

Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin I
Prof. Dr. med Jürgen Schölmerich
der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

**Antibiotikatherapie auf Intensivstationen - Häufigkeit,
Entscheidungskriterien und Komplikationen beim Einsatz**

INAUGURAL - DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg



Vorgelegt von
Stefanie Bandulik

2009

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Salzberger

2. Berichterstatter: PD Dr. Wulf Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2010

**Meinem Vater
Gottfried Schmidt**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Häufigkeit und Verteilung von Infektionen auf Intensivstationen	3
1.1.1 Katheterassoziierte Infektionen	4
1.1.2 Nosokomiale Pneumonie / Beatmungspneumonie	5
1.1.3 Epidemiologie der Sepsis	5
1.2 Häufigkeit des Einsatzes von Antibiotika auf Intensivstationen	7
1.3 Probleme der Antibiotika-Therapie	8
1.3.1 Mögliche Nebenwirkungen von Antibiotika	8
1.3.2 Resistenzentwicklung	9
2. Patienten und Methoden.....	13
2.1 Auswahl der Patienten	13
2.1.1 Einschlusskriterium	13
2.1.2 Ausschlusskriterium	13
2.2 Datenerhebung	13
2.3 Datenanalyse	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Patientenkollektiv	16
3.2 Indikation und Entscheidungskriterien für Antibiotikatherapie	17
3.3 Antibiotika-Therapie	18
3.4 Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Antibiotika-Therapie	20
3.5 Umstellung der antibiotischen Therapie	21
3.6 Gründe für die Umstellung	22
3.7 Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Umstellung der Therapie	22
4. Diskussion	25
4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	25
4.2 Häufigkeit des Antibiotikaeinsatzes	26
4.3 Indikationen für die Antibiotikatherapie	27
4.4 Länge der Therapie	28
4.5 Häufigkeit und Gründe für die Therapieumstellung	29
4.6 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Umstellung der Antibiotikatherapie	29
4.7 Einfluss der Vorerkrankung auf die Antibiotikatherapie	30

4.8 Art der verordneten Medikamente.....	30
4.9 Outcome der Patienten	31
5. Zusammenfassung.....	32
6. Literaturverzeichnis.....	34
7. Anhang	37
7.1 Erhebungsbogen Antibiotikatherapie auf Intensivstationen.....	37
7.2 Lebenslauf	44
7.3 Eidesstattliche Erklärung.....	45

1. Einleitung

Auf Intensivstationen werden Patienten in den verschiedenen Formen des Schocks, nach einem Polytrauma oder nach großen Operationen, nach Herzinfarkten, mit verschiedenen abdominellen Erkrankungen, mit Multiorganversagen und anderen schweren Erkrankungen behandelt. Diesen Personen ist gemeinsam, dass ihre natürlichen Abwehrmechanismen gegen die unterschiedlichsten Erreger geschwächt sind (1). Hinzu kommt, dass diese Patienten häufig auf begrenztem Raum behandelt werden und die Notwendigkeit der unterschiedlichsten Zugänge das Infektionsrisiko enorm steigert (2). Diese Punkte führen dazu, dass Intensivpatienten häufiger mit antimikrobiellen Medikamenten behandelt werden müssen, als Patienten auf Normalstationen. Da häufig auch ein Therapiewechsel oder der Einsatz mehrerer Antibiotika nötig ist, steigt die Gefahr der Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika oder der Besiedlung mit antibiotikaresistenten Erregern (1;3). Dies macht es nötig, Antibiotika so gezielt wie möglich einzusetzen.

1.1 Häufigkeit und Verteilung von Infektionen auf Intensivstationen

Auf Intensivstationen sind viele Risikofaktoren gleichzeitig vorhanden, die zu einer erhöhten Infektionsrate führen (4). Zu diesen Risikofaktoren zählen die häufig schwere Grunderkrankung des Patienten, Zustand nach Trauma, Zentralvenöse-, Pulmonalarterien-, oder Harnwegskatheter, mechanische Beatmung und die Stressulcusprophylaxe (2;5). In der EPIC-Studie, einer Studie auf 1417 Intensivstationen in ganz Europa, wurde bei 44,8% der untersuchten Patienten eine Infektion nachgewiesen, wovon wiederum 44,5% eine nosokomial erworbene Infektion hatten (4;5). Unter einer nosokomialen Infektion versteht man nach der CDC-Definition eine lokale oder systemische Infektion, die bei der Aufnahme in das Krankenhaus weder vorhanden noch in der Inkubationsphase war. Auch Infektionen, die im Krankenhaus erworben wurden, aber erst nach dem Krankenhausaufenthalt in Erscheinung treten, werden als nosokomiale Infektionen bezeichnet (6). Als häufigste Infektionen auf Intensivstationen wurden mit 46,9% Pneumonien ermittelt, gefolgt von Infektionen der oberen Atemwege (17,8%), Harnwegsinfektionen (17,6%) und Sepsis (12%). Die häufigsten isolierten Erreger waren *Enterobacteriaceae* mit 34,4%, *Staphylococcus aureus* mit 30,1%, *Pseudomonas aeruginosa* mit 28,7%, *coagulase-negative Staphylococci* mit 19,1% und Pilze mit 17,1%. Diese auf Intensivstationen erworbenen Infektionen sind ein Risikofaktor für eine

erhöhte Mortalität im Krankenhaus, außerdem führen sie zu einer höheren Krankenhausverweildauer und zu höheren Behandlungskosten (7).

1.1.1 Katheterassoziierte Infektionen

Die schwerste Form der katheterassoziierten Infektionen sind primäre Bakteriämien bei Patienten mit peripheren oder zentralen Zugängen, die sich im weiteren Verlauf zu einer Sepsis entwickeln können. Weitere Formen sind Infektionen, die direkt mit dem Katheter in Verbindung gebracht werden können, wie bakterielle Besiedlung des Katheters oder Infektionen der Einstichstelle (8). 10-20% der nosokomialen Infektionen lassen sich auf die Behandlung mit intravaskulären Kathetern zurückführen, wobei die Häufigkeit von Katheterbesiedlung bzw. katheterassoziiertes Bakteriämien zwischen 5,8%-71,4% bzw. 0,3%-11,0% liegt (8). Über 50% dieser Infektionen werden durch *Staphylococcus epidermidis* verursacht (9). 5-15% werden durch *Staphylococcus aureus* ausgelöst, auch *Enterococccen*, sowie *Candida-Spezies* können häufig nachgewiesen werden (10). Es können vier Wege unterschieden werden, auf denen Erreger in den Organismus gelangen: Erstens Kolonisierung der Katheteroberfläche durch Keime, die die Haut an der Einstichstelle besiedeln. Zweitens die Besiedlung des Katheterlumens, wobei häufiges Öffnen des Zuganges als wichtiger Risikofaktor gesehen wird. Eine andere Möglichkeit ist die hämatogene Besiedlung des Katheters bei Bakteriämien durch andere Infektionsherde. Der vierte, eher seltene Infektionsweg, geht über kontaminierte Flüssigkeiten oder Medikamente (8;9).

Zur Prävention von Katheterinfektionen sollten einige Punkte beachtet werden. Am wichtigsten ist streng hygienisches Arbeiten, sowohl die Anlage des Katheters, als auch das Öffnen des Katheterlumens sollte unter streng aseptischen Bedingungen geschehen (9). Nach Anlage des Katheters sollte die Einstichstelle mit einem geeignetem Verbandsmaterial versehen werden, welches in regelmäßigen Abständen gewechselt werden sollte (8;9). Der Einsatz von antibiotisch- bzw. antiseptisch-beschichteten Kathetern führt auch zu einer Reduktion der Zahl an katheterassoziierten Infektionen, sollte aber aufgrund der Resistenzentwicklung im Einzelfall diskutiert werden (8). Eine Verringerung der Infektionsrate kann auch durch spezielle Trainingsprogramme für das medizinische Personal im Umgang mit Kathetern erreicht werden (8).

1.1.2 Nosokomiale Pneumonie / Beatmungspneumonie

Pneumonien sind die zweithäufigsten nosokomialen Infektionen (13-18%) gleich nach Harnwegsinfektionen, wobei sie bei den Infektionen auf Intensivstationen sogar an erster Stelle stehen. Dabei sind sie auch noch die Infektionen mit der höchsten Letalität (25-75%) (11). Ihre Inzidenz beträgt bei Patienten auf Allgemeinstationen 0,5-1,0% der Fälle, auf Intensivstationen 8,0-20,0% der Fälle und bei länger als 48 Stunden beatmeten Patienten steigt sie auf 25% der Fälle an (12). Die am häufigsten identifizierten Erreger sind *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobakterien* und *Acinetobacter baumannii*. In 50% der Fälle können mehrere Erreger nachgewiesen werden (13).

Risikofaktoren für das Auftreten einer Pneumonie sind schwere Grunderkrankung, hohes Lebensalter, lange Beatmungsdauer (>48h) und langer Krankenhausaufenthalt (14). Nosokomiale Pneumonien haben schwere Folgen. Sie führen zu einem Anstieg der Behandlungsdauer auf Intensivstationen und auch der Gesamtverweildauer im Krankenhaus (15). Patienten mit Beatmungspneumonien müssen längere Zeit künstlich beatmet werden und haben eine höhere Letalität (16). Dies alles führt zu höheren Behandlungskosten (14).

1.1.3 Epidemiologie der Sepsis

1992 kam The American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine zur momentan gültigen Definition von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock. (siehe Tabelle 1.1). Auf Grundlage dieser Definitionen haben Angus und Kollegen in 7 US-Staaten eine große Kohortenstudie durchgeführt, die zu folgenden Ergebnissen kam:

1995 wurden in den USA 300 Fälle von schwerer Sepsis pro 100000 Einwohner registriert (17). Die Inzidenz stieg um das 100-fache mit dem Alter (0,2/1000 bei Kindern und 26,2/1000 bei über 85jährigen). Die Mortalität betrug 28,6%, wobei diese auch vom Alter abhängig war (10% bei Kindern und 38,4% bei über 85 jährigen).

Die National Hospital Discharge Survey fand einen Anstieg in der Inzidenzrate für Sepsis im Zeitraum von 1979 bis 2000 um 8,7% pro Jahr auf 240,4 pro 100000 Einwohner (18). Früher wurde der Begriff Sepsis fast synonym mit dem schweren Krankheitsbild bei gramnegativer Bakteriämie benutzt. Bei der Verteilung der Erreger einer Sepsis zeigt sich ein breites Spektrum, wobei bis 1987 gram-negative Erreger häufiger nachgewiesen werden konnten. Seit 1987 wurden gram-positive Erreger als hauptsächliche Erreger der

Sepsis identifiziert. *Staphylococcus aureus* ist der Hauptvertreter gefolgt von *koagulase-negativen Staphylococce*n und *Enterococce*n. Auch die Anzahl der durch Pilze verursachten Sepsis ist stark angestiegen (18). Die Letalität ging jedoch im Zeitraum zwischen 1979 und 1984 von 27,8% auf 17,9% zurück (18). Die Prognose der Patienten ist abhängig von der Schwere der Grunderkrankung und vom Ausmaß der systemischen Antwort (19;20). Neben den üblichen Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen scheint bei der Sepsis auch das Geschlecht eine Rolle zu spielen. Die Zahl der Sepsis-Fälle ist bei Männern höher als bei Frauen (18).

Die Inzidenz von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock wurde in der Studie „Prevalence of sever sepsis and septic shock in ICU`s in Germany“, einer prospektiven Beobachtungsstudie in 454 Intensivstationen von 310 Krankenhäusern, mit 75000 Fällen pro Jahr angegeben(21). Mit 40000 Toten pro Jahr ist die schwere Sepsis/septischer Schock die dritthäufigste Todesursache in Deutschland hinter coronarer Herzerkrankung (KHK) und Myokardinfarkt (21).

Tabelle 1.1: Definitionen

	Definition
SIRS = Systemic inflammatory response syndrom	ist eine systemische Antwort auf eine Vielzahl von Stressfaktoren.
Sepsis	ist ein SIRS aufgrund einer Infektion
Schwere Sepsis	ist eine Sepsis, die mit Organ-Dysfunktionen unabhängig von der Infektion, Minderperfusion oder Hypotension einher geht. (Unter Hypotension versteht man einen MAP <70mmHg)
septischer Schock	ist eine Sepsis mit Hypotension, trotz adäquater Volumentherapie und adäquater Blutdruck unterstützender Therapie

Tabelle 1.2: SIRS-Kriterien (18;20;22-25)

Kriterien für SIRS	
Temperatur	>38°C oder <36°C
Herzfrequenz	>90 Schläge/min.
Atemfrequenz	>20 Atenzüge/min.,oder PaCO ₂ <32 mmHg
Leukozythenzahl	>12000 Zellen/mm ³ oder < 4000 Zellen/mm ³
Beim Auftreten von zwei oder mehreren dieser Kriterien spricht man von SIRS	

1.2 Häufigkeit des Einsatzes von Antibiotika auf Intensivstationen

Man geht davon aus, dass Antibiotika auf Intensivstationen zehnmal häufiger verordnet werden als auf Normalstationen (26;27). Dennoch existieren nur sehr wenige Studien zu Infektionen und Antibiotikatherapie auf Intensivstationen. Bergmann et al. haben 1994 in Maastricht 469 Patienten untersucht, die dort in die Intensivstation eingewiesen worden waren. Von diesen Patienten hatten 36% mindestens eine Infektion während ihres Aufenthaltes. Davon hatten 19% bakteriologisch gesicherte und 13% nicht bakteriologisch gesicherte Infektionen. Die meisten bakteriologisch gesicherten Infektionen, nämlich 92%, traten bei intubierten Patienten auf und 71% davon waren nosokomiale Infektionen. 61% der aufgenommenen Patienten erhielten eine antimikrobielle Therapie. Bei den intubierten Patienten erhielten 74% Antibiotika, 51% davon für bakteriologisch gesicherte Infektionen, 31% für nicht bakteriologisch gesicherte und 18% zur Prophylaxe. Dies war auch die Patientengruppe, die 99% der insgesamt verordneten Antibiotika bekamen. Bei den nicht intubierten Patienten erhielten nur 45% Antibiotika, 19% für bakteriologisch gesicherte Infektionen, 15% für nicht gesicherte und 66% als Prophylaxe. Gleichzeitig bekamen beatmete Patienten auch mehrere verschiedene Präparate verordnet und diese für einen längeren Zeitraum, als nicht intubierte Patienten. Im Bezug auf die Antibiotika die zu therapeutischen Zwecken verordnet wurden, waren die Gründe in 49% der Fälle Infektionen des Respirationstrakts, in 19% abdominelle Infektionen und in 13% eine Sepsis. Die fünf am häufigsten verordneten Antibiotika waren bei gesicherten Infektionen Co-Amoxiclav (26%), Aminoglykoside (23%), Piperacillin (8%), Ciprofloxacin (8%) und Glykopeptide (6%). Bei den nicht gesicherten Infektionen war das verwandte Antibiotikaspektrum sehr ähnlich und bei Patienten, welche die antimikrobielle Therapie zur Prophylaxe erhielten, wurden Flucloxacillin (43%), Cefuroxim (17%), Aminoglykoside (14%), Co-Amoxiclav (13%) und Metronidazol (9%) verordnet (26).

Hartmann et al. konnten bei einer Studie von April 2000 bis Juni 2001 in einer chirurgischen Intensivstation in Giessen feststellen, dass 58% der behandelten Patienten Antibiotika erhielten. Davon wurden am häufigsten Cephalosporine, gefolgt von Penicillin in Kombination mit Betalactamaseinhibitor und Imidazolderivate verordnet. Die Behandlungsdauer betrug in 65,6% der Fälle weniger als drei Tage, bei 13,8% dauerte sie länger als eine Woche. 36,7% der Patienten wurden nur mit einem Antibiotikum behandelt, 14,1% mit zwei und 7,2% mit mehr als drei Antibiotika (28).

1.3 Probleme der Antibiotika-Therapie

1.3.1 Mögliche Nebenwirkungen von Antibiotika

Antibiotika führen häufig zu unerwünschten Wirkungen, von denen fast alle Organe betroffen sein können. Eine der häufigsten Nebenwirkungen, die bei allen Antibiotika-Klassen in 1-10% der behandelten Fälle auftritt, ist Übelkeit und Erbrechen. Allergische Reaktionen findet man am häufigsten bei Beta-Laktam-Antibiotika. 1-10% der behandelten Patienten zeigen ein Exanthem und 0,01% eine Anaphylaxie. Man kann zwischen einer IgE-vermittelten Sofortreaktion mit Blutdruckabfall bis zu 30 Minuten nach Applikation, einer verzögerten Reaktion, die erst 1-72 Stunden nach Applikation auftritt und einer Spätreaktion, die noch nach mehr als 72 Stunden auftreten kann, unterscheiden.

Einen genaueren Überblick über die unerwünschten Wirkungen von Antibiotika soll folgende Tabelle (Tab.1.3) geben.

Tabelle 1.3: unerwünschte Wirkungen von Antibiotika (29;30)

Nebenwirkung	Antibiotika
Allergie	Penicilline (z.B. Ampicillin-Exanthem nahezu 100% bei Mononukleose), Cephalosporine, Cotrimoxazol und Sulfonamide (4%), Clindamycin und Gyrasehemmer (10%), Vancomycin (6%), Tetracyclin (2-5% photoallergische Reaktion); Anaphylaktische Reaktionen sind mit 0,01% bei Betalactam-Antibiotika relativ selten.
Nephrotoxizität	Aminoglykoside (bei Therapie >10 Tage, 5-10% der Patienten), Vancomycin (5-10%), Amphotericin B, Penicilline (bei hochdosierter Langzeittherapie), Cotrimoxazol und Sulfonamide (gelegentlich interstitielle Nephritis)
Ototoxizität	Aminoglykoside und Vancomycin (bei Überdosierung und längerer Anwendung irreversible Innenohrschädigung), Minocyclin und Erythromycin (reversible Ohrschädigung)
Blutbildveränderungen	Beta-Laktam-Antibiotika (Neutropenie, dosisabhängig), Chloramphenicol (irreversible Agranulozytose, 50% Mortalität), medikamenteninduzierte Immuneutropenie (bei allen möglich)
Neurotoxizität	Penicillin, Imipenem, Cilastatin (in hohen Dosen), Gyrasehemmer (bei normaler oraler Dosis)
Diarrhoen/ antibiotika-assoziierte Colitis	häufig bei Antibiotika mit Anaerobierwirkung und hoher biliärer Ausscheidung (Clindamycin, Ampicillin, Piperacillin, Mezlocillin, Cefoperazon, Ceftriaxon)

1.3.2 Resistenzentwicklung

Rasch nach Entwicklung der ersten Antibiotika traten vor allem bei Patienten, die längere Zeit im Krankenhaus lagen, resistente Mikroorganismen auf. Dieses Problem ließ sich zunächst durch die Entwicklung neuer antimikrobiell wirksamer Medikamente und chemischer Veränderung der vorhandenen Präparate beheben. Durch den rapiden Anstieg der Rate resistenter Bakterien kommt man jedoch mittlerweile mit der Entwicklung neuer Medikamente nicht mehr nach. Ein weiteres Problem der Resistenzentwicklung ist, dass sie zu einem schlechteren Outcome der Patienten auf Intensivstationen, verbunden mit längeren Krankenhausverweildauern und höheren Krankenhauskosten führt (3). Diese Punkte zeigen die Notwendigkeit, neue Wege zur Bekämpfung der Resistenzentwicklung zu finden.

1.3.2.1 Mechanismen der Resistenzentwicklung

Bakterien verfügen über unterschiedliche Mechanismen, um Resistenz gegen Antibiotika zu erlangen. Zum einen können sie durch genetische Mutation ihres Erbgutes die Wirksamkeit von antimikrobiellen Medikamenten herabsetzen. So hat sich zum Beispiel bei *Staphylococccen*, *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Bakterien eine Resistenz gegen Fluorochinolone entwickelt, indem die DNA-Topoisomerase verändert wurde. Ein anderes Beispiel ist die Veränderung bestehender Plasmide, die für eine Betalaktamase, also ein Enzym, welches den Betalaktamring einiger Antibiotika hydrolytisch spalten kann, kodieren. Dies hat zur Folge, dass eine Betalaktamase gebildet wird, die ein breiteres Wirkungsspektrum besitzt.

Durch Konjugation mit anderen Bakterien können die Mikroorganismen Plasmide oder Transposons untereinander austauschen und dieses fremde genetische Material in ihr eigenes Erbgut einbauen und benutzen. So wurde zum Beispiel die Vancomycin-Resistenz auf *Enterococccen* übertragen (31).

Durch den weitverbreiteten Gebrauch von Antibiotika in Therapie, Prophylaxe und Viehzucht stehen die Mikroorganismen unter einem hohen Selektionsdruck, der die Entwicklung immer neuer Resistenzmechanismen beschleunigt. In einigen Ländern sind Antibiotika freiverkäuflich, was zu übermäßigem und häufig auch inadäquaten Gebrauch führt. Der häufige Gebrauch bei Patienten mit Immundefizienzen und auf Intensivstationen

fördert die Entwicklung multiresistenter Organismen, die dann zum Auftreten gefährlicher nosokomialer Infektionen führen (31).

1.3.2.2 Häufig isolierte Bakterien

Die Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapie hat im Zeitraum von 1975-1995 die Entwicklung resistenter Stämme in den Ländern Österreich, Deutschland und Schweiz dokumentiert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es in den Jahren 1975-1980 zu keinem Anstieg in der Resistenzentwicklung kam. Erst in dem Zeitraum zwischen 1990 und 1995 war ein deutlicher Anstieg für mehrere Bakterien-Antibiotika-Paare ersichtlich. So stieg die Resistenzrate für Fluorochinolone bei allen Spezies an, bei *Escherischia coli* entwickelten sich Stämme, die gegen Ampicillin, Cotrimoxacol und Gentamicin resistent waren. Bei *Pseudomonas aeruginosa* fand man am häufigsten Resistenz gegen Imipenem. Die Prävalenz methicilinresistenter *Staphylococci aurei* stieg von 1,7% auf 12,9% und bei Koagulase-negativen *Staphylococcen* konnte man sogar einen Anstieg von 15,8% auf 55,8% verzeichnen. Im gleichen Zeitraum blieb die Resistenz gegen Glykopeptide bei *Staphylococcen* und *Enterococcen* noch die Seltenheit (32). In anderen Veröffentlichungen wird berichtet, dass schon Mitte der achtziger Jahre Enterococcenstämme mit erworbener Vancomycinresistenz isoliert wurden und ihre Zahl bei nosokomialen Infektionen zwischen 1989 und 1995 um das Zwanzigfache anstieg.

1.3.2.3. Methicilinresistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Für das größte Aufsehen in der Öffentlichkeit sorgten Methicilin-resistente *Staphylococci aurei* (MRSA). Diese Stämme wurden zum ersten Mal 1961 in England beschrieben. Damals kam MRSA eher sporadisch vor. Erst in den achtziger Jahren begann sich das Bild zu verändern und es kam zu einem weltweiten Anstieg des MRSA-Vorkommens. Verantwortlich gemacht werden dafür Anwendungsfehler in der Verschreibung von Antibiotika, das Fehlen von geeigneten Kontrollmechanismen der Infektion und die ansteigende Resistenzrate selbst. Man findet große Unterschiede in der Prävalenz zwischen einzelnen Ländern, Krankenhäusern, aber sogar in einem Krankenhaus zwischen unterschiedlichen Abteilungen. Das Risiko MRSA zu erwerben ist erhöht bei älteren Patienten, solchen mit schwerer Grunderkrankung, denjenigen, die schon lange im

Krankenhaus liegen und auch schon antibiotisch vorbehandelt sind und Patienten, die intravenöse-, oder Harnwegskatheter haben.

Am häufigsten mit MRSA besiedelt sind die Nasenhöhle, der Rachen, das Peritoneum, der Gastrointestinaltrakt und Hautwunden. Der Hauptinfektionsweg ist durch direkten Kontakt, meist jedoch über die Hände des medizinischen Personals (33).

Folge der Infektion mit resistenten Erregern ist ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt, verbunden mit höheren Kosten (3;22;24). Die EPIC-Studie und eine Gruppe aus Brasilien konnten für MRSA-Infektionen eine drei- bis vierfach höhere Sterblichkeitsrate im Vergleich zu Infektionen mit Methicilin-empfindlichen *Staphylococci aurei* feststellen, während andere Studien diese Daten nicht belegen konnten. Für Infektionen mit Vancomycin-resistenten *Enterococcen* konnte keine signifikant höhere Mortalität nachgewiesen werden.

1.3.2.4. Wege zur Verhinderung von Resistenzentwicklung

Es gibt zwei Angriffspunkte um die Weiterverbreitung von resistenten Mikroorganismen zu unterbinden. Erstens, die Entwicklung weiterer Resistenzmechanismen zu verhindern und zweitens, die Verbreitung der resistenten Erreger von Patient zu Patient zu vermeiden. Man hat verschiedene pharmakologische Ansätze entwickelt, eine Resistenzentwicklung zu verhindern. Wichtig ist es, Antibiotika besonnen einzusetzen und sich vor Therapiebeginn genau zu überlegen, welches Erregerspektrum abgedeckt werden soll. Weiterhin sollte die Dosierung der Präparate an den Wirkort und den zu behandelnden Keim angepasst werden. So sollten z.B. bei Chinolonen eher höhere Dosierungen angewandt werden, wogegen bei Beta-Lactam-Antibiotika womöglich niedrigere Dosen mit kleinem Applikationsintervall ausreichend sind (34). Außerdem ist es auch wichtig, dass eine antibiotische Therapie ausreichend lang, aber auch nicht länger als nötig durchgeführt wird (35). Vor einer wiederholten Behandlung mit einem Antibiotikum einer ähnlichen Klasse, oder dem gleichen Wirkstoff sollte ein ausreichend langes Zeitintervall eingehalten werden, damit sich die körpereigene Flora wieder erholen kann und sich nicht aus dieser Normalflora resistente Keime entwickeln (34). Theoretisch von Vorteil könnte auch eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Substanzklassen sein. Dies hat sich vor allem in der Tuberkulosebehandlung bewährt (35;36). Bei anderen Infektionen hat sich hier allerdings bisher kein relevanter Unterschied in der Resistenzentwicklung gezeigt. Der wichtigste Punkt zur Verhinderung der Ausbreitung resistenter Bakterien ist ein gutes

Hygienemanagement, da der Hauptübertragungsweg über die Hände des Personals läuft. Somit kann durch die hygienische Händedesinfektion vor und nach allen Verrichtungen am Patienten und eine gezielte Isolierung von Patienten, die mit resistenten Keimen infiziert sind, eine Verbreitung der Erreger von Patient zu Patient verhindert werden (37).

Diese Verbreitung der Erreger von Patient zu Patient ist auf Intensivstationen in Universitätskliniken ein großes Problem. Häufig werden schwer kranke Patienten aus kleineren Krankenhäusern zuverlegt, die schnelles Handeln bedürfen. So gelangen zusätzlich zu den vorhandenen Erregern Keime von aussen auf die Station. Die schwer kranken Patienten sind durch die geschwächte körpereigene Abwehr auch anfälliger für nosokomiale Infektionen. Dies führt dazu, dass Patienten auf Intensivstationen häufiger mit antimikrobiellen Medikamenten behandelt werden müssen. Da hierdurch auch die Gefahr der Entwicklung multiresistenter Erreger steigt, müssen die Medikamente möglichst gezielt eingesetzt werden.

In dieser Arbeit sollen die Kriterien betrachtet werden, nach denen Antibiotika eingesetzt werden, welche Medikamente am häufigsten eingesetzt werden, über welchen Zeitraum die Medikamente verabreicht werden, wann die Präparate gewechselt werden und welche Folgen der Einsatz für das Outcome der Patienten hat. Aus der Analyse dieser Daten sollen neue Entscheidungshilfen zum sinnvollen Einsatz von antibiotischen Medikamenten auf Intensivstationen entwickelt werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Die vorliegenden Daten wurden von Patienten erhoben, die im Zeitraum vom 01.06.2003 bis 30.11.2003 auf den Intensivstationen der Medizinischen Kliniken I und II der Universität Regensburg behandelt wurden. Die Stationen 92 und 93 des Universitäts-Klinikum Regensburg haben insgesamt 29 Betten mit 24 Beatmungsplätzen.

2.1.1 Einschlusskriterium

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum länger als achtundvierzig Stunden auf einer der beiden Intensivstationen der Medizinischen Klinik I und II für Innere Medizin der Universität Regensburg befanden und keine operative Therapie erhalten haben.

2.1.2 Ausschlusskriterium

Patienten mit einer zweiten intensivmedizinischen Episode im Untersuchungszeitraum, wurden nicht weiter beobachtet.

2.2 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden größten Teils prospektiv aus den aktuellen Intensivkurven erfasst. Hierzu wurde in Kooperation mit der Universität zu Köln ein Fragebogen erarbeitet. Die Stationen wurden zweimal pro Woche besucht und zu Therapiefragen die behandelnden Assistenzärzte befragt. Fehlende Daten wurden im Anschluss retrospektiv im Patientenarchiv der Universität Regensburg vervollständigt.

Von einer klinisch gesicherten Infektion wurde ausgegangen, wenn definierte klinische Kriterien erfüllt waren. Die Tabellen 2.1 bis 2.3 geben einen Überblick über die am häufigsten erfassten Infektionen mit den dazugehörigen festgelegten Kriterien.

Eine Infektion galt dann als mikrobiologisch gesichert, wenn ein Erreger in gewonnenem Material, wie z.B. Sputum, Urin oder Blutkulturen nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 2.1: Klinische Kriterien für Pneumonie

Pneumonie	Hauptkriterien	Auskultations- und Perkussionsbefund
		Röntgenbefund
	Nebenkriterien	Fieber > 38°C
		Neu aufgetretenes eitriges Trachealsekret
		Verschlechterung der Beatmungssituation
		IgM-Nachweis oder 4facher IgG-Anstieg
		Histologischer Nachweis einer Pneumonie

Eine klinisch gesicherte Infektion wurde festgestellt, wenn mindestens eine Haupt- und zwei Nebenkriterien erfüllt waren.

Tabelle 2.2: Klinische Kriterien für Urogenitale Infektionen

Urogenitale Infektion	Auftreten nach mehr als 48 h nach der stationären Aufnahme
	Fieber
	Harndrang
	Dysurie
	Suprapubischer Schmerz
	Positiver Urinsticks
	Pyurie
	Nach Einschätzung des Arztes Bestehen einer therapeutischen Konsequenz

Eine klinisch gesicherte Infektion wurde festgestellt, wenn mindestens drei Kriterien erfüllt waren.

Tabelle 2.3: Klinische Kriterien für intraabdominelle Infektionen

Intra-abdominelle Infektionen	Kategorie I	Histologie
		Bildgebende Verfahren
	Kategorie II	Fieber
		Erbrechen
		Abdominelle Schmerzen
		Ikterus + ein positiver Nachweis aus Kultur

Eine klinisch gesicherte Infektion wurde festgestellt, wenn mindestens ein Kriterium aus Kategorie I plus zwei Kriterien aus Kategorie II erfüllt waren.

Folgende weiteren Parameter wurden erhoben:

- Alter, Geschlecht
- Grund-, Begleiterkrankung
- Dauer der Antibiotika-Therapie
- Sofa Score (Kriterien für die Punkteverteilung siehe Fragebogen im Anhang)
- SIRS-Kriterien
- mikrobiologische Diagnostik
- Ursachen für Antibiotika-Therapie
- Art der Infektion
- Diagnosesicherheit
- verabreichte Antibiotikatherapie
- Änderung der Antibiotikatherapie
- Ursachen für Änderung
- Nebenwirkungen (Kreatinin-Erhöhung, Leber-Toxizität, Allergien, Enteritis u.a.)
- Ausgang (Liegedauer Intensivstation, 28 Tage Letalität)

2.3 Datenanalyse

Die hier beschriebenen Daten wurden mit SPSS 11.5 und 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) analysiert. Sie wurden im Anschluss an die Erfassung einer retrospektiven Auswertung unterzogen. Zur Auswertung der Unterschiede zwischen therapierten und nicht therapierten bzw. umgestellten und nicht umgestellten Patienten wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Ergebnisse wurden bei einem Wert von $p < 0,05$ als signifikant angesehen. Korrekturen für mehrfache Tests wurden nicht angewandt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von Juni 2003 bis November 2003 wurden insgesamt 143 Patienten, welche die Studienkriterien erfüllten, auf den Intensivstationen der Medizinischen Klinik I und II für Innere Medizin der Universität Regensburg behandelt. Die Studienpopulation beträgt 17,3 % der in dem Beobachtungszeitraum auf die Intensivstationen aufgenommenen Patienten. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 18 und 89 Jahren, der Median bei 64 Jahren. Zweiundfünfzig Patienten (36,4 %) waren weiblichen, einundneunzig (63,6 %) männlichen Geschlechtes. Sie befanden sich zwischen drei und vierundsechzig Tagen auf der Intensivstation, der Median lag bei 10 Tagen. Die 28-Tage-Letalität betrug 20,3 %.

Tabelle 3.1: demographische Daten

n=	143
Geschlecht	
weiblich	52 (36,4%)
männlich	91 (63,6%)
Alter in Jahren, Median (min., max.)	64 (18, 89)
Anzahl der SIRS-Kriterien, Mittelwert (min., max.)	3 (0, 4)
CRP-Werte, Median (min., max.)	100 (<2, 610)
SOFA-Score-Punkte, Median (min., max.)	5 (0, 15)
28 Tage-Letalität	
Pat. lebt	107 (74,8%)
Pat. verstorben	29 (20,3%)

3.2 Indikation und Entscheidungskriterien für Antibiotikatherapie

Die häufigste Diagnose, welche zu einer Antibiotika-Therapie führte, war die Pneumonie. Diese wurde bei 64 Patienten (44,8 %) diagnostiziert. Weitere häufige Erkrankungen waren abdominelle Infektionen (2,8 %) und urogenitale Infektionen (2,1 %).

In 69 Fällen (48,3 %) konnte die Diagnose bereits vor Therapiebeginn gesichert werden, in 18 Fällen (12,6 %) nach Therapiebeginn. Bei 18 Patienten (12,6 %) konnte keine Infektion gesichert werden.

Tabelle 3.2: Entscheidungskriterien

	klinisch gesicherte Infektion	mikrobiologisch gesichert
Pneumonie	36	28
Katheter-assoziierte Infektion	0	0
Endokarditis	0	0
Intraabdominelle Infektion	3	1
Urogenitale Infektion	1	2
ZNS-Infektion	0	2
Haut- und Weichteilinfektion	0	2
Infektion unklaren Ursprungs	46	8
Summe	86	43

Bei 86 Patienten (66% der Antibiotika-behandelten Patienten) wurde eine kalkulierte Therapie aufgrund einer bereits klinisch gesicherten oder vermuteten Infektion durchgeführt. 24 Patienten (16,8 %) bekamen die Antibiotika prophylaktisch, 21 Patienten (14,7 %) aufgrund eines Anstiegs der Entzündungsparameter und bei 12 Patienten (8,4 %) lag bereits zu Beginn der Therapie ein Antibiotogramm vor. Tabelle 3.3 gibt einen Überblick über die verschriebenen Antibiotika.

3.3 Antibiotika-Therapie

129 Patienten (90,2 %) wurden in diesem Zeitraum mit Antibiotika behandelt. Die Behandlungsdauer variierte zwischen zwei und einundsechzig Tagen, im Mittel betrug sie vierzehn Tage

Tabelle 3.3: Verordnete Medikamente

Wirkstoff	Anzahl der behandelten Patienten	Prozent an behandelten Patienten
Pipril/Combactam	57	39,9
Chinolone	40	31
Cefalosporin 3.Generation	27	18,9
Metronidazol	24	16,8
Makrolide	21	14,7
Carbapenem	21	14,7
Glykopeptid	7	4,9
Cotrimoxazol	5	3,5
Antimykotikum	5	3,5
Doxycyclin	2	1,4
Cefalosporin 1.Generation	2	1,4
Clindamycin	1	0,7
Aminoglycosid	1	0,7

Tabelle 3.4: verordnete Medikamente im Hinblick auf die häufigsten Infektionen

Infektion	Wirkstoff	Anzahl der behandelten Patienten	Prozent behandelter Patienten
Pneumonie	Pipril/Combactam	32	50
	Chinolon	24	37,5
	Makrolid	16	25
	Carbapenem	14	21,9
	Cephalosporin 3.Generation	11	17,2
	Metronidazol	10	15,6
	Glykopeptid	6	9,4
	Antimykotikum	4	6,3
	Cotrimoxacol	3	4,7
	Cephalosporin 1.Generation	1	1,6
	Doxycyclin	1	1,6
Prophylaxe oder nicht gesicherte Infektion	Pipril/Combactam	21	38,9
	Chinolon	15	27,8
	Cefalosporin 3.Generation	12	22,2
	Metronidazol	10	18,5
	Carbapenem	5	9,3
	Makrolid	5	9,3
	Cotrimoxacol	2	3,7
	Aminoglycosid	1	1,9
	Cefalosporin 1.Generation	1	1,9
	Doxycyclin	1	1,9

Tabelle 3.5: Dauer der Antibiotikatherapie

Dauer der Antibiotikatherapie	Anzahl der Patienten
< 14 Tage	85
15-21 Tage	17
22-28 Tage	8
> 28 Tage	12

3.4 Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Antibiotika-Therapie

Patienten mit Antibiotikatherapie hatten signifikant höhere CRP-Werte ($p < 0,001$) und deutlich höhere Punktwerte im SOFA-Score ($p = 0,019$). Auch die Zahl der SIRS-Kriterien war bei therapierten Patienten signifikant höher, als bei nicht Therapierten (Mann-Whitney-U-Test $p < 0,001$).

74,4% der antibiotikabehandelten Patienten waren intubiert, im Gegensatz dazu nur 7,1% der Nichtbehandelten ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Verweildauer war mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ bei Patienten mit Antibiose länger als bei Patienten ohne Antibiose. Die 28-Tage-Letalität war bei Patienten mit Antibiotikatherapie mit 22,6% höher als bei Patienten ohne Therapie. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test $p = 0,250$). Auch die Leukozytenzahlen waren in der Antibiotika-therapierten Gruppe nicht signifikant höher ($p = 0,291$). Beim Alter ließ sich in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ausmachen ($p = 0,841$).

Tabelle 3.6: Vergleich Patienten mit und ohne Antibiotikatherapie

	Patienten mit Antibiotikatherapie n=129	Patienten ohne Antibiotikatherapie n=14	Signifikanzwerte (signifikant, wenn $p < 0,05$)
Leukozytenzahl [$10^3/\text{mm}^3$], Mittelwert	16,7 (0,04-129,6)	12,2 (4,04-20.92)	$p = 0,291$
CRP, Mittelwert	137 (2-610)	20 (2-87)	$p < 0,001$
Sofa-Score, Mittelwert	6 (0-15)	2 (0-8)	$p = 0,019$
SIRS-Kriterien, Mittelwert	3 (0-4)	1 (0-4)	$p < 0,001$
Intubation			$p < 0,001$
ja	96 (74,4%)	1 (7,1%)	
nein	33 (25,6%)	13 (92,9%)	
28-Tage-Letalität			$p = 0,250$
Patient lebt	96 (77,4%)	11 (91,7%)	
Patient verstorben	28 (22,6%)	1 (8,3%)	
Verweildauer in Tagen, Median	11	4	$p < 0,001$
Alter in Jahren, Mittelwert	60 (18-85)	58 (19-89)	$p = 0,841$

3.5 Umstellung der antibiotischen Therapie

Bei 63 Patienten (44,4 %) wurde die Therapie im Verlauf umgestellt.

Diese Umstellung erfolgte bei 53 Patienten in den ersten vier Tagen. Tabelle 3.7 gibt einen Überblick über die verordneten Medikamente nach der Therapieumstellung.

Diagramm 3.1: Zeitpunkt der Therapieumstellung

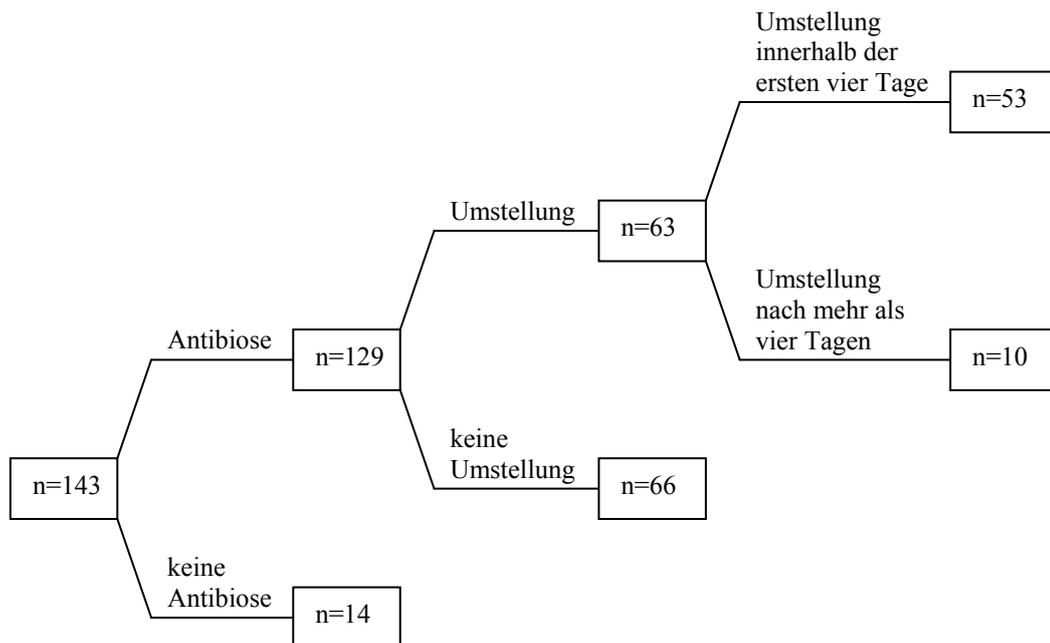


Tabelle 3.7: Nach Therapieumstellung verordnete Antibiotikagruppen

Wirkstoff	Anzahl der behandelten Patienten	Prozent behandelter Patienten
Chinolon	14	9,8
Pipril/Combactam	14	9,8
Glykopeptid	12	8,4
Makrolid	12	8,4
Carbapenem	10	7
Antimykotikum	10	7
Clindamycin	8	5,6
Metronidazol	3	2,1
Cefalosporin 3.Generation	2	1,4
Aminoglycosid	1	0,7
Cotrim	1	0,7

3.6 Gründe für die Umstellung

In 21,7 % der Fälle (31 Patienten) war ein erneuter Anstieg der Entzündungsparameter Ursache für den Entschluss, die Therapie zu verändern. 21 Patienten (14,7 %) zeigten keine klinische Verbesserung, in 9,8 % der Fälle (14 Patienten) wurde nach Antibiogramm umgestellt. Bei 7 Patienten (4,9 %) machte eine neue Infektion eine Verbreiterung des Spektrums nötig. Bei 2,1 % der Fälle (3 Patienten) wurde eine systematisch fehlerhafte Therapieentscheidung verbessert und bei weiteren 2,1 % der Fälle traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Bei 5 Patienten (3,5 %) waren die Kriterien nicht mehr ermittelbar.

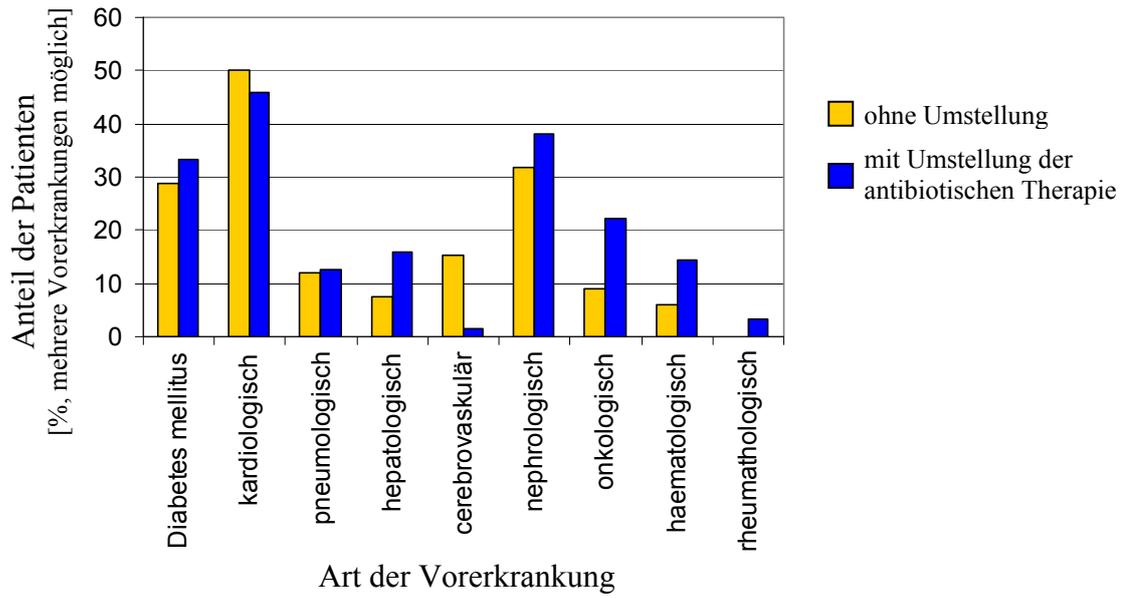
3.7 Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Umstellung der Therapie

Patienten mit Therapieumstellung hatten am vierten Tag nach Therapiebeginn signifikant höhere CRP-Werte, als Patienten ohne Umstellung ($p = 0,008$). Im SOFA-Score erreichen Patienten mit Umstellung der Therapie vier Tage nach Therapiebeginn signifikant höhere Punktwerte, als Patienten ohne Umstellung ($p = 0,007$). Patienten mit Antibiotikaumstellung wurden häufiger intubiert, als Patienten ohne Umstellung ($p = 0,011$). Die Verweildauer war bei Patienten mit Therapieumstellung deutlich länger, als bei

Nichtungestellten ($p < 0,001$). Die 28-Tage-Letalität war bei beiden Patientengruppen nicht verschieden ($p = 0,097$). Ebenfalls keinen deutlichen Unterschied fand man in der Anzahl der SIRS-Kriterien ($p = 0,948$) und den Leukozytenzahlen ($p = 0,872$), jeweils am vierten Tag nach Therapiebeginn betrachtet. Auch das Alter war in den beiden Gruppen gleich. Auffällig ist jedoch, dass Patienten, die später eine Therapieumstellung bekamen, schon am ersten Therapietag signifikant höhere CRP-Werte ($p = 0,020$) und höhere Werte im SOFA-Score ($p = 0,019$) hatten, als Patienten ohne spätere Therapieumstellung. In den Leukozytenzahlen und der Anzahl der SIRS-Kriterien, ließ sich, am ersten Therapietag, kein signifikanter Unterschied in den beiden Vergleichsgruppen finden ($p = 0,209$ bzw. $0,127$).

Tabelle 3.8: Vergleich Patienten mit und ohne Therapieumstellung

	Patienten mit Therapieumstellung n=61	Patienten ohne Therapieumstellung n=128	Signifikanzwerte (signifikant, wenn $p < 0,05$)
Leukozytenzahl [$10^3/\text{mm}^3$], Median	12,02	11,74	$p = 0,872$
CRP, Median	111	58	$p = 0,008$
Sofa-Score, Median	7	4	$p = 0,007$
SIRS-Kriterien, im Mittel	3	3	$p = 0,948$
<i>Intubation</i>			$p = 0,011$
ja	50 (79,4%)	47 (59,5%)	
nein	13 (20,6%)	32 (40,5%)	
28-Tage-Letalität			$p = 0,097$
Patient lebt	44 (71,0%)	62 (84,9%)	
Patient verstorben	18 (29,0%)	11 (15,1%)	
Verweildauer in Tagen, Median	14	6,5	$p = 0,001$
Alter in Jahren,	62	65	$p = 0,082$

Diagramm 3.2: Häufigkeit der Umstellung im Hinblick auf die Vorerkrankung

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollen die erhobenen Daten zum Antibiotika-Einsatz auf den Intensivstationen des Klinikums der Universität Regensburg in Zusammenschau mit den publizierten Daten anderer Studien kritisch diskutiert werden.

4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Im Wesentlichen haben zwei publizierte Studien den Einsatz von Antibiotika auf Intensivstationen genauer untersucht. Bergmans et al. betrachteten Häufigkeit, Dauer, Ursachen und Kosten der Antibiotika-Therapie in einem Universitätsklinikum in Maastrich (26). Hartmann et al. untersuchten die Häufigkeit, Dauer und Art der antibiotischen Therapie unter Anwendung eines Datenerfassungssystems, im Universitätsklinikum in Giessen (28).

Alle betrachteten Studien wurden an Kliniken der Tertiärversorgung durchgeführt, ein wesentlicher Unterschied bezüglich des Patientenkollektivs findet sich jedoch darin, dass in der niederländischen Studie sowohl internistische, als auch chirurgische und neurologische Patienten betrachtet wurden, während in unserem Studienteil nur die internistischen Patienten eingeschlossen wurden (26). Die Giessener Arbeit betrachtete nur Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation (28). Aus diesem Grund lassen sich die Studienergebnisse nicht eins zu eins vergleichen.

In unsere Studie wurden 143 Patienten eingeschlossen, wovon 52 (36,4%) weiblich und 91 (63,6%) männlich waren. Der Altersmedian betrug 64 (18-89) Jahre. An Vorerkrankungen wies unser Patientenkollektiv ausschließlich internistische Erkrankungen, wie Herz-, Lungen-, Nieren-, oder hämatologische Erkrankungen auf. Ein ähnliches Kollektiv findet sich auch in der Studie von Bergmans et al., bei der 515 Patienten untersucht wurden, wovon 190 (37%) weiblich und 279 (58%) männlich waren. Der Altersmedian betrug dort 61 (16-93) Jahre. Die Vorerkrankungen variierten jedoch, 209 Patienten wiesen internistische oder neurologische Erkrankungen auf, 159 Patienten kamen aus operativen Fachgebieten und 47 Patienten hatten ein Trauma erlitten (26).

4.2 Häufigkeit des Antibiotikaeinsatzes

Im Untersuchungszeitraum wurden in Regensburg 90,2% der Patienten, die länger als 48 Stunden auf den beteiligten Intensivstationen lagen, mit Antibiotika behandelt. Diese Zahl ist wesentlich höher, als die Anzahl der behandelten Patienten die in der EPIC-Studie oder der Studie von Bergmans et. al. gefunden wurde (26;38). Ein Grund für das Abweichen könnte evtl. sein, dass in der vorliegenden Arbeit nur die internistischen Intensivstationen ausgewertet wurden, in die viele Patienten schon aufgrund einer Infektion eingewiesen werden mussten.

Vergleicht man die Patienten mit und ohne Antibiotikatherapie, so kommt man in den betrachteten Studien auf ähnliche Ergebnisse. 74% der regensburger Patienten, die Antibiotika erhielten waren intubiert. Von den nicht intubierten Patienten erhielten in unserer Untersuchung nur 7,1% ein Antibiotikum, während es bei Bergmans 45% waren. Diese Abweichung sollte man jedoch kritisch betrachten, da in unserer Untersuchung die Anzahl der nicht intubierten Patienten mit 46 sehr gering war. Patienten mit Antibiotikatherapie hatten signifikant höhere CRP-Werte und auch höhere Punktwerte im SOFA-Score (26). Dieser Punkt zeigt, dass diese Patienten schon zu Therapiebeginn einen deutlich schlechteren klinischen Zustand und damit eine schlechtere Ausgangssituation hatten. Hiermit lässt sich dann auch teilweise die längere Verweildauer begründen, die bei Patienten mit Antibiotikatherapie auch in anderen Studien gefunden werden konnte. In einigen Studien wird eine höhere Mortalität für Patienten mit Antibiotikatherapie beschrieben, vor allem, wenn diese Patienten anfänglich inadequate Therapie bekommen hatten (16;39;40). Wir konnten für unsere Studienpatienten keine signifikant erhöhte Mortalität bei den mit Antibiotika behandelten im Vergleich zu den nicht behandelten Patienten feststellen, wobei wir, mit 14 Patienten, nur eine sehr geringe Zahl nicht behandelter Patienten hatten.

4.3 Indikationen für die Antibiotikatherapie

66% der Patienten bekamen eine Antibiotikatherapie aufgrund einer klinisch gesicherten Infektion, in 33% der Fälle (50% aller klinisch gesicherten Infektionen) konnte die Infektion auch mikrobiologisch gesichert werden.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bergmans et. al. konnten wir Infektionen des Respirationstrakts als wichtigste Infektionsquelle auf Intensivstationen ausmachen (26). 45% der regensburger Studienpatienten wurden aufgrund einer Pneumonie mit Antibiotika behandelt. 17% der Patienten bekamen die Therapie als Prophylaxe.

Als Entscheidungskriterium für die Verordnung von Antibiotika wurde von den Assistenzärzten am häufigsten eine kalkulierte Therapie aufgrund einer als gesichert angesehenen Infektion angegeben. Bei 16% der Patienten war ein Anstieg der Entzündungsparameter ausschlaggebend für die Verordnung eines Antibiotikums und bei 9% lag bereits zu Therapiebeginn ein Antibiotogramm vor. Im Vergleich zu anderen Studien konnten wir in unserer Studie deutlich weniger abdominelle Infektionen und Wundinfektionen finden. Dies könnte jedoch daran liegen, dass wir nur die internistischen Intensivstationen ausgewertet haben. Auch katheterassoziierte Infektionen tauchten in unserer Studie nicht auf, diese könnten sich jedoch teilweise hinter den unklaren Infektionen verbergen. Auch die Art der vermuteten Infektion wurde in den Patientenakten leider nicht dokumentiert, so dass sich auch unter den vermuteten Infektionen einige katheterassoziierte Infektionen finden könnten. Zu den Entscheidungskriterien der behandelnden Ärzte für die Verordnung von Antibiotika liegen keine vergleichbaren Studien vor.

4.4 Länge der Therapie

Patienten wurden in unserer Studie, sobald eine Umstellung der antibiotischen Therapie nötig war, im Median 14 Tage auf der Intensivstation behandelt, während Patienten ohne Umstellung im Median 6,5 Tage behandelt wurden. In unserer Untersuchung haben 37 Patienten (29%) Antibiotika länger als 14 Tage verabreicht bekommen, wobei 12 Patienten (9%) sogar länger als 28 Tage behandelt wurden. Bei Hartmann et al. wurden nur 13,8% der Patienten länger als eine Woche mit Antibiotika behandelt (27). Die Gründe für diesen langen Verabreichungszeitraum sind uns zwar nicht bekannt, aber man kann davon ausgehen, dass in unserer Studie sicher die Möglichkeit bestanden hat, die Therapie zeitiger zu beenden.

Um derart lange Therapiedauern zu vermeiden, sollte man sich ein festes Vorgehensschema überlegen. Man könnte z.B. nach 10-14 Tagen einen Therapiestopp festsetzen, vorausgesetzt, es bestehen keine klinischen Hinweise für eine floride Infektion, und dann den klinischen Verlauf beobachten. Kommt es zu einem erneuten Anstieg der Entzündungsparameter, kann die begonnene Therapie weitergeführt werden, nachdem erneut Material zur Erregerdiagnostik gewonnen wurde. Hiervon abweichen sollte man natürlich bei komplizierteren Infektionen wie Meningitiden, Knochen-/Weichteilinfektionen o.ä., in deren Fall die klinischen Fachgesellschaften eine längere Therapie empfehlen. In diesem Fall sollte man jedoch auch darauf achten, dass die Antibiotikatherapie nach dem empfohlenen Zeitraum abgesetzt wird.

Wie lange die antibiotische Therapie nach Verlassen der Intensivstation noch weitergeführt wurde, haben wir in unserer Studie nicht erhoben. Hartmann et al. stellen fest, dass sowohl die Dauer der antibiotischen Therapie als auch die Anzahl der verschiedenen verwandten Antibiotika einen Einfluss auf die Krankenhausletalität hatten (28). Wir können in unserer Studie zwar eine deutlich längere Verweildauer auf der Intensivstation feststellen, wenn eine Umstellung der antibiotischen Therapie nötig war, eine höhere Letalität fanden wir jedoch nicht. Bei Bergmanns et al. wurden diese Punkte nicht verglichen.

4.5 Häufigkeit und Gründe für die Therapieumstellung

Bei 44% der Patienten wurde die Antibiotikatherapie im Verlauf umgestellt, wobei die meisten Umstellungen schon innerhalb der ersten vier Tage stattfanden.

Als Grund für die Umstellung wurde mit 22% am häufigsten ein erneuter Anstieg der Entzündungsparameter angegeben. Ein weiterer häufiger Grund war das Fehlen einer klinischen Verbesserung mit 15%. In 10% der Fälle machte das Antibiotogramm eine Umstellung nötig. Bei 4% der Patienten waren die Kriterien nicht mehr ermittelbar. Die Gründe, welche im klinischen Alltag zur Umstellung einer begonnenen antibiotischen Therapie führen und die Häufigkeit der Therapieumstellungen wurden bisher noch nicht in internationalen Studien betrachtet. Unsere Beobachtungen beruhen auf den Aussagen der behandelnden Assistenzärzte auf die Frage, wie sie zu der Entscheidung der Therapieumstellung gekommen waren, da die Entscheidungsgrundlagen leider nicht in den Patientenakten vermerkt werden.

4.6 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Umstellung der Antibiotikatherapie

Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Umstellung der antibiotischen Therapie fanden wir bei den umgestellten Patienten am vierten Tag nach Therapiebeginn noch deutlich höhere CRP-Werte und höhere Punktwerte im SOFA-Score. Dies könnte man als ein deutliches Zeichen für ein mangelndes Ansprechen der begonnenen Therapie werten. Ein weiterer Unterschied war der, dass Patienten mit Umstellung deutlich häufiger intubiert werden mussten und auch die Verweildauer dieser Patienten deutlich länger war. In diesem Punkt darf man jedoch auch nicht vergessen, dass diese Patienten schon zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Intensivstation eine deutlich höhere Morbidität zeigten, die in den signifikant höheren CRP-Werten und Punktwerten im SOFA-Score zu Therapiebeginn deutlich wurde.

4.7 Einfluss der Vorerkrankung auf die Antibiotikatherapie

Im Bezug auf die Vorerkrankungen der beobachteten Patienten lässt sich sagen, dass bei Patienten mit schweren Grundleiden, wie malignen Erkrankungen, hämatologischen Erkrankungen, Diabetes oder auch hepatischen Erkrankungen häufiger eine Umstellung der begonnenen Antibiotikatherapie nötig wurde. Auffällig war dabei jedoch, dass bei Patienten mit kardiologischen oder pulmonologischen Grunderkrankungen die Therapieumstellung nicht so häufig nötig war. Dies lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass die Patienten der ersten Grunderkrankungsgruppe, sei es durch die Erkrankung selbst, oder die Therapie der Grunderkrankung an einer starken Schwächung des Immunsystems litten. Dieser Punkt machte sie wesentlich anfälliger für die unterschiedlichen Krankheitserreger, vor allem auch für opportunistische Infektionen.

4.8 Art der verordneten Medikamente

Das am häufigsten verordnete Antibiotikum war sowohl in unserer Untersuchung, als auch bei Bergmanns et al. ein Breitspektrumpenicillin in Kombination mit einem Betalactamaseinhibitor (39,9%) (26). An zweiter Stelle folgen bei uns die Chinolone (27,3%), gefolgt von den Cefalosporinen der 3.Generation (18,9%) und dem Metronidazol (16,8%). Häufig werden auch Makrolide und Carbapenem (je 14,7%) verordnet. Bei Bergmanns et al. findet man ab dem zweithäufigsten Antibiotikum eine etwas andere Verteilung, so stehen bei ihm Aminoglykoside an zweiter Stelle, welche bei uns mit 0,7% eher selten verordnet wurden. Danach folgen dann wie in Regensburg die Chinolone und das Piperacillin (26). In einer anderen deutschen Studie von Hartmann et al. finden sich an erster Stelle die Cephalosporine, gefolgt von den Breitbandpenicillinen in Kombination mit Betalactamaseinhibitor (28).

4.9 Outcome der Patienten

Um das Outcome der Patienten zu untersuchen, betrachteten wir die 28-Tage-Letalität. In unserer Studie waren in diesem Zeitraum in der Gruppe mit Antibiotikatherapie 28 Patienten verstorben, ohne Therapie nur ein Patient. Diese Zahl ist jedoch nur teilweise verwertbar, da in unserer Studie nur 10% der Patienten kein Antibiotikum verabreicht wurde. Bergmanns et al. betrachteten zu diesem Zweck die Letalität während des Intensivaufenthaltes und nach der Verlegung. Ihr Patientenkollektiv teilten sie in intubierte und nicht-intubierte Patienten ein. Während des Intensivaufenthaltes waren in dieser Studie 92 intubierte Patienten und 10 nicht-intubierte Patienten gestorben und nach Verlegung 20 intubierte und 12 nicht-intubierte Patienten (26). Betrachtet man die Letalität in Bezug auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten, so kommt man sowohl in Regensburg mit 20 % als auch bei Bergmanns et al. mit 26% und bei Hartmann et al. mit 20% der Patienten auf ähnliche Ergebnisse (26;28).

5. Zusammenfassung

In der hier vorgestellten Studie wurden die Häufigkeit und die Art der antimikrobiellen Therapie auf internistischen Intensivstationen untersucht. Zusätzlich wurden die Entscheidungskriterien beleuchtet, die zum Antibiotikaeinsatz oder zu einem Therapiewechsel geführt haben. Ein weiterer Punkt, der uns in unserer Studie interessierte, war das Outcome der Patienten.

Zu diesem Zweck wurden prospektiv Daten aus den aktuellen Intensivkurven der Patienten erhoben, die im Zeitraum vom 01.06.2003 bis 30.11.2003 auf den Intensivstationen der Medizinischen Kliniken I und II der Universität Regensburg behandelt wurden. Fehlende Daten wurden im Anschluss an den Erhebungszeitraum retrospektiv im Patientenarchiv der Universität Regensburg vervollständigt.

Auf diese Weise konnten 143 Patienten erfasst werden, welche im Beobachtungszeitraum behandelt worden waren und die Studienkriterien erfüllten. Der Altersmedian betrug 64 Jahre, 36% der Patienten waren weiblichen und 64% männlichen Geschlechts. In unserer Studie wurden 90% der Patienten mit Antibiotika behandelt. Diese Zahl ist wesentlich höher als die Zahlen anderer Studien, es wurden bei uns jedoch nur die internistischen Intensivstationen betrachtet, wo viele Patienten schon aufgrund einer Infektion aufgenommen wurden. Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Antibiotikatherapie zeigt sich, dass 74% der mit Antibiotika behandelten Patienten intubiert waren, während nur 7,1% der nicht intubierten Patienten ein Antibiotikum benötigten. Der Vergleich der CRP-Werte und der Punktwerte im SOFA-Score ergab, dass die Patienten mit Antibiotikatherapie schon bei Aufnahme einen deutlich schlechteren Allgemeinzustand aufwiesen. Wir konnten die längere Verweildauer für Patienten mit Antibiotikatherapie, die in anderen Studien gefunden worden war, bestätigen; eine signifikant erhöhte Mortalität konnten wir jedoch nicht finden. 29 % der Patienten wurden länger als 14 Tage mit Antibiotika behandelt und 9 % sogar länger als 28 Tage. Zur Vermeidung zu langer Behandlungen, sollten in weiteren Studien Stopp-Regeln für Antibiotikatherapien klinisch evaluiert werden.

Als Indikation für die Antibiotikatherapie bekamen in unserer Studie 66% der Patienten die Therapie aufgrund einer klinisch gesicherten Infektion. Wie in anderen Studien, war auch in unserer Studie die Pneumonie mit 45% die häufigste Infektion. In 16% der Fälle war ein Anstieg der Entzündungsparameter ausschlaggebend und in 9% lag bereits zu Therapiebeginn ein Antibiogramm vor.

Bei 44% der behandelten Patienten mußte die antibiotische Therapie im Verlauf, meist schon innerhalb der ersten vier Tage, umgestellt werden. Gründe dafür waren in 22% ein erneuter Anstieg der Entzündungsparameter, in 15% keine klinische Verbesserung und in 9% der behandelten Patienten machte das Antibiotogramm eine Umstellung nötig. In 4% der Fälle waren die Kriterien nicht mehr ermittelbar. Im Vergleich zu Patienten ohne Therapieumstellung zeigten die Patienten mit Umstellung der antibiotischen Therapie am vierten Tag nach Therapiebeginn deutlich höhere Entzündungswerte und Punktwerte im SOFA-Score. Sie mussten deutlich häufiger intubiert werden und auch signifikant länger auf der Intensivstation behandelt werden. Dieser Punkt zeigt, wie wichtig schon zu Therapiebeginn eine adäquate Antibiotikatherapie ist. Im Bezug auf die Vorerkrankung der Patienten konnten wir feststellen, dass Patienten mit kardiologischen oder pulmonologischen Grundleiden deutlich seltener eine Therapieumstellung benötigten, als Patienten mit z.B durch maligne, hämatologische oder hepatische Erkrankungen oder Diabetes geschwächtem Immunsystem. Als häufigstes Medikament wurden in unserer Studie Breitbandpenicilline in Kombination mit Betalactamaseinhibitoren verabreicht, gefolgt von Chinolonen, Cephalosporinen der 3. Generation, Metronidazol, Makroliden und Carbapenem.

Um neue Strategien zum Einsatz von Antibiotika auf den Intensivstationen zu entwickeln, wäre es hilfreich weitere Studien dieser Art durchzuführen und dabei auch die chirurgischen Fachgebiete in die Betrachtung mit einzubeziehen. Außerdem wäre es für ähnliche Studien sinnvoll die Gründe, welche zur Antibiotikatherapie führen genauer in den Patientenakten zu dokumentieren, um dadurch die Entscheidungswege nachvollziehbar zu machen. Nur so können neue Therapiealgorithmen für den Einsatz von Antibiotika entwickelt werden.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care* 2001; 5(4):189-195.
- (2) Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361(9374):2068-2077.
- (3) Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134(4):298-314.
- (4) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274(8):639-644.
- (5) Albrich WC, Angstwurm M, Bader L, Gartner R. Drug resistance in intensive care units. *Infection* 1999; 27 Suppl 2:S19-S23.
- (6) Robert Koch-Institut B. Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). [6. Auflage, 2008]. 2008.
- (7) Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjala H. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006; 10(2):R66.
- (8) Eggimann P, Sax H, Pittet D. Catheter-related infections. *Microbes Infect* 2004; 6(11):1033-1042.
- (9) Elliott T. Intravascular catheter-related sepsis--novel methods of prevention. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1:S45-S50.
- (10) Eggimann P, Pittet D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(5):295-309.
- (11) Kollef MH. Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: the role of the carbapenems. *Respir Care* 2004; 49(12):1530-1541.
- (12) Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27(2):355-362.
- (13) Mandell LA, Campbell GD, Jr. Nosocomial pneumonia guidelines: an international perspective. *Chest* 1998; 113(3 Suppl):188S-193S.
- (14) Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122(6):2115-2121.

- (15) Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Org et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004; 30(7):1327-1333.
- (16) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115(2):462-474.
- (17) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303-1310.
- (18) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546-1554.
- (19) Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274(12):968-974.
- (20) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-123.
- (21) Brunkhorst FM, Engel C, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller R, Rossaint R, Stueber F, Weiler N, Welte T, Löffler M, Reinhart K, and the German SepNet. Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock in Germany-Results from the German Prevalence Study. *Infection* 2005.
- (22) Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17(5):389-393.
- (23) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644-1655.
- (24) Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1:S64-S74.
- (25) Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21(4):302-309.
- (26) Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der GS, de Leeuw PW et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(4):527-535.

- (27) Roder BL, Nielsen SL, Magnussen P, Engquist A, Frimodt-Moller N. Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(4):633-642.
- (28) Hartmann B, Junger A, Brammen D, Rohrig R, Klasen J, Quinzio L et al. Review of antibiotic drug use in a surgical ICU: management with a patient data management system for additional outcome analysis in patients staying more than 24 hours. *Clin Ther* 2004; 26(6):915-924.
- (29) Schneider D, Richling F. Checkliste Arzneimittel A-Z. [2. Auflage]. 2002. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
- (30) Füssle R, Biscopig J, Sziegoleit A. 1x1 der Infektiologie auf Intensivstationen. 1996. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- (31) Gold HS, Moellering RC, Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335(19):1445-1453.
- (32) Kresken M, Hafner D. Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975-1995. Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Infection* 1999; 27 Suppl 2:S2-S8.
- (33) Hryniewicz W. Epidemiology of MRSA. *Infection* 1999; 27 Suppl 2:S13-S16.
- (34) Williams JD, Sefton AM. The prevention of antibiotic resistance during treatment. *Infection* 1999; 27 Suppl 2:S29-S31.
- (35) Rubinstein E. Antimicrobial resistance--pharmacological solutions. *Infection* 1999; 27 Suppl 2:S32-S34.
- (36) Mouton JW. Combination therapy as a tool to prevent emergence of bacterial resistance. *Infection* 1999; 27 Suppl 2:S24-S28.
- (37) Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275(3):234-240.
- (38) Vincent JL. Microbial resistance: lessons from the EPIC study. *European Prevalence of Infection. Intensive Care Med* 2000; 26 Suppl 1:S3-S8.
- (39) Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(12):2742-2751.
- (40) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118(1):146-155.

7. Anhang

7.1 Erhebungsbogen Antibiotikatherapie auf Intensivstationen

Fallnummer			
Name			
Vorname			
Geburtsdatum			
Patientennummer			
Station		Zimmer / Bett	
Aufgenommen am		von / aus	
Entlassung am			
Verstorben am			
Verlegt am		auf / nach	

Beobachtungsverlauf	Nächste Überprüfung			Anmerkungen:
	TB		Ende? O	
	U1		Ende? O	
	E-Kriterien	TB	U1	
	28-Tage-Letalität			
	Befunde	erwartet	erfaßt	
	Hygiene			
	Radiologie			

Patientendaten					
	Fallnummer	Alter	Geschlecht	Gewicht [kg]	Aufnahmetag

Erhebungszeitpunkte	Datum:			
		Therapiebeginn	Therapieumstellung	Therapieende / Tod

Ausgang 28-Tage-Letalität	<input type="checkbox"/> Patient lebt	<input type="checkbox"/> Patient verstorben
----------------------------------	---------------------------------------	---

Diagnosen	Klartext	ICD-10	

Therapieverlauf	Präparatenummer (Klartext falls Andere)	von	bis	p.o.	i.v.

Präparate	01 Amoxicillin	09 Clinafloxacin	17 Maxipime	25 Tavanic
	02 Amoclave	10 Clont	18 Meronem	26 Targocid
	03 Azactam	11 Combactam	19 Penicillin	27 Tazobac
	04 Bactrim (Cotrim)	12 Elzogram	20 Pipril	28 Unacid
	05 Biklin	13 Erythocin	21 Rocephin	29 Vancomycin
	06 Binotal	14 Gernebcin	22 Refobacin	30 Zienam
	07 Ciprobay	15 Fortum	23 Sobelin	31 Zinacef
	08 Claforan	16 Klacid	24 Staphylex	

Entscheidungskriterien		Therapiebeginn	1. Umstellung
	Keine klinische Verbesserung	0	0
	Anstieg Entzündungsparameter	0	0
	Kalkulierte Therapie	0	0
	Kostensparnis	0	0
	Vorliegendes Antibiogramm / Infektiologische Beratung	0	0
	Anderer Erreger als angenommen	0	0
	Verbreiterung des Spektrums wegen neuer Infektion	0	0
	Prophylaktische Gabe / Perioperative Gabe	0	0
	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	0	0
	Korrektur einer systematisch fehlerhaften Therapieentscheidung	0	0
	Kriterien nicht ermittelbar	0	0
	Infektion wird als gesichert angesehen	0	0

Entscheidungsinstanzen	<input type="checkbox"/> Stationsarzt / Diensthabender	<input type="checkbox"/> alleine
	<input type="checkbox"/> Chef- / Oberarzt	<input type="checkbox"/> Visite / Konferenz

Physiologische Parameter / Körperlicher Zustand des Patienten	Parameter ¹	Auf→ Auf+24h	TB-24h → TB	TB → TB+24h	TB+4d → TB+5d	U1-24h →U1	U1→ U1+24h	U1+4d → U1+5d
	Körpertemperatur [°C]							
	PO ₂ /FiO ₂							
	Herzfrequenz [min ⁻¹]							
	Atemfrequenz [min ⁻¹]							
	Glasgow Coma Scale							
	Hypotension [Score lt. SOFA]							
	Leukozyten [10 ³ /mm ³]							
	Thrombozyten [10 ³ /mm ³]							
	Bilirubin							
	Kreatinin							
	CRP [mg/l]							
	Alternativ: Urinausscheidung [ml/d]							
	SIRS-Einstufung [SIRS->sSIRS->ster.Schock] [SEP->sSEP->sep.Schock]							
	SOFA-Score							
	Intubationszeitraum							

¹ Jeweils am weitesten von der Norm abweichender Parameter im angegebenen Zeitraum

SIRS	Körpertemperatur [°C]	O >38°C ODER <=36°C
	Herzfrequenz [min ⁻¹]	O >90/min
	Atemfrequenz [min ⁻¹]	O >20/min ODER pCO ₂ <=32mmHg
	Leukozyten [10 ³ /mm ³]	O >12 ODER < 3,8 ODER Stabkernige>10%
	Erfüllte Kriterien:	von 4 - Positiv ab 2
	O Sepsis (SIRS und nachweisbare Septikämie)	
	O Schwere Sepsis (Sepsis und zusätzlich Organdysfunktion oder Hypotension oder -perfusion oder Perfusionsstörung-z.B. Laktazidose, Oligurie, akute Verschlechterung des Bewusstseinszustandes)	
O Septischer Schock (Sepsis und Hypotension [bei spez. Therapie evtl. fehlend] trotz Flüssigkeitssubstitution und Perfusionsstörungen wie bei schwerer Sepsis)		

SOFA-Score		0	1	2	3	4
	pO ₂ /FIO ₂ [mmHg]	>400	<=400	<=300	<=200 mit Atemunter.	<=100
	Thrombozyten [x10 ³ /mm ³]	>150	<=150	<=100	<=50	<=20
	Bilirubin	<1,2mg/dl <20µmol/l	1,2-1,9 mg/dl 20-32µmol/l	2,0-1,9 mg/dl 33-101µmol/l	6,0-11,9 mg/dl 102-204µmol/l	>12mg/dl >204µmol/l
	Hypotension ²	keine	MAP <70 mmHg	Dopamin<=5 oder Doputamin (jede Dosis) ¹	Dopamin>5 oder (Nor-) Adrenalin <=0,1 ¹	Dopamin>15 oder (Nor-) Adrenalin >0 ¹
	Glasgow Coma Scale ³	15	13-14	10-12	6-9	<6
	Kreatinin <i>oder</i> Urinausscheidung	<1,2 mg/dl <110µmol/l	1,2-1,9 mg/dl 110-170 µmol/l	2,0-3,4 mg/dl 171-299µmol/l	3,5-4,9mg/dl 300-440µmol/l	>5,0 mg/dl >440 µmol/l

UAW	Art	Erstmalig aufgetreten am	Grund für Umstellung ?
	Kreatininerhöhung		
	Leber-Toxizität		
	Allergie		
	Enteritis		

Antibiogramm	Datum	Relevant für Diagnose Nr.	Probenmaterial / Entnahmeort	Erreger	Mutationsresistenz/ Sekundäre Resistenz

² Adrenergika verabreicht für mid. 1h [angegeben in µg/kg pro min]

³ „n. a.“ falls Patient sediert

Für Antibiotikatherapie relevante (Arbeits-)Diagnosen	Priorität	Diagnose
		Pneumonie
		Katheter-assoziierte Infektion
		Endokarditis
		Intraabdominelle Infektion
		Urogenitale Infektion
		ZNS. Infektion
		Haut- und Weichteilinfektion
		Infektion unklaren Ursprungs
		Andere

Bei prophylaktischer Therapie „P“ nach der Priorität einfügen!

Pneumonie	Typ	<input type="checkbox"/> Early onset	<input type="checkbox"/> Late onset	<input type="checkbox"/> VAP
		<input type="checkbox"/> Ambulant erworben	<input type="checkbox"/> Nosokomial	
		Kriterium		Befund erhoben / erhalten am:
	Hauptkriterien	<input type="checkbox"/> Auskultations- und Perkussionsbefund		
		<input type="checkbox"/> Röntgenbefund		
	Nebenkriterien	<input type="checkbox"/> Fieber > 38°C		
		<input type="checkbox"/> Neu aufgetretenes eitriges Trachealsekret		
		<input type="checkbox"/> Zunahme der respiratorischen Sekretion (bei Kindern)		
		<input type="checkbox"/> Verschlechterung der Beatmungssituation		
		<input type="checkbox"/> Erregernachweis in Bronchoskopie oder Pleurapunktat		
<input type="checkbox"/> Gleicher Erreger in Sputum bzw. Trachealsekret und Blutkultur				
<input type="checkbox"/> IgM-Nachweis oder 4facher IgG-Anstieg				
<input type="checkbox"/> Virusisolierung oder Antigennachweis im respiratorischen Sekret				
	<input type="checkbox"/> Histologischer Nachweis einer Pneumonie			
	Infektion gesichert <input type="checkbox"/> vor / <input type="checkbox"/> nach Therapiebeginn		<input type="checkbox"/> Infektion nicht gesichert	

Für gesicherte Infektion mindestens ein Haupt- und zwei Nebenkriterien

Katheter Assoziierte Infektionen	Kriterium	Befund erhoben / erhalten am
	<input type="checkbox"/> Bakteriämie plus Nachweis desselben Erregers an der Katheterspitze	
	<input type="checkbox"/> Positive quantitative Blutkultur	
	<input type="checkbox"/> Lokale Infektion der Einstichstelle	
	<input type="checkbox"/> Positive Blutkultur	
	<input type="checkbox"/> Therapierefraktäres Fieber	
	<input type="checkbox"/> Sistieren des Fiebers innerhalb von 48h nach Ziehen des Katheters	
	Infektion gesichert <input type="checkbox"/> vor / <input type="checkbox"/> nach Therapiebeginn	<input type="checkbox"/> Infektion nicht gesichert

Erhebungsbogen Antibiotikatherapie auf Intensivstationen

Erstelldatum 26.05.03

Seite 5 von 7

Endokarditis	Kriterien		Befund erhoben / erhalten am:
	Major-kriterien	<input type="checkbox"/> Typische positive Blutkultur	
		<input type="checkbox"/> Positives Echokardiogramm	
	Minorkriterien	<input type="checkbox"/> Prädisposition durch Herzvitien und Klappenersatz	
		<input type="checkbox"/> Fieber	
		<input type="checkbox"/> Bestehende arterielle Embolien	
		<input type="checkbox"/> Suspekter Echokardiographiebefund	
		<input type="checkbox"/> Mikrobiologischer Befund, der kein Majorkriterium erfüllt	
Infektion gesichert <input type="checkbox"/> vor / <input type="checkbox"/> nach Therapiebeginn		<input type="checkbox"/> Infektion nicht gesichert	

Gesichert, wenn zwei Major- oder ein Major- plus drei Minorkriterien erfüllt sind.

Intraabdominale Infektionen	Kriterium		Befund erhoben / erhalten am:
	Kategorie I	<input type="checkbox"/> Positive Kultur aus eitrigem Material	
		<input type="checkbox"/> Positive Kultur aus in Operation gewonnenem Material	
		<input type="checkbox"/> Histologie	
	Kategorie II	<input type="checkbox"/> Fieber	
		<input type="checkbox"/> Erbrechen	
		<input type="checkbox"/> Abdominelle Schmerzen	
		<input type="checkbox"/> Ikterus + ein positiver Nachweis aus Kultur	
		<input type="checkbox"/> Direkter Erregernachweis	
		<input type="checkbox"/> Bildgebende Verfahren	
Infektion gesichert <input type="checkbox"/> vor / <input type="checkbox"/> nach Therapiebeginn		<input type="checkbox"/> Infektion nicht gesichert	

Gesichert, wenn ein Kriterium aus Kategorie I plus zwei Kriterien aus Kategorie II erfüllt sind.

Urogenitale Infektion	Kriterium		Befund erhoben / erhalten am:
	<input type="checkbox"/> Auftreten nach mehr als 48h nach der stationären Aufnahme		
	<input type="checkbox"/> Fieber		
	<input type="checkbox"/> Harndrang		
	<input type="checkbox"/> Dysurie		
	<input type="checkbox"/> Suprapubischer Schmerz		
	<input type="checkbox"/> >100000 Keime / μ l		
	<input type="checkbox"/> < 3 Erregerspezies		
	<input type="checkbox"/> Positiver Urinsticks		
	<input type="checkbox"/> Pyurie		
	<input type="checkbox"/> Positives Grampräparat aus dem Urin		
	<input type="checkbox"/> Nach Einschätzung des Arztes Bestehen einer therapeutischen Konsequenz		
	Infektion gesichert <input type="checkbox"/> vor / <input type="checkbox"/> nach Therapiebeginn		<input type="checkbox"/> Infektion nicht gesichert

ZNS-Infektionen	Kriterium		Befund erhoben / erhalten am:	
	Hirnabszess / Enzephalitis	A	Positive Kultur aus Hirngewebe / Dura / Liquor oder Abszess im Bereich des Rückenmarks	
B			Direktnachweis aus gewonnenem Material	
		Histologie		
		Kopfschmerz		
C		Schwindel		
		Fieber		
		Fokale neurologische Zeichen		
		Wesensveränderungen		
Bei Meningitis		D	Mikroskopischer Erregernachweis	
			Typischer Befund im EEG, CT, MR oder Sonographie	
	E		Fieber	
		Kopfschmerzen		
		Nackensteife		
	F	Meningeale Reizung		
Hirnnervenaffektion				
Erhöhung von Leukozyten, Eiweiß und Glucose im Liquor				
		Mikroskopischer Erregernachweis aus dem Liquor		
		Positiver Antigentest aus dem Liquor		
		Infektion gesichert O vor / O nach Therapiebeginn	O Infektion nicht gesichert	

Gesicherte Enzephalitis / Abszess: Kriterium A plus (ein Kriterium aus B oder zwei Kriterien aus C) plus ein Kriterium aus D
 Gesicherte Meningitis: ein Kriterium aus A oder zwei Kriterien aus E sowie ein Kriterium aus F

Haut und Weichteilinfektion	Kriterium		Befund erhoben / erhalten am:
	A	Positive Kultur	
Eitriger Ausfluss			
Positive Histologie			
B	Schmerzen		
	Schwellung		
	Rötung		
	Überwärmung		
C	Kultur		
	Positiver Antigennachweis in Gewebe oder Blut		
	IgM-Nachweis oder Titeranstieg von IgG		
		Infektion gesichert O vor / O nach Therapiebeginn	O Infektion nicht gesichert

Gesicherte Infektion, wenn ein Kriterium aus A, zwei Kriterien aus B und ein Kriterium aus C erfüllt sind.

Nicht gesicherte Infektion	Kriterium		Befund erhoben / erhalten am:
		Leukozytenveränderung	
		CRP-Anstieg	
	Temperaturerhöhung		

7.2 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Bandulik
Vorname: Stefanie
Geburtsname: Schmidt
Geburtsdatum: 31.10.1977
Geburtsort: Ingolstadt
Staatsangehörigkeit: deutsch
Wohnsitz: Sternbergstrasse 26a
 93053 Regensburg
Familienstand: verheiratet
Konfession: römisch-katholisch

SCHULBILDUNG

1984-1988: Grundschule auf der Schanz Ingolstadt
1988-1995: Reuchlin-Gymnasium Ingolstadt
1995-1997: Gabrieli-Gymnasium Eichstätt
1997: Allgemeine Hochschulreife

BERUFSAUSBILDUNG

Januar-März 1998: Weiterführendes Praktikum im KKH Kösching

**April 1998-
 September 1999:** Krankenschwesternausbildung an der Berufsfachschule für
 Krankenpflege des Krankenhauszweckverbandes Ingolstadt.

STUDIUM

1999-2003: Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther Universität
 Halle/Wittenberg
2003-2006: Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
April 2006: Approbation als Ärztin

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Juni 2006-Mai 2008: Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
 Universitätsklinikum Regensburg
Juni-Dezember 2008: Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin KKH Wörth an
 der Donau
Seit Januar 2009: Assistenzärztin in der radiologischen Praxis Neumaier und Kollegen
 in Regensburg

7.3 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Die im Methodenteil und in der Danksagung aufgeführten Personen haben mir in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe eines Promotionsberaters oder anderer Personen in Anspruch genommen. Niemand hat von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

.....

Stefanie Bandulik

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere danke ich Herrn Professor Dr. med Bernd Salzberger und Herrn Professor Dr. med. Gerd Fätkenheuer für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Salzberger für die hilfreiche Unterstützung und umfassende wissenschaftliche Betreuung.

Ich danke außerdem dem Ärzteteam und dem Pflegepersonal der Intensivstationen 92 und 93 für die stete Auskunftsbereitschaft zu Fragen zur Therapieentscheidung, oder bei der Suche nach Patientenakten.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir mein Studium erst ermöglicht haben und vor allem natürlich meinem Ehemann, der mich immer ermuntert hat weiter zu machen und so durch seine Unterstützung das Gelingen dieser Arbeit erst möglich gemacht hat.