [Fisher-Exact Test])

Um den Verlauf der Dosierungsanpassung darzustellen und mögliche unerwartete Einflüsse zu beobachten, wurde in der folgenden Abbildung 4.5 der prozentuale Verlauf der Dosierungsanpassungen für alle erfassten Jahre dargestellt. Rein deskriptiv ließen sich im Jahresverlauf keine unerwarteten Erhöhungen oder Reduktionen der Dosierungsanpassungen feststellen.

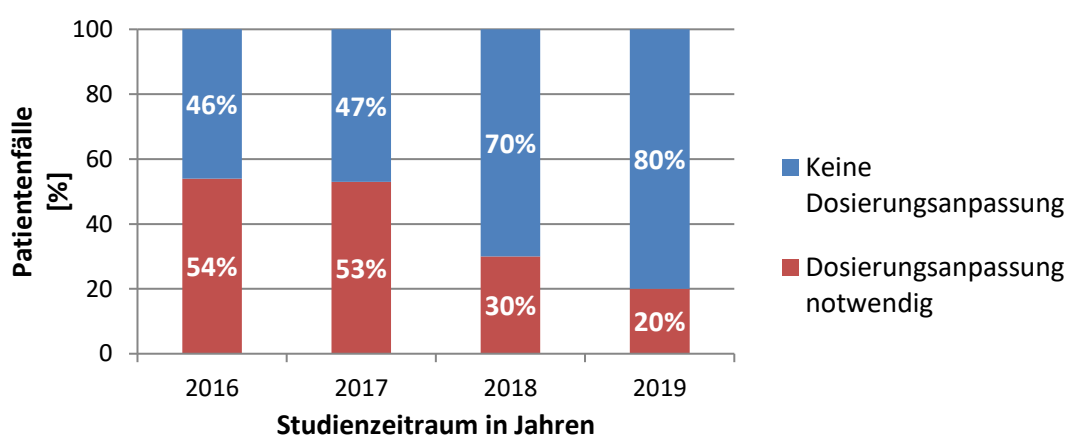


Abbildung 4.5: Jahresverlauf der Dosierungsanpassungen im Studienzeitraum der internistischen Intensivstation

Operative Intensivstation:

In dem Jahr 2017, vor der Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens, wurden $n=7$ Patientenfälle der operativen Intensivstation in die untersuchte Stichprobe eingeschlossen. Insgesamt wurden bei zwei dieser Fälle Dosierungsanpassungen vorgenommen.

Nach Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens wurden in den Jahren 2018 und 2019 insgesamt n=47 Patientenfälle rekrutiert. Bei n=20 Fällen war eine Dosierungsanpassung im Rahmen der ABS-Visite notwendig. Auf Grund der geringen Fallzahlen vor der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens konnte kein aussagekräftiger Vorher-Nachher-Vergleich gezogen werden.

Ein signifikanter Unterschied der Dosierungsanpassungen vor und nach der Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens war dementsprechend nicht nachweisbar ($p=0,6873$, [Fisher Exakt-Test]). Vor der Intervention wurden eine Dosierungserhöhung und eine -reduktion vorgenommen.

Im Zeitraum nach der Intervention erfolgten 18 Dosierungserhöhungen und zwei Dosierungsreduktionen. Insgesamt waren deskriptiv häufiger Dosierungsanpassungen notwendig.

4.2.3 Adhärenz der prolongierten Dosierungsregime

Die im Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden empfohlenen Therapieschemata für die prolongierte Gabe beinhalten eine Initialdosis und die, nach jeweilig empfohlenem Zeitabstand, folgende prolongierte Infusion (s. Tabelle 3.1, S. 20). Auf beiden Intensivstationen wurde geprüft, ob die Initialdosis verabreicht wurde und auch die folgende Gabe im empfohlenen Therapieintervall und prolongiert erfolgte.

Internistische Intensivstation

Insgesamt sind in den zwei Jahren nach der Intervention n=83 prolongierte Therapien mit Meropenem bzw. Piperacillin + Tazobactam auf der internistischen Intensivstation erfasst worden. Auf dieser Intensivstation ist das Therapieregime der prolongierten Infusionen systematisch implementiert worden.

Die prolongierte Gabe wurde für Meropenem im Jahr 2018 zu 96% und 2019 zu 100% umgesetzt. Die Initialdosis wurde 2018 bei 63% und 2019 bei 62% der Therapien umgesetzt.

Piperacillin + Tazobactam wurde in beiden Jahren in allen Fällen prolongiert verabreicht. Die Initialdosis wurde im Jahr 2018 in 64% und 2019 in 87% der Fälle umgesetzt. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 4.6 zusammengefasst.

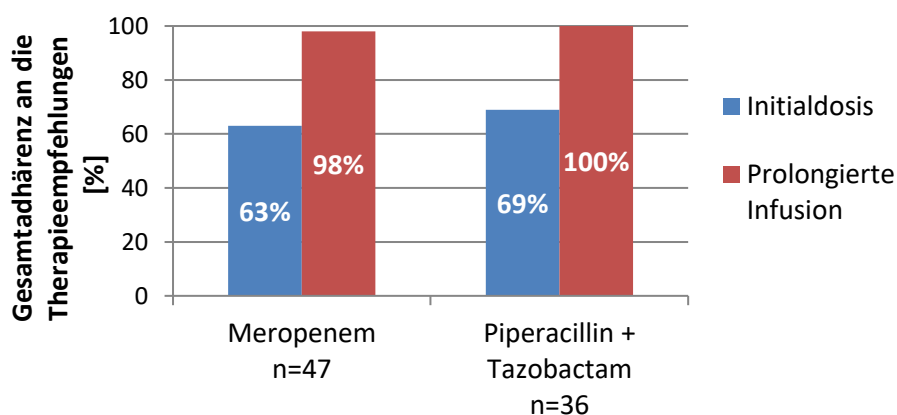


Abbildung 4.6: Prozentuale Adhärenz der Initialdosis und prolongierten Infusion auf der internistischen Intensivstation im Zeitraum 2018-2019

Insgesamt wurden n=56 Therapien mit Initialdosierung und folgender prolongierter Gabe erfasst. Das Therapieintervall des Dosierungsregimes für Meropenem wurde im Jahr 2018 in 29% und im Jahr 2019 39% der Fälle wie empfohlen umgesetzt. Drei Therapien mit Meropenem konnten bei der Beachtung nicht miteinbezogen werden, weil die Dokumentationen der Zeitintervalle fehlten. Das Dosierungsschema von Piperacillin + Tazobactam wurde in beiden Jahren in allen Fällen umgesetzt. In der Abbildung 4.7 ist die Adhärenz an die empfohlenen Therapieintervalle zwischen der Initialdosis und folgenden prolongierten Infusion dargestellt.

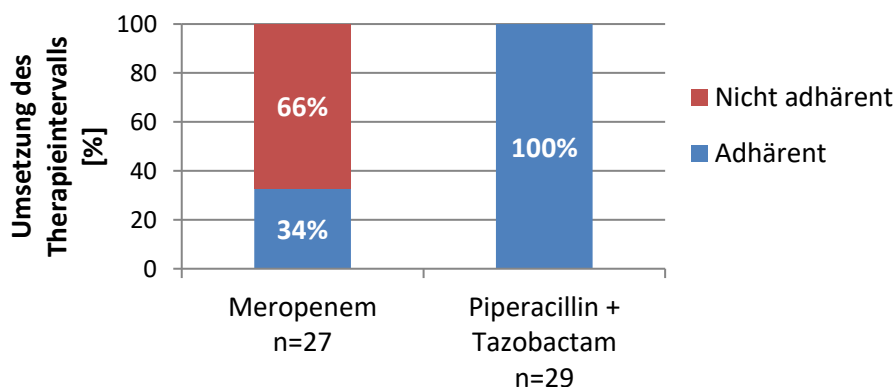


Abbildung 4.7: Prozentuale Häufigkeit der Umsetzung des Therapieintervalls der Initialdosis und folgender prolongierten Infusion auf der internistischen Intensivstation im Zeitraum 2018-2019

Operative Intensivstation

Insgesamt sind n=26 prolongierte Therapieregime auf der operativen Intensivstation erfasst worden. Davon wurden n=18 prolongierte Therapien mit Meropenem verabreicht. Die Umsetzung der prolongierten Gabe erfolgte in beiden Jahren in allen Fällen. Im Jahr 2018 wurde die Initialdosis in 80% und im Jahr 2019 in 42% der Fälle verabreicht. Das Antibiotikum Piperacillin + Tazobactam wurde sowohl in dem Jahr 2018 als auch in dem Jahr 2019 zu 100% prolongiert verabreicht. Die Initialdosierung wurde im Jahr 2018 in 67% und im Jahr 2019 in 80% der Fälle verabreicht. Diese Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 4.8 zusammengefasst.

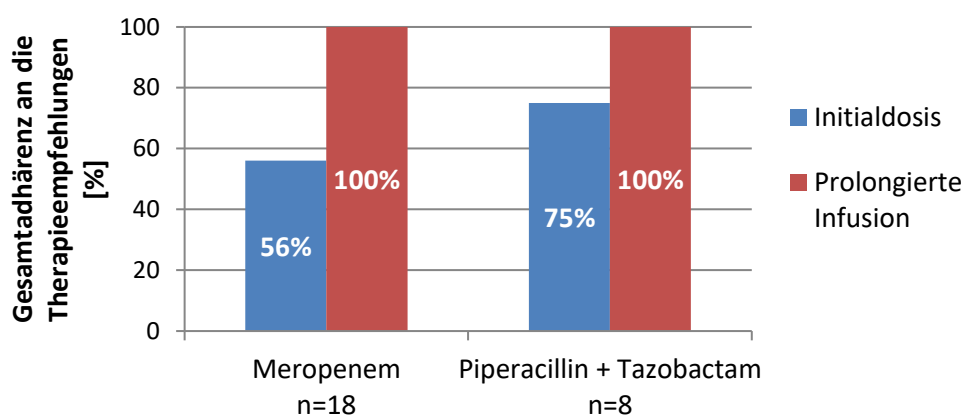


Abbildung 4.8: Prozentuale Adhärenz der Initialdosis und prolongierten Gabe auf der operativen Intensivstation im Zeitraum 2018-2019

Insgesamt wurden n=14 prolongierte Therapien mit einer Initialdosis verordnet. Das empfohlene Therapieintervall der Initialdosis und folgenden prolongierten Gabe für Meropenem wurde im Jahr 2018 in 25% und im Jahr 2019 in 50% der Fälle umgesetzt. Die empfohlenen Therapieintervalle für Piperacillin + Tazobactam wurden in beiden Jahren zu 100% umgesetzt.

Die Adhärenz an die empfohlenen Therapieintervalle zwischen der jeweiligen Initialdosis und folgenden prolongierten Infusion ist in der Abbildung 4.9 dargestellt.

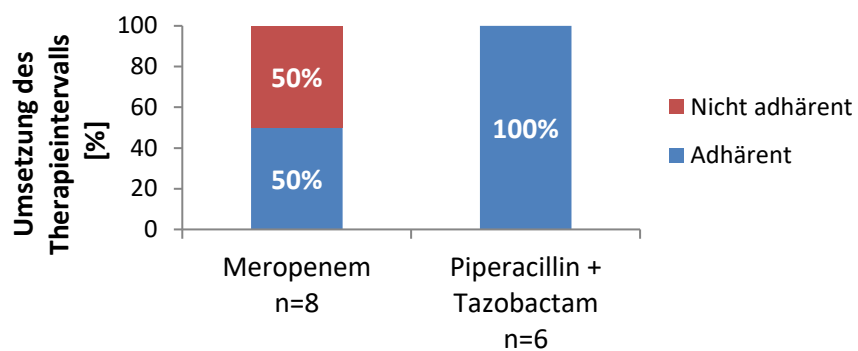


Abbildung 4.9: Prozentuale Adhärenz an das Therapieintervall der Initialdosis und folgenden prolongierten Infusion auf der operativen Intensivstation im Zeitraum 2018-2019

5 Diskussion

5.1 Methodische Herangehensweise

Die bereits etablierte ABS-Visite fand wöchentlich statt und wurde nach den Empfehlungen der nationalen ABS-Leitlinie (6) durchgeführt. Alle Empfehlungen zur Optimierung der antiinfektiven Therapie erfolgten nach einer hausinternen Antibiotika-Leitlinie, angepasst an die lokale Resistenzstatistik, in direkter Kommunikation mit dem oberärztlichen Personal der jeweiligen Intensivstation. Alle empfohlenen Dosierungsanpassungen des ABS-Teams wurden interdisziplinär besprochen und im Visitenverlauf umgesetzt. Die regelmäßige Präsenz des ABS-Teams ermöglicht ein „bed-side-teaching“ durch die direkte Erläuterung von notwendigen Therapieanpassungen. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Kombination aktiver, persönlicher Beratung verbunden mit einer strukturellen Maßnahme einen stärkeren Effekt auf adäquaten Antibiotikagebrauch hat (57) und die Adhärenz zu Antibiotika-Leitlinien verbessert (58). Der Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden wurde regelmäßig während der ABS-Visiten im Kitteltaschenformat ausgegeben und war zusätzlich in elektronischer Form im internen Netzwerk des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck verfügbar. Die Etablierung lokaler Leitlinien ist ein wichtiger und wirksamer ABS-Strukturindikator zur Qualitätsverbesserung der antiinfektiven Therapie (59,60).

Die Studie wurde in Form einer beobachtenden Kohorten-Studie mit einem Vorher-Nachher-Vergleich durchgeführt. Die retrospektive Kontrollgruppe stellte den Ist-Zustand dar und die prospektive Fallgruppe, den Zustand nach der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens. Das gewählte Studiendesign ist eine gängige Methodik, um den Effekt einer Intervention zu untersuchen und wurde bereits in anderen Arbeiten zur Effektmessung von Interventionen durchgeführt (61,62).

5.2 Patientenkollektiv

Auf der internistischen Intensivstation (n=243) konnten im Vergleich zu der operativen Intensivstation (n=54) wesentlich mehr Fälle eingeschlossen werden.

Das ist zum einen in den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen für die beiden Stationen begründet (s. Methodenteil 3.3, S. 12) und zum anderen darin, dass deutlich weniger Patienten mit dem Einschlusskriterium Sepsis im aktuellen Aufenthalt auf der operativen Intensivstation behandelt wurden. Insgesamt sind auf beiden Intensivstationen mehr männliche Patienten eingeschlossen worden (s. Tab. Tabelle 4.1, S. 23-24). In den verfügbaren epidemiologischen Daten zur Sepsis in Deutschland sind ebenfalls häufiger männliche Patienten betroffen (63,64). Der Altersmedian der Patienten in der INSEP (Inzidenz und Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks)-Studie lag bei 67 (IQR 56-76) Jahren und war damit in einem vergleichbaren Alter wie die Patientenkollektive der operativen (Median: 66 (IQR 61-74) Jahre) und internistischen (Median: 68 (IQR 59-76) Jahre) Intensivstation (64).

Sowohl auf der internistischen (Median BMI: 27 (IQR 23-30) kg/m²), als auch auf der operativen (Median BMI: 28 (IQR 22-31) kg/m²) Station waren die Patienten insgesamt übergewichtig. Übergewicht und Adipositas sind weltweit eine zunehmende Problematik für das Gesundheitssystem (52). Im Jahr 2017 wurde publiziert, dass 53% der deutschen Erwachsenen übergewichtig sind (65). Die erhobenen Daten des Patientenkollektivs entsprechen demnach den nationalen und globalen Entwicklungen.

Die Nierenfunktion der Patienten des Studienkollektivs ohne ein Nierenersatzverfahren, lag nach Klassifizierung der KDIGO, im Bereich G2 einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion (Median eGFR der internistischen: 61 (IQR 32-93) ml/min und operativen: 67 (IQR 44-95) ml/min Intensivstation).

Das Ausmaß der Nierenfunktionsstörungen septischer Patienten kann stark variieren. So kann es zu Beginn der Sepsis durch die gesteigerte renale Durchblutung in Folge eines erhöhten Herz-Zeit-Volumens, zu einer erhöhten renalen Clearance kommen. Davon sind Untersuchungen nach ca. 50% der Intensivmedizinischen Patienten betroffen (66).

Auf der anderen Seite führt das krankheitsbedingte Organversagen zu einer eingeschränkten Nierenfunktion. Die Sepsis ist eine der häufigsten Ursachen für das akute Nierenversagen auf der Intensivstation (67). Dies gilt insbesondere für schwere Krankheitsverläufe. So sind im septischen Schock über 50% der Erkrankten von einem akuten Nierenversagen betroffen und ca. 20% der Patienten mit milderer Verlaufsform der Sepsis (68). Numerisch waren auf der chirurgischen Intensivstation mehr Dialysepatienten vorhanden. Kardiochirurgische Eingriffe sind ein weiterer Risikofaktor für Nierenfunktionsstörungen, so dass dieser Unterschied plausibel erscheint.

Das Patientenkollektiv beider Intensivstationen wies eine vergleichbare Krankheitsschwere auf (Median SAPS II Score der internistischen 39 (IQR 30-47) und der chirurgischen 42 (IQR: 33-48) Intensivstation).

In der INSEP-Studie betrug der Median des SAPS II Scores aller septischer Patienten 31 (IQR 22-43), für Patienten ohne schweren septischen Schock 29 (IQR 21-40) und mit schwerem septischen Schock 45 (IQR 35-58) (64).

Das Patientenkollektiv wurde zu einem nicht standardisierten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes der Sepsis beobachtet. Aussagen zur individuellen Krankheitsschwere der Sepsis zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenerhebung können in dieser Studie nicht getroffen werden, da auf den eingeschlossenen Intensivstationen im Erhebungszeitraum kein spezifischer Sepsis-Score für alle Patienten erhoben wurde. Der SOFA Score, der diese zusätzliche Beurteilung ermöglicht hätte, wurde nicht systematisch erhoben. Das Einschlusskriterium für die Studie „Diagnose Sepsis im aktuellen Aufenthalt“ und der SAPS II Score wurden dem KIS (Orbis® (DH Healthcare GmbH, Bonn, Deutschland)) anhand der DRG-Codierung sowie dem Arztbrief entnommen.

Der häufigste Infektionsfokus war sowohl auf der internistischen (74%) als auch auf der operativen (44%) Intensivstation pneumogen. Die zweithäufigste Infektionsdiagnose auf der operativen Intensivstation war die Endokarditis (31%). Die hohe prozentuale Häufigkeit dieser Infektion ist auf Grund des kardiochirurgischen Schwerpunktes der operativen Intensivstation plausibel.

Auch nach den nationalen Daten der INSEP-Studie ist der häufigste Infektionsfokus einer Sepsis die Pneumonie (46,6%) (64). Internationale Studien bestätigen die Pneumonie als häufigsten Infektionsfokus (69).

Insgesamt lag ein einheitliches Patientenkollektiv vor, was die Demographie und wichtige klinische Parameter zur Dosierungsanpassung wie die Nierenfunktion, die Körpermaße und die Erkrankungsschwere betraf. Die operative Intensivstation hatte einen höheren Anteil an Patienten mit einer Endokarditis als Infektionsfokus und es gab prozentual mehr Patienten mit einem Nierenersatzverfahren. Diese Parameter schränken die Patientenkollektive hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit nicht ein und lassen auf eine hohe externe Validität der Ergebnisse schließen.

5.3 Antiinfektive Therapie

Insgesamt wurden bei den im Erhebungszeitraum eingeschlossenen Patientenfällen beider Intensivstationen am häufigsten Carbapeneme und Breitspektrumpenicilline eingesetzt. Beide Antibiotikaklassen werden in dem Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden für die empirische Sepsis-Therapie empfohlen (s. Anhang A.1, S. 61).

Carbapeneme wurden insgesamt am häufigsten verwendet. Um genauere Aussagen zu Verbräuchen und statistisch signifikanten Entwicklungen der jeweiligen Antiinfektiva-Klassen treffen zu können, sind größere Studien mit höheren Verordnungszahlen notwendig.

Nach der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens wurden auf der internistischen Intensivstation häufiger Breitspektrumpenicilline eingesetzt mit einer gleichzeitigen Abnahme der prozentualen Dosierungsanpassungen (relative numerische Differenz der Prozentpunkte: -22%). Der Carbapenem-Verbrauch war vor und nach der Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens vergleichbar und wies nur eine geringe Abnahme der prozentualen Dosierungsanpassungen auf (numerische Differenz der Prozentpunkte: -1%).

Mit der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens wurde für Meropenem eine höhere Dosierung empfohlen (4x 1g täglich statt zuvor 3x 1g täglich (s. Abb.A.1, S. 61)). In dem folgenden Abschnitt 5.3.2, S. 44 zu den prolongierten Infusionen wird auf diese Thematik noch näher eingegangen.

Auf Grund der geringen Fallzahl des Patientenkollektivs der operativen Intensivstation (n=7) vor der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens ist es dort nicht möglich, einen deskriptiven Vorher-Nachher-Vergleich zu ziehen.

Die Antibiotikaklassen der Breitspektrumpenicilline und Carbapeneme werden in den aktuellen Leitlinien zur empirischen Therapie der Sepsis (25) und den Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie von bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) (26) mit dem höchsten Empfehlungsgrad genannt.

Die Deeskalation der antiinfektiven Therapie im Verlauf einer Sepsis ist eine Empfehlung der Sepsis-Leitlinie (25). Auch in der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung der rationalen Antibiotika-Anwendungen im Krankenhaus“ ist die Reevaluation der antimikrobiellen Therapie innerhalb von 48-72h empfohlen (6). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung (ABS-Visite) hatte die Deeskalation von einer breiten Initialtherapie auf eine gezielte Therapie häufig bereits stattgefunden.

5.3.1 Dosierungsanpassungen

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass ein Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden in Kombination mit einer regelmäßigen ABS-Visite die notwendigen Dosierungsanpassungen signifikant reduzieren kann und häufiger zu einer bereits initial adäquaten Dosierung führt. Dies gilt für die internistische Intensivstation ($p < 0,001$, [Chi-Quadrat-Test]).

Der Anteil der notwendigen Dosierungsanpassungen vor der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens lag auf der internistischen Intensivstation bei über 50% und reduzierte sich im Verlauf auf 24% (s. Ergebnisse 4.2.2, S. 31-32).

Für die operative Intensivstation konnte auf Grund der geringen Fallzahl vor ($n=7$) und nach Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens ($n=54$) kein auswertbares Ergebnis für die Entwicklung der Dosierungsanpassung im Verlauf erzielt werden. Die Dosierungsanpassungen nach der Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens können maximal dafür genutzt werden, um Verordnungstrends zu erkennen.

Notwendige Dosisanpassungen wurden auch in anderen Studien als häufig angegeben: Im Jahr 2014 wurden in einer Studie bei 41 kritisch kranken Patienten die Dosierungen von Meropenem und Piperacillin + Tazobactam bei einer nosokomialen Pneumonie mit Hilfe von therapeutischem Drug Monitoring (TDM) untersucht. Es zeigte sich, dass bei 76% der Patienten eine Optimierung der Dosierung notwendig war (29).

Eine aktuellere Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte die Dosierungen mit einem vergleichbaren Vorgehen ohne TDM, die verordneten Dosierungen der empirischen Antibiotikatherapie septischer Patienten und die Ergebnisse zeigten, dass bei 50,8% der Patienten Dosierungsanpassungen vorgenommen werden mussten. Insgesamt wurden häufiger Dosierungserhöhungen empfohlen (70).

Auf beiden Intensivstationen waren im gesamten Beobachtungszeitraum häufiger Dosierungserhöhungen als -reduktionen notwendig (s. Ergebnisse 4.2.2, S. 31-32).

Zu geringe Dosierungen können zu einem Therapieversagen und Resistenzentwicklungen führen (71). Auf Grund der pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis kommt es bei diesen Patienten zu Veränderungen der Pharmakokinetik von Arzneistoffen. Im akuten Krankheitsbild kommt es beispielsweise zu einer Zunahme des Verteilungsvolumens, wodurch dieses Patientenkollektiv besonders gefährdet ist unzureichende Arzneistoffkonzentrationen zu erreichen (72).

Ca. 60% der Infektionen, die zu einer Sepsis führen, sind nosokomial erworben (64). Im Krankenhaus erworbene Infektionserkrankungen können durch resistente Erreger verursacht werden (73). Resistente Erreger weisen höhere MHK-Werte auf (74,75) und benötigen gegebenenfalls höhere Antiinfektiva-Konzentrationen am Infektionsort. In diversen Arbeiten wurde gezeigt, dass Sepsispatienten mit Standarddosierungen nicht ausreichend behandelt sind (66,71,76). Diese Faktoren unterstreichen die Notwendigkeit, insbesondere Unterdosierungen im Rahmen einer antiinfektiven Sepsistherapie zu vermeiden.

Ebenso sollten Überdosierungen von Antiinfektiva vermieden werden. Auch wenn β -Lactam-Antibiotika zu den Antiinfektiva mit einer großen therapeutischen Breite zählen, haben Untersuchungen gezeigt, dass diese zu klinisch relevanten Nebenwirkungen und damit zu Komplikationen führen können (77,78).

Um eine adäquate Dosierung der antiinfektiven Therapie septischer Patienten gewährleisten zu können, sind patientenindividuelle Dosierungen nach pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekten notwendig und empfohlen.

Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie haben gezeigt, dass die ABS-Visite und der Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden eine Hilfestellung darstellen, die Dosierungen patientenindividuell zu überprüfen und anzupassen. Die Notwendigkeit der individualisierten Dosierungen nach pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekten kritisch kranker Patienten wurde vielfach belegt (6,79,80).

Die Sepsis ist ein dynamisches Krankheitsbild, deren pathophysiologische Folgen in Bezug auf die antiinfektive Therapie und deren Dosierung individuell und regelmäßig reevaluiert werden sollten (25).

Im Gesamtkontext der im internationalen Vergleich hohen Sterblichkeitsrate septischer Patienten in Deutschland und dem Ziel, die Qualität der antiinfektiven Therapie zu verbessern (24), bietet ein Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden in Kombination mit regelmäßigen ABS-Visiten die Möglichkeit, die Qualität der antiinfektiven Therapie septischer Patienten maßgeblich zu verbessern. Zudem wurde aufgezeigt, dass es sinnvoll ist, die Umsetzung einer solchen Intervention systematisch zu untersuchen. Die Effektmessung ermöglicht eine Analyse der Adhärenz an die Empfehlungen und bietet damit die Möglichkeit zur Optimierung.

5.3.2 Adhärenz der Therapieregime prolongierter Infusionen

Auf beiden Intensivstationen wurden alle Piperacillin + Tazobactam Gaben wie empfohlen prolongiert verabreicht. Die Gabe der Initialdosis erfolgte nicht immer adhärent, verbesserte sich im Verlauf der beiden Jahre, wahrscheinlich durch die regelmäßige Erinnerung im Rahmen der ABS-Visite.

Wurde die Initialdosis verabreicht, erfolgte die folgende prolongierte Gabe sowohl auf der internistischen als auch auf der chirurgischen Intensivstation immer nach dem empfohlenen Zeitintervall von 4 Stunden.

Die prolongierte Gabe für Meropenem erfolgte auf der internistischen Intensivstation ab dem zweiten Jahr nach der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens ebenfalls in allen Fällen. Die Initialdosis wurde in 63% der erfassten Fälle verabreicht. Wurde die Initialdosis verabreicht, erfolgte das empfohlene Therapieintervall der sofortigen prolongierten Gabe in nur 34% der Fälle.

Auf der operativen Intensivstation wurde Meropenem ebenfalls immer prolongiert verabreicht. Bereits vor der Implementierung des neunten Dosierungsschemas wurde Meropenem auf dieser Intensivstation prolongiert verabreicht.

Die Umsetzung der Initialdosis verschlechterte sich im Verlauf der Jahre 2018 auf 2019 um ca. 50%. Eine mögliche Begründung hierfür ist die Umstellung der Papierkurve auf das elektronische PDMS Copra 6® (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland) im März 2019. Das entsprechende Therapieschema für Meropenem wurde erst Ende des Jahres 2019 im PDMS als Vorlage hinterlegt.

Das Dosierungsschema für Piperacillin + Tazobactam wurde vergleichsweise wesentlich häufiger korrekt umgesetzt als das empfohlene Dosierungsschema für Meropenem. Dies kann vor allem in schon vorhandenen organisatorischen Strukturen der Intensivstationen begründet sein. Die Dosierungsschemata der beiden Antibiotika unterscheiden sich in dem Zeitintervall zwischen der Initialdosis und der folgenden prolongierten Gabe.

Auf beiden Intensivstationen gibt es feste Schemata und Zeiten des Pflegepersonals, um Medikamente zu verabreichen. Das Dosierungsschema für Piperacillin + Tazobactam lag innerhalb der etablierten Vergabeintervalle. Zudem wichen die Dosierungsempfehlungen für Piperacillin + Tazobactam nicht von den vorherigen Empfehlungen ab.

Statt der sonst regulären 3x 4,5g täglichen Gabe wurde zusätzlich eine Initialdosis gegeben und anschließend die Gabe im bekannten Intervall prolongiert fortgesetzt. Das empfohlene Dosierungsschema für Meropenem (Initialdosis und sofortige Gabe folgender prolongierter Gabe) entsprach nicht dem zeitlichen Vergabeintervall beider Intensivstationen. Zudem änderte sich die Frequenz. Nach Gabe der Initialdosis als Kurzinfusion ist die tägliche Dosierung von 3x 1g auf 4x 1g erhöht worden.

In einer aktuellen Arbeit wurden unterschiedliche Dosierungskonzepte für die prolongierte Gabe für Meropenem untersucht. Es zeigte sich, dass therapeutische Arzneistoffkonzentrationen für resistenterer gramnegative Erreger zeitnah nur mit einer Initialdosis erreicht werden konnte (81).

Probleme bezüglich der Umsetzung prolongierter Infusionen können beispielweise durch eine zeitlich begrenzte Stabilität des Antiinfektikums auftreten. Eine Untersuchung im Jahr 2019 überprüfte die Compliance der empfohlenen 4-stündigen Infusionsrate von Piperacillin + Tazobactam. Die Ergebnisse zeigten deutlich höher eingestellte Infusionsraten als empfohlen (82). Dies unterstreicht die Notwendigkeit der strukturellen und systematischen Überprüfung prolongierter Infusionsregime.

Vor der Einführung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens wurden die beiden Therapieregime in Teambesprechungen der Pflege den Ärzten vorgestellt. Auf den Stationen wurde zudem am Ort der Infusionszubereitung eine Anleitung für die Umsetzung der prolongierten Infusionen ausgehängt. Diese Maßnahmen waren so nicht ausreichend, um eine vollständige Umsetzung aller Details der Dosierungsschemata zu erzielen. Insbesondere durch das Schichtsystem auf Intensivstationen findet ein häufiger Personalwechsel statt. Regelmäßige Schulungen könnten hilfreich sein, um alle Beteiligten zu informieren und prolongierte Therapieschemata strukturell besser zu implementieren.

5.4 Limitationen

Insgesamt wurden n=549 Patientenfälle ausgeschlossen bei denen keine Einwilligung zur Nutzung der Patientendaten zu Forschungszwecken vorlag. Fehlende Einwilligungserklärungen können unter anderem in einer fehlenden Einwilligungsfähigkeit der Patienten begründet sein. Damit ist ein möglicher Selektionsbias nicht ausgeschlossen, da ggf. Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere nicht eingeschlossen werden konnten.

Die Datenerhebung erfolgte während Routinetätigkeiten. Dementsprechend war es nicht möglich diese Studie randomisiert durchzuführen. Die Patientenfälle beider Intensivstationen wurden mit Hilfe statistischer Methoden auf signifikante Unterschiede bezüglich demographischer und klinischer Parameter untersucht, um eine Homogenität sicherzustellen und unerwartete Einflussgrößen auszuschließen.

Die Diagnose der Sepsis im aktuellen Aufenthalt wurde nicht klinisch erhoben, sondern der vorliegenden Dokumentation der Patientenakte entnommen. Die DRG-Verschlüsselung erfolgte im Beobachtungszeitraum anhand der Definitionen der Sepsis-2. Diese Parameter zur Verschlüsselung der Sepsis scheinen unspezifisch zu sein und zu häufig Patienten als septisch zu klassifizieren (83).

Ebenso wurde das Gewicht auf den Intensivstationen auf Grund fehlender Bettwagen nicht gemessen, sondern anamnestisch erhoben. Die entsprechende Dokumentation wurde für die Studie herangezogen.

Der Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden enthielt nicht für alle eingesetzten Antiinfektiva Dosierungsempfehlungen. Das Verordnungsverhalten wurde sowohl von dem Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden als auch von der wöchentlichen ABS-Visite beeinflusst. Eine Differenzierung dieses Maßnahmenbündels ist im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich. Ebenso erfolgte durch diese Intervention möglicherweise eine Fokussierung auf die Dosierungen von Antiinfektiva, wodurch das Verordnungsverhalten ebenfalls beeinflusst worden sein kann.

Zuletzt ist anzumerken, dass kein reguläres TDM der Antiinfektiva durchgeführt wurde. Eine mögliche Unter- oder Überdosierung unterliegt somit nur theoretischen Konzepten und Schätzungen.

Diverse Fachgesellschaften empfehlen die Nutzung von TDM, um Wirkstoffspiegelbasierte Dosierungsanpassungen der Antiinfektiva vornehmen zu können (6,24–26). Aktuell sind keine validen Daten zum Ausmaß der Umsetzung solcher Dosierungskonzepte in Deutschland vorhanden und die notwendigen strukturellen Voraussetzungen für die Umsetzung eines solchen Konzeptes sind möglicherweise nur begrenzt vorhanden. Auch für die vorliegende Studie bestand nicht die Möglichkeit Wirkstoffspiegel für Breitspektrumpenicilline und Carbapeneme als Inhouse-Routinebestimmung für die Optimierung der Therapie mit heranzuziehen.

5.5 Ausblick

Dosierungsempfehlungen für Antiinfektiva sollen in der elektronischen Verordnungssoftware hinterlegt und optimiert werden.

Die Analyse des Patientenkollektivs ergab, dass sowohl auf der internistischen (Median BMI: 27 [IQR 23-30] kg/m²) als auch auf der operativen (Median BMI: 28 [IQR 22-31] kg/m²) Intensivstation die Patienten übergewichtig waren (s. Tabelle 4.2, S. 25).

Aus anderen Arbeitsgruppen gibt es bereits spezifische Empfehlungen zu Antibiotikadosierungen bei Übergewicht beziehungsweise Adipositas (66,71,76).

Diese sollten zukünftig Berücksichtigung finden und in die bestehenden Empfehlungen des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens integriert werden.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass intensivmedizinische Patienten durch die pharmazeutische Expertise im ABS-Team in Bezug auf die antiinfektive Therapie profitieren können. Der Nutzen eines klinischen Pharmazeuten in der Intensivmedizin, auch außerhalb des ABS-Team, ist vielfach belegt worden (84–87).

Auf Intensivmedizin spezialisierte Pharmazeuten sind international wie z.B. in den USA (88) und anderen europäischen Ländern wie beispielsweise Großbritannien schon länger fest etabliert (89). Die regelmäßige und tägliche Verfügbarkeit eines klinischen Pharmazeuten auf Intensivstationen ist auch in Deutschland empfohlen (90) und sollte weiter ausgebaut werden.

6 Zusammenfassung

Eine adäquate antiinfektive Therapie ist bei kritisch kranken Patienten, insbesondere im Rahmen einer Sepsis, von entscheidender Bedeutung. Dabei ist nicht nur die entsprechende Substanzwahl zu berücksichtigen, sondern auch die Dosierung und Applikationsweise. Diese Faktoren sind wichtige Parameter welche die Wirksamkeit und Toxizität einer antiinfektiven Therapie bestimmen.

Das Hauptziel dieser Arbeit war es zu prüfen, welchen Einfluss die Implementierung eines Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens auf die Häufigkeit der notwendigen Dosierungsempfehlungen während der wöchentlichen ABS-Visite hat. Mit der Implementierung des Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens sind die Dosierungsempfehlungen im Rahmen der wöchentlichen ABS-Visite auf der internistischen Intensivstation signifikant ($p < 0,001$) um 29% reduziert worden. Für die chirurgische Intensivstation konnte auf Grund geringer Fallzahlen keine Auswertung diesbezüglich erfolgen.

Zusätzlich wurde auf beiden Intensivstationen die Umsetzung der empfohlenen prolongierten Applikationsregime untersucht. Die beiden Therapieschemata für Meropenem und Piperacillin + Tazobactam sind unterschiedlich umgesetzt worden und Maßnahmen notwendig, um die Adhärenz zu verbessern.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Implementierung eines Antiinfektiva-Dosierungsleitfadens in Kombination mit einer wöchentlichen ABS-Visite die Qualität der Antiinfektiva-Therapie septischer Patienten durch adäquate Dosierungen zu einem früheren Zeitpunkt verbessern kann. Für eine erfolgreiche Etablierung neuer Therapieregime ist eine strukturierte Überprüfung der Umsetzung notwendig. Dies verdeutlichen die Ergebnisse der Überprüfung der Adhärenz der prolongierten Therapieschemata.

Literaturverzeichnis

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. Bull World Health Organ. 2001;79(8):780–90.
2. Antão E-M, Wagner-Ahlf C. Antibiotikaresistenz. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2018;61(5):499–506.
3. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, u. a. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(1):56–66.
4. World Health Organization. WHO | Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. WHO. [zitiert 6. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
5. DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie - Bundesgesundheitsministerium [Internet]. [zitiert 6. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>
6. de With K, Wilke K, Kern WV et. al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018 [Internet]. [zitiert 31. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html>
7. Christoph A, Ehm C, de With K. Impact of an |A|B|S|-training initiative on |A|B|S|-structural quality of participating hospitals. Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen. 2015;109(7):521–7.
8. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, u. a. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):847–56.
9. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, u. a. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2005;(4). Verfügbar unter: <https://doi.org//10.1002/14651858.CD003543.pub2>
10. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8):4840–52.

11. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, u. a. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498–509.
12. Jamal J-A, Mueller BA, Choi GYS, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82(1):92–103.
13. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure. *Chest*. 1992;101(6):1481–3.
14. for the International Sepsis Definitions Conference, Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, u. a. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530–8.
15. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, u. a. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762.
16. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, u. a. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775–87.
17. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, u. a. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, u. a. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801.
19. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, u. a. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200–11.
20. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, u. a. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):606–18.
21. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl*. 2016;113(10):159–66.
22. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, u. a. Estimating the National Burden of Sepsis Using Clinical Data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A5010–A5010.

23. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rowan KM. Differences in Impact of Definitional Elements on Mortality Precludes International Comparisons of Sepsis Epidemiology—A Cohort Study Illustrating the Need for Standardized Reporting*: *Crit Care Med*. 2016;44(12):2223–30.
24. Nationaler Sepsisplan | Sepsis Stiftung – Gemeinsam gegen Sepsis [Internet]. [zitiert 9. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.sepsis-stiftung.eu/ueber-uns/nationaler-sepsisplan/>
25. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, u. a. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin*. 2020;115(2):37–109.
26. Bodmann K-F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018: Intensivmedizinisch relevante Veränderungen in der S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(11):729–33.
27. Bloos F, Rüdgel H, Thomas-Rüdgel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, u. a. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1602–12.
28. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, u. a. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*: *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589–96.
29. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, u. a. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014;40(3):380–7.
30. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;56(1):57–62.
31. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017;92(1):37–46.
32. Marik PE. Aminoglycoside Volume of Distribution and Illness Severity in Critically Ill Septic Patients. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21(2):172–3.
33. Di Giandomasso D, May CN, Bellomo R. Vital Organ Blood Flow During Hyperdynamic Sepsis. *Chest*. 2003;124(3):1053–9.
34. Sime F, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):35.

35. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(2):103–12.
36. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of „bug and drug“. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(4):289–300.
37. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, Scheetz MH. Impact of Loading Doses on the Time to Adequate Predicted Beta-Lactam Concentrations in Prolonged and Continuous Infusion Dosing Schemes. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):905–7.
38. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(1):142–50.
39. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):357–63.
40. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, u. a. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care*. 2019;23(1):104.
41. Röhr A, Köberer A, Fuchs T, von Freyberg P, Frey O, Brinkmann A. SOP Individuelle Dosierung und Applikation von Antiinfektiva auf der Intensivstation. *Intensivmed Up2date*. 2018;14(03):238–43.
42. Lagler H, Zeitlinger M. Gewebepenetration von Antibiotika. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin*. 2014;109(3):175–81.
43. Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of Meropenem into Epithelial Lining Fluid of Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(4):1606–10.
44. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of Meropenem Minimum Concentration/MIC Ratio To Suppress In Vitro Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(12):4920–7.
45. Tam VH, Gamez EA, Weston JS, Gerard LN, LaRocco MT, Caeiro JP, u. a. Outcomes of Bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with Reduced Susceptibility to Piperacillin-Tazobactam: Implications on the Appropriateness of the Resistance Breakpoint. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):862–7.

46. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, Rai V, Wong KK, Hasan MS, u. a. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1535–45.
47. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus versus continuous administration?. *Crit Care Med.* 2009;37(3):926–33.
48. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, u. a. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498–509.
49. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, u. a. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):196–207.
50. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, u. a. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(11):1298–305.
51. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the Number Needed to Treat to Assess Appropriate Antimicrobial Therapy as a Determinant of Outcome in Severe Sepsis and Septic Shock*: *Crit Care* 2014;42(11):2342–9.
52. World Health Organization, Herausgeber. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 S. (WHO technical report series).
53. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85(1):49–61.
54. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957–63.
55. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, u. a. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie.* 2012;66(12):707–65.
56. Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, u. a. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance: Ausführungen und Erläuterungen zur Bekanntmachung „Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG“. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2013;56(7):903–12.

57. Nault V, Pepin J, Beaudoin M, Perron J, Moutquin J-M, Valiquette L. Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay. *J Antimicrob Chemother.* 2016;72(3):933–40.
58. Høgli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Småbrekke L. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):96.
59. Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT, u. a. A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results From a Multinational Expert Panel. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(10):1201–11.
60. Le Maréchal M, Tebano G, Monnier AA, Adriaenssens N, Gyssens IC, Huttner B, u. a. Quality indicators assessing antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_6):vi40–9.
61. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, u. a. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):990–1001.
62. Campbell TJ, Decloe M, Gill S, Ho G, McCready J, Powis J. Every antibiotic, every day: Maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use. *De Socio GV, Herausgeber. PLOS ONE.* 2017;12(5):e0178434.
63. Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, u. a. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet].* 11. März 2016 [zitiert 9. Juli 2020]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0159>
64. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1980–9.
65. RKI. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. 2017 [zitiert 10. November 2020]; Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=5128>
66. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, u. a. Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations. *Crit Care Med.* 2014;42(3):8.
67. Jannot A-S, Burgun A, Thervet E, Pallet N. The Diagnosis-Wide Landscape of Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):874–84.

68. Kierdorf HP. Sepsis und Akutes Nierenversagen: Nephroprotektion und Einsatz von Nierenersatzverfahren. *Intensivmed Notfallmedizin*. 2006;43(3):175–88.
69. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, u. a. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(12):919–24.
70. Al-Dorzi HM, Eissa AT, Khan RM, Harbi SAA, Aldabbagh T, Arabi YM. Dosing errors of empirical antibiotics in critically ill patients with severe sepsis or septic shock: A prospective observational study. *Int J Health Sci*. 2019;13(4):8.
71. Seyler L, Cotton F, Taccone F, De Backer D, Macours P, Vincent J-L, u. a. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011;15(3):R137.
72. Fleuren LM, Roggeveen LF, Guo T, Waldauf P, van der Voort PHJ, Bosman RJ, u. a. Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2019;23(1):185.
73. Geffers C, Maechler F, Behnke M, Gastmeier P. Multiresistente Erreger – Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther*. 2016;51(02):104–11.
74. Eckle V-S, Suttorp N. 140 Bakterielle Resistenzen gegen Antibiotika. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin* [Internet]. 20. Auflage. ABW Verlag; 2020 [zitiert 15. November 2020]. Verfügbar unter: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_11262871#/ebook_cs_11262871_H20_K_140
75. Gatermann S, Kresken M, Kern WV. Antibiotika-Empfindlichkeit: Grenzwerte sind hilfreich. *Dtsch Ärztebl*. 114(26):A-1314 / B-1094 / C-1072.
76. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, u. a. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072–83.
77. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *MINERVA Anesthesiol*. 2015;81(5):10.
78. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, Radjou A, Smonig R, Soubirou J-F, u. a. Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):34.
79. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva Engl Ed*. 2015;39(9):563–72.

80. Fujii M, Karumai T, Yamamoto R, Kobayashi E, Ogawa K, Tounai M, u. a. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(5):415–30.
81. Kothekar AT, Divatia JV, Myatra SN, Patil A, Nookala Krishnamurthy M, Maheshwarappa HM, u. a. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):4.
82. J. Rhodes N, Lopez J, K. Pham C, Brake H, Fotis M, E. Harpe S, u. a. Implementation of an Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam Dosing Protocol: Unexpected Findings when Monitoring Safety and Compliance with Smart Pump Technology. *Pharmacy.* 2019;7(4):169.
83. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States*: *Crit Care Med.* 2013;41(5):1167–74.
84. Hammond DA, Flowers HJC, Meena N, Painter JT, Rech MA. Cost avoidance associated with clinical pharmacist presence in a medical intensive care unit. *J Am Coll Clin Pharm.* 2019;2(6):610–5.
85. Bosma BE. Pharmacist interventions during patient rounds in two intensive care units: Clinical and financial impact. *Neth J Med.* 2018;76(3):10.
86. Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *J Crit Care.* 2011;26(1):104.e1-104.e6.
87. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont A-C, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, u. a. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care.* 2010;14(5):R174.
88. Rudis MI, Brandl KM. Position paper on critical care pharmacy services: *Crit Care Med.* 2000;28(11):3746–50.
89. Core Standards Working Party of the Joint Professional Standard Committee. Core Standards for Intensive Care Units: Edition 1 [Internet]. 2013 [zitiert 11. September 2020]. Verfügbar unter: [https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/Core%20Standards%20for%20ICUs%20Ed.1%20\(2013\).pdf](https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/Core%20Standards%20for%20ICUs%20Ed.1%20(2013).pdf)
90. Kumpf O, Braun J-P, Brinkmann A, Bause H, Bellgardt M, Bloos F, u. a. Quality indicators in intensive care medicine for Germany – third edition 2017. *GMS Ger Med Sci* 15Doc10 [Internet]. 1. August 2017 [zitiert 21. Dezember 2020]; Verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/journals/gms/2017-15/000251.shtml>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Auswahl wichtiger Einflussparameter auf die Antiinfektiva-Dosierung	3
Abbildung 1.2: Effektive Antibiotika-Therapie nach Einsetzen einer Sepsis-assoziierten Hypotonie und damit verbundenes Überleben	6
Abbildung 4.1: Flussschema zur Patientenfallrekrutierung.....	22
Abbildung 4.2: Prozentuale Darstellung der Patientenfälle mit Nierenersatzverfahren beider Intensivstationen.....	27
Abbildung 4.3: Prozentuale Häufigkeit der Dosierungsanpassungen der Antiinfektiva vor und nach Intervention bezogen auf die Patientenfälle der internistischen Intensivstation.....	31
Abbildung 4.4: Anzahl der jeweiligen Dosierungsanpassungen	32
Abbildung 4.5: Jahresverlauf der Dosierungsanpassungen im Studienzeitraum der internistischen Intensivstation.....	32
Abbildung 4.6: Prozentuale Adhärenz der Initialdosis und prolongierten Infusion auf der operativen Intensivstation im Zeitraum 2018-2019	34
Abbildung 4.7: Prozentuale Häufigkeit der Umsetzung des Therapieintervalls der Initialdosis und folgenden prolongierten Infusion auf der internistischen Intensivstation im Zeitraum 2018-2019.....	34
Abbildung 4.8: Prozentuale Adhärenz der Initialdosis und prolongierten Gabe auf der operativen Intensivstation im Zeitraum 2018-2019	35
Abbildung 4.9: Prozentuale Adhärenz an das Therapieintervall der Initialdosis und folgenden prolongierten Infusion auf der operativen Intensivstation im Zeitraum 2018-2019.....	36
A.1: Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden der Intensivmedizin	60
A.2: Datenerhebungsbogen der Studie	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Datenerhebung Patientenkollektiv	14
Tabelle 3.2: Eingesetzte Antibiotika-Klassen mit Angabe der jeweiligen Substanzen	17
Tabelle 3.3: Eingesetzte Antimykotika und Virostatika-Klassen mit Angabe der jeweiligen Substanzen.....	17
Tabelle 3.4: Erfasste Parameter zur Prüfung der Adhärenz der prolongierten Therapie- regime aus dem Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden	19
Tabelle 4.1: t-Test der Altersverteilung der Patientenkollektive beider Intensivstationen.....	23
Tabelle 4.2: t-Test der Körpermaße der Patientenkollektive beider Intensivstationen	24
Tabelle 4.3: t-Test des SAPS II Scores der Patientenkollektive Intensivstationen	25
Tabelle 4.4: t-Test der errechneten Nierenfunktion der Patientenkollektive beider Intensivstationen.....	26
Tabelle 4.5: Prozentualer Anteil der Infektionsfoki beider Intensivstationen.....	28
Tabelle 4.6: Antibiotika-Klassen mit Verordnungsanzahl und prozentualer Häufigkeit der Dosierungsanpassungen vor und nach der Einführung des Antiinfektiva- Dosierungsleitfadens.....	29
Tabelle 4.7: Antibiotika-Klassen mit Verordnungsanzahl und prozentualer Häufigkeit der Dosierungsanpassungen vor und nach Intervention.....	30

Anhang

Leitfaden

Antibiotika – Intensivmedizin

Therapieempfehlung Sepsis

- Präanalytik: Vor der Antibiotikagabe Abnahme von mindestens 2 Blutkulturen, weitere Materialentnahme nach klinischem Fokus
- Beginn der empirischen Antibiotika Therapie innerhalb von 60 Minuten
- Immer die volle Initialdosis verabreichen

Ambulant erworbene Sepsis

Ceftriaxon iv.:

Initialdosis	4g
Erhaltungsdosis ab Tag 2	2g alle 24h

Nosokomial erworbene Sepsis

1. Wahl: Piperacillin/Tazobactam iv.:

Initialdosis	4,5g über 30 min.		
Erhaltungsdosis nach 4 h	CrCl > 20:	4,5g über 4h alle 8h	
	CrCl < 20:	4,5g über 4h alle 12h	
	Genius Dialyse:	4,5g über 4h alle 8h	

Reserve: Meropenem iv.:

Initialdosis	1g über 30 min.		
Erhaltungsdosis sofort nach der Initialdosis	CrCl > 50:	1g über 3h alle 6h	
	CrCl 49-30:	1g über 3h alle 8h	
	CrCl < 30:	1g über 3h alle 12h	
	Genius Dialyse:	1g über 3h alle 8h	

Bei V.a. MRSA ggf. + Vancomycin iv.:

Initialdosis	40-59kg	1500mg				
	60->90kg	2000mg				
Erhaltungsdosis nach 12h	Gewicht	Dosis	CrCl 120-60	CrCl 59-30	CrCl 29-15	CrCl ≤ 15
			40-59kg	1000mg	alle 12h	alle 24h
	60-89kg	1500mg	alle 12h	alle 24h	alle 48h	750mg*
	≥ 90kg	2000mg	alle 12h	alle 24h	alle 48h	750mg*
*Dosisintervall individuell nach Spiegel						
Genius Dialyse: 1000 mg/d post Genius						

- Tal-Spiegelbestimmung Zielwert: 15-20 mg/L
- Patienten mit MRSA Infektionen CrCl < 20: Linezolid

→ ggf. kontinuierliche Gabe Vancomycin:

Initialdosis über 30-60 min.	15-20 mg/kg
Erhaltungsdosis über 24h	30 mg/kg

→ Cave Niereninsuffizienz und Spiegelkontrollen. Zielwert: 20-25mg/L

Antimykotika (Immunsupprimiert/Neutropenie)

Caspofungin iv.:

Initialdosis	70 mg
Erhaltungsdosis ab Tag 2	50 mg (> 80 kg KG: 70 mg)

Voriconazol iv./p.o.:

Initialdosis	400 mg alle 12h
Erhaltungsdosis ab Tag 2	200 mg alle 8h

→ Tal-Spiegelbestimmung in kritischen Fällen extern möglich

Dosierung Reserveantibiotika

• Bitte Rücksprache mit dem ABS Team/ Infektiologie

Colistin iv.:

Initialdosis	9 Mio. I.E.	
Erhaltungsdosis nach 12 h	4,5 Mio. I.E. alle 12h	
	CrCl 60-30:	4 Mio. I.E. alle 12h
	CrCl 29-15:	3 Mio. I.E. alle 12h
	CrCl < 15:	2 Mio. I.E. alle 12h
	Genius Dialyse:	4,5 Mio. I.E. alle 12h

→ Tal-Spiegelbestimmung und engmaschiges Monitoring der Nierenfunktion

Gentamicin iv.:

Initialdosis	6 mg/kg	
Erhaltungsdosis ab Tag 2	CrCl > 70:	6 mg/kg alle 24h
	CrCl 70-30:	3-5 mg/kg alle 24h
	CrCl 29-10:	2-3 mg/kg alle 24h
	CrCl < 10:	2 mg/kg alle 48h

→ Tal-Spiegelbestimmung Zielwert: < 1mg/L

→ Therapiedauer: 3-5 d (Ausnahme Endokarditis); Immer Kombinationstherapie

Linezolid iv./p.o.:

Initialdosis	600 mg
Erhaltungsdosis nach 12 h	600 mg alle 12h*

* Bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig

Daptomycin iv.:

Initialdosis	6-10 mg/kg	
Erhaltungsdosis ab Tag 2	CrCl ≥ 30:	6-10 mg/kg KG alle 24h
	CrCl < 30:	6-10 mg/kg KG alle 48h
	Genius Dialyse:	6-10 mg/KG alle 24h

Tigecyclin iv.:

Initialdosis	100 mg
Erhaltungsdosis nach 12 h	50 mg alle 12h*

* Bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig

→ Nur für eine gezielte Therapie oder fehlende Optionen – Gefahr von Superinfektionen (Rote Handbrief)

Diese Empfehlungen sind erstellt vom ABS-Team des Campus Lübeck in Zusammenarbeit mit der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, den Medizinischen Kliniken I, II und III, der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie der Klinik für Allgemeine Chirurgie.

Wir haben mit großer Sorgfalt darauf geachtet, dass die therapeutischen Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den behandelnden Arzt nicht von der Verpflichtung diese Angaben zu überprüfen und in jedem Fall seine Verordnung in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Fragen und Anregungen bitte richten an: aneke.gansewiq@uksh.de

A.1: Antiinfektiva-Dosierungsleitfaden der Intensivmedizin

Datenerhebungsbogen ABS-Visite

Datum: _____ Namenskürzel: _____ Geb.datum: _____ Geschlecht: _____
 Nierenfunktion (GFR): _____ Gewicht: _____ Größe: _____ BMI: _____ qSOFA: _____
 Dialysepatient: Ja: Standard Sonstige: _____ Nein
 ZVK vorhanden: Ja Nein

Sepsis: Ja Nein ambulant nosokomial
 Fokus: pneumogen urogen unbekannt sonstiger: _____
 Weitere Infektionsdiagnosen: 1) _____ 2) _____

Mikrobiologie vorhanden: Ja Nein Angefordert
 BK Urin TS Sonstiges: _____

Kompatibilitätscheck erfolgt: Ja Nein:
 Intervention - notwendig: Ja Nein vorgeschlagen: Ja Nein umgesetzt: Ja Nein

Antibiose	Dosierung/ Therapietag	Loading -Dose	Prolongierte Gabe	Anpassung NI	Anpassung Genius-D.	Spiegelkontrolle erfolgt	weitere ABS Interventionen
Piperacillin/ Tazobactam							
Meropenem							
Ceftriaxon							
Gentamicin							
Linezolid							
Dapotomycin							
Tigecyclin							
Colistin							
Caspofungin							
Voriconazol							
Vancomycin							

Vancomycin:
 Spiegelkontrolle: Ja nach 12h nach 48h nach 3d nach _____ Nein
 Spiegel im Zielbereich: Ja nach 12h nach 48h nach _____ Nein

A.2: Datenerhebungsbogen der Studie

Danksagung

Die Idee zu dieser Arbeit ist im Rahmen meiner Tätigkeit als klinische Pharmazeutin im ABS-Team entstanden. Zuerst möchte ich Frau Dr. med. Evelyn Kramme herzlich für die Förderung, die fachliche aber auch durchgehend motivierende Unterstützung und Ermöglichung dieses Projektes danken.

Ebenso gilt mein ganz besonderer Dank meiner Kollegin Frau Dr. rer. nat. Julia Thern, die mir bei allen Fragestellungen jederzeit unterstützend zur Seite stand, mir mit konstruktiven Diskussionen neue Perspektiven eröffnete und immer motivierend weiterhalf.

Mein ausdrücklicher Dank gilt ebenso meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jan Rupp, der die Realisierung dieser Arbeit ermöglichte und mir wertvolle Ratschläge und Impulse zur Umsetzung des Themas gab.

Anschließend möchte ich meinem Chef Herrn Hans-Gerd Strobel für die Unterstützung und Förderung meiner nebenberuflichen Dissertation und die Ermöglichung der damit verbundenen persönlichen und beruflichen Weiterentwicklung danken. Meinen Kollegen in der Apotheke danke ich für die organisatorische und motivierende Hilfe.

Ebenso gilt mein Dank all meinen intensivmedizinischen ärztlichen und pflegerischen Kollegen der medizinischen Klinik II und der Klinik für anästhesiologische Intensivmedizin. Insbesondere Herrn Dr. med. Tobis Graf, Frau Dr. med. Karolin Schmoll und Frau Dr. med. Heidi Linnen für die allzeit wertschätzende und konstruktive Zusammenarbeit.

Frau Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. Inke König möchte ich für die begleitende statistische Beratung dieser Arbeit danken.

Abschließend danke ich von Herzen meinem engsten Freundeskreis und Partner Franz Wegner für die beständige mentale Unterstützung und den liebevollen Rückhalt, sowie meinen Eltern, die mir Vieles ermöglicht haben.

Lebenslauf



Name: Bente Aneke Gansewig

Geburtsdatum: 23.05.1986

Geburtsort: Rendsburg

Studium und beruflicher Werdegang:

- 2008 – 2013** Studium der Pharmazie an der Technischen Universität Braunschweig
- 2013 – 2014** Praktisches Jahr in der Apotheke am Lindenplatz in Lübeck und dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Lübeck
- 2014** Approbation zur Apothekerin
- Seit 2014** Klinische Apothekerin in der Apotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck
- 2015 – 2017** Weiterbildung zum *Antibiotic Stewardship* Experten der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie
- 2020** Erwerb der Zusatzbezeichnung Medikationsmanagement im Krankenhaus
- 2021** Fachapothekerin für Klinische Pharmazie
- 2017 – 2021** Nebenberufliche Promotion in Zusammenarbeit mit der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie der Universität Lübeck

Publikationsliste

Fachvortrag und Posterpräsentationen:

Gansewig A, Strobel HG, Rupp J, Kramme E, Thern J

Tool zur Vereinfachung der Antibiotikatherapie auf Intensivstationen

Poster 05/2018

ADKA Kongress – Patientenindividuelle Krankenhauspharmazie, Stuttgart

Gansewig A, Thern J, Strobel HG, Linnen H, Graf T, Nitschke M, Rupp J, Kramme E

Qualitätsverbesserung der Antibiotikatherapie auf Intensivstation

Poster 10/2018

5. Kongress für Patientensicherheit, Berlin

Gansewig A

Qualitätsverbesserung der Antibiotikatherapie durch patienten-bezogene und systematische ABS-Interventionen auf Intensivstationen

Vortrag 12/2020

20. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), virtuell