

**Entwicklung, Integration und erste Ergebnisse eines  
regelbasierten computergestützten Therapieassistenten für  
die kalkulierte Antibiotikatherapie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereiches Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Eileen J. Niczko

aus Wolfen

Gießen 2006

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann

des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. med. Bernd A. Hartmann

Gutachter: Prof. Dr. med. Hans Dieter Walmrath

Tag der Disputation: 22.10.2007

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Einführung	6
1.2	Ausgangssituation in Gießen	7
1.3	Literaturübersicht	8
1.3.1	Infektionserkrankungen und adäquate Antibiotikatherapie	8
1.3.2	Verbesserungsstrategien für die Antibiotikatherapie	10
1.3.3	Entscheidungsunterstützende Systeme	12
1.4	Fragestellungen der Arbeit	14
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1	Grundlagen	15
2.2	Therapieassistent	16
2.2.1	Konfiguration des Entscheidungsbaumes „Antibiotika“	17
2.2.2	Inhaltliche Umsetzung der Therapierichtlinien	21
2.2.3	Entwicklung der Therapiestandards	22
2.2.4	Anpassung an die Operative Intensivstation	26
2.2.5	Anpassung an die Medizinische Intensivstation	26
2.3	Klinische Anwendungsuntersuchung	27
2.3.1	Untersuchungsmodalitäten	27
2.3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.3.3	Datenerhebung	28
2.3.4	Patientendaten	30

2.3.5	Automatische Kalkulation von SAPS II und SOFA	31
2.3.6	Darstellung und Auswertung der Antibiotikatherapie	31
2.3.7	Mikrobiologische Daten	32
2.3.8	Bewertung der Antibiotikatherapie	32
2.3.9	Statistik	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1	Therapieassistent	34
3.1.1	Entscheidungsbaum	34
3.1.2	Therapiestandards	38
3.2	Anwendung des Therapieassistenten	41
3.2.1	Auswahl einer zu behandelnden Infektionskrankheit	42
3.2.2	Verordnung eines Therapiestandards	46
3.3	Klinische Anwendungsuntersuchung	48
3.3.1	Operative Intensivstation	48
3.3.2	Medizinische Intensivstation	54
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
4.1	Therapieassistent	56
4.1.1	Inhalt und Technik	56
4.1.2	Benutzerquote	58
4.2	Klinische Anwendungsuntersuchung	63
4.2.1	Letalität und Bewertung der Antibiotikatherapie	63
4.2.2	Liegedauer, Beatmungsdauer und Scores	65

4.2.3	Verbesserungsgründe	66
4.2.4	Auswertungsmodalitäten bezüglich des Keimnachweises	68
<b>5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Summary</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b>	<b>86</b>
10.1	Abkürzungsverzeichnis	86
10.2	Danksagung	87
10.3	Lebenslauf	88
10.4	Erklärung	89

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

1928 revolutionierte die Entdeckung des Penicillins die Behandlungsmöglichkeiten von Infektionen. Auch heute gelten Infektionskrankheiten als gut behandelbar [97-99]. Jedoch führt der ausgedehnte und unüberlegte Gebrauch von Antibiotika zu einem erhöhten Selektionsdruck der Infektionserreger. Die Zunahme von multiresistenten Keimen und Patienten mit ausgeprägter Abwehrschwäche haben eine Spirale erzeugt, in der der Antibiotikaverbrauch wächst und der Ruf nach neuen Antibiotika immer lauter wird. Insbesondere bei Intensivpatienten ist die adäquate Behandlung von Infektionen für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend. Von besonderer Bedeutung ist dabei die initial verordnete kalkulierte Antibiotikatherapie [73;84;93;95;96;107;151].

Das Dilemma bei der Verordnung einer initialen Antibiotikatherapie besteht darin, trotz fehlendem mikrobiologischen Befund eine Therapie zu veranlassen, die mit der größtmöglichen Wahrscheinlichkeit gegen das zu erwartende Erregerspektrum wirksam ist [88]. Auf Grund der zunehmenden Keimresistenzen, aus Unkenntnis über das zu erwartende Erregerspektrum und falschem Sicherheitsdenken werden häufig ein oder mehrere teure Breitspektrum-Antibiotika, für einen oft zu langen Zeitraum, verordnet [82;118].

Auf Grund dieser hinreichend bekannten Probleme existieren diverse Verbesserungsstrategien für die Verordnung einer adäquaten kalkulierten Antibiotikatherapie. Zu nennen sind beispielsweise die interdisziplinäre Zusammenarbeit [4], die Entwicklung von Leitlinien [65] und die Nutzung von Informationstechnologien [55].

Insbesondere in Verbindung mit dem steigenden Einsatz von Computern im Krankenhaus werden vermehrt entscheidungsunterstützende Systeme eingesetzt, um Expertenwissen unabhängig von der Person am Patientenbett bereitzustellen und Richtlinien zu etablieren. Vor allem für die Antibiotikatherapie existieren mittlerweile eine Fülle von entscheidungsunterstützenden Systemen [55].

Bei den vorhandenen entscheidungsunterstützenden Systemen handelt es sich jedoch vor allem um lokale Entwicklungen. Diese lassen sich entweder nicht oder nur mit großen Schwierigkeiten in hausinterne Patienten-Daten-Management-System (PDMS) einarbeiten.

## **1.2 Ausgangssituation in Gießen**

Seit mehreren Jahren erfolgt auf der Operativen Intensivstation (OpInt) und Medizinischen Intensivstation (MedInt) des Universitätsklinikums Gießen die gesamte medizinische Patientenaktenführung in elektronischer Form mit dem PDMS ICUData der Firma Imeso GmbH, Hüttenberg. Regelmäßig findet auf der OpInt eine interdisziplinäre mikrobiologische Visite mit Frau Professor Füssle statt. Hier werden die aktuellen Keimnachweise und antimikrobiellen Therapien diskutiert und diese eventuell angepasst. Im Rahmen dieser engen Zusammenarbeit entstand das Vorhaben ein eigenes entscheidungsunterstützendes System auf Basis der Therapierichtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzlage zu entwerfen und in das vorhandene PDMS zu integrieren [135].

Die Entscheidung, einen eigenen regelbasierten Therapieassistenten für die kalkulierte Antibiotikatherapie zu entwickeln und in das bestehende PDMS zu integrieren, fiel aus mehreren Gründen. Zum einen hat eine effektive, kalkulierte Antibiotikatherapie intensivpflichtiger Patienten nicht nur für den Einzelnen (z.B. Morbidität und Mortalität), sondern auch für die Allgemeinheit (z.B. Resistenzentwicklung, primäre und sekundäre Kosten) eine enorme Bedeutung [68;125]. Zum anderen mangelt es an kommerziell erhältlichen entscheidungsunterstützenden Systemen [55]. Darüber hinaus gibt es enorme Schwierigkeiten, sowohl auf der technischen und mikrobiologischen, als auch auf der Anwenderseite, etablierte Systeme in ein bestehendes PDMS zu integrieren [55].

## 1.3 Literaturübersicht

### 1.3.1 Infektionserkrankungen und adäquate Antibiotikatherapie

Die zunehmende Relevanz der Antibiotikaresistenzen und Entwicklung von Problemkeimen zeigt sich insbesondere bei nosokomialen Infektionen von Intensivpatienten [64]. An der in Europa 1992 durchgeführten EPIC-Studie (European Prevalence of Infection in Intensive Care) beteiligten sich 17 Länder mit insgesamt 1.417 Intensivstationen [154]. Bei 10.038 untersuchten Patientendaten bewegte sich die Prävalenzrate von nosokomialen Infektionen zwischen 9,7 % und 31,6 % [145;154]. Von entscheidender Bedeutung sind dabei die vital bedrohliche Pneumonie und die Sepsis auf Intensivstationen. Sie führen zu einer verlängerten Verweildauer, wodurch erhebliche Mehrkosten für die Solidargemeinschaft entstehen [89;162]. Darüber hinaus ist bei Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie oder Sepsis das Risiko, während ihres Krankenhausaufenthaltes zu versterben, mehr als doppelt so hoch gegenüber vergleichbaren Patienten ohne nosokomiale Infektion [62;124].

Die verlängerte Krankenhausverweildauer ist in Europa der entscheidende Faktor für die zusätzlichen direkten Kosten beim Auftreten nosokomialer Infektionen. Für Großbritannien wurden für die Jahre 1997 und 1999 jährliche Kosten von 1,6 Milliarden Euro errechnet [125]. Für die Bundesrepublik Deutschland wurde ein Kostenfaktor von ca. 800 Millionen Euro für die Krankenversicherungen geschätzt [68]. Wird von einer jährlichen Kostensteigerung von 1,5 % ausgegangen, so ist für das Jahr 2005 mit zusätzlichen Kosten auf Grund von nosokomialen Infektionen von mehr als eine Milliarde Euro zu rechnen.

Unter den derzeitigen ökonomischen Rahmenbedingungen und den wachsenden Qualitätsnormen ist ein rationaler Antibiotikaeinsatz als Teilaspekt eines modernen Infektionsmanagements unerlässlich. Dabei kommt der antimikrobiellen Therapie auf Intensivstation ein besonderer Stellenwert zu, da über 50 % der Intensivpatienten mit Antibiotika behandelt werden [14;123;133;153].

Große Bedeutung für das weitere Outcome hat die richtige initiale kalkulierte Antibiotikatherapie. In Abwesenheit einer adäquaten Antibiotikatherapie wurde bei

Patienten mit Pneumonie [2;87;101], Peritonitis [111] und Bakteriämie [67;93;107;151] ein schlechteres Outcome und eine erhöhte Letalität festgestellt. Andere Arbeiten dagegen konnten hinsichtlich des Patientenoutcomes zwischen Patienten, die initial adäquat antibiotisch behandelt wurden gegenüber denen mit einer initial inadäquaten Antibiotikatherapie keinen Unterschied feststellen [16;37;38;81;134;163].

Obwohl die Studienlage nicht eindeutig zu sein scheint, ist mittlerweile allgemein akzeptiert, dass unbedingt Anstrengungen unternommen werden müssen, um eine initial adäquate Antibiotikatherapie zu gewährleisten [82;118]. Ob eine initiale Antibiotikatherapie adäquat ist, hängt in erster Linie vom gewählten Antibiotikaregime ab, das gegen den empirisch zu erwartenden Erreger auch sensibel sein muss [84]. Dabei reicht allerdings nicht aus, dass das Antibiotikum den Keim in-vitro abtötet [118], sondern es muss unter Berücksichtigung seiner Pharmakokinetik und -dynamik einen ausreichend hohen Wirkspiegel am Ort der Infektion erzielen können.

Im weiteren Sinn bedeutet adäquat aber auch, dass die Antibiotika entsprechend der individuellen Patientenkonstellation richtig dosiert und im richtigen Zeitintervall verabreicht werden [118;126]. Die Antibiotikatherapie hat rechtzeitig zu erfolgen, d. h. innerhalb der ersten 24 Stunden nach der erstmaligen Diagnose einer Infektion [2;17;67;73;126] und sollte nur so lange verabreicht werden, wie es die Situation erfordert, in der Regel jedoch zwischen sieben und zehn Tagen [17]. Eine zu lange andauernde Antibiotikatherapie erhöht unnötig den Selektionsdruck und führt zur Bildung von resistenten Keimen [51;85;118].

Ziel einer effektiven Antibiotikatherapie sollte deshalb sein, sowohl das Patientenoutcome zu verbessern als auch zu verhindern, dass Antibiotikaresistenzen neu auftreten und unnötige primäre und sekundäre Kosten für das Gesundheitswesen entstehen [61;63]. Fakt ist jedoch, dass trotz des steigenden Problembewusstseins Antibiotika noch immer mit falscher Indikation, zu häufig, zu lang, mit falscher Dosierung und ohne mikrobiologische Probenentnahme verordnet werden [34].

### 1.3.2 Verbesserungsstrategien für die Antibiotikatherapie

Für die Verbesserung der Antibiotikatherapie bieten sich mehrere Alternativen. Einerseits eine fachübergreifende Zusammenarbeit, die Entwicklung von Leitlinien und Empfehlungen und andererseits die Nutzung von Informationstechnologien.

#### 1.3.2.1 Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Erfolg versprechend ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit der behandelnden Ärzte mit Pharmakologen, Infektiologen und klinischen Mikrobiologen, die ihr Expertenwissen über ihr Fachgebiet beisteuern [4]. Diese wünschenswerte Interdisziplinärität ist jedoch sehr personalintensiv und auf Grund des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen nur für wenige Intensivstationen realisierbar [23].

#### 1.3.2.2 Leitlinien und Empfehlungen

Im Jahr 1998 empfahl die Weltgesundheitsorganisation die Entwicklung nationaler Antibiotikaleitlinien, um dem weltweiten Problem der Antibiotikaresistenzen entgegenzusteuern [160]. Der Rat der Europäischen Union hat die Wichtigkeit solcher Bemühungen im Jahr 1998 auf seiner Konferenz in Kopenhagen (Dänemark) [109] unterstrichen und 1999 eine erste Entschließung verabschiedet (Strategien zur Bekämpfung der Bedrohung durch Mikroorganismen). In Folge einer Anschlusskonferenz im Juni 2001 in Schweden (Progress Report on Antimicrobial Resistance) wurden im November 2001 auf einer Konferenz in Brüssel (European Conference on Antibiotic Use in Europe) Empfehlungen zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe in der Humanmedizin herausgegeben [148]. Zwei Jahre später wurden diese Bemühungen in Rom fortgesetzt (European Conference on the role of research in combating antibiotic resistance). Derzeit unterstützt die Europäische Union über 80 Forschungsprojekte mit insgesamt rund 100 Millionen Euro. Dies unterstreicht die Wichtigkeit im Umgang mit Antibiotika und den Gefahren einer zunehmenden Antibiotikaresistenz.

In Österreich wurde 1998 das Projekt „Antibiotika-Strategien: Leitlinien zur Weiterentwicklung der Antibiotika-Kultur in Krankenanstalten“ [21] gestartet. Es sollte zu einer Sensibilisierung im Umgang mit der mikrobiellen Bedrohung infolge

zunehmender Resistenzentwicklung von Infektionserregern führen und geeignete Maßnahmen für einen sorgfältigen Umgang mit Antibiotika und deren sinnvollen Einsatz liefern. Die Patientenbehandlung im Rahmen der Antibiotikaprophylaxe und -therapie soll optimiert, die Effizienz des Antibiotikaeinsatzes gesteigert und sowohl die Antibiotikaresistenzen als auch die Kosten für die Antibiotikatherapie reduziert werden.

Im Juli 2003 wurden auf einer Konsensuskonferenz der PEG, Empfehlungen, sowohl zur kalkulierten Antibiotikatherapie verschiedener Krankheitsbilder unter Berücksichtigung aktueller Resistenzdaten und neuerer Therapieregime, als auch zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe entsprechend dem Leitlinienkonzept der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet und im darauf folgenden Jahr publiziert [156]. Diese Empfehlungen wurden auf der Grundlage evidenzbasierter Studien und der Sammlung praktizierter therapeutischer Konzepte ausgesprochen.

Weiterhin gibt es eine Vielzahl von stations- und standortspezifischen, klinische Richtlinien und Interventionsprogramme zur Verbesserung der initial kalkulierten Antibiotikatherapie. Die Entwicklung verläuft typischerweise in einem Kreislauf mit mehreren Etappen. An erster Stelle steht das Bedürfnis nach Richtlinien und Standardisierungen. Danach wird der Status quo erhoben und anschließend werden, meist in interdisziplinären Arbeitsgruppen, Konzepte entwickelt und diskutiert. Im Anschluss daran werden die Richtlinien bzw. Interventionsprogramme eingeführt, angewendet und überwacht. Schließlich werden die Effekte auf die Resistenzlage, der Antibiotikaverbrauch, die Kostenentwicklung usw. überprüft [9;15;57;127;143]. Nach der Überprüfung ist man wieder am Ausgangspunkt, an dem diskutiert und weiterentwickelt wird, angekommen.

Mögliche Ansätze sind die planmäßige Rotation von Antibiotika [1;64;130] oder Schulungsprogrammen für das ärztliche Personal [9;162]. Eine ebenfalls häufig angewandte Methode besteht in der Anwendungsbeschränkung auf bestimmte Antibiotika [1;15;57;64;127;155].

### 1.3.2.3 Informationstechnologien

Eine weitere Möglichkeit bietet der Einsatz von Informationstechnologien direkt am Patientenbett. In Verbindung mit der zunehmenden Verwendung von Computern im Krankenhaus werden vermehrt entscheidungsunterstützende Systeme eingesetzt, um Expertenwissen unabhängig von der Person am Patientenbett bereitzustellen und Richtlinien bzw. Empfehlungen zu etablieren. Einen Überblick über die Entwicklung und den aktuellen Stand geben zahlreiche Übersichtsarbeiten zu diesem Thema [36;55;74;76;78;149].

### 1.3.3 Entscheidungsunterstützende Systeme

Die Grundlagen für wissensbasierte bzw. entscheidungsunterstützende Expertensysteme wurden bereits vor mehr als drei Jahrzehnten geschaffen. Ziel war die enormen Mengen medizinischen Wissens computergestützt zu organisieren und für konkrete Problemlösungen anzuwenden. Man erhoffte sich die Diskrepanz zwischen dem individuellen ärztlichen und dem insgesamt verfügbaren Wissen zu kompensieren [128].

Der Begriff „Expertensystem“ spiegelt die anfängliche Erwartungshaltung gegenüber der Leistungsfähigkeit der wissensbasierten Systeme wider. Das hochgesteckte Ziel, das Niveau menschlicher Experten durch die Präsentation von umfangreichem Wissen zu erreichen oder sogar zu überbieten, konnte jedoch bis heute nicht oder nur in sehr umgrenzten Bereichen erreicht werden. Dementsprechend konzentrieren sich Expertensysteme auf eng begrenzte und bereits gut erforschte Gebiete [129]. Zudem unterliegen diese Systeme einer ständigen Überprüfung und Weiterentwicklung, so dass niemals eine 100 %-ige Zuverlässigkeit zu erreichen ist. Demnach ist ein Expertensystem bedingt durch seine Aufgabendefinition immer unfertig und nie völlig fehlerfrei [33].

Eines der ersten Expertensysteme „MYCIN“ wurde in den 70er Jahren zur Diagnose von bakteriellen Infektionskrankheiten entwickelt [20;139]. Obwohl das System eine mit einem erfahrenen Infektiologen vergleichbare Treffsicherheit erreichte [161], wurde es nie in der klinischen Routine eingeführt.

Mittlerweile geht der Trend weg von immer komplizierteren Programmier-Techniken, hin zu, für den Anwender nachvollziehbaren, Programmarchitekturen. Für die Akzeptanz solcher Expertensysteme ist nicht unerheblich, inwieweit der Benutzer die Funktionsweise, den Aufbau und die Strategien nachvollziehen kann, die zu einem Therapie- oder Diagnosevorschlag führen.

McDonald et al. [104] waren eine der ersten Gruppen, die einen positiven Effekt von Computern auf die Patientenvorsorgung zur Unterstützung klinischer Entscheidungen beschrieben. Große Maßstäbe in diesem Bereich setzte allerdings eine Arbeitsgruppe aus dem Latter Day Saints Hospital in Salt Lake City [40]. In zahlreichen Arbeiten über das HELP-System [54;69] untersuchten sie seinen Einfluss auf unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen [26;28;29;47;53]. Weiterhin untersuchten sie den Einsatz des HELP-Systems bei der Detektion von Infektionen [22;27;43;46] und seinen Nutzen sowohl bei der Antibiotikatherapie im Allgemeinen [25;44;48-50;123], als auch bei der perioperativen Antibiotikaprophylaxe [25;47;90] und der kalkulierten Antibiotikatherapie [45] im Speziellen.

Neben den zahlreichen Veröffentlichungen aus Salt Lake City gibt es viele Berichte über so genannte „stand alone“ Programme. Dabei handelt es sich um lokal entwickelte Produkte, welche für die Bedürfnisse vor Ort konzipiert worden. Diese lassen sich wenn überhaupt, dann nur schwer in andere Bereiche transferieren [55]. Einen Ansatz bieten die fallbezogenen Problemlösungen bei der Verordnung von Antibiotika [58;70;136]. Ebenso werden computerbasierte Protokolle für Standardisierung klinischer Entscheidungen [113] eingesetzt. Meist handelt es sich allerdings um computergestützte Entscheidungshilfen [7;39;59;100;105;115], regelbasierte Experten- [31;35;150] oder Verordnungssysteme [5;106;119;140].

In zahlreichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass entscheidungsunterstützende Systeme bei der richtigen Verordnung von Medikamenten unterstützen [11;12;71;74;92]. Outcome-Kriterien, wie die Sterblichkeit, konnten allerdings häufig nicht verbessert werden [55]. Die Systeme können jedoch zu einer besseren Akzeptanz und Berücksichtigung von Richtlinien in der Patientenbehandlung beitragen [74;137;138;164].

## **1.4 Fragestellungen der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war es ein entscheidungsunterstützendes System auf Basis der Therapierichtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzlage zu entwerfen und in das existierende PDMS zu integrieren. Damit sollte das vorhandene mikrobiologische Expertenwissen den Ärzten der Intensivstation in geeigneter Form zur Verfügung gestellt werden.

Zudem sollte im Rahmen einer prospektiven klinischen Anwendungsuntersuchung überprüft werden, ob die Verwendung dieses Systems Auswirkungen auf die Antibiotikatherapie und Einfluss auf verschiedene Outcomeparameter der Patienten hat.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Grundlagen

Auf der Oplnt und der MedInt des Universitätsklinikums Gießen erfolgt die komplette medizinische Dokumentation einschließlich der ärztlichen Verordnungen in elektronischer Form in einem PDMS durch eine Verlaufskurve (Fiberkurve) als Graphical User Interface (GUI = Benutzeroberfläche) [108]. Sämtliche Patientendaten werden in einer Datenbank gespeichert. Es handelt sich um ein modulares System mit Client-Server Architektur, bestehend aus Clients (Stationsrechner) und einem zentralen Rechner (Server) mit Datenbanken.

Der automatische Import von Daten anderer Fachabteilungen über ein Klinik-Informationssystem (KIS) in das PDMS ist durch die Schnittstellen-Standardisierung möglich. Fest etabliert sind bisher Verbindungen zu den klinischen Informationssystemen der Radiologie, der Hygiene, des Zentrallabors, der Pathologie, der zentralen Verwaltung der Patientendaten etc. am Universitätsklinikum Gießen.

Seit der Version 3.0 des PDMS ICUData ist ein Modul enthalten, welches die Möglichkeit bietet Wenn-dann-Regeln in Form von Fragen und Antworten anzuwenden, an deren Ende der Aufruf von Therapiestandards steht. Ein Therapiestandard entspricht technisch gesehen einem „echten“, in den Datenbanken des PDMS gespeicherten Patientendatensatz. In solchen standardisierten Datensätzen werden jedoch keine wirklichen Patientendaten, sondern lediglich Verordnungen für einen bestimmten Zeitraum gespeichert. Das Modul beruht auf Anregungen und maßgeblichen Vorarbeiten der interdisziplinären Arbeitsgruppe für „Klinisches Datenmanagement in Anästhesiologie und Intensivmedizin“.

Für die Darstellung der kalkulierten Antibiotikatherapie war es nötig komplexe Entscheidungsalgorithmen zu erstellen. Mit dem Modul stand eine Technik zur Verfügung, die es ermöglichte, beliebig tiefe Entscheidungspfade in einem Entscheidungsbaum, bestehend aus Fragen und Antworten in Form von Wenn-dann-Regeln zu durchlaufen. So konnten beliebig viele Bedingungen an die Auswahl

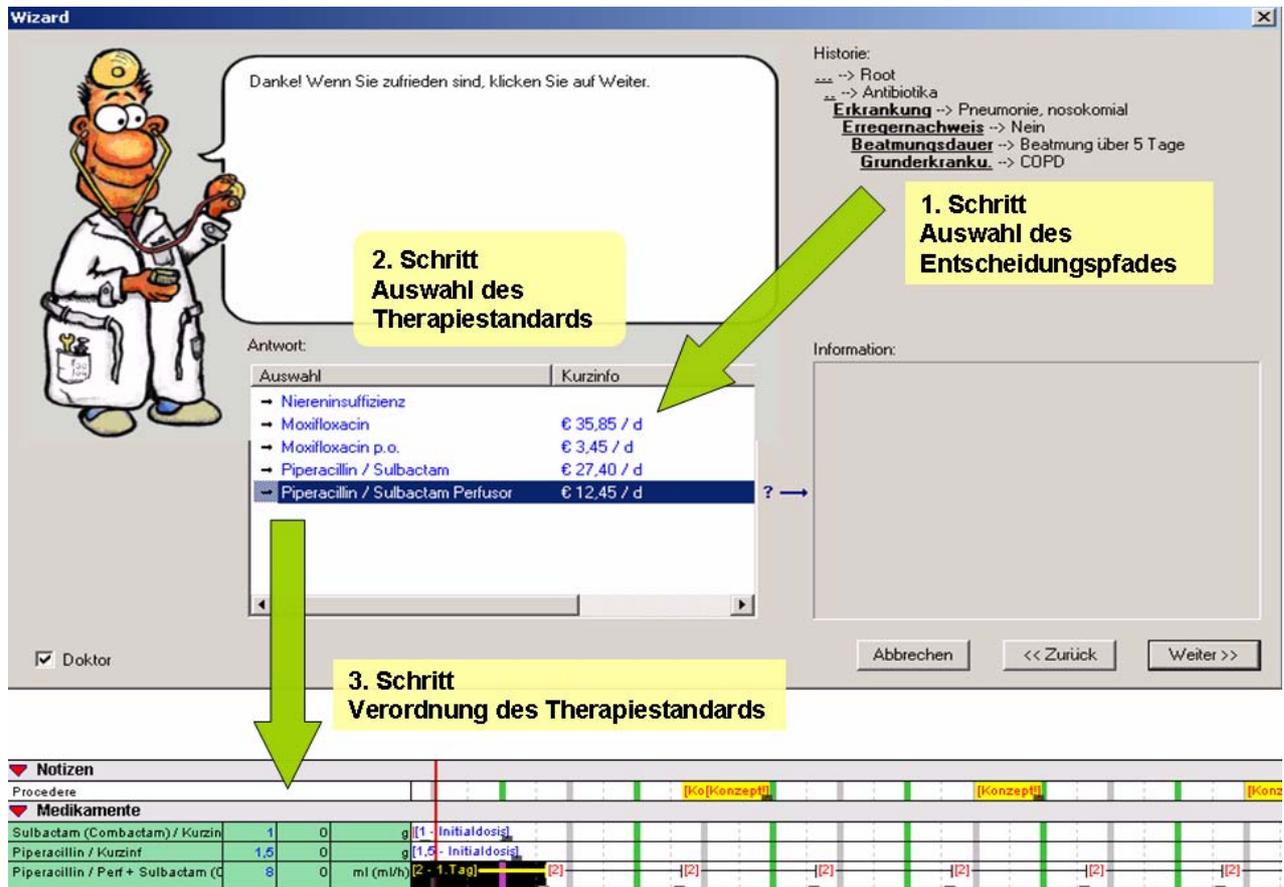
der entwickelten Therapiestandards geknüpft werden. Das Modul stellte damit eine Plattform dar, mit der das mikrobiologische Expertenwissen im PDMS zur Verfügung gestellt werden konnte. Um das System inhaltlich füllen, verändern und erweitern zu können, wurde ein Web-Programm in den Konfigurationsbereich des PDMS integriert. Mit diesem Programm war es möglich, die Fragen und Antworten in den Entscheidungspfad einzupflegen und die Endäste der Entscheidungspfade mit Therapiestandards zu verknüpfen.

Die Datenbasis des entwickelten Systems beruhte auf dem „Interaktiven Programm zum Management von Infektionen bei Intensivpatienten“ [135]. Es basierte auf den Leitlinien der PEG [122] und wurde von Frau Professor Füssle an das Gießener Keimspektrum angepasst. Durch Auswahl spezifischer Kriterien passend für den jeweiligen Patienten wurde der Benutzer zur richtigen Therapieempfehlung geführt. Dieses Programm, das auch in gedruckter Form zur Verfügung steht, ist über die Autorin zu beziehen [135].

## **2.2 Therapieassistent**

Die Herausforderung bestand darin, ein Konzept zu entwickeln, das umfassende Expertenwissen den behandelnden Ärzten in geeigneter Form zur Verfügung zu stellen und eine teilautomatisierte Verordnung der gesamten Antibiotikatherapie mit Hilfe von komplexen Therapiestandards zu ermöglichen.

Folgendes Konzept wurde entwickelt: Es sollte ein regelbasierter Therapieassistent, bestehend aus einem Entscheidungsbaum, mit diversen Entscheidungspfaden und Therapiestandards konfiguriert werden. Am Ende eines Entscheidungspfades wurden dieser und die zur Auswahl stehenden Therapiestandards durch Verweise über die Identifikationsnummer des Therapiestandards miteinander verknüpft. Über Anwählen eines vorgeschlagenen Therapiestandards wurde dessen Inhalt in die Patientenakte importiert. Auf diese Weise konnte ein regelbasiertes Expertensystem verwirklicht werden, mit dem es möglich war spezifisches Wissen, Methoden und Verhalten von menschlichen Experten abzubilden [129].



**Abbildung 1:** Konzept der Verordnung einer Antibiotikatherapie mit Hilfe eines regelbasierten computergestützten Therapieassistenten im PDMS.

## 2.2.1 Konfiguration des Entscheidungsbaumes „Antibiotika“

Der Therapieassistent konnte mit einer Web-Applikation (ein Programm, welches in einem HTML-Browserprogramm aufgerufen wird) im Konfigurationsbereich des PDMS bearbeitet werden. In den folgenden Abbildungen wird am Beispiel des bereits inhaltlich fertig gestellten Therapieassistenten gezeigt, wie neue Entscheidungspfade angelegt oder bereits vorhandene gezielt verändert werden konnten. In der Benutzeroberfläche des PDMS standen mehrere Möglichkeiten zur Auswahl. Durch Auswählen der Option „Wizard“ gelangte der Benutzer zur Webseite „Wizard bearbeiten“. Hier wurde die Station deren Therapieassistent bearbeiten werden sollte, ausgewählt (siehe Abbildung 2).

Im Verlauf der Projektentwicklung wurde die Konfigurationsoberfläche auch für andere Nutzer des PDMS erweitert. Es existierten Entscheidungsbäume mit entsprechenden Entscheidungspfad und Therapiestandards nicht nur für die

Antibiotikatherapie, sondern ebenso für die Kinderklinik, die Schmerztherapie, für die allgemeine Patientenaufnahme und für laufende Studien. Unter dem obersten Element des Baumes, dem Rotelement, wurde vom Therapieassistenten der Hinweis gegeben: „Bitte wählen Sie einen Bereich aus, für den Sie einen Therapiestandard suchen.“ (siehe Abbildung 2).

**Programmoberfläche:**  
Verwalten Sie hier die Programmoberfläche von ICUDa

Übersicht:

- Oberflächenelement
- Medikamente
- Kategorien

• Oberflächenelement **Erstellen und Bearbeiten von Oberflächenelementen**

**Dialogfenster** Dialogfenster bearbeiten

**Standardpatient** Einen neuen Standardpatienten anlegen

**Wizard** Therapieassistent bearbeiten

**Wizard bearbeiten:** **Wizard bearbeiten:** [Zurück]

Wählen Sie bitte die **Station** aus, die Sie bearbeiten wollen!

**Stationen (mit elektronischer Krankenakte)**

- AN-ITS
- EDV
- Kinderklinik Intensivstation
- Med. Intensiv
- Operative Intensivstation
- Operative Intensivstation
- Station
- TEST-Op-Int

**Station: Operative Intensivstation (Id: 204):** [Zurück]

**Wizard bearbeiten**

Bitte wählen Sie einen Bereich, für den Sie einen Therapiestandard suchen.

Kurzfrage:  
...

Auswahl	Kurzinfo	Standard
Schmerztherapie		
Patientenaufnahme OPINT		
Antibiotika		Richtlinien
Schmerztherapie in Arbeit		
Studien		
Kinderklinik		
Allgemeine Standards		

Information:

Unter dem obersten Element, dem Rotelement, wird von dem Therapieassistenten die Anweisung gegeben, eine Auswahl zu treffen.

Diese erste Auswahl eines „Kapitels“ ist gleichbedeutend mit der ersten ausgewählten Antwort.

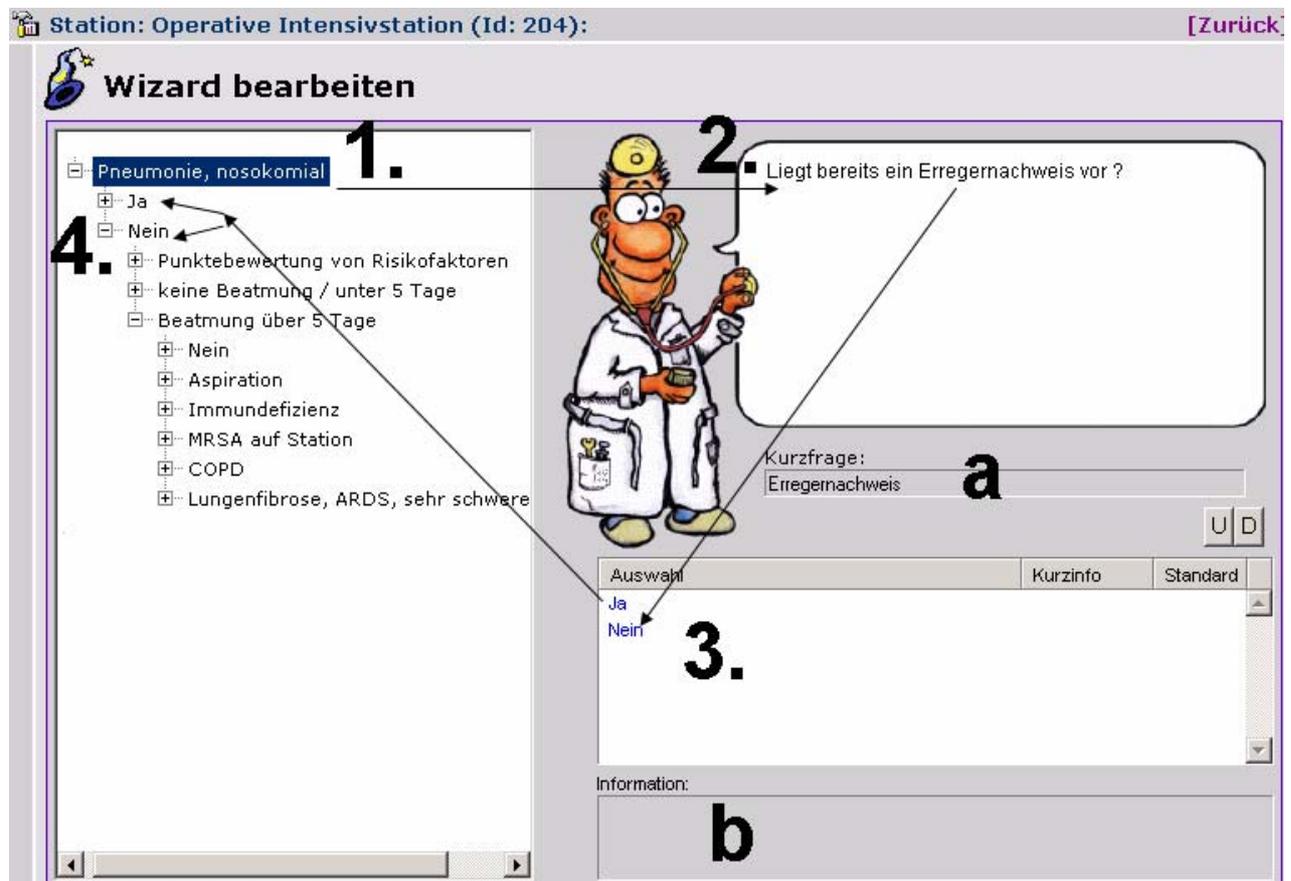
**Abbildung 2:** Weg zur Bearbeitung des Therapieassistenten, Auswahl des Pfades „Antibiotika“.

Die Konfiguration des Therapieassistenten bestand vereinfacht gesehen in einem beliebig stark verzweigten Baum (Graphen), in dem jede Astgabel (Knoten) einer Frage und jeder Ast (Kante) einer Antwort entsprach. Vom tiefsten Punkt (Wurzel/Root) aus gesehen, wanderte der Benutzer über mehrere Astgabeln und Äste des Baumes durch das Astwerk. Am Ende des Astwerkes standen die vorgeschlagenen Therapiestandards (Blätter).

Das Layout der Konfigurationswebseite glich weitestgehend dem in der Benutzeroberfläche der Patientenakte verwendeten Layout des Therapieassistenten. Anders als im Therapieassistenten wurde auf der linken Seite der

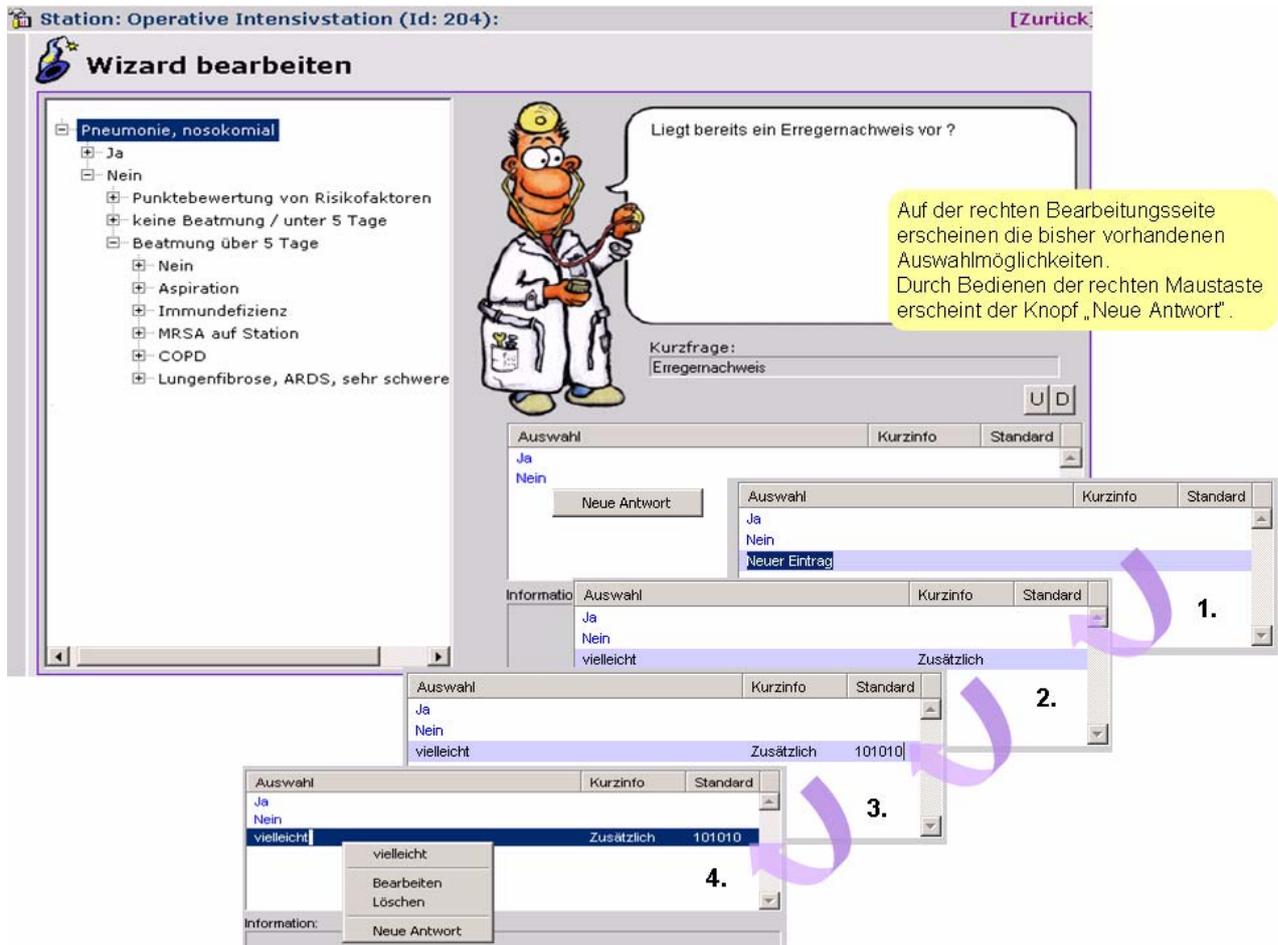
Bearbeitungsoberfläche der komplette Antwortenbaum angezeigt. Im Bild rechts unten erschien derselbe Inhalt in blauer Schrift (siehe Abbildung 3). Hier konnte der Antwortenbaum verändert werden.

Auf diese Weise sollte das Bearbeiten tief geschachtelter Sequenzen von Fragen und Antworten möglichst einfach gestaltet werden.



**Abbildung 3:** Ausschnitt aus dem Astwerk des Therapieassistenten.

Nach der Auswahl einer Antwort im Entscheidungspfad (siehe Nummer „1.“ Abbildung 3) erschien in der Sprechblase des „Doktors“ die dem ausgewählten Element nachfolgende Frage (siehe Nummer „2.“ Abbildung 3). Das Anwählen der Sprechblase oder eines der Informationsfelder (siehe „a“ bzw. „b“ Abbildung 3) ermöglichte die Bearbeitung der Fragen bzw. zusätzlich angezeigten Informationen direkt in diesen Fenstern. Die Antworten auf die Frage in der Sprechblase erschienen sowohl im Kasten rechts unten im Bild (siehe Nummer „3.“ Abbildung 3), als auch im Antwortenbaum im linken Bereich der Bearbeitungsseite (siehe Nummer „4.“ Abbildung 3).



**Abbildung 4:** Eintrag einer neuen Antwort bzw. Bearbeitung bestehender Auswahlmöglichkeiten.

Die Bearbeitung der Antworten war im rechten unteren Bereich der Bearbeitungsoberfläche möglich (Nummer „3.“ Abbildung 3). Um den Therapieassistenten zu erweitern, wurde über die Benutzung der rechten Maustaste im rechten unteren Bearbeitungsfeld der Knopf „Neue Antwort“ aufgerufen. Eine neue Zeile mit dem Hinweis „Neuer Eintrag“ wurde angelegt (siehe Nummer „1.“ Abbildung 4). Der gewünschte Text wurde nun in die jeweiligen Spalten eingetragen (siehe Nummer „2.“ Abbildung 4). Handelte es sich bei der neuen Eintragung um das Ende des Astwerkes wurde die Identifikationsnummer des gewünschten Therapiestandards eingefügt (siehe Kapitel 2.2.3.4.) (siehe Nummer „3.“ Abbildung 4). Durch Anwählen des Eintrags konnte dieser bearbeitet oder gelöscht werden, oder eine neue Antwort konnte wie beschrieben im Therapieassistenten eingetragen werden (siehe Nummer „4.“ Abbildung 4). Sofern hinter den Antworten kein Verweis auf einen Therapiestandard in der Datenbank hinterlegt wurde, war die Verzweigung des Baumes an dieser Stelle noch nicht beendet.

Nach der beschriebenen Methode war es möglich Sequenzen aus Fragen und Antworten beliebig tief zu schachteln und die Auswahl eines in der Datenbank gespeicherten Therapiestandards an beliebig viele Bedingungen zu knüpfen.

Damit diese Änderungen in den Patientenakten verwendet werden konnten, mussten sie in die Datenbank exportiert werden (siehe Abbildung 5). Dabei wurde von der dynamischen Webseite die Struktur des Baumes aus Fragen und Antworten in der Datenbank abgelegt. Davon ausgehend wurden die Daten in eine XML-Datei (Extensible Markup Language) übertragen. Diese XML-Datei wurde automatisch stationsspezifisch verteilt und von den Stationsrechnern verwendet.

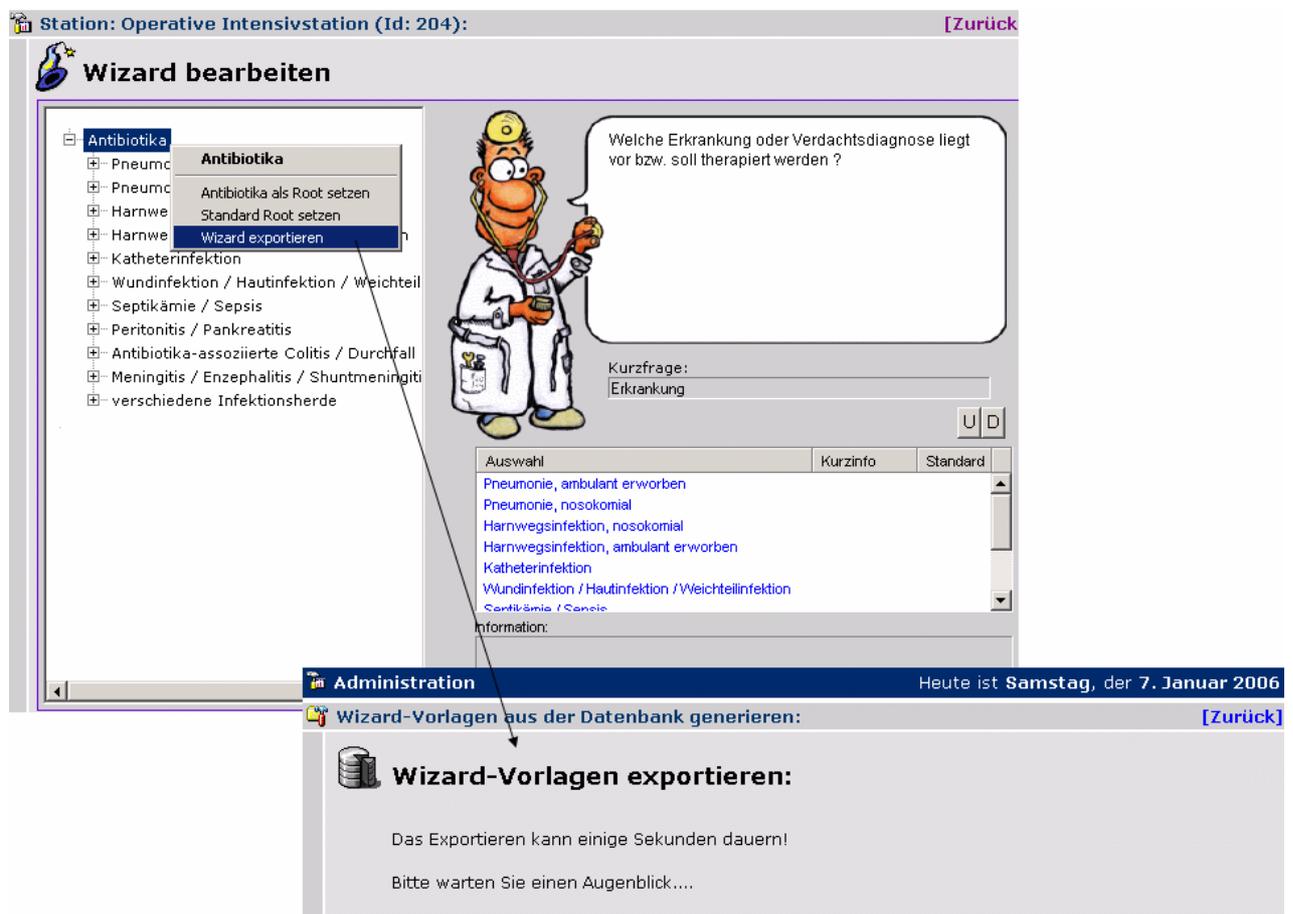


Abbildung 5: Exportieren der Daten des Therapieassistenten in die Datenbank.

## 2.2.2 Inhaltliche Umsetzung der Therapierichtlinien

Die im „Interaktiven Programm zum Management von Infektionen bei Intensivpatienten“ [135] aufgelisteten Infektionserkrankungen, wurden in kleinere Untereinheiten zusammengefasst. Als Zuordnungskriterium wurde das betroffene

Organsystem herangezogen. Für den Fall, dass der Infektionsherd nicht bekannt war, wurde zusätzlich die Kategorie „Fieber unklarer Ursache“ geschaffen. Außerdem wurde die Kategorie „Pilzinfektion“ bei der Strukturierung berücksichtigt. Daraus ergab sich folgende Gliederung:

- Pneumonien
- Harnwegsinfektionen
- Katheterinfektionen
- Wundinfektionen
- Sepsis/Sepsisverdacht / Toxic-Shock-Syndrom
- Peritonitis/Pankreatitis
- Antibiotika-assoziierte Colitis / Durchfall
- Meningitis / Encephalitis / Shuntmeningitis / Hirnabszess
- Fieber unklarer Ursache (Herdsuche)
- Pilzinfektionen

Im Anschluss an diese Kategorisierung wurde Schritt für Schritt eine detailliertere Beschreibung der Infektionserkrankungen vorgenommen. Dabei wurde versucht, die Unterteilung mit jedem Schritt zu präzisieren. Allerdings konnte nicht jedes Detail des „Interaktiven Programms“ [135] berücksichtigt werden.

### **2.2.3 Entwicklung der Therapiestandards**

Anders als bei der Arbeit mit Papierakten können in der Benutzeroberfläche des PDMS ICUData mehrere Verordnungen in einem Arbeitsschritt vorgenommen werden. Dadurch ist es möglich, nicht nur Zeit zu sparen, sondern auch komplexe Verordnungsschemata für bestimmte klinische Situationen und Erkrankungen im Sinne eines Nachschlagewerkes stationsspezifisch zu erstellen.

Ein Therapiestandard entspricht technisch gesehen einem „echten“, in den Datenbanken des PDMS gespeicherten Patientendatensatz. In solchen standardisierten Datensätzen werden jedoch keine wirklichen Patientendaten, sondern lediglich Verordnungen für einen bestimmten Zeitraum gespeichert. Diese Verordnungen können Medikamentenverordnungen sein, aber auch Anweisungen für klinische Maßnahmen und administrative Tätigkeiten.

### 2.2.3.1 Erstellung des Therapiestandards

Das Erstellen eines Therapiestandards erfolgte über das Zusammenwirken der Benutzeroberfläche, mit dem Stationsmodul KISData, einem Aufnahmeprogramm für Patienten (Kurzaufnahme), und dem Web-basierten Konfigurationsbereich im PDMS. Um einen Therapiestandard anzulegen, musste im ersten Schritt eine Checkliste über einen Web-Browser angewählt werden (analog zur Konfiguration des Entscheidungsbaumes (siehe Kapitel 2.2)). Diese Checkliste bestand aus einer Web-Seite, die in mehreren Schritten genaue Anweisungen zum Anlegen eines Therapiestandards gab (siehe Abbildung 6).

**Programmoberfläche:**  
Verwalten Sie hier die Programmoberfläche von ICUData

Übersicht:

- **Oberflächenelement**
- **Medikamente**
- **Kategorien**

• **Oberflächenelement** Erstellen und Bearbeiten von Oberflächenelementen

**Dialogfenster** Dialogfenster bearbeiten

**Standardpatient** Einen neuen Standardpatienten anlegen

**Wizard** Therapiestandard bearbeiten

**Standard-Patient anlegen:** [Zurück]

**Anlegen eines Standardpatienten:**

**Schritt 1:**

- Bitte starten Sie das Kurzaufnahmeprogramm!
- **Kopieren Sie bitte den im folgenden angegebenen Namen in das Feld Name!**  
STANDARD\_ANA-S-INTE\_D
- Geben Sie bitte als Vornamen ein den Standardpatienten beschreibendes Schlüsselwort ein!
- Wählen Sie ein beliebiges Geschlecht aus!
- **Tragen Sie als Geburtsdatum den 01.01.1900 ein!**

Beispiel: (zu kopierender Name war "w\_i\_z\_a\_r\_d\_p\_a\_t\_137")

Wenn alles wie im Beispiel gezeigt ausgefüllt ist, klicken Sie bitte auf "OK" und anschliessend auf Aufnehmen!

Der Standardpatient ist nun temporär auf Ihre Station aufgenommen worden. Fahren Sie nun bitte mit der Anleitung unter "**Schritt 2**" fort! (**Achtung: Bitte erst fortfahren, wenn die Kurzaufnahme abgeschlossen ist !!!!**)

**Schritt 2**

**Abbildung 6:** Erster Schritt beim Anlegen eines Therapiestandards.

Zunächst wurde der Benutzer aufgefordert KISData zu starten. Die Benennung des virtuellen Patienten erfolgte auf standardisierte Art und Weise. Der Nachname lautete immer „Wizard“. Lediglich der Vorname variiert je nach Inhalt des Therapiestandards. Wenn beispielsweise der Therapiestandard für die Gabe von Cefuroxim angelegt wurde, dann lautete der Vorname „Cefuroxim“.

Nach Abschluss der Aufnahme wurde der neue „Patient“ in der Datenbank mit einer Identifikationsnummer versehen und als virtueller Patient zur Erstellung eines Therapiestandards markiert. Im nächsten Schritt wurde der Benutzer von der Checkliste aufgefordert die Benutzeroberfläche des virtuellen Patienten aus dem Stationsmodul KISData heraus zu starten und den Therapiestandard zu konfigurieren.

#### 2.2.3.2 Bearbeiten des Therapiestandards

Sowohl beim ersten Anlegen der Therapiestandards, als auch bei nachträglichen Bearbeitungen erfolgten die Verordnungen, wie bei einem „echten“ Patienten direkt in der Benutzeroberfläche des PDMS. Zur Verfügung standen alle Dialogfenster, Parameter und Vorlagen, die auch beim Arbeiten mit „echten“ Patientenakten zur Verfügung stehen. Alle Einträge wurden unter dem Status „angeordnet“ (blaue Schrift) gespeichert. Bei der Bearbeitung musste besonders die zeitliche Dimension berücksichtigt werden. Die Verordnungen des Therapiestandards konnten beim späteren Laden in die reale Patientenakte sowohl eine relative, als auch eine absolute zeitliche Orientierung aufweisen.

#### 2.2.3.3 Relative und absolute zeitliche Orientierung

Bei der Verwendung von Therapiestandards in einer laufenden Patientenakte konnten dessen Verordnungen entweder relativ zu einem im Therapieassistenten auswählbaren Zeitpunkt (z. B. Aufnahmezeitpunkt) oder absolut zu einem im Therapiestandard festgelegten Zeitpunkt geladen werden. Entsprechend wurde die standardisierte Verordnung zeitlich relativ zum Aufnahmezeitpunkt in die Patientenakte geladen (z. B. eine Laborkontrolle soll immer 20 Minuten nach Aufnahme durchgeführt werden). Handelte es sich aber um eine klinische Maßnahme am Patienten, die immer zum gleichen Zeitpunkt stattfand, erfolgte die Verordnung in absoluter zeitlicher Orientierung. Wenn die Verordnung im Therapiestandard um zwölf Uhr angelegt wurde, dann wurde diese auch um zwölf Uhr in die Patientenakte geladen, unabhängig vom Ladezeitpunkt des Therapiestandards oder der Aufnahmezeit des Patienten. Ob eine Verordnung in relativer oder in absoluter zeitlicher Orientierung verwendet wurde, wurde beim

Erstellen des Therapiestandards für jede einzelne Verordnung festgelegt (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Festlegung der zeitlichen Orientierung der Verordnungen beim Anlegen des Therapiestandards.

Jeder Parameter konnte auch nachträglich in einen anderen zeitlichen Kontext gesetzt werden, zum einen im letzten Schritt vor dem endgültigen Import in die Patientenakte (siehe Abbildung 8) und zum anderen auch nach bereits erfolgtem Import der Verordnungen in die Akte.



**Abbildung 8:** Veränderung des zeitlichen Kontextes beim Verordnen der Therapie über den Therapieassistenten.

#### 2.2.3.4 Registrieren des Therapiestandards im Therapieassistenten

Um einen neu konfigurierten Therapiestandard in der laufenden Patientenakte verwenden zu können, musste dieser im Therapieassistenten registriert werden. Hierzu wurde mit Hilfe eines Web-Browsers eine HTML-Seite aufgerufen. Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, wanderte der Benutzer von der Wurzel aus, über entsprechende Knoten und Kanten des Baums durch den Graphen des Therapieassistenten. Am Ende des Graphen war der jeweilige Therapiestandard (Blätter) mit entsprechender Identifikationsnummer gespeichert. Der Name des neu angelegten Therapiestandards wurde an dieser Stelle in das linke Bearbeitungsfeld eingegeben und deren Identifikationsnummer eingetragen (siehe Abbildung 4). Die Freigabe der neuen Konfiguration beendete das Registrieren.

#### 2.2.4 Anpassung an die Operative Intensivstation

Die durch die Konfiguration des Entscheidungsbaumes erstellte Datenbasis des Therapieassistenten wurde mit Hilfe des zuständigen Oberarztes an die Erfordernisse der OpInt angepasst. Dabei wurden nicht alle, der ursprünglich verwendeten Kategorien beibehalten. Der Entscheidungsbaum wurde auf seinen Inhalt und Vollständigkeit überprüft. Anhand der Apothekenliste wurden die regelmäßig und häufig verwendeten Antibiotika ermittelt. Nicht oder sehr selten verwendete Antibiotikavorschläge wurden aus der Datenbasis des Entscheidungsbaumes entfernt.

#### 2.2.5 Anpassung an die Medizinische Intensivstation

Die Anpassung der Datenbasis des Therapieassistenten erfolgte ebenso wie auf der OpInt mit Hilfe des Oberarztes der Intensivstation nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten im Juli und August 2004. Die Datenbasis im Entscheidungsbaum des Therapieassistenten wurde in den Stationsordner der MedInt transferiert. Alle bisher vorhandenen Pfade des Entscheidungsbaumes wurden vom Oberarzt der Intensivstation überprüft und beurteilt. Gewünschte Änderungen und Anpassungen wurden durch Bearbeitung des Entscheidungsbaumes und Konfiguration neuer Therapiestandards umgesetzt.

Jede Station konnte sich aus einer klinikweiten Medikamentenliste eine stationsspezifische Medikamentenkurzliste mit adaptierten Dosierungsempfehlungen zusammenstellen. Da neben der klinikstypischen Grundkonfiguration die beschriebenen stationsspezifischen Eigenheiten bestanden, musste die Medikamentenliste der MedInt um die in den bereits vorhandenen Therapiestandards verwendeten Antibiotika aus der Medikamentenliste der OpInt erweitert werden. Die Verwendung aller Therapiestandards war über den gemeinsamen Zugriff auf die Datenbank möglich.

## **2.3 Klinische Anwendungsuntersuchung**

Nach Zustimmung der Ethikkommission (Antrag-Nummer 88/04) wurde die Erhebung auf der OpInt und MedInt für den Zeitraum von ungefähr einem Jahr durchgeführt.

### **2.3.1 Untersuchungsmodalitäten**

Die OpInt verfügt über 14 Beatmungsplätze. Jährlich werden hier etwa 1.600 chirurgische Patienten behandelt. Da am Universitätsklinikum Gießen keine Intermediate-Care-Station für die postoperative Intensivüberwachung von Patienten nach größeren Operationen existiert, handelt es sich bei etwa zwei Drittel der Patienten um postoperative Überwachungen mit einer Liegedauer unter 24 Stunden. Die MedInt verfügt über elf Beatmungsplätze. Jährlich werden hier etwa 500 internistische Patienten behandelt.

Der Untersuchungszeitraum gliederte sich in eine Prä-Periode vor, und in eine Post-Periode nach Einführung des Therapieassistenten. Die Untersuchung auf der OpInt erfolgte im Zeitraum von Mai 2003 bis Juni 2004. Der Therapieassistent wurde im Oktober 2003 zur Verfügung gestellt. Auf der MedInt wurde die Studie von Februar 2004 bis Februar 2005 durchgeführt. Die Post-Periode begann im September 2004.

### **2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war eine durch die Visite dokumentierte kalkulierte Antibiotikatherapie. Nur Patienten über 18 Jahren mit einer

Liegedauer über 24 Stunden wurden in die Auswertung einbezogen. Bei der Datenerhebung auf der MedInt fiel eine große Anzahl von initial prophylaktisch angesetzten und gezielten Antibiotikatherapien auf. Dies betraf vor allem Patienten, welche mit „Zustand nach Aspiration“ antibiotisch behandelt wurden. Diese Antibiotikatherapie wurde von den Ärzten teilweise als prophylaktisch und teilweise als kalkuliert beurteilt. Aus diesem Grund wurden auch diese in die Auswertung der Studie aufgenommen.

### **2.3.3 Datenerhebung**

Im Rahmen der Untersuchung wurde die Frequenz der mikrobiologischen Visite auf der Oplnt von ein- auf zweimal wöchentlich erhöht (siehe Kapitel 1.3). Eine mikrobiologische Visite entsprechend der Visite der Oplnt findet auf der MedInt nicht statt. Jeden Donnerstag wurde eine Antibiotika-Visite mit Infektiologen, Apothekern und den Assistenzärzten der MedInt durchgeführt. Um das zweimal wöchentliche Visitenintervall, entsprechend den Studienbedingungen der Oplnt einzuhalten, wurde die Stationsvisite mit dem Oberarzt der MedInt am Montag begleitet.

Je sechs Monate vor und nach Einführung des Therapieassistenten wurden diese Visiten regelmäßig begleitet. Die Ärzte wurden nach der Indikation für die Verordnung einer kalkulierten Antibiotikatherapie befragt. Sie sollten beurteilen, ob diese Therapie erfolgreich war oder ob es Gründe für eine Therapieänderung gab. Um den gewohnten Ablauf der Visite nicht zu stören, wurden die Ergebnisse zunächst handschriftlich standardisiert erhoben. Das für die Studiendokumentation entwickelte Protokoll zeigt Abbildung 9. Direkt im Anschluss an die Visite wurden die gesammelten Informationen in der Benutzeroberfläche des PDMS in einem für diese Studie parametrisierten Dokumentationsfenster erfasst (siehe Abbildung 10). Damit sollte ein vollständiger Datensatz gewährleistet werden, der über eine Datenbankabfrage für die weitere Auswertung zur Verfügung stand.

# Wizard-Studie

Datum: Freitag, 11.02.2005

Klebchen

## (Verdachts-)Diagnose für Antibiotikatherapie

- Pneumonie
- Harnwegsinfekt
- Katheterinfektion
- Peritonitis / Pankreatitis
- Sepsis
- sonstige: \_\_\_\_\_

## War die gewählte Antibiotikatherapie erfolgreich?

- ja
- nein
- weiß nicht

## Gründe für eine Therapieänderung

- keine
- sonstige: \_\_\_\_\_
- Keimnachweis liegt vor
- Zustandsverschlechterung des Patienten
- klinischer Anhalt für anderen Infektionsherd

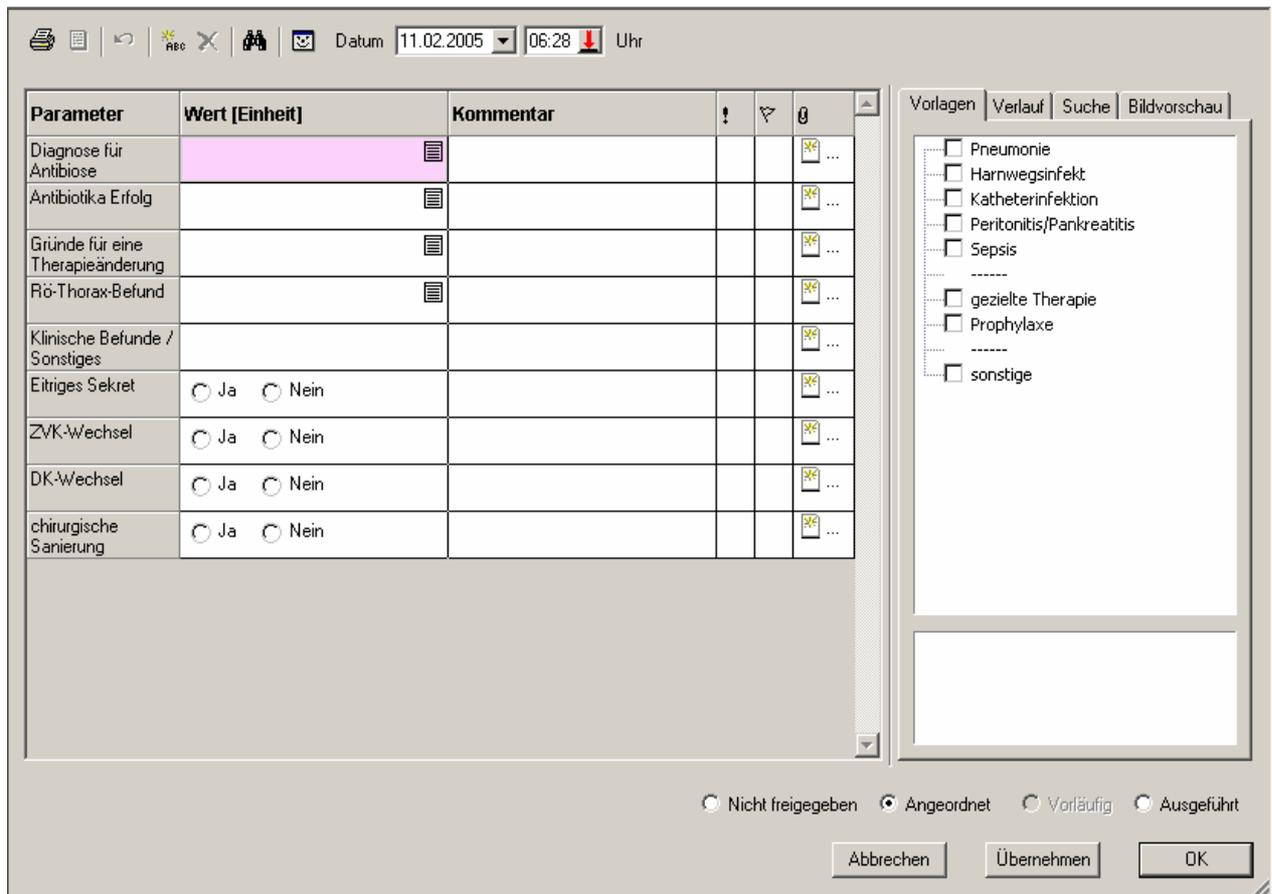
## Rö-Thorax-Befund

- Infiltrat: wieviel Quadranten?  1  2  3  4
- keine Pathologie
- andere Pathologie: \_\_\_\_\_

## Klinische Befunde / Sonstiges

- eitriges Sekret**  Ja  Nein
- ZVK-Wechsel**  Ja  Nein
- DK-Wechsel**  Ja  Nein
- chirurgische Sanierung**  Ja  Nein
- sonstiges** .....
- .....
- .....

Abbildung 9: Protokoll für die standardisierte Erfassung der mikrobiologischen Visite.



**Abbildung 10:** Dokumentation der Visite über die Benutzeroberfläche des PDMS.

### 2.3.4 Patientendaten

Die deskriptiven Daten des Kollektivs wurden mit Hilfe von Datenbankabfragen aus den Datenbanken des PDMS extrahiert. Dazu zählten Alter, Geschlecht, Aufnahme- und Entlasszeitpunkt sowie Beatmungsdauer. Die Beatmungsdaten basierten auf den viertelstündlich automatisch in die elektronische Krankenakte übernommenen Beatmungswerten. Es wurden sowohl invasive, als auch non-invasive Beatmungsarten erfasst.

Patientenaufenthalte, die im Zeitraum zwischen zwei Visiten lagen, (Aufnahme nach einer stattgehabten Visite und Entlassung vor der nächsten Visite), konnten nicht berücksichtigt werden. Insofern bestand die Möglichkeit, dass Patientenaufenthalte mit einer Liegedauer von maximal vier Tagen nicht erfasst wurden. Die Entlassart der selektierten Patienten wurde von der Abteilung für klinische und administrative Datenverarbeitung (AKAD) aus dem KIS zur Verfügung gestellt. Anhand dieser Daten konnten die verstorbenen Patienten identifiziert werden.

### **2.3.5 Automatische Kalkulation von SAPS II und SOFA**

In dieser Arbeit wurden zur Stratifizierung der untersuchten Patientenkollektive der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) [91] und der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [66] verwendet. Um das Ausmass der Organdysfunktion bzw. – versagens zu bestimmen, wurde der delta-SOFA-Score bestimmt. Dieser wird aus der Differenz vom SOFA-Score der ersten 24 Stunden und dem Total-Maximum-SOFA gebildet [19]. Der Total-Maximum-SOFA ist die Summe der jeweils höchsten Punktwerte für jeden der sechs Scorekomponenten die während des gesamten Aufenthaltes ermittelt wurden.

Die Algorithmen zur automatischen Berechnung der Scores wurden im Jahr 1999 und 2000 für die Oplnt des Universitätsklinikums Gießen entwickelt [19;42;75]. Um die Scores für diese Arbeit automatisch berechnen zu können, mussten die Algorithmen für die Datenbankabfragen überarbeitet und an die vorhandenen Unterschiede auf der Medlnt angepasst werden.

Scores der Medlnt waren bisher noch nicht automatisch berechnet worden. Die Konfiguration der Daten und die Einträge der verwendeten Geräte (analog zu Kapitel 2.2.5), hingen unter anderem von der in der Klinik bzw. Station verwendeten Geräte und Standardkonfiguration ab. Die Datenbank wurde auf, für die Berechnung der Scores, relevante Einträge und Konfigurationen, welche im Unterschied zur Oplnt von der Medlnt verwendet werden, überprüft und die verwendeten Algorithmen um diese erweitert.

### **2.3.6 Darstellung und Auswertung der Antibiotikatherapie**

Während der visuellen Überprüfung der aus den Datenbanken des PDMS extrahierten Daten, wurde die Antibiotikatherapie detailliert in einer Microsoft Excel™-Tabelle aufgezeichnet. Für jeden Patientenaufenthalt wurden deskriptive Merkmale der Antibiotikatherapie gesammelt. Diese umfassten die Dauer, die Anzahl der unterschiedlichen Antibiotika, die maximale Anzahl der Kombinationen an einem Tag, die Anzahl der Antibiotikawechsel und -pausen, die Anzahl der Erweiterungen bzw. Reduktionen Eskalierungen und Deeskalierungen und der Antibiotikatherapie.

Eskalierung bzw. Deeskalierung bezogen sich auf die Erweiterung oder Reduktion um ein Reserveantibiotikum. Reserveantibiotika sind Vancomycin, Linezolid, Imipenem und Meropenem. Die eindeutige Zuordnung des Patienten erfolgte über die Identifikationsnummer des jeweiligen Aufenthaltes auf der Intensivstation (Patientennummer).

**Tabelle 1:** Auszug aus der Excel™-Tabelle mit der detaillierten Darstellung von deskriptiven Merkmalen der Antibiotikatherapie, exemplarisch für vier Patientenaufenthalte

Patientennummer	Dauer Therapie [Tage]	Anzahl Antibiotika	Anzahl Wechsel	Anzahl der Pausen [Tage]	Imipenem Gaben	Anzahl Eskalierung	Anzahl Deeskalierung	Anzahl Zusatz	Anzahl Reduktion
20030511110317	18	4	2	3	7	1	1	0	0
20030512001422	11	1	0	10	0	0	0	0	0
20030513200724	21	3	0	9	0	0	0	1	1
20030514014914	8	1	0	0	0	0	0	0	0

### 2.3.7 Mikrobiologische Daten

Die mikrobiologischen Daten wurden vom mikrobiologischen Laborinformationssystem (M-LIS) zur Verfügung gestellt. Analog zur Antibiotikatherapie wurden die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen für jeden Aufenthaltstag in einer Microsoft Excel™-Tabelle dokumentiert. Die gewonnenen Proben, beispielsweise untersuchte Blutkulturen, Katheterurin, Bronchialsekrete, Punktate etc. während eines Aufenthaltes, wurden durchnummeriert. Bei positivem Keimnachweis wurde der Name des Keims in die Tabelle eingetragen und das dazugehörige Antibiogramm mit den aktuell verabreichten Antibiotika verglichen. Enthielt das Antibiogramm keine Informationen über ein verabreichtes Antibiotikum, erfolgte dementsprechend kein Eintrag.

### 2.3.8 Bewertung der Antibiotikatherapie

Um die Antibiotikatherapie bewerten zu können, wurden die gesammelten Informationen über die Antibiotikatherapie einerseits und die mikrobiologischen Daten andererseits verglichen. Eine adäquate kalkulierte Antibiotikatherapie lag vor, wenn zum Zeitpunkt des Keimnachweises, der nachgewiesene Keim gegenüber mindestens einem verabreichten Antibiotikum sensibel war [16;30;37;67;86;93;151;163]. Um eine Antibiotikatherapie als inadäquat zu

bewerten, wurde ebenfalls ein Keimnachweis vorausgesetzt [37;86;163]. Als inadäquat wurde eine Therapie bewertet, wenn zum Zeitpunkt des Keimnachweises, mindestens einer der nachgewiesenen Keime resistent gegenüber den verordneten Antibiotika war bzw. kein Antibiotikum trotz positivem Keimnachweis gegeben wurde [37;83;84]. Der Beginn der Bewertung in adäquat oder inadäquat begann mit dem Zeitpunkt der Probenentnahme [16;116].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden sämtliche Patienten mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie, unabhängig von ihrer Infektionsquelle oder einem positivem Keimnachweis in die Studie aufgenommen worden. Deswegen wurde eine zusätzliche Bewertungsoption „keine Beurteilung“ der Antibiotikatherapie möglich, eingeführt. In dieser Kategorie waren für die Oplnt auch die Aufenthaltstage subsumiert, an denen kein Antibiotikum verordnet wurde. Wegen des großen Anteils an nicht beurteilbaren Antibiotikatherapien auf der MedInt, wurde die Kategorie „kein Antibiotikum“ gesondert aufgeführt.

### **2.3.9 Statistik**

Die Daten wurden mit dem Programm SPSS™ (SPSS™ GmbH Software, München, Deutschland) statistisch ausgewertet. Mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. dem Chi-Quadrat-Test wurde auf signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen dem beiden Beobachtungszeiträumen geprüft.

Die Periode vor dem Einsatz des Therapieassistenten (Prä-Periode) wurde mit der Periode danach (Post-Periode) verglichen. Verglichen wurden einerseits die Bewertung der Antibiotikatherapie, die erhobenen Visitendaten und andererseits die Beschreibung der Antibiotikatherapie.

Außerdem erfolgte für die Oplnt eine Subgruppenanalyse der Patienten, die über den Therapieassistenten mindestens einmal eine Antibiotikatherapie verordnet bekamen mit dem Patientenkollektiv der Prä-Periode und dem Patientenkollektiv der Post-Periode, deren Antibiotikatherapie nicht über den Therapieassistenten verordnet wurde. Insgesamt wurden drei vergleichende Gruppenanalysen durchgeführt, um einen möglichen Einfluss des Therapieassistenten auf die Behandlungsqualität einer kalkulierten Antibiotikatherapie zu erfassen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Therapieassistent

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung und Integration eines regelbasierten Therapieassistenten bestehend aus einem Entscheidungsbaum und Therapiestandards in ein bestehendes PDMS möglich sind. Damit wurde eine halbautomatische Verordnung der Antibiotikatherapie ermöglicht. Die Ergebnisse der Entwicklung des Therapieassistenten und der klinischen Anwendungsuntersuchung werden in den folgenden Abschnitten im einzelnen dargestellt.

#### 3.1.1 Entscheidungsbaum

Der im Rahmen dieser Arbeit erstellte Entscheidungsbaum für die Antibiotikatherapie „Antibiotika-Wizard“ enthielt etwa 3.500 Datensätze. Die im „Interaktiven Programm“ [135] aufgelisteten Infektionskrankheiten wurden im Entscheidungsbaum organbezogen in elf Entscheidungspfade (Kategorien) zusammengefasst (siehe Abbildung 11). Mit jeder Ebene wurde eine zunehmende Präzisierung der Infektionskrankheit und der Merkmale des Patienten vorgenommen.



**Abbildung 11:** Elf organbezogene Entscheidungspfade (Kategorien).

Obwohl der „Antibiotika-Wizard“ primär für die kalkulierte Antibiotikatherapie konzipiert wurde, enthielt er, um den Inhalt des „Interaktiven Programms“ [135]

möglichst authentisch in der Datenbasis des Entscheidungsbaumes abzubilden, in der zweiten Ebene die Kategorie „Erregernachweis“. Unter dem Gliederungspunkt „Erregernachweis ja“ wurden die zu erwartenden Keime aufgelistet und die entsprechenden Therapiestandards hinterlegt.

Unter der Kategorie „Erregernachweis nein“ erfolgte eine weitere Spezifizierung nach Kriterien, die für das zu erwartende Keimspektrum und die zu wählenden Antibiotika von Bedeutung waren. Maßgebend waren beispielsweise Patientenfaktoren (disponierende Grunderkrankungen, Immundefizienz), die klinischen Symptomatik (Verlaufsform) und Laborbefunde. Der erstellte Entscheidungsbaum verfügte über maximal acht Ebenen.

In der Auswahlliste des Entscheidungsbaumes wurden lediglich Therapiestandards aufgeführt, welche mindestens fünfmal in der Datenbasis als Einzelapplikation oder Kombinationstherapie vorgeschlagen wurden. Die Wertigkeit der Auswahlliste an Therapievorschläge am Ende des Entscheidungspfades ergab sich ausschließlich aus der Reihenfolge der Darstellung. Es wurden ausschließlich Generikanamen verwendet.

Informationen zur Verwendung von „Ciprofloxacin“ bei Patienten mit ZNS-Vorschädigungen fanden sich in den Entscheidungspfaden ebenso auf Ebene der Therapiestandards (siehe Abbildung 12) wie Informationen zur Anwendung bestimmter Antibiotika bei Vorliegen einer Lebererkrankung (siehe Abbildung 13).

The screenshot shows a software interface with two main sections: 'Antwort:' on the left and 'Information:' on the right. The 'Antwort:' section contains a table with two columns: 'Auswahl' and 'Kurzinfo'. The table lists several antibiotic options, with 'Ciprofloxacin' highlighted in blue. A question mark icon with an arrow points from the 'Ciprofloxacin' row to the 'Information:' section. The 'Information:' section contains a text box with a warning: 'Bei Patienten mit Epilepsie u/o anderen ZNS-Vorschädigungen sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung!'.

Auswahl	Kurzinfo
→ Niereninsuffizienz	
→ Cotrimoxazol	€ 1,95 / d
→ Ampicillin / Sulbactam	€ 14,50 / d
→ Ciprofloxacin	€ 65,80 / d
→ Ciprofloxacin p.o.	€ 1,60 / d

Information:  
Bei Patienten mit Epilepsie u/o anderen ZNS-Vorschädigungen sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung!

**Abbildung 12:** Hinweis auf besondere Nebenwirkungen von Ciprofloxacin.

Antwort:		Information:
Auswahl	Kurzinfo	Kontraindikation: Lebererkrankungen und/oder erhöhte Leberwerte!
→ Niereninsuffizienz		
→ Moxifloxacin	€ 35,85 / d	
→ Moxifloxacin p.o.	€ 3,45 / d	? →
→ Piperacillin / Sulbactam	€ 27,40 / d	
→ Piperacillin / Sulbactam Perfusor	€ 12,45 / d	

**Abbildung 13:** Anwendung bei Lebererkrankungen und/oder erhöhten Leberwerten.

Bei der Auswahl eines Therapiestandards mit Piperacillin/Sulbactam gab es zwei Möglichkeiten, zum einen Piperacillin/Sulbactam (als Einzeldosen) und zum anderen Piperacillin/ Sulbactam Perfusor (siehe Abbildung 13). Die parenterale Applikation von Gyrasehemmern war im Verhältnis zur enteralen Gabe sehr kostenintensiv. Aus diesem Grund gab es bei den Therapiestandards für „Ciprofloxacin“ und „Moxifloxacin“ jeweils die zusätzliche Auswahloption „Ciprofloxacin p.o.“ und „Moxifloxacin p.o.“ (siehe Abbildung 13).

Für den Fall einer bestehenden Niereninsuffizienz, enthielten die Entscheidungspfade an oberster Stelle auf Ebene der Therapiestandards die Option „Niereninsuffizienz“. Alle Therapiestandards mit Normaldosierung wurden auf eine eventuell notwendige Dosisanpassung überprüft und entsprechende Therapiestandards in die Auswahlliste aufgenommen (siehe Abbildung 14).

Antwort:	
Auswahl	Kurzinfo
→ Niereninsuffizienz	
→ Cotrimoxazol	€ 1,95 / d
→ Ampicillin / Sulbactam	€ 14,50 / d
→ Ciprofloxacin	€ 65,80 / d
→ Ciprofloxacin p.o.	€ 1,60 / d

Antwort:	
Auswahl	Kurzinfo
→ Ampicillin / Sulbactam-NI	€ 9,65 / d
→ Ciprofloxacin-NI	€ 38,15 / d
→ Ciprofloxacin p.o. -NI	€ 1,00 / d

**Abbildung 14:** Auswahl des Therapiestandards bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

Die Preisinformationen wurden in der Kurzinformation auf der Ebene der Therapiestandards im „Antibiotika-Wizard“ abgebildet. Diese Preise wurden von der Zentralapotheke des Universitätsklinikums Gießen für das Jahr 2003 bereitgestellt (siehe Abbildung 14).

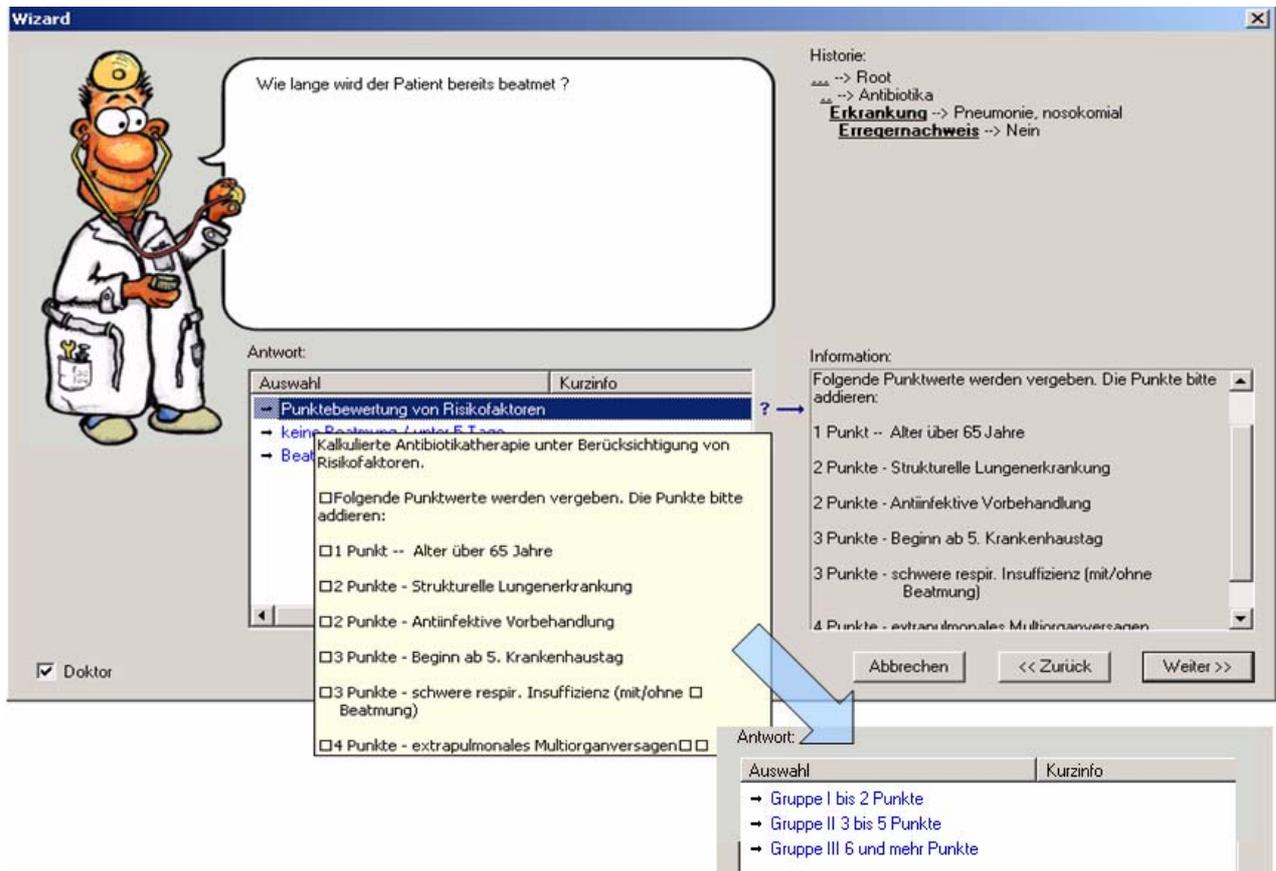
Im Rahmen der Anpassungen an die MedInt ergaben sich insbesondere auf Ebene der Therapiestandards mehrere Veränderungen im Entscheidungsbaum. Für die Antibiotika „Imipenem“, „Clindamycin“ und „Metronidazol“ wurden andere Dosierungen als für die OpInt verwendet (siehe Tabelle 2). In die Auswahlliste wurden entsprechend neue Therapiestandards mit den Verknüpfungen über die Identifikationsnummer eingepflegt. Der „Antibiotika-Wizard“ der MedInt wurde ebenso um die Auswahlmöglichkeit „Clindamycin plus Ceftriaxon plus Erythromycin“ erweitert. Da Gentamicin nur im Ausnahmefall angewendet wurde, wurden Kombinationen mit Gentamicin aus der Auswahlliste der MedInt im Entscheidungsbaum entfernt. Ebenso wurde im „Antibiotika-Wizard“ der MedInt auf die Auswahlmöglichkeit „Piperacillin/Sulbactam Perfusor“ verzichtet.

Wegen der restriktiven Verwendung von Carbapenemen wurde ein zusätzlicher Hinweis im „Antibiotika-Wizard“ auf Ebene der Therapiestandards konfiguriert. Diese Änderung wurde auch für die OpInt freigegeben (siehe Abbildung 15).

Auswahl	Kurzinfo
→ Niereninsuffizienz	
→ Cefotaxim plus Metronidazol	€ 9,85 / d
→ Ceftriaxon plus Metronidazol	€ 5,15 / d
→	
→ SCHWERE FÄLLE	
→ Imipenem	€ 59,40 / d
→ Meropenem	€ 91,50 / d
→ Imipenem plus Vancomycin	€ 67,85 / d
→ Meropenem plus Vancomycin	€ 99,95 / d

**Abbildung 15:** Kennzeichnung „Schwere Fälle“ bei der Auswahl der Therapiestandards.

Entsprechend des Vorschlags der PEG-Richtlinien wurde der Entscheidungspfad unter der Antwort „Pneumonie, nosokomial“ um die Option „Punktebewertung für Risikofaktoren“ erweitert. Diese Erweiterung wurde auch für diesen Entscheidungspfad der OpInt übernommen (siehe Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Punktbewertung von Risikofaktoren bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie.

### 3.1.2 Therapiestandards

Die Anzahl und der Inhalt der benötigten Therapiestandards richteten sich nach dem Antibiotikagebrauch der Station. Für diese Untersuchung standen über den „Antibiotika-Wizard“ insgesamt 102 Therapiestandards zur Verfügung. Zunächst wurden 55 Therapiestandards für die Antibiotikatherapie der OpInt angelegt. Für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz wurden weitere 26 Therapiestandards erstellt. Für die MedInt wurden zusätzlich 21 Therapiestandards, davon sieben für den Fall einer Niereninsuffizienz, konfiguriert. Auf der Grundlage von allgemein anerkannten Dosierungsempfehlungen [6] und anhand der Vorgaben durch die Oberärzte der jeweiligen Intensivstation wurden die Dosierungen der Therapiestandards festgelegt. Sofern sich die Dosierungen auf der MedInt von der der OpInt unterschieden, wurden diese ergänzend in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Dosierungen aller über den Entscheidungsbaum verfügbaren Therapiestandards.

Name	Dosis in [mg]*	MedInt Dosis in [mg]	Dosis NI in [mg]*	MedInt Dosis NI in [mg]
Ampicillin / Sulbactam	3 * 3000		2 * 2000	
Flucloxacillin	4 * 2000		3 * 1000	
Penicillin G	3 * 10 Mega I.E.*		3 * 7,5 Mega I.E	
Ceftazidim	3 * 2000		1 * 1000	
Cefotaxim	3 * 2000		2 * 2000	
Cefuroxim	3 * 1500		initial 1 * 1500, dann 1 * 750	
Vancomycin	2 * 1000		1000 - 2000 / Woche	
Ciprofloxacin	2 * 400		1 * 200	
Moxifloxacin	1 * 400		1 * 200	
Imipenem	4 * 500	3 * 1000	2 * 250	1 * 1000
Meropenem	3 * 1000		2 * 1000	
Ceftriaxon	1 * 2000		keine Änderung	
Clarithromycin	2 * 500		keine Änderung	
Clindamycin	3 * 600	3 * 900	keine Änderung	keine Änderung
Erythromycin	keine Gabe	3*1000	keine Gabe	keine Änderung
Metronidazol	2 * 500	3 * 500	keine Änderung	keine Änderung
Piperacillin / Sulbactam	3 * 4000/1000		keine Änderung	
Piperacillin / Sulbactam Perfusor	initial 1*1500/1000, dann 0,25/0,065/h in 24h	kein Perfusor	keine Änderung	kein Perfusor
Gentamicin	1 * 320	keine Gabe	keine Gabe	keine Gabe
Tobramycin	1 * 320		keine Gabe	
Cotrimoxazol	2 * 960		keine Gabe	
Ciprofloxacin p.o.	2 * 500		2 * 250	

NI = Niereninsuffizienz; MedInt = MedInt; \* I.E. = internationale Einheiten.

Die Therapiestandards wurden für einen Zeitraum von sieben Tagen verordnet und bestanden aus einer Kombinationen von maximal drei Antibiotika. Am dritten Tag wurde im Therapiestandard eine Erinnerungsfunktion integriert (siehe Abbildung 17).

Procedere - Donnerstag, 08:01 (Niczko, Eileen)  
Bitte die Antibiotikatherapie überprüfen! - Liegt mittlerweile ein Antibiogramm vor?  
Status: Angeordnet  
Letzte Änderung: 25.07.2006 16:23 Niczko, Eileen

**Abbildung 17:** Erinnerungsfunktion am dritten Tag der Verordnung.

Falls der Therapiestandard ein Medikament enthielt, bei welchem ein regelmäßiges drug-monitoring notwendig war, war, wie in Abbildung 18 zu sehen, eine Erinnerung am zweiten Tag der Verordnung hinterlegt.

Procedere - Mittwoch, 08:00 (Niczko, Eileen)  
Medikamentenspiegel von Gentamicin bestimmen

Status: Angeordnet

Letzte Änderung: 25.07.2006 16:33 Niczko, Eileen

**Abbildung 18:** Erinnerungsfunktion am zweiten Tag der Verordnung.

Die Preisinformationen waren ebenfalls im Kommentarfeld des Medikaments im Therapiestandard eingetragen und entsprechen dem Preis pro Tag (siehe Abbildung 19). In jedem Therapiestandard war im Kommentarfeld des verordneten Antibiotikums die Dosierung bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz bzw. bei der Durchführung von Nierenersatzverfahren hinterlegt.

100 ml - Kurzinfl - Mittwoch, 08:00 (Niczko, Eileen)

Ceftriaxon (Rocephin) 2 g = 0,0308 g/kg (100 ml ad 100 ml)

1. Tag

Kosten / d ca.: € 8,10

Am ersten Tag Loading-Dose 2 \* 2 g.

Bei NI ist keine Dosisanpassung nötig. Bei gleichzt. schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung sollte ein anderes Antibiotikum angewendet werden.

Sehr gute Wirksamkeit gegen gramneg. Keime.

Achtung: Pseudomonaslücke

HWZ: 8h

Status: Angeordnet

Geändert am: 29.07.2006 19:23

**Abbildung 19:** Beispiel „Ceftriaxon“ Kommentarfeld für den ersten Tag einer Antibiotikatherapie.

Die Therapiestandards für den Fall einer Niereninsuffizienz waren mit der Abkürzung „NI“ gekennzeichnet (siehe Abbildung 14). Alle Dosierungen bezogen sich auf die Anwendung der kontinuierlich veno-venöse Hämofiltration (CVVH). Für den ersten Tag der Applikation war eine Loading-Dose im Therapiestandard anlegt. Diese Loading-Dose entsprach der Normaldosierung.

Im Rahmen der Anpassungen an die MedInt wurden sämtliche Kommentarfelder aller vorhandenen Therapiestandards überarbeitet. Hinterlegt waren dann zusätzlich wichtige Hinweise zu häufigen Nebenwirkungen und Gegenanzeigen. Als Informationsgrundlage wurde die Rote Liste™ Ausgabe 2002 verwendet (siehe Abbildung 19).

Für die Antibiotika „Imipenem“, „Clindamycin“ und „Metronidazol“ wurden auf der MedInt andere Dosierungen verwendet (siehe Tabelle 2). Dementsprechend wurden neue Therapiestandards, sowohl für die Einzelgabe, als auch für Kombinationen mit

diesen Antibiotika erstellt. Speziell für die MedInt wurde ein neuer Therapiestandard „Clindamycin plus Ceftriaxon plus Erythromycin“ erstellt. Die Therapiestandards waren mit der Abkürzung „MED“ gekennzeichnet. Zusätzlich zu den bisher vorhandenen Erinnerungsfunktionen wurde am dritten, fünften und siebten Tag die in Abbildung 20 gezeigte Erinnerung in alle Therapiestandards eingefügt.

Procedere - Donnerstag, 12:00 (Niczko, Eileen)  
Sind folgende Parameter erfüllt: - CRP < 30 mg/l ?  
- Leukos < 10.000 Giga/l ohne Linksverschiebung ?  
- Temp < 38°C ?  
  
Status: Angeordnet  
  
Letzte Änderung: 25.07.2006 16:23 Niczko, Eileen

**Abbildung 20:** Erinnerungsfunktion am dritten, fünften und siebten Tag.

### 3.2 Anwendung des Therapieassistenten

Der Aufruf des Therapieassistenten erfolgte über die Toolbar der Benutzeroberfläche, das Menü oder ein Tastaturkürzel (Strg + W). Somit wurde das Expertenwissen am Krankenbett in unmittelbarer Nähe zum Patienten zu Verfügung gestellt.

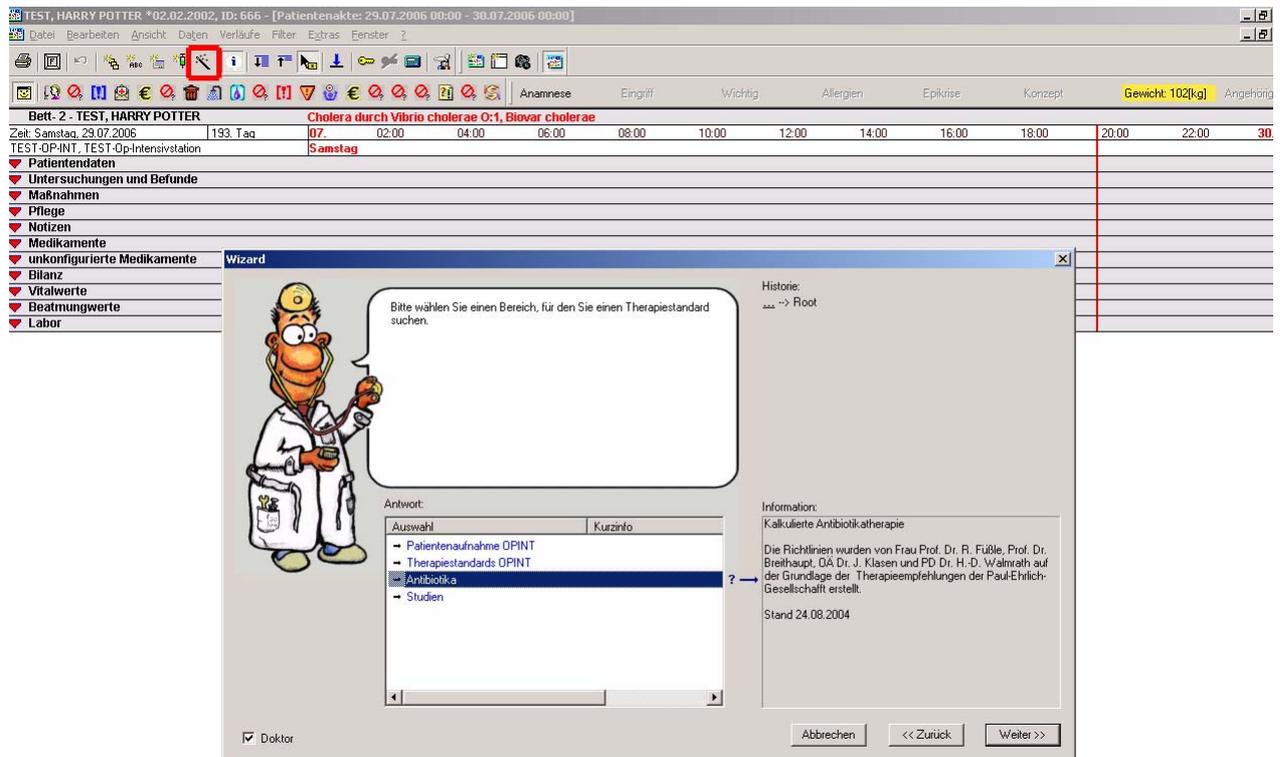
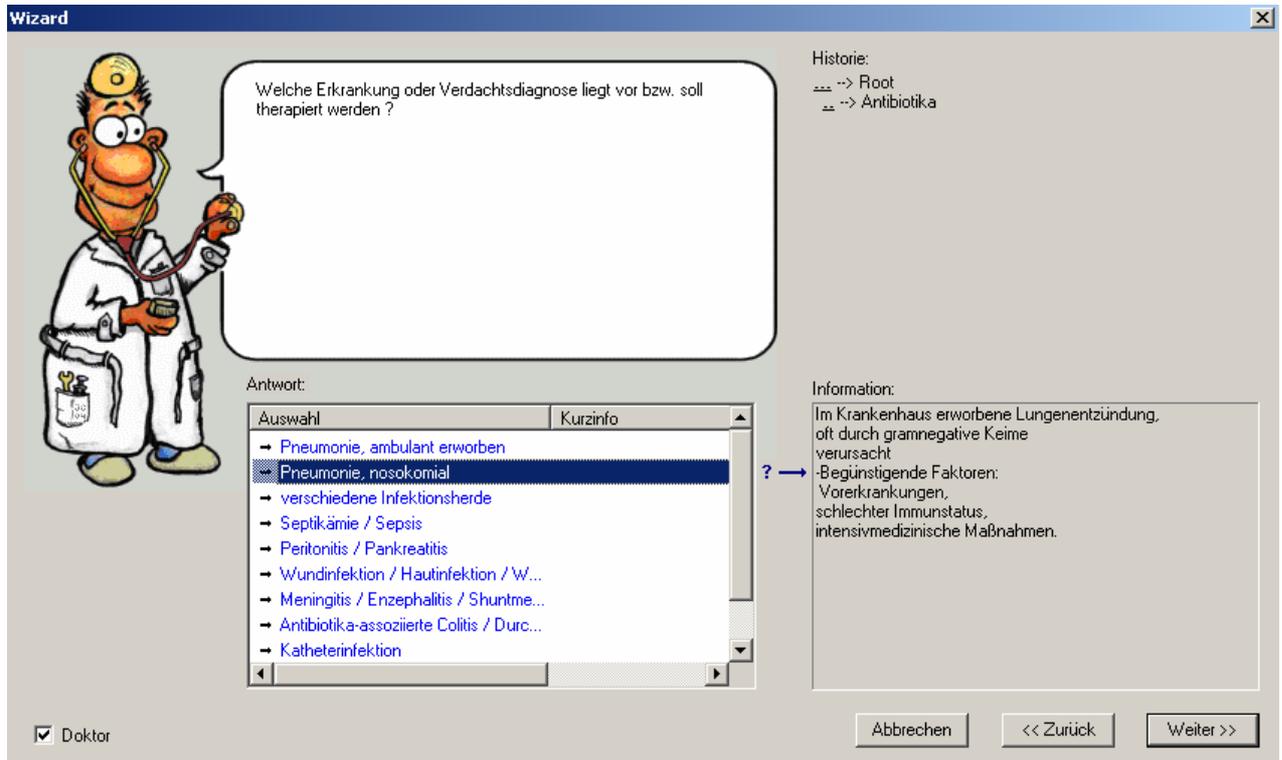


Abbildung 21: Start des Therapieassistenten über die Toolbar.

### 3.2.1 Auswahl einer zu behandelnden Infektionskrankheit

Nach dem Aufruf des Programmmoduls erschien ein Dialogfenster des Therapieassistenten. Hier musste zunächst der Pfad „Antibiotika“ ausgewählt werden. Im Informationsfeld erschien der Hinweis auf die Therapierichtlinien einer kalkulierten Antibiotikatherapie, welche nach den Empfehlungen der PEG von Frau Professor Füssle, Dr. med. Klasen, Professor Breithaupt und Professor Walmrath erarbeitet wurden (siehe Abbildung 21).

Durch Anwählen gelangte der Benutzer zum nächsten Knoten. Hier musste er entscheiden, welchen Infektionsverdacht er behandeln wollte. Durch weitere Fragen wurde der Anwender durch den „Antibiotika-Wizard“ geführt, bis er zu verschiedenen Therapieanschlüssen, in Form der hinterlegten Therapiestandards gelangte.



**Abbildung 22:** Auswahl einer zu behandelnden Infektionskrankheit aus dem Therapieassistenten: Beispiel nosokomiale Pneumonie.

In den folgenden Abbildungen wird an einem Beispiel die Funktionsweise des „Antibiotika-Wizard“ dargestellt. Der Anwender entschied sich für den Entscheidungspfad „nosokomiale Pneumonie“ (siehe Abbildung 22) ohne Erregernachweis (siehe Abbildung 23) mit einer Beatmungsdauer von mehr als fünf Tagen (siehe Abbildung 23).

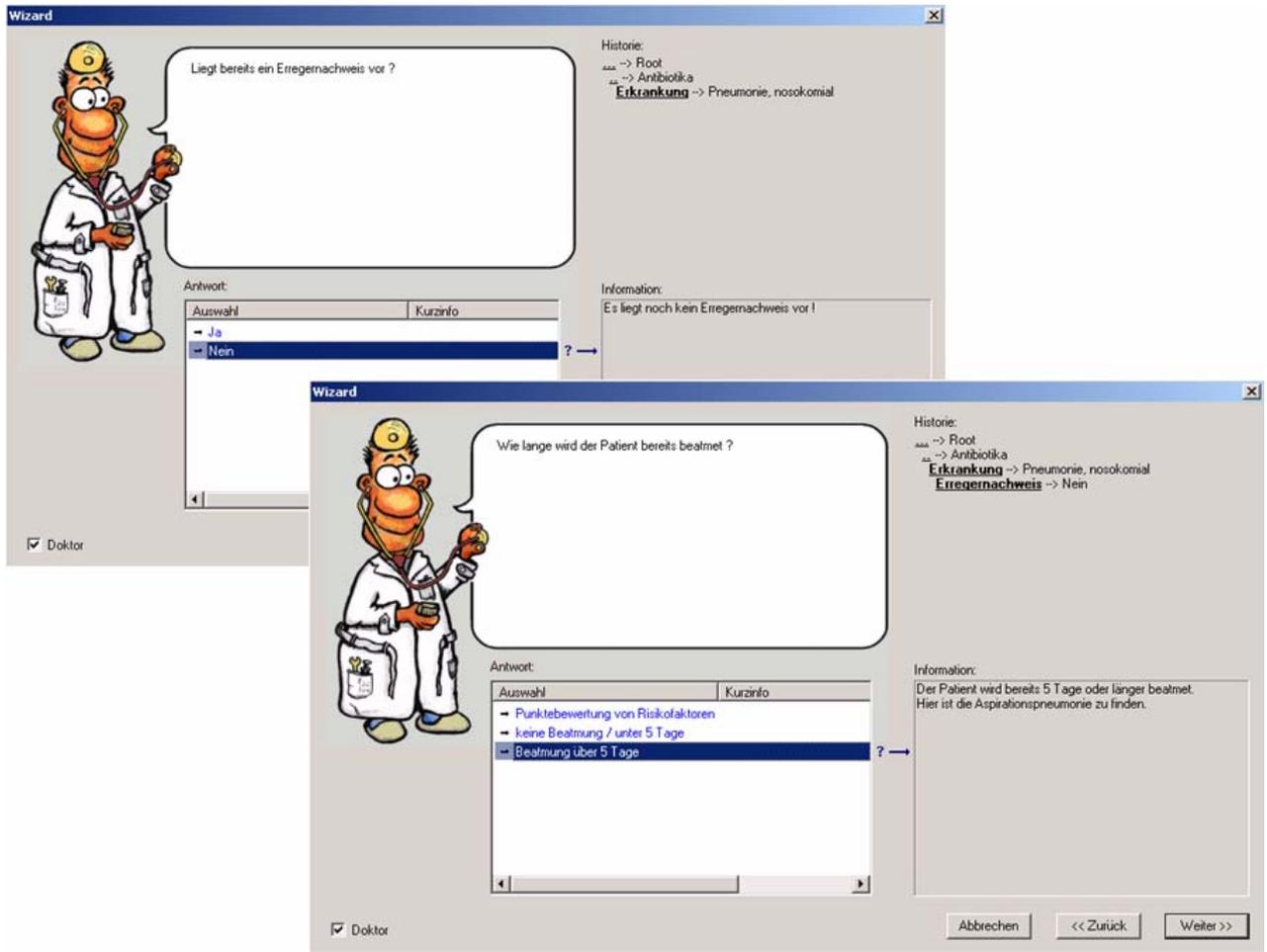
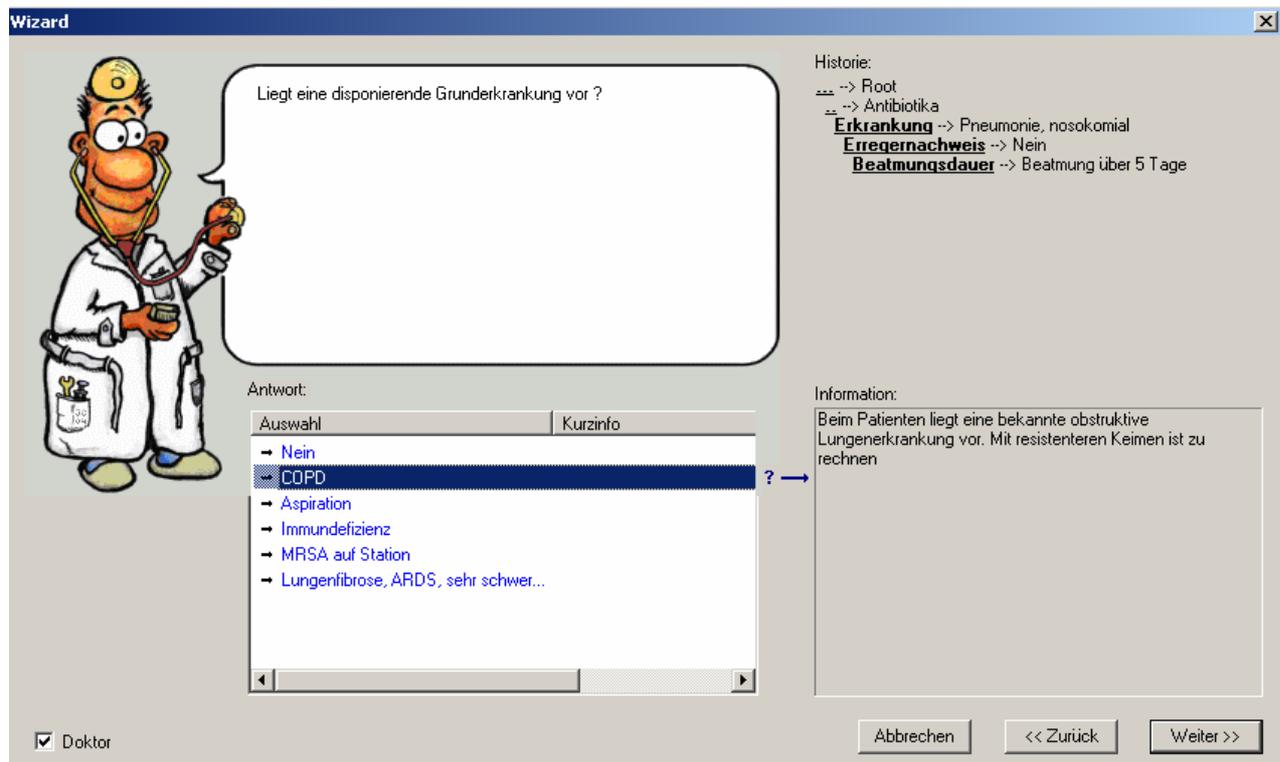


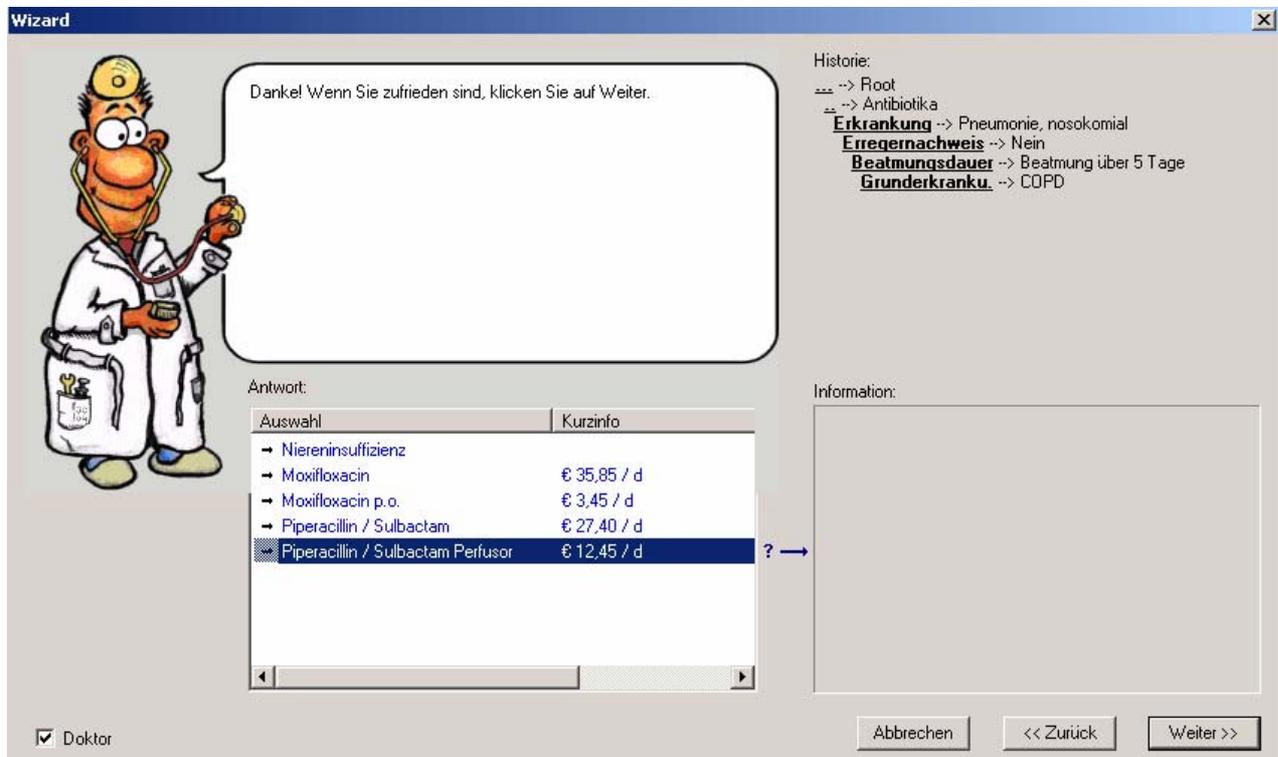
Abbildung 23: Auswahl der zum Patienten passenden Kriterien im Entscheidungsbaum.

Darüber hinaus hatte der Patient eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (siehe Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Als disponierende Grunderkrankung liegt bei dem Patienten eine COPD vor.

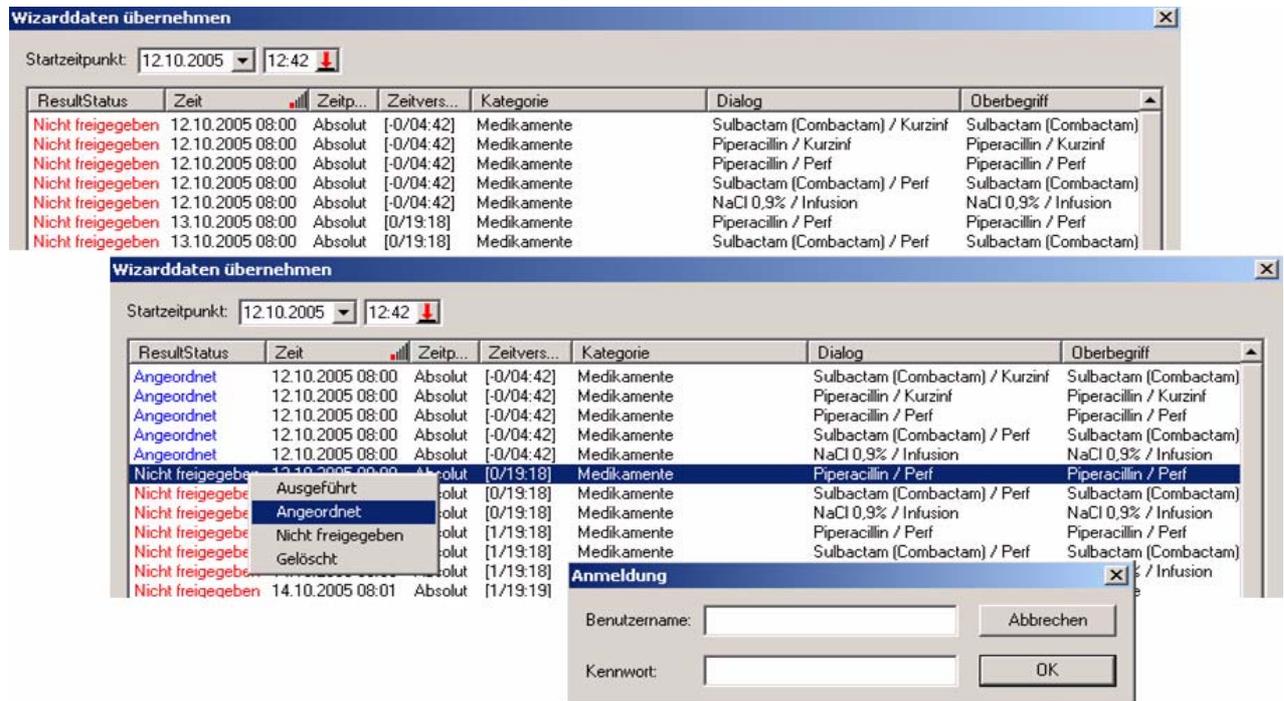
An diesem Punkt erhielt der Arzt im rechten Feld beispielsweise Informationen über das zu erwartende Keimspektrum. Im nächsten Schritt wurden für diese Konstellation mehrere Therapiestandards mit Preisinformation und weiteren Hinweisen zu den jeweiligen Medikamenten im rechten Informationsfenster abgebildet (siehe Abbildung 25).



**Abbildung 25:** Nach Durchlaufen des Entscheidungspfad es gelangt der Benutzer zu einer Auswahl an Therapiestandards.

### 3.2.2 Verordnung eines Therapiestandards

Bei der Verordnung eines Therapiestandards mit dem „Antibiotika-Wizard“ wurden die dort gespeicherten Daten in die Krankenakte des „echten“ Patienten importiert. Grundsätzlich wurden diese Daten zunächst im Status „nicht freigegeben“ (rote Schrift) dargestellt. Hatte der Arzt sich für einen Therapiestandard entschieden, erschien nach der Bestätigung das Verordnungsfenster (siehe Abbildung 26). Hier konnte er den Status der Verordnungen von „nicht freigegeben“ auf „angeordnet“ ändern (siehe Abbildung 26). Außerdem konnte er die vorgeschlagene zeitliche Orientierung anpassen.



**Abbildung 26:** Verordnungsfenster des Therapieassistenten; hier können Verordnungsstatus und zeitliche Orientierung verändert werden.

Vor Freigabe der Therapie durch das Überführen der Daten in den Status „angeordnet“ mussten vom verantwortlichen Arzt die bestehenden medizinischen Indikationen und Kontraindikationen, Plausibilität, richtige Dosierung etc. beim betreffenden Patienten überprüft werden. Nachdem der Arzt die Verordnung mit seinem Passwort bestätigt hatte (siehe Abbildung 26), erschien der Therapiestandard in der Patientenakte (siehe Abbildung 27). Der Therapiestandard war jeweils für sieben Tage konfiguriert.

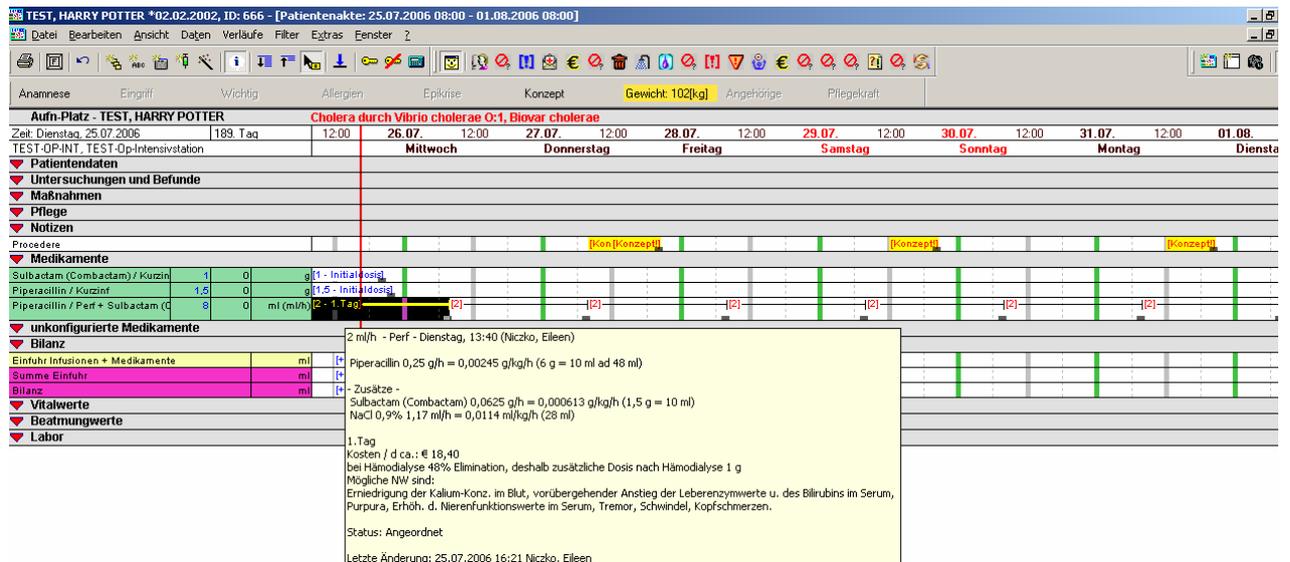


Abbildung 27: Sieben-Tage-Ansicht der Therapieverordnung über den Therapieassistenten.

### 3.3 Klinische Anwendungsuntersuchung

#### 3.3.1 Operative Intensivstation

Der Beobachtungszeitraum für die vergleichende Untersuchung erstreckte sich vom 11.05.2003 bis zum 29.06.2004. Am 01.10.2003 wurde der Therapieassistent „Antibiotika-Wizard“ auf der OpInt eingeführt und für die Verordnung einer Antibiotikatherapie freigegeben. Somit dauerte die Prä-Periode vom 11.05.2003 bis zum 30.09.2003 (142 Behandlungstage) und die Post-Periode vom 01.10.2003 bis zum 29.06.2004 (272 Behandlungstage).

In der Prä-Periode wurde bei insgesamt 43 Patientenaufenthalten die mikrobiologische Visite dokumentiert, in der Post-Periode war dies bei 113 Patientenaufenthalten der Fall. Von den erfassten Patientenaufenthalten in der Post-Periode wurde bei insgesamt 35 Patientenaufenthalten über den „Antibiotika-Wizard“ mindestens einmal eine Antibiotikatherapie verordnet. Die dokumentierte Benutzerfrequenz lag damit bei etwa 30 %.

In Tabelle 3 sind die deskriptiven Parameter für die Kollektive der beiden Perioden (Prä- und Post-Periode) dargestellt. Die Angaben zu den Patientenaufenthalten aus der Post-Periode wurden zusätzlich getrennt dargestellt für die Patientenaufenthalte, bei denen über den „Antibiotika-Wizard“ eine Therapie verordnet wurde („Wizard-

Patienten“), und den restlichen 78 Patientenaufhalten ohne Therapieverordnung über den „Antibiotika-Wizard“. Des Weiteren sind in dieser Tabelle die Outcomeparameter „delta-SOFA“, „Liegedauer“, „Beatmungsdauer“ und „Intensivsterblichkeit“ dargestellt.

**Tabelle 3:** Patientenkollektive einschließlich der Wizard-Patienten; Oplnt.

Variablen	Prä-Periode (n = 43 Patienten)				Post-Periode (n = 113 Patienten)			
	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA
Alter [Jahre]	59,9 ± 20,1	[53,7 ; 66,1]	66,1	[45,1 ; 76,2]	56,9 ± 18,9	[53,4 ; 60,4]	61,3	[44,3 ; 71,0]
SAPS II-Score	49 ± 15	[44,5 ; 53,8]	44	[40 ; 61]	48 ± 12	[45,4 ; 49,8]	48	[40 ; 54]
Aufnahme-SOFA	6,4 ± 2,6	[5,6 ; 7,2]	6	[5 ; 8]	6,1 ± 2,4	[5,7 ; 6,6]	6	[4 ; 8]
Liegedauer [h]	472 ± 538	[307 ; 638]	376	[209 ; 524]	337 ± 275	[286 ; 389]	270	[122 ; 479]
Delta-SOFA	1,9 ± 2,3	[1,2 ; 2,7]	1	[0 ; 3]	1,4 ± 1,9	[1 ; 1,8]	1	[0 ; 2]
Beatmungsdauer [h]	254 ± 274	[169 ; 338]	197	[46 ; 365]	178 ± 207	[139 ; 217]	106	[14 ; 276]
	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>%</b>		<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>%</b>	
Geschlecht (männlich)	32	11	74,4		67	46	59,3	
Intensivsterblichkeit	18	25	41,9		30	83	26,5	

Variablen	Wizard-Pat. in der Post-Periode (n = 35)				Post-Periode ohne Wizard-Pat. (n = 78)			
	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA
Alter [Jahre]	57,2 ± 20,4	[50,2 ; 64,2]	66,7	[43,3 ; 72,9]	56,8 ± 18,3	[52,7 ; 60,9]	59,2	[45,6 ; 69,6]
SAPS II-Score	45 ± 12	[40,8 ; 49,3]	43	[35 ; 53]	49 ± 11	[46,2 ; 51,3]	49	[42 ; 55]
Aufnahme-SOFA	6,2 ± 2,5	[5,3 ; 7]	5	[4 ; 8]	6,1 ± 2,4	[5,5 ; 6,6]	6	[4 ; 8]
Liegedauer [h]	388 ± 300	[285 ; 491]	296	[136 ; 645]	315 ± 262	[255 ; 374]	234	[120 ; 445]
Delta-SOFA	1,1 ± 1,4	[0,6 ; 1,6]	1	[0 ; 2]	1,6 ± 2,1	[1,1 ; 2]	1	[0 ; 3]
Beatmungsdauer [h]	189 ± 249	[104 ; 275]	99	[10 ; 216]	173 ± 187	[130 ; 215]	108	[17 ; 284]
	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>%</b>		<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>%</b>	
Geschlecht (männlich)	22	13	62,9		45	33	57,7	
Intensivsterblichkeit	6	29	17,1		24	54	30,8	

Tabelle 4 zeigt die statistischen Vergleiche der Patientenkollektive. Die „Intensivsterblichkeit“ war in der Post-Periode bei den „Wizard-Patienten“ signifikant geringer ( $p < 0,05$ ) als in der Prä-Periode. Bei den anderen Outcomeparametern waren die Beatmungsdauer und die Liegedauer im Gesamtkollektiv der Post-Periode gegenüber der Prä-Periode geringer, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant ( $p < 0,05$ ). Innerhalb der Post-Periode waren keine Unterschiede zwischen den „Wizard-Patienten“ und den restlichen Patientenaufhalten nachzuweisen.

**Tabelle 4:** Vergleich der Patientenkollektive; OpInt.

Variablen	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)		
	Prä-Periode vs. Post-Periode	Prä-Periode vs. Wizard-Pat.	Wizard-Pat. vs. Post (Ø Wizard)
Alter [Jahre]	0,28	0,52	0,55
SAPS II-Score	0,94	0,29	0,08
Aufnahme-SOFA	0,52	0,58	0,98
Liegedauer [h]	0,07	0,51	0,29
Delta-SOFA	0,23	0,18	0,63
Beatmungsdauer [h]	0,07	0,13	0,71
	Chi-Quadrat-Test (p-Wert)		
Geschlecht (männlich)	0,10	0,33	0,68
Intensivsterblichkeit	0,06	< 0,05	0,17

In Tabelle 5 sind die Bewertungen einer „adäquaten Antibiotikatherapie“ gemeinsam mit der Beurteilung des Therapieerfolgs dargestellt. Um von vergleichbaren Patientenkollektiven ausgehen zu können, sind außerdem die Gründe für eine kalkulierte Antibiotikatherapie aufgeführt sowie eventuell notwendig Gründe für eine Therapieänderung dargestellt. Die Angaben beziehen sich auf prozentuale Häufigkeiten und sind als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD), 95 %-Konfidenzintervall (KI), Median und Interquartilenabstand (IQA) dargestellt. Die statistischen Vergleiche zeigt Tabelle 6.

Die Antibiotikatherapie war sowohl im Gesamtkollektiv der Post-Periode als auch bei den „Wizard-Patienten“ signifikant häufiger als adäquat und erfolgreich gegenüber der Prä-Periode beurteilt wurden ( $p < 0,01$ ). Zudem war sie signifikant seltener inadäquat ( $p < 0,05$ ). Die Häufigkeit einer fehlenden Beurteilung sowohl der Antibiotikatherapie als auch ihres Erfolges war in der Post-Periode signifikant geringer ( $p < 0,01$ ). Keine Unterschiede bestanden dagegen zwischen den initialen Gründen für eine kalkulierte Antibiotikatherapie und eventuellen Änderungsgründen sowohl zwischen der Prä- und Post-Periode als auch innerhalb der Post-Periode. Lediglich „sonstige Änderungsgründe“ waren in der Post-Periode signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 5:** Relative Häufigkeiten der Antibiotikatherapie; OpInt.

Prozentuale Auswertung	Prä-Periode (n = 43 Patienten)				Post-Periode (n = 113 Patienten)			
	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA
<b>Adäquate Antibiotikatherapie</b>								
adäquat	47,8 ± 30,7	[38,3 ; 57,2]	50	[33,3 ; 68,2]	66,5 ± 30,5	[60,8 ; 72,2]	75	[50 ; 91,3]
inadäquat	34,2 ± 30,2	[24,8 ; 43,5]	29	[7,1 ; 52,6]	23,3 ± 26,8	[18,3 ; 28,3]	15	[0 ; 43,8]
keine Beurteilung	18,1 ± 17,8	[12,6 ; 23,6]	13	[0 ; 28,6]	10,2 ± 14,8	[7,5 ; 13]	3	[0 ; 16,7]
<b>Beurteilung des Therapieerfolgs</b>								
erfolgreich	34,3 ± 43	[21 ; 47,5]	0	[0 ; 100]	63,6 ± 44,2	[55,4 ; 71,9]	100	[0 ; 100]
nicht erfolgreich	20,8 ± 37,2	[9,4 ; 32,3]	0	[0 ; 33,3]	19,8 ± 35,3	[13,3 ; 26,4]	0	[0 ; 33,3]
keine Beurteilung	44,9 ± 47	[30,5 ; 59,4]	33	[0 ; 100]	16,5 ± 34,7	[10 ; 23]	0	[0 ; 0]
<b>Grund der Antibiotikatherapie</b>								
Pneumonie	46,2 ± 47,2	[31,7 ; 60,7]	33	[0 ; 100]	40 ± 46,5	[31,4 ; 48,7]	0	[0 ; 100]
Peritonitis/Pankreatitis	17,9 ± 37,5	[6,4 ; 29,5]	0	[0 ; 0]	18,3 ± 37,7	[11,3 ; 25,3]	0	[0 ; 0]
Sepsis	13,2 ± 31,6	[3,5 ; 22,9]	0	[0 ; 0]	13,6 ± 33,5	[7,3 ; 19,8]	0	[0 ; 0]
Sonstige Gründe	22,7 ± 39,7	[10,5 ; 34,9]	0	[0 ; 33,3]	28,1 ± 41,0	[20,4 ; 35,7]	0	[0 ; 55,0]
<b>Änderungsgrund der Antibiotikatherapie</b>								
Keimnachweis	32,9 ± 43,3	[19,6 ; 46,2]	0	[0 ; 100]	19,4 ± 34,8	[12,9 ; 25,9]	0	[0 ; 33,3]
Anderer Infektionsherd	0 ± 0				2,1 ± 11,8			
Zustandsverschlechterung	8,3 ± 23,8	[1 ; 15,7]	0	[0 ; 0]	7,3 ± 21,9	[3,2 ; 11,4]	0	[0 ; 0]
Sonstige Änderungsgründe	0,5 ± 3,1	[-0,5 ; 1,4]	0	[0 ; 0]	8,3 ± 23,2	[3,9 ; 12,6]	0	[0 ; 0]
Kein Änderungsgrund	58,3 ± 46,4	[44 ; 72,6]	100	[0 ; 100]	62,9 ± 42,9	[55 ; 71]	100	[0 ; 100]
<b>Wizard-Pat. in der Post-Periode (n = 35)      Post-Periode ohne Wizard-Pat. (n = 78)</b>								
Prozentuale Auswertung	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA
<b>Adäquate Antibiotikatherapie</b>								
adäquat	72,5 ± 26,3	[63,4 ; 81,5]	75	[53,1 ; 100]	63,8 ± 32,1	[56,6 ; 71]	74	[50 ; 87,9]
inadäquat	18,5 ± 21,5	[11,1 ; 25,8]	13	[0 ; 31,4]	25,5 ± 28,7	[19,0 ; 31,9]	17	[0 ; 45,6]
keine Beurteilung	9,1 ± 13,7	[4,4 ; 13,8]	0	[0 ; 16,7]	10,7 ± 15,4	[7,3 ; 14,2]	4	[0 ; 17,1]
<b>Beurteilung des Therapieerfolgs</b>								
erfolgreich	64,8 ± 41,4	[50,6 ; 79]	100	[33,3 ; 100]	63,1 ± 45,7	[52,8 ; 73,4]	100	[0 ; 100]
nicht erfolgreich	23,1 ± 36,8	[10,4 ; 35,8]	0	[0 ; 50]	18,4 ± 34,8	[10,5 ; 26,2]	0	[0 ; 33,3]
keine Beurteilung	12,1 ± 29,9	[1,9 ; 22,4]	0	[0 ; 0]	18,5 ± 36,7	[10,2 ; 26,8]	0	[0 ; 0]
<b>Grund der Antibiotikatherapie</b>								
Pneumonie	47,3 ± 44,5	[32 ; 62,6]	50	[0 ; 100]	36,8 ± 47,3	[26,1 ; 47,5]	0	[0 ; 100]
Peritonitis/Pankreatitis	20 ± 38,3	[6,9 ; 33,1]	0	[0 ; 25]	17,6 ± 37,6	[9,1 ; 26]	0	[0 ; 0]
Sepsis	7,1 ± 24,7	[-1,3 ; 15,6]	0	[0 ; 0]	16,5 ± 36,5	[8,2 ; 24,7]	0	[0 ; 0]
Sonstige Gründe	25,6 ± 36,1	[13,2 ; 38]	0	[0 ; 50]	29,2 ± 43,3	[19,4 ; 38,9]	0	[0 ; 75]
<b>Änderungsgrund der Antibiotikatherapie</b>								
Keimnachweis	26,4 ± 37,1	[13,7 ; 39,2]	0	[0 ; 50]	16,2 ± 33,6	[8,7 ; 23,8]	0	[0 ; 0]
Anderer Infektionsherd	1,4 ± 8,4				2,4 ± 13,1	[-0,6 ; 5,3]	0	[0 ; 0]
Zustandsverschlechterung	7,9 ± 22	[0,3 ; 15,4]	0	[0 ; 0]	7,1 ± 21,9	[2,1 ; 12]	0	[0 ; 0]
Sonstige Änderungsgründe	7,4 ± 20,9	[0,2 ; 14,6]	0	[0 ; 0]	8,7 ± 24,3	[3,2 ; 14,1]	0	[0 ; 0]
Kein Änderungsgrund	56,9 ± 42	[42,5 ; 71,3]	50	[0 ; 100]	65,7 ± 43,4	[55,9 ; 75,5]	100	[0 ; 100]

**Tabelle 6:** Vergleich der bewerteten Antibiotikatherapie; OpInt.

Prozentuale Auswertung	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)		
	Prä-Periode vs. Post-Periode	Prä-Periode vs. Wizard-Pat.	Wizard-Pat. vs. Post (Ø Wizard)
<b>Adäquate Antibiotikatherapie</b>			
adäquat	<0,01	<0,01	0,24
inadäquat	< 0,05	< 0,05	0,36
keine Beurteilung	<0,01	<0,01	0,58
<b>Beurteilung des Therapieerfolgs</b>			
erfolgreich	<0,01	<0,01	0,97
nicht erfolgreich	0,87	0,71	0,40
keine Beurteilung	<0,01	<0,01	0,44
<b>Grund der Antibiotikatherapie</b>			
Pneumonie	0,44	0,91	0,20
Peritonitis/Pankreatitis	0,96	0,66	0,51
Sepsis	0,91	0,32	0,19
Sonstige Gründe	0,42	0,45	0,97
<b>Änderungsgrund der Antibiotikatherapie</b>			
Keimnachweis	0,06	0,63	0,07
Anderer Infektionsherd	keine Angabe	keine Angabe	0,79
Zustandsverschlechterung	0,80	0,98	0,71
Sonstige Änderungsgründe	< 0,05	< 0,05	0,98
Kein Änderungsgrund	0,58	0,87	0,27

Bei der Beschreibung der Antibiotikatherapie (siehe Tabelle 7) fiel auf, dass in der Post-Periode seltener eine Pause bei der Antibiotikatherapie eingelegt wurde. Alle anderen deskriptiven Parameter der Antibiotikatherapie waren dagegen in Prä- und Post-Periode vergleichbar. In der Regel wurde eine Kombination von zwei Antibiotika gegeben und ein Therapiewechsel fand einmal während des Intensiv Aufenthaltes statt. Etwa bei jedem dritten Patienten wurde die Antibiotikatherapie um ein Antibiotikum erweitert bzw. reduziert. Den statistischen Vergleich zeigt Tabelle 8.

**Tabelle 7:** Beschreibung der Antibiotikatherapie; Oplnt.

Beschreibung der Antibiotikatherapie	Prä-Periode (n = 43 Patienten)				Post-Periode (n = 113 Patienten)			
	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA
Größte Anzahl der Antibiotika-kombinationen an einem Tag	2,3 ± 1	[2; 2,6]	2	[1; 3]	2,2 ± 0,9	[2; 2,4]	2	[1,5 ; 3]
Anzahl der Antibiotika-Wechsel	0,9 ± 1,1	[0,6 ; 1,3]	1	[0 ; 2]	0,9 ± 1,2	[0,7 ; 1,1]	1	[0 ; 1,5]
Anzahl der Pausen in der Antibiotikatherapie [d]	5,6 ± 10,7	[2,3 ; 8,9]	2	[0 ; 8]	1,6 ± 2,9	[1,1 ; 2,2]	0	[0 ; 2]
Anzahl der Eskalierungen	0,3 ± 0,5	[0,1 ; 0,4]	0	[0 ; 0]	0,3 ± 0,6	[0,2 ; 0,4]	0	[0 ; 0,5]
Anzahl der De-Eskalierungen	0,3 ± 0,6	[0,1 ; 0,5]	0	[0 ; 0]	0,3 ± 0,6	[0,2 ; 0,4]	0	[0 ; 0]
Erweiterung um ein Antibiotikum	0,4 ± 0,8	[0,1 ; 0,6]	0	[0 ; 0]	0,3 ± 0,5	[0,2 ; 0,4]	0	[0 ; 0]
Reduktion um ein Antibiotikum	0,4 ± 0,6	[0,2 ; 0,6]	0	[0 ; 1]	0,3 ± 0,5	[0,2 ; 0,4]	0	[0 ; 0,5]

Beschreibung der Antibiotikatherapie	Wizard-Pat. in der Post-Periode (n = 35)				Post-Periode ohne Wizard-Pat. (n = 78)			
	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA
Größte Anzahl der Antibiotika-kombinationen an einem Tag	2,2 ± 0,9	[1,9; 2,5]	2	[2 ; 3]	2,2 ± 1	[2,0 ; 2,4]	2	[1 ; 3]
Anzahl der Antibiotika-Wechsel	1,3 ± 1,5	[0,8 ; 1,8]	1	[0 ; 2]	0,8 ± 0,9	[0,6 ; 1,0]	1	[0 ; 1]
Anzahl der Pausen in der Antibiotikatherapie [d]	1,4 ± 3,5	[0,2 ; 2,6]	0	[0 ; 2]	1,7 ± 2,6	[1,1 ; 2,3]	0	[0 ; 3]
Anzahl der Eskalierungen	0,4 ± 0,6	[0,2 ; 0,6]	0	[0 ; 1]	0,3 ± 0,6	[0,1 ; 0,4]	0	[0 ; 0]
Anzahl der De-Eskalierungen	0,3 ± 0,6	[0,1 ; 0,6]	0	[0 ; 1]	0,3 ± 0,6	[0,2 ; 0,4]	0	[0 ; 0]
Erweiterung um ein Antibiotikum	0,3 ± 0,6	[0,1 ; 0,5]	0	[0 ; 0]	0,2 ± 0,5	[0,1 ; 0,3]	0	[0 ; 0]
Reduktion um ein Antibiotikum	0,3 ± 0,6	[0,1 ; 0,5]	0	[0 ; 0]	0,3 ± 0,5	[0,2 ; 0,4]	0	[0 ; 1]

**Tabelle 8:** Vergleich der Beschreibung der Antibiotikatherapie; Oplnt.

Beschreibung der Antibiotikatherapie	Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)		
	Prä-Periode vs. Post-Periode	Prä-Periode vs. Wizard-Pat.	Wizard-Pat. vs. Post (Ø Wizard)
Größte Anzahl der Antibiotika-kombinationen an einem Tag	0,78	0,76	0,87
Anzahl der Antibiotika-Wechsel	0,75	0,51	0,14
Anzahl der Pausen in der Antibiotikatherapie [d]	< 0,01	< 0,01	0,10
Anzahl der Eskalierungen	0,63	0,31	0,28
Anzahl der De-Eskalierungen	0,96	0,74	0,64
Erweiterung um ein Antibiotikum	0,65	0,98	0,57
Reduktion um ein Antibiotikum	0,43	0,44	0,77

### 3.3.2 Medizinische Intensivstation

Der Beobachtungszeitraum für die vergleichende Untersuchung erstreckte sich vom 19.02.2004 bis zum 17.02.2005. Am 01.09.2004 wurde der Therapieassistent „Antibiotika-Wizard“ auf der MedInt eingeführt und für die Verordnung einer Antibiotikatherapie freigegeben. Somit dauerte die Prä-Periode vom 19.02. bis zum 31.08.2004 (165 Behandlungstage) und die Post-Periode vom 01.09.2004 bis zum 17.02.2005 (170 Behandlungstage). In der Prä-Periode wurde bei insgesamt 105 Patientenaufhalten die mikrobiologische Visite dokumentiert, bei der Post-Periode war dies bei 69 Patientenaufhalten der Fall. Die Auswertung der MedInt erfolgte analog zur Auswertung der Oplnt.

In Tabelle 9 sind die deskriptiven Parameter für die Kollektive der beiden Perioden (Prä- und Post-Periode) dargestellt. Des Weiteren sind in dieser Tabelle die Outcomeparameter „delta-SOFA“, „Liedgedauer“, „Beatmungsdauer“ und „Intensivsterblichkeit“ dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 9:** Patientenkollektive und Vergleich; MedInt.

Variablen	Prä-Periode (n = 105 Patienten)				Post-Periode (n = 69 Patienten)				Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)
	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA	
Alter [Jahre]	57,2 ± 22,1	[53; 61,5]	63,0	[42,5 ; 74]	61,4 ± 14,2	[58; 64,8]	64	[54,5 ; 72,5]	0,55
SAPS II-Score	48,8 ± 11,8	[47 ; 51]	49	[42 ; 57]	51,6 ± 11,8	[49 ; 54]	49	[45 ; 60]	0,30
Aufnahme-SOFA	6,5 ± 2,5	[6 ; 7]	6	[5 ; 8]	6,7 ± 2,3	[6 ; 7]	6	[5 ; 8]	0,38
Liegedauer [d]	246 ± 201	[207 ; 285]	187	[89 ; 351]	252 ± 200	[204; 300]	200	[82 ; 375]	0,84
Delta-SOFA	1,1 ± 1,5	[1 ; 2]	0	[0 ; 2]	1,13 ± 1,6	[1 ; 2]	0	[0 ; 2]	0,94
Beatmungsdauer [h]	246 ± 312	[185 ; 307]	139	[27 ; 357]	306 ± 426	[204 ; 409]	161	[53 ; 354]	0,34
	ja	nein	%		ja	nein	%		Chi-Quadrat-Test (p-Wert)
Geschlecht (männlich)	59	46	56,2		40	29	58,0		0,88
Intensivsterblichkeit	29	76	27,6		24	45	34,8		0,32

In Tabelle 10 sind die Bewertungen einer „adäquaten Antibiotikatherapie“ gemeinsam mit der Beurteilung des Therapieerfolgs dargestellt. Um von vergleichbaren Patientenkollektiven ausgehen zu können, sind außerdem die Gründe für eine kalkulierte Antibiotikatherapie aufgeführt sowie eventuell notwendig Gründe für eine Therapieänderung dargestellt. Die Angaben beziehen sich auf prozentuale Häufigkeiten und sind in Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD),

95 %-Konfidenzintervall (KI), Median und Interquartilenabstand (IQA) dargestellt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Vergleichskollektive ( $p < 0,05$ ). Die Rate an Antibiotikatherapien, welche nicht beurteilt werden konnte, ist mit 49,3 % in der Prä-Periode und 45,6 % auffallend hoch. In 5,5 % der Fälle in der Prä-Periode und in 6 % der Fälle in der Post-Periode wurde kein Antibiotikum verordnet.

**Tabelle 10:** Relative Häufigkeiten und Vergleich der Antibiotikatherapie; MedInt.

Prozentuale Auswertung	Prä-Periode (n = 105 Patienten)				Post-Periode (n = 69 Patienten)				Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)
	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA	
<b>Adäquate Antibiotikatherapie</b>									
adäquat	21,8 ± 36,1	[14,8 ; 28,8]	0	[0 ; 40,1]	23,5 ± 35,6	[14,9 ; 32,1]	0	[0 ; 51,3]	0,61
inadäquat	23,4 ± 34,3	[16,8 ; 30,1]	0	[0 ; 35,2]	24,9 ± 36,7	[16,1 ; 33,7]	0	[0 ; 43,3]	0,98
keine Beurteilung	49,3 ± 42,8	[41 ; 57,6]	50	[0 ; 100]	45,6 ± 43,2	[35,3 ; 56]	40	[0 ; 89,2]	0,45
keine Antibiotikum	5,5 ± 12,2	[3,2 ; 7,9]	0	[0 ; 3,4]	6 ± 11,7	[3,2 ; 8,8]	0	[0 ; 7]	0,53
<b>Beurteilung des Therapieerfolgs</b>									
erfolgreich	57,8 ± 41,8	[48,6 ; 67,1]	50	[0 ; 100]	58,4 ± 44	[45,7 ; 71]	66,7	[0 ; 100]	0,88
nicht erfolgreich	31,1 ± 38,7	[22,5 ; 39,6]	0	[0 ; 63,3]	29,1 ± 39,4	[17,7 ; 40,4]	0	[0 ; 50]	0,65
keine Beurteilung	11,1 ± 28,9	[4,7 ; 17,5]	0	[0 ; 0]	12,6 ± 31,5	[3,6 ; 21,6]	0	[0 ; 0]	0,93
<b>Grund der Antibiotikatherapie</b>									
Pneumonie	42,1 ± 46,2	[32,9 ; 51,2]	0	[0 ; 100]	48,2 ± 46,2	[37,1 ; 59,3]	50	[0 ; 100]	0,40
Peritonitis/Pankreatitis	4,9 ± 21,8	[0,7 ; 9,3]	0	[0 ; 0]	Keine Angabe				
Sepsis	5,3 ± 20,5	[1,2 ; 9,3]	0	[0 ; 0]	5,2 ± 21,6	[0,03 ; 10,4]	0	[0 ; 0]	0,63
sonstige Gründe	47,7 ± 46	[38,6 ; 56,8]	50	[0 ; 100]	46,5 ± 46,5	[35,4 ; 57,7]	50	[0 ; 100]	0,20
<b>Änderungsgrund der Antibiotikatherapie</b>									
Keimnachweis	6,5 ± 20,6	[1,9 ; 11]	0	[0 ; 0]	3,2 ± 15,1	[-1,1 ; 7,5]	0	[0 ; 0]	0,24
anderer Infektionsherd	4,9 ± 17,5	[1,1 ; 8,8]	0	[0 ; 0]	Keine Angabe				
Zustandsverschlechterung	20,1 ± 32,5	[12,9 ; 27,3]	0	[0 ; 33,3]	27,8 ± 39,7	[16,5 ; 39,1]	0	[0 ; 50]	0,40
sonstige Änderungsgründe	12,9 ± 26	[7,2 ; 18,7]	0	[0 ; 20]	16,7 ± 30,7	[8,0 ; 25,4]	0	[0 ; 33,3]	0,64
kein Änderungsgrund	55,5 ± 44	[45,8 ; 65,3]	50	[0 ; 100]	52,3 ± 44,1	[39,8 ; 64,9]	50	[0 ; 100]	0,70

Tabelle 11 zeigt die Beschreibung der Antibiotikatherapie. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 11:** Beschreibung und Vergleich der Antibiotikatherapie; MedInt.

Beschreibung der Antibiotikatherapie	Prä-Periode (n = 105 Patienten)				Post-Periode (n = 69 Patienten)				Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)
	MW ± SD	KI	Median	IQA	MW ± SD	KI	Median	IQA	
größte Anzahl der Antibiotika-kombinationen an einem Tag	2,2 ± 1,2	[2,0 ; 2,5]	2	[1 ; 3]	2,5 ± 1,2	[2,3 ; 2,8]	3	[2 ; 3]	0,07
Anzahl der Antibiotika-Wechsel	1,1 ± 1,3	[0,9 ; 1,4]	1	[0 ; 2]	1,1 ± 1,3	[0,8 ; 1,4]	1	[0 ; 2]	0,98
Anzahl der Pausen in der Antibiotikatherapie [d]	0,4 ± 1,6	[0,1 ; 0,7]	0	[0 ; 0]	0,2 ± 0,9	[0 ; 0,4]	0	[0 ; 0]	0,32
Anzahl der Eskalierungen	0,2 ± 0,5	[0,1 ; 0,3]	0	[0 ; 0]	0,2 ± 0,4	[0,1 ; 0,8]	0	[0 ; 0]	0,59
Anzahl der De-Eskalierungen	0,2 ± 0,5	[0,1 ; 0,3]	0	[0 ; 0]	0,2 ± 0,6	[0,1 ; 0,4]	0	[0 ; 0]	0,67
Erweiterung um ein Antibiotikum	0,2 ± 0,7	[0,1 ; 0,4]	0	[0 ; 0]	0,3 ± 0,5	[0,2 ; 0,4]	0	[0 ; 0]	0,31
Reduktion um ein Antibiotikum	0,3 ± 0,6	[0,1 ; 0,4]	0	[0 ; 0]	0,3 ± 0,6	[0,2 ; 0,4]	0	[0 ; 1]	0,30

## **4 Diskussion**

### **4.1 Therapieassistent**

In das vorhandene PDMS wurde ein Therapieassistent „Antibiotika-Wizard“, bestehend aus einem Entscheidungsbaum mit entsprechenden Entscheidungspfaden und zahlreichen Therapiestandards, integriert. Der Inhalt basiert auf dem „Interaktiven Programm zum Management von Infektionen bei Intensivpatienten“ [135]. Mit dem Therapieassistenten wird eine teilautomatisierte Verordnung einer Antibiotikatherapie ermöglicht.

#### **4.1.1 Inhalt und Technik**

Beim Aufbau der Datenbasis aufgetretene Probleme bezogen sich vor allem auf inkomplette Entscheidungskriterien und vorhandene Ambivalenzen. Außerdem enthielt das „Interaktive Programm“ [135] einen Gliederungspunkt „Erregernachweis“. Obwohl der Wizard primär nur für die kalkulierte Antibiotikatherapie konzipiert war, wurde um den Inhalt möglichst vollständig abzubilden, in der zweiten Ebene die Kategorie „Erregernachweis“ integriert. Trotzdem konnte nicht jedes Detail des „Interaktiven Programms“ [135] berücksichtigt werden. Solche Schwierigkeiten entstehen jedoch häufig bei der Übertragung von papierbasierten Richtlinien auf eine computer-taugliche Applikation [164]. Durch die enge konstruktive Zusammenarbeit und fortlaufende Rücksprache zwischen dem verantwortlichen Mikrobiologen, Oberarzt der Intensivstation und den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für „Klinisches Datenmanagement in Anästhesiologie und Intensivmedizin“ konnten diese Aufgaben im gemeinsamen Konsensus gelöst werden.

Bei den vorhandenen entscheidungsunterstützenden Systemen handelt es sich vor allem um lokale Entwicklungen [5;7;31;39;59;100;105;106;115;119;140]. Diese lassen sich entweder nicht oder nur mit großen Schwierigkeiten in hausinterne PDMS einarbeiten. Hausinterne Systeme können und werden zwar beliebig ausgebaut, aber auf Grund der gewachsenen Strukturen sind sie nur sehr schwer

und mit großem technischem und personellem Aufwand auf andere Kliniken übertragbar [55;58]. Beim HELP-System beispielsweise handelt sich um eine hausinterne Entwicklung, an deren Neustrukturierung zurzeit gearbeitet wird, um es auch an anderen Kliniken einsetzen zu können [69].

Der Therapieassistent „Antibiotika-Wizard“ ist ein Software-Produkt, das im PDMS auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Gießen verwendet wird. Da es sich um ein eigenständiges Produkt handelt, ist eine Übertragung sowohl innerhalb des PDMS ICUData, als auch in andere PDM-Systeme möglich.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Übertragung von der Oplnt auf die MedInt. Bei der Übertragung des Therapieassistenten gab es im Wesentlichen zwei Problembereiche. Diese bezogen sich einerseits auf technische Hindernisse und andererseits auf den Inhalt sowohl des Entscheidungsbaumes, als auch der Therapiestandards.

Die Übertragung des Entscheidungsbaumes auf die MedInt erfolgte in der Datenbank. Dabei mussten nicht nur der Inhalt des Entscheidungsbaumes, sondern auch sämtliche Therapiestandards mit ihren Verknüpfungen zum Entscheidungsbaum berücksichtigt werden. Schwierigkeiten bereitete insbesondere die Verwendung der bisher benutzten Therapiestandards. Unterschiedliche Konfigurationen von Medikamenten und Medikamentenlisten führten zu Fehlermeldungen (siehe Kapitel 2.2.5). Erst, nachdem die Medikamentenliste der MedInt angepasst und erweitert wurde, konnte der „Antibiotika-Wizard“ uneingeschränkt benutzt werden.

Die größte Herausforderung stellte jedoch nicht die Klärung technischer Probleme dar. Das entscheidende Hindernis waren die gestellten Ansprüche an das System und vor allem die unterschiedlichen Vorstellungen bezüglich des Inhaltes der Therapiestandards. Die gewünschten inhaltlichen Veränderungen wurden wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, ausgeführt. So wurde im Rahmen der Übertragung auf die MedInt ein neuer Pfad mit entsprechenden Verknüpfungen zu den Therapiestandards innerhalb der Kategorie „nosokomiale Pneumonie“ etabliert. Außerdem wurden Carbapeneme sehr restriktiv verwendet. Der geforderte Hinweis „Schwere Fälle“ im Entscheidungsbaum auf der Ebene der Therapiestandards wurde ebenso wie der neue Pfad für die „nosokomiale Pneumonie“ auch für die Oplnt

freigegeben (siehe Kapitel 3.1). Auf Antibiotikatherapien in Kombinationen mit Gentamicin oder auf die Applikation von Piperacillin/Sulbactam als Perfusor wurde verzichtet. Der gesamte Entscheidungsbaum wurde nach diesen Vorgaben bearbeitet. Für drei Antibiotika wurden auf der MedInt andere Dosierungen verwendet (siehe Kapitel 3.1). Dementsprechend wurden neue Therapiestandards angelegt und mit ihren Verknüpfungen aufwendig in den Entscheidungsbaum eingepflegt.

Wie wichtig die Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten bei der Entwicklung und für die spätere Akzeptanz bei den Anwendern ist, ist hinreichend bekannt [52;65;114;117;132]. Deswegen wurden große Anstrengungen bei der Pflege, Bearbeitung und Anpassung des Entscheidungsbaumes und der Therapiestandards unternommen, um die Ansprüche der MedInt hinreichend umzusetzen.

#### **4.1.2 Benutzerquote**

Lediglich ein Drittel der kalkulierten Antibiotikaverordnungen der Oplnt erfolgte über den „Antibiotika-Wizard“. Die Benutzerquote ist dementsprechend nicht zufrieden stellend. Für die geringe Nutzung kommen eine Vielzahl von Gründen in Betracht. Cabana et al. [24] haben sieben generelle Einteilungen der Hürden bei der Implementierung von Richtlinien festgehalten. Diese beziehen sich auf:

1. Unkenntnis über das Vorhandensein
2. Fehlende Vertrautheit
3. Fehlende Zustimmung
4. Gefühl Autonomie zu verlieren
5. Erwartungen, dass Richtlinien keine Veränderungen bewirken
6. Haften an gewohnten Therapien
7. Richtlinien werden als zu umständlich, unvollständig oder unverständlich empfunden

Weitere häufige Gründe für die fehlende Anwendung durch das klinische Personal sind die Angst vor noch mehr Dokumentationspflichten [65], vor der Untergrabung von klinischen Entscheidungen [32] und vor der „Gefahr“ einer so genannten „Kochbuch-Medizin“ [65;141] welche von oben herab diktiert wird oder das fehlende Vertrauen in die Validität [158]. Richtlinien werden zwar eine Kompetenz bei der

Lösung von gewöhnlichen Standardproblemen zugesprochen, allerdings gibt es starke Zweifel bei der Anwendung auf individuelle Patientenbedürfnisse [32;164]. Ziel von Richtlinien ist die Verbesserung der Therapieeffizienz. Dadurch soll vor allem das Patientenoutcome verbessert werden. Aber auch unnötige primäre und sekundäre Kosten für das Gesundheitswesen sollen vermindert werden. Wegen des scheinbar vordergründigen Zwecks finanzieller Einsparungen sind ebenso ethische Zweifel und Konflikte mit der individuellen Einstellung und Werten des Anwenders [157] ein möglicher Grund für die Ablehnung von Richtlinien [13].

Von Eisenberg und Williams [41;60] wurden schon 1981 sechs generelle Methoden, das Verhalten von Ärzten zu verändern, erarbeitet:

- |                                    |                                 |
|------------------------------------|---------------------------------|
| 1. Schulung                        | 4. Administrative Veränderungen |
| 2. Feedback                        | 5. Finanzielle Anreize          |
| 3. Einbeziehung in die Entwicklung | 6. Finanzielle Malusregelung    |

### *Schulung*

Ein sehr viel versprechender und effektiver Ansatz ist das so genannte „academic detailing“ [8;142;144]. Eine akzeptierte klinische Autorität bzw. Meinungsführer führt in Einzelgesprächen am Arbeitsplatz des Assistenzarztes Schulungen durch. Dabei handelt es sich fast ausnahmslos um Ärzte der mittleren Entscheidungsschicht, also um Oberärzte. Es sollen Diskussionen über den Inhalt, die Ziele, die Auswirkungen, die Vor- und Nachteile dieser Richtlinien geführt werden, um mögliche Zweifel am Nutzen und Kompetenz ausräumen zu können [18;142]. Für den Assistenzarzt zeitaufwendige Gruppenschulungen, die den individuellen Bedürfnissen, Lerntempo und Vorkenntnissen nicht gerecht werden, sind somit nicht notwendig. Das Lernen durch direkte Interaktion kommt damit auch der weiter zunehmenden Zeitknappheit der Assistenzärzte entgegen [120].

Die Schulung der Zielgruppe des „Antibiotika-Wizard“, die Assistenzärzte, wurde vorwiegend durch die Entwickler durchgeführt. Bei der Weiterentwicklung des Therapieassistenten sollte die Schulung durch den Oberarzt oder eine andere klinisch anerkannte Autorität erfolgen. Der soziale Einfluss klinischer Autoritäten sollte nicht unterschätzt und für die Implementation von Richtlinien genutzt werden [18;110;113]. Es zeigte sich, dass Ärzte unter bestimmten Umständen bereit sind auf das Urteil bestimmter „Referenzgruppen“ zu vertrauen und dabei ihre eigenen

Anschauungen, Entscheidungen und Meinungen unterzuordnen [18;110]. Lundberg et al. [102] empfahlen sogar bei einem auftretenden Problem mit der zu etablierenden Richtlinie einen Arbeitskreis aus Meinungsführern zu bilden, die die Bedürfnisse aller mit einbeziehen, dann aber eine bindende Entscheidung treffen. Denn Versuche, Ärzte mit Überzeugungsarbeit zur Anwendung von Richtlinien bzw. computergestützten Entscheidungshilfen zu gewinnen, sind oft genug nicht gelungen [77]. So, dass schlussendlich das Fazit von Katterhagen [77] bleibt: „When implementing a Guideline, don't be too democratic“.

### *Feedback*

Die Mitteilung des Status quo und eine kontinuierliche Rückmeldung der Auswirkung von Richtlinien, Standardisierungen etc. auf die Therapien und das Outcome der Patienten stellen eine weitere Option dar, um das Verhalten von Ärzten zu verändern. Dadurch wird der Effekt der eigenen Tätigkeit reflektiert. Besonders wichtig ist dabei der richtige Zeitpunkt [72]. Es hat sich gezeigt, dass vor allem positiv formulierte Rückmeldungen Ärzte dazu motivieren, die Richtlinien weiter bzw. noch intensiver umzusetzen [72]. Wesentlich ist aber auch die Vertrauenswürdigkeit der Person, welche die Rückmeldung überbringt [147]. Wenn das Feedback über die eigene individuelle Leistung erfolgt, dann zeigte sich ein positiver Effekt auf die Umsetzung von Richtlinien [72]. Im Rahmen dieser Untersuchung fand die Methode des Feedbacks keine Anwendung. Insbesondere bei den angestrebten Folgeprojekten sollte auf diese Instrument nicht verzichtet werden.

### *Einbeziehen in die Entwicklung*

Wird der Anwender in den Entwicklungsprozess klinischer Richtlinien oder eines entscheidungsunterstützenden Systems eingebunden, wurde eine höhere Akzeptanz beobachtet [55;79;113;164]. Diese vermeintlich einfache Methode, die Akzeptanz des Therapieassistenten und damit seine Anwendungshäufigkeit zu verbessern, scheint in der Praxis nicht leicht umzusetzen. Durch die Weiterbildungsordnungen der verschiedenen Fachrichtungen sind bestimmte Zeiträume vorgegeben, die ein Assistenzarzt auf der Intensivstation arbeiten muss. In der Anästhesie umfasst diese Zeit ein Jahr, in der Inneren Medizin sogar nur ein halbes Jahr. Die Einbindung in die Entwicklung und Anwendung eines Systems, welches auf Jahre angelegt ist, liegt dementsprechend nicht im unmittelbaren Interessenbereich der Assistenzärzte.

Auch hier bietet sich daher insbesondere die Einbindung einer klinischen Autorität bzw. eines Meinungsführers, in Person des Oberarztes an [79;142]. In der eigenen Studie wurde der Oberarzt, als anerkannte klinische Autorität intensiv in die Entwicklung des Therapieassistenten, vor allem hinsichtlich der inhaltlichen Umsetzung, einbezogen.

### *Administrative Veränderungen*

Insbesondere bei der Integration von, von außerhalb kommenden Richtlinien und dementsprechend auch entscheidungsunterstützenden Systemen, muss eine Anpassung an die lokalen Bedürfnisse, Gegebenheiten, Ressourcen und Patientenkollektive erfolgen [65;117]. Es klingt zwar paradox, zunächst klinische Richtlinien einzuführen mit dem Ziel, die Variabilität der Therapien zu vermindern, um dann Mechanismen für die lokale Anpassung bereitzustellen [52]. Dies ist aber nicht nur für die Benutzerakzeptanz notwendig, sondern vor allem im Hinblick auf teilweise enorme lokale Abweichungen bezüglich Keim- bzw. Resistenzspektrum und Patientenkollektiv [152] auf den Intensivstationen.

Die Datenbasis des Therapieassistenten dieser Studie beruht auf den Richtlinien der PEG, die an das Gießener Keimspektrum angepasst wurden. Werden lokale Experten nicht einbezogen oder wird dieses System nicht von einer anerkannten klinischen Autorität unterstützt [132], haben diese Systeme wenig Chancen auf eine Integration. Deswegen wurde die Datenbasis des Therapieassistenten mit Hilfe der Oberärzte der jeweiligen Intensivstation an die klinischen Erfordernisse angepasst.

Vor allem bei computerassistierten Entscheidungshilfen konnte eine bessere Leistung und Anwendungshäufigkeit beobachtet werden, wenn der Anwender proaktiv durch das System an seine Benutzung erinnert wird, statt selbst die Initiative ergreifen zu müssen [55]. Zielstorff et al. [164] bezeichnen eine proaktive zeitnahe Erinnerung als effektivste Methode zur Erhöhung der Benutzerfrequenz [74]. Häufigstes Problem bei der Umsetzung dieser Strategie ist das Fehlen einer geeigneten und robusten Computerinfrastruktur. Diese Voraussetzung ist durch das PDMS ICUData erfüllt, so dass zu überlegen ist, ob bei einer Weiterentwicklung des „Antibiotika-Wizard“, bei jeder Verordnung einer Antibiotikatherapie der Therapieassistent sichtbar in der elektronischen Patientenakte auf sich aufmerksam macht. So würde der Anwender regelmäßig an die Möglichkeiten des

Therapieassistenten erinnert, anstatt, wie zurzeit notwendig, aktiv den „Antibiotika-Wizard“ anwählen zu müssen. Weiterhin könnte der „Antibiotika-Wizard“ zusätzlich durch die Bedienung mit Tastaturkürzeln sowie die Möglichkeit weiterer Dokumente während der Arbeit einsehen zu können, verbessert werden.

### *Finanzielle Anreize und Bestrafung*

Durch die neuen Tarifverträge gibt es die Möglichkeit die Mitarbeiter in einem gewissen Rahmen am Erfolg und Misserfolg des Unternehmens zu beteiligen. Bezahlung bei Behandlung von Patienten nach den Richtlinien oder mit dem entscheidungsunterstützenden System bietet eine weitere Möglichkeit, die allerdings auch ziemlich kostspielig werden könnte [113]. Wie jedoch dann eine eventuelle Malusregelung gestaltet werden könnte, ist bisher nicht definiert. Finanzielle Anreize könnten aber auch geschaffen werden, indem das eingesparte Geld in die Intensivstation re-investiert wird [15].

Die genannten Beispiele scheinen im ersten Moment möglicherweise viel versprechend, allerdings sollten berechnete ethische Bedenken dabei nicht außer Acht gelassen werden. Beispielsweise könnten finanzielle Regelungen als Instrument zur Verbesserung der Benutzerfrequenz zwangsläufig zu einer „Quasi-Pflicht“ zur Benutzung des Therapieassistenten für alle Assistenzärzte führen.

Bei allen großen Schwierigkeiten, Ärzte zu einer Veränderung ihres Ordnungsverhaltens und zur Anwendung des Therapieassistenten „Antibiotika-Wizard“ zu bewegen, sollte eine solche Entscheidungshilfe immer ein freiwillig zu nutzendes Angebot bleiben. Insbesondere da Expertensysteme in sich und dementsprechend auch der Therapieassistent niemals fertig und vollständig sind [33] und dies auch nicht zwangsläufig sein müssen [113]. Deswegen wurden in der eigenen Untersuchung weder finanzielle Anreize, noch Malusregelungen geschaffen.

Der Schlüssel einer erfolgreichen Einführung und Umsetzung von Richtlinien, speziell computerassistierter Entscheidungshilfen, liegt in der Kombination verschiedener Methoden [59;79;117]. Neben der Integration von speziell geschulten Benutzern bei der Entwicklung des Therapieassistenten könnte die Anwendung des „academic detailing“ und eine zeitnahe computergenerierte Erinnerung die Benutzerfrequenz zukünftig erhöhen [74;120;164].

## 4.2 Klinische Anwendungsuntersuchung

Nach Einführung des „Antibiotika-Wizard“ konnte bei der klinischen Anwendungsuntersuchung festgestellt werden, dass in der Post-Periode die Antibiotikatherapie auf der Oplnt im Verhältnis signifikant häufiger als adäquat und erfolgreich gewertet wurde.

### 4.2.1 Letalität und Bewertung der Antibiotikatherapie

Die relative Häufigkeit der adäquaten Therapie auf der Oplnt in der Prä-Periode von 47,8 % stieg bei Patienten, bei denen über den Therapieassistenten eine kalkulierte Antibiotikatherapie verordnet wurde, signifikant auf 72,5 %. Gleichzeitig sank die Rate der inadäquaten Therapien von 34,2 % auf 18,5 %.

Mit einer relative Häufigkeit von 21,8 % in der Prä-Periode und 23,5 % in der Post-Periode der adäquat bewerteten Therapien auf der Medlnt fiel diese geringer aus als auf der Oplnt. Allerdings konnten 49,3% bzw. 45,6% der verordneten Therapien wegen fehlender oder ergebnisloser mikrobiologischer Untersuchungen nicht beurteilt werden. Die Rate der als inadäquat gewerteten Antibiotikatherapie mit 23,4 % bzw. 24,9 % entsprach denen der Post-Periode auf der Oplnt.

Ein ähnliche Veränderung der Quote an adäquaten und inadäquaten Antibiotikatherapien konnten Soo Hoo et al. [143] (48 / 58 Patienten, mit mikrobiologisch bestätigter beatmungsassoziierter Pneumonie) durch die Implementierung von multidisziplinären lokal entwickelten Richtlinien zur Verabreichung von Antibiotika erreichen. Die Rate der adäquaten Therapien stieg von 46 % auf 81 %. Der Anteil der inadäquaten sank von 54 % auf 14,7 %.

Eine vergleichbar hohe Inzidenz, mit durchschnittlich 23 % inadäquater Therapien, konnten Harbarth et al. [67] in einer großen Multicenterstudie mit 904 Patienten feststellen. Auch Zaragoza et al. [163] (166 Patienten mit positiven Blutkulturen) und Kollef et al. [86] (655 Patienten) konnten mit 23,5 % bzw. 25,8 % in ihren Studien einen solchen Anteil an inadäquaten Antibiotikatherapien nachweisen. Eine etwas höhere Quote mit 31,5 % inadäquaten Therapien konnten Leibovici et al. [93] an einem Kollektiv von 2195 Patienten mit mikrobiologisch nachgewiesener Sepsis feststellen. Eine sehr hohe Rate mit 55,6 % inadäquater Therapien präsentierten

Clec'h et al. [30] in ihrer Studie. Der Anteil der adäquaten Therapien betrug 44,6 %. Auch Dupont et al. [37] konnten mit einem Kollektiv von 111 Patienten lediglich knapp 50 % adäquater Therapien verzeichnen. Ganz im Gegensatz dazu steht das Ergebnis, mit 91 % adäquater Therapien von Macarthur et al. [103], welches im Rahmen der MONARCS-Studie mit 2634 Patienten erhoben wurde.

Die Studienlage zur Häufigkeit der adäquat angesetzten Antibiotikatherapien scheint demnach sehr inhomogen. Mögliche Gründe liegen in der unterschiedlichen Definition der adäquaten und inadäquaten Therapie und der Größe der Patientenkollektive. Zudem handelt es sich mit einer Ausnahme [143] lediglich um Beobachtungsstudien. Möglicherweise gibt es noch andere Erklärungen für diese Abweichungen, da einige Autoren keine Unterschiede beim Outcome von adäquater oder inadäquater Therapie zeigen konnten [57;64].

Dennoch ist eines der wichtigen Ziele in der Intensivmedizin erfolgreiche Verbesserungsstrategien für die Steigerung der initial adäquaten Antibiotikatherapie zu entwickeln [9;126]. Denn in vielen anderen Studien konnte gezeigt werden, dass eine inadäquate Initialtherapie die Letalität erhöht. In der Studie von Harbarth et al. [67] betrug die Letalität 24 % (168/693 Patienten) bei den adäquat behandelten Patienten. Im Vergleich dazu betrug die Letalität bei Patienten mit einer inadäquaten Initialtherapie 39 % (82/211 Patienten). In Abwesenheit einer adäquaten Antibiotikatherapie wurden auch in anderen Studien bei Patienten mit Pneumonie [73;96], Peritonitis [111] und Bakteriämie [67;93;94;107;151;163] ein schlechteres Outcome und eine erhöhte Letalität festgestellt.

Nach Einführung von interdisziplinär erarbeiteten klinischen Richtlinien konnte beispielsweise die Arbeitsgruppe von Price et al. [127] die Sterblichkeitsrate von 20 % auf 5,6 % (182/139 Patienten) reduzieren. Ebenso konnten Raymond et al. [130] nach der Einführung eines festen Antibiotika-Rotationsschemas feststellen, dass die Sterblichkeitsrate sank (9,6 %/2,9 %). Geissler et al. [57] und Gruson et al. [64] et al. berichten jedoch über fehlende Veränderung der Sterblichkeitsrate (32 %/30,4 %) nach Interventionen durch die Einführung von Konsensusvereinbarungen bezüglich der Verabreichung von Antibiotika.

In der eigenen Untersuchung sank die Intensivsterblichkeit auf der Oplnt von 41,9 % auf 26,5 % in der Post-Periode. Bei den Patienten, deren Therapie über den

Therapieassistenten verordnet wurde, lag die Sterblichkeitsrate bei 17,1 %, und war damit signifikant niedriger als in der Prä-Periode ( $p < 0,05$ ). Die Sterblichkeitsrate auf der MedInt zeigte im Vergleich keine Veränderung.

Der kausale Zusammenhang zwischen adäquater Therapie und Letalität konnte in dieser Studie nicht überprüft werden. Für ein solches Projekt sind längere Untersuchungszeiträume und größere Patientenkollektive nötig [117]. Die fehlende Überprüfung der Kausalität zwischen adäquater Therapie und Intensivsterblichkeit findet sich ebenso bei anderen Interventionsstudien. So konzentriert sich ein Großteil der Arbeitsgruppen auf die Verbesserung von Kosten [9;15;57;127], Keimresistenzen [1;9;57] oder Intensivsterblichkeit [127;130]. Dies könnte durch die, im Vergleich zu Beobachtungsstudien, kürzere Studiendauer und damit geringere Fallzahlen, bei den Interventionsstudien bedingt sein. Die Dauer von Interventionsstudien variierte zwischen 3 Monaten bis 5 Jahren. Die der Beobachtungsstudien bewegte sich hingegen zwischen 8 Monaten und 9 Jahren.

#### **4.2.2 Liegedauer, Beatmungsdauer und Scores**

Werden die weiteren Outcomeparameter betrachtet, so konnte auch bei der Liege- und Beatmungsdauer auf der Oplnt eine tendenzielle Verkürzung in der Post-Periode beobachtet werden. Da die Parameter für die Erkrankungsschwere bei der Aufnahme (SAPS II Score und Aufnahme-SOFA) zwischen den beiden Patientenkollektiven nicht unterschiedlich waren, und auch das Alter und Geschlecht der Patienten vergleichbar war, könnte eine bessere Behandlungsqualität für ein tendenziell besseres Outcome verantwortlich sein. Allerdings wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beim delta-SOFA festgestellt, welcher als Maß für die Therapiequalität betrachtet wird [112]. Lediglich besteht der Anschein, dass der delta-SOFA in der Post-Periode geringfügig niedriger ausfällt. Die fehlende Signifikanz bei den genannten Outcomeparametern könnte einerseits an der geringen Fallzahl liegen, andererseits beim delta-SOFA in dessen geringer Differenz begründet sein.

Auch in anderen Interventionsstudien konnten, trotz Verbesserung der Antibiotikatherapie [57;64;143], keine signifikanten Veränderungen bezüglich SAPS II [15;57;64;143], Liege- [15;64;143] und Beatmungsdauer [15;57;64] festgestellt werden. Ob die Verbesserungen der Antibiotikatherapie in der eigenen

Untersuchung ursächlich für die positiven Tendenzen der Letalität, Liege- und Beatmungsdauer war, oder ob andere Veränderungen in der Intensivtherapie verantwortlich sind, kann nicht beurteilt werden.

Einschränkend muss gesagt werden, dass die Ergebnisse dieser Studie auf Grund der geringen Fallzahl und des heterogenen Patientenkollektivs nur begrenzte Aussagen zulassen. Es ist zu überlegen das hier angewandte Konzept zu verlassen und sich wie in den anderen Arbeiten auf bestimmte häufige Erkrankungen, wie beispielsweise Pneumonie, Sepsis oder katheterassoziierte Infektionen, welche durch einen Keimnachweis gesichert sind, zu konzentrieren. Wobei zu beachten ist, dass vor allem das Krankheitsbild der Sepsis sehr heterogen und damit schwer zu klassifizieren ist.

Der Therapieassistent ist innerhalb des PDMS übertragbar (siehe Kapitel 2.2.5). Durch den Einsatz des Therapieassistenten im PDMS an mehreren Klinikstandorten auf verschiedenen Intensivstationen könnten diese Überprüfungen im Rahmen von Multicenterstudien mit einem größeren Patientenkollektiv möglich sein. Zu Bedenken ist allerdings, dass speziell die Intensivmedizin ein multivariates Geschehen darstellt, das so komplex und vielschichtig ist, dass es nahezu unmöglich scheint, selbst bei großen Fallzahlen wie beispielsweise bei Multicenterstudien, durch die Änderung einer Variable aus einer Liste von unzähligen Variablen, deren Einfluss auf das Gesamtoutcome zu prüfen [56].

#### **4.2.3 Verbesserungsgründe**

Der Anteil an inadäquat behandelten Patienten konnte zwar deutlich gesenkt werden, ist aber mit durchschnittlich 18,5 % bei den Patienten mit Verordnungen durch den „Antibiotika-Wizard“ und 25,5 % bei den restlichen Patienten der Post-Periode weiterhin hoch. Verantwortlich dafür könnten vorhandene Wissenslücken hinsichtlich der Antibiotikatherapien sein. Wissensdefizite wurden bei einer Befragung von 269 Krankenhausärzten aus fünf verschiedenen Fachbereichen (67 %-ige Rücklaufquote; n = 179 auswertbare Befragungen) offensichtlich [146]. Nur 25 % der intensivmedizinisch tätigen Ärzte und 21 % der außerhalb der Intensivstation arbeitenden Ärzte gaben an, dass sie Antibiotika optimal einsetzen würden. Jeder dritte Befragte hat in den letzten Jahren keine Fortbildung über

Antibiotika besucht. 90 % benötigen mehr Ausbildung über Antibiotika und zwei Drittel wünschen sich Rückmeldung über ihre Antibiotikaauswahl [146].

Es ist davon auszugehen, dass die Situation auf der Operativen und MedInt ähnlich gelagert ist. Ob der „Antibiotika-Wizard“ einen Beitrag zum besseren Verständnis im Umgang mit Antibiotika leistet, ist nicht geklärt. Viel versprechend ist immerhin der Anschein, dass in der Post-Periode beide Patientengruppen, mit und ohne Verordnung über den Therapieassistenten durch eine verbesserte Antibiotikatherapie profitieren.

Vorstellbar ist die Nutzung des Therapieassistenten als Nachschlagewerk, ohne direkt über ihn eine Therapie zu verordnen. Lediglich bei den Patienten bei denen tatsächlich über die Verordnung durch den Therapieassistenten ein Therapiestandard in die Patientenakte importiert wird, werden Einträge in der Datenbank generiert. Fälle, bei denen sich der Arzt über ein Therapieschema mit Hilfe des „Antibiotika-Wizard“ informiert, dieses dann aber im herkömmlichen Verfahren in der Patientenakte verordnet, bleiben bisher unberücksichtigt. Es wäre denkbar, in einer überarbeiteten Version des Therapieassistenten jeden Schritt innerhalb des Entscheidungspfades in der Datenbank nachvollziehbar zu protokollieren.

Zu Beginn der Untersuchung wurde die Häufigkeit der mikrobiologischen Visite von ein- auf zweimal wöchentlich erhöht. Neben der Nutzung als Nachschlagewerk könnte sowohl die Intensivierung und als auch die Begleitung und Dokumentation der mikrobiologischen Visite zu einem erhöhten Problembewusstsein bei den Ärzten für die Verordnung einer Antibiotikatherapie geführt haben. Alvarez-Lerma et al. [3;4] konnten zeigen, dass trotz der computerassistierten Verordnung einer Antibiotikatherapie erst die Kommunikation zwischen Intensivmediziner und Infektiologen den korrekten Einsatz der Antibiotika und den rechtzeitigen Therapiewechsel bei einer veränderten Resistenzlage gewährleistet. Durch die Zusammenarbeit mit Infektiologen/Mikrobiologen und effektiven mikrobiologischen Untersuchungen konnte eine erhöhte Rate an adäquaten Therapien festgestellt werden [3;23]. Byl et al. [23] erreichten bei Antibiotikatherapien, welche von Infektiologen/Mikrobiologen verordnet wurden, eine Quote von 97 % adäquater Therapien, im Gegensatz zu 89 % adäquater Therapien, welche nicht von Infektiologen/Mikrobiologen verordnet wurden.

#### 4.2.4 Auswertungsmodalitäten bezüglich des Keimnachweises

Die Beurteilung der Antibiotikatherapie erfolgte entsprechend der aktuellen Literatur auf der Basis eines vorhandenen Keimnachweises [37;86;163]. In der eigenen Untersuchung sind sämtliche Patienten mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie, unabhängig von ihrer Infektionsquelle oder einer erfolgreichen Mikrobiologie, in die Studie aufgenommen worden. Dementsprechend konnten 18,1 % der Antibiotikatherapien in der Prä-Periode und 10,1 % in Post-Periode auf der Oplnt nicht beurteilt werden. Dies beinhaltet jedoch auch die Option, dass „kein Antibiotikum“ verordnet wurde.

Dagegen wurde bei der Auswertung der Therapien auf der Medlnt deutlich, dass bei einer größeren Anzahl mikrobiologische Untersuchungen nicht oder ohne Keimnachweis durchgeführt wurden. Bei 49,5 % der Antibiotikatherapien in der Prä-Periode und 45,6 % in der Post-Periode auf der Medlnt war dies der Fall. Aus diesem Grund wurde die Bewertungsoption „kein Antibiotikum“ gesondert aufgeführt.

Mögliche Ursache der geringen Anzahl an mikrobiologischen Untersuchungen auf der Medlnt, ist das Fehlen einer mikrobiologischen Visite mit Vorstellung der aktuell nachgewiesenen Keime, wie auf der Oplnt. Auf der Medlnt wird einmal wöchentlich eine Antibiotika-Visite durchgeführt. Dabei werden Indikationen, Nebenwirkungen und mögliche Wechselwirkungen besprochen. Frühzeitige und effiziente mikrobiologischen Untersuchungen versetzen den Kliniker in die Lage eine zeitnahe adäquate Therapie einzuleiten, bzw. die bereits begonnene Therapie zu modifizieren [10;86;101;116], was mit einer verkürzten Liegedauer assoziiert ist. Andererseits konnte in einer Studie von T. Kibbel et al. [80] kein negativer Effekt auf das Outcome aufgrund eines fehlenden Keimnachweises gezeigt werden. Allerdings muss bedacht werden, dass die Aussagekraft dieser Studie durch das kleine Patientenkollektiv (20/20 Patienten) beschränkt ist. Obwohl der Keimnachweis lediglich bei 30 bis 57 % der Patienten gelingt [3;121;131], steht die Wichtigkeit einer effizienten und zeitnahen mikrobiologischen Untersuchungen für das Outcome von Intensivpatienten außer Frage [3;116;159].

## 5 Ausblick

Klinische Entscheidungen sind häufig intuitive Entscheidungen, die aus der Situation heraus getroffen werden. Die Gründe für die getroffene Entscheidung werden normalerweise nicht dokumentiert und sind entsprechend nicht bzw. nur eingeschränkt nachvollziehbar. Durch die Anwendung des Therapieassistenten wird der Entscheidungsprozess insgesamt und nicht nur das Anwendungsergebnis dokumentiert. Dadurch ist eine dokumentierte Planung für die nächsten Behandlungstage z. B. Verordnung einer bestimmten Antibiotikakombination für die nächsten sieben Tage, möglich. Sollte sich dieses Konzept innerhalb dieses Zeitraumes ändern, z. B. durch einen bereits erfolgten Keimnachweis, ist jederzeit eine neue Verordnung über den Therapieassistenten möglich. In einer weiteren Version könnte die veraltete Behandlungsstrategie durch die über den Therapieassistenten neu verordnete Therapie automatisch überschrieben werden. D. h. diese „Prozesspakete“ sind in der Lage, sich gegenseitig zu löschen, Entscheidungsänderungen werden übernommen und in der Patientenakte umgesetzt.

In der Datenbank werden diese Entscheidungsprozesse und Änderungen festgehalten und Zusammenhänge können dargestellt werden. Dementsprechend ist es möglich, auch komplexe Therapieverläufe plausibel zu erklären. Dies bedeutet einen enormen Zuwachs an Transparenz der klinischen Entscheidungen. Dadurch bietet sich aber auch ein gutes Messinstrument für den Einfluss von Standardisierungen auf komplizierte Vorgänge an. Immerhin ist ein bedeutender Kritikpunkt bei Richtlinien bzw. Standardisierungen die fragliche Übertragbarkeit auf komplizierte Situationen (siehe 4.1.2).

Weitere häufige Kritikpunkte sind das Abgeben der individuellen Entscheidungsverantwortung des Arztes, eine Förderung der „Faulheit“ und des Nichtnachdenkens, wenn Richtlinien oder Entscheidungshilfen zur Verfügung stehen. Beim Durchlaufen des Entscheidungspfades ist der Arzt jedoch gezwungen sich mit der Indikation und den Konsequenzen seines Handelns auseinanderzusetzen. Das geplante Vorgehen beim Patienten muss überdacht und geplant werden. Dementsprechend trifft er seine Entscheidung begründet und nicht intuitiv oder aus einer Gewohnheit heraus. So dass, insbesondere computergestützte

Entscheidungshilfen im Gegenteil zu einer stärkeren Auseinandersetzung mit den Problemen der Entscheidungsfindung führen.

Für die Umsetzung zukünftiger Projekte ist es allerdings notwendig das Modul des Therapieassistenten flexibler und variabler zu gestalten. Bereits bei der Anpassung an die MedInt offenbarte sich ein wichtiger Nachteil des Therapieassistenten: die starre Anzahl von Therapiestandards welche aufwendig angelegt, konfiguriert und in den Entscheidungsbaum eingepflegt werden müssen. In einer überarbeiteten Version des Therapieassistenten wäre es denkbar, während der Konfiguration des Entscheidungsbaumes einen neuen Therapiestandard anzulegen. Aus der Konfigurationswebseite des Entscheidungsbaumes könnte eine neue Patientenakte aufgerufen werden, um diese als Therapiestandard zu konfigurieren. Durch das Anlegen eines Therapiestandards im Entscheidungsbaum wäre somit, durch die automatische Übertragung der Identifikationsnummer, die Registrierung des Therapiestandards ohne Kontakt zur Datenbank möglich. Diese Vereinfachung könnte ermöglichen, dass Erstellen, Konfigurieren und Verknüpfung von Entscheidungsbaum bzw. erstellten Therapiestandards durch speziell geschulte und autorisierte klinische Entscheidungsträger erfolgt. Diese Vereinfachung könnte nicht nur die Einbeziehung der Anwender in die Entwicklung des Therapieassistenten verbessert werden, sondern sie erleichtert auch die ständig notwendige Anpassung an das aktuelle Keimspektrum unter Beachtung der aktuellen Leitlinien.

Der „Antibiotika-Wizard“ könnte zusätzlich durch die Bedienung mit Tastaturkürzeln sowie die Möglichkeit weitere Dokumente während der Arbeit einsehen zu können, verbessert werden. Weiterhin könnte der Anwender proaktiv durch das System an seine Benutzung erinnert werden, statt selbst die Initiative ergreifen zu müssen. Einige Schritte weiter, geht das Folgeprojekt OLGA (Online Guideline Assist). Das System detektiert in der Patientenakte Indikationen für die hinterlegten Richtlinien und unterbreitet aktiv Vorschläge. D.h., dass nicht, wie beim „Antibiotika-Wizard“ der Benutzer agieren muss, sondern dass System selbst reagiert. Ein anderes Folgeprojekt ist die Entwicklung von COMPAS (computer-unterstütztes Antibiotikatherapie-System). Analog zum „Antibiotika-Wizard“ verfügt das System über eine Datenbasis, welche in einem Entscheidungsbaum hinterlegt ist. Dieses System wird für die chirurgischen Normalstationen und externe Kliniken der Regelversorgung konzipiert.

## 6 Schlussfolgerungen

Mit der Entwicklung des Therapieassistenten wurde das vorhandene Expertenwissen in ein bestehendes PDMS integriert und die teilautomatisierte Verordnung einer Antibiotikatherapie ermöglicht. Bei der prospektiven Überprüfung des Therapieassistenten in der klinischen Praxis konnte für die OpInt gezeigt werden, dass in der Post-Periode die Antibiotikatherapie signifikant häufiger als adäquat und erfolgreich beurteilt wurde ( $p < 0,01$ ). Ausserdem war die „Intensivsterblichkeit“ in der Post-Periode bei den „Wizard-Patienten“ signifikant geringer ( $p < 0,05$ ) als in der Prä-Periode. Bei der Untersuchung auf der MedInt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die vorgestellten Ergebnisse sind zwar viel versprechend. Die Verbesserung der Therapie könnte einerseits durch Nutzung zur direkten Verordnung einer Antibiotikatherapie und andererseits als Nachschlagewerk bedingt sein. Aber auch die Intensivierung, Begleitung und Dokumentation der mikrobiologischen Visite könnten einen wichtigen Beitrag dazu geleistet haben. Aber lediglich ein Drittel der kalkulierten Antibiotikatherapien der Post-Periode auf der OpInt erfolgte mit Hilfe des „Antibiotika-Wizard“. Auf der MedInt wurde der Therapieassistent bis auf eine Ausnahme nicht verwendet.

Die Integration der Anwender bei der Entwicklung des Therapieassistenten sollte durch Vereinfachung beim Konfigurieren, Erstellen und Registrieren von Entscheidungspfad und Therapiestandards noch weiter intensiviert werden. Diese Verbesserung würde zudem die Pflege und Aktualisierung des Systems deutlich vereinfachen. Außerdem sollten bei der Weiterentwicklung des Projektes eine intensivere Schulung beispielsweise nach dem Modell des „academic detailing“ und eine zeitnahe proaktive Erinnerung erfolgen. So würde der Anwender regelmäßig auf die Möglichkeiten des Therapieassistenten hingewiesen.

Die Gründe für die geringe Anwendungsrate sollten weiter eruiert werden. Erst eine höhere Akzeptanz und seine regelmäßige Benutzung in der klinischen Praxis können zu einer zuverlässigen Datenlage führen, die weitere Rückschlüsse zulässt.

## 7 Zusammenfassung

Insbesondere bei Intensivpatienten ist die frühzeitige adäquate Behandlung von Infektionen für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend. Von besonderer Bedeutung ist dabei die initial angesetzte kalkulierte Antibiotikatherapie. Die Schwierigkeit besteht in der richtigen Auswahl eines empirisch passenden Antibiotikums bei noch nicht vorliegendem Keimnachweis. Dafür werden allzu häufig teure Breitspektrum-Antibiotika oder auf das zu erwartende Keimspektrum nicht zutreffende Antibiotika verordnet.

Es existieren unterschiedliche Verbesserungsstrategien für die Verordnung einer initial adäquaten kalkulierten Antibiotikatherapie. Diese reichen von der interdisziplinären Zusammenarbeit und der Entwicklung von Leitlinien bis zur Nutzung von Informationstechnologien, beispielsweise in Form von entscheidungsunterstützenden Systemen.

Seit mehreren Jahren erfolgt auf der Operativen Intensivstation (OpInt) und Medizinischen Intensivstation (MedInt) des Universitätsklinikums Gießen die gesamte medizinische Patientenaktenführung in elektronischer Form mit einem Patienten-Daten-Management-System (PDMS). Regelmäßig findet auf der OpInt eine interdisziplinäre mikrobiologische Visite mit Frau Professor Füßle statt. Hier werden die aktuellen Keimnachweise und antimikrobiellen Therapien diskutiert und diese eventuell angepasst.

Im Rahmen dieser engen Zusammenarbeit entstand das Vorhaben ein eigenes entscheidungsunterstützendes System auf Basis der Therapierichtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzlage zu entwerfen und in das vorhandene PDMS zu integrieren. Außerdem sollten in einer prospektiven Anwendungsuntersuchung die Auswirkungen eines solchen Systems auf die Antibiotikatherapie und verschiedene Outcomeparameter der Patienten untersucht werden (z. B. Alter, Geschlecht, Aufenthalts-, Beatmungsdauer, Intensivsterblichkeit, SAPS II und SOFA-Score).

Hierfür wurden die Visiten auf der OpInt und MedInt zweimal wöchentlich über jeweils ein Jahr begleitet und standardisiert dokumentiert. Die Untersuchung gliederte sich in die Prä-Periode sechs Monate vor und die Post-Periode sechs

Monate nach Einführung des Therapieassistenten. Die Untersuchung auf der Oplnt fand von Mai 2003 bis Juni 2004 und auf der MedInt von Februar 2004 bis Februar 2005 statt.

Die Integration des Expertenwissens erfolgte durch die Entwicklung eines Therapieassistenten. Der entwickelte Therapieassistent „Antibiotika-Wizard“ ermöglicht die halbautomatische Verordnung einer Antibiotikatherapie. Die Datenbasis wurde mit Hilfe der Oberärzte an die klinischen Bedürfnisse angepasst.

In die Studie wurden alle Patienten über 18 Jahre, mit einer dokumentierten kalkulierten Antibiotikatherapie aufgenommen, die mindestens 24 Stunden auf der jeweiligen Intensivstation lagen. Die Auswirkungen auf die Antibiotikatherapie wurden zum einen durch die Therapiebeurteilung der Ärzte und andererseits durch die Bewertung der Therapie in adäquat und inadäquat, untersucht. Außerdem wurden verschiedene Outcomeparameter der Patienten erfasst.

Für die Oplnt wurden in der Prä-Periode 43, und in der Post-Periode 113 Patientenaufenthalte dokumentiert. In der Post-Periode wurde bei insgesamt 35 Patientenaufenthalten mindestens einmal eine Antibiotikatherapie über den „Antibiotika-Wizard“ verordnet. Die Antibiotikatherapie war sowohl im Gesamtkollektiv der Post-Periode als auch bei den „Wizard-Patienten“ signifikant häufiger adäquat und erfolgreich ( $p < 0,01$ ). Die „Intensivsterblichkeit“ war in der Post-Periode bei den „Wizard-Patienten“ signifikant geringer ( $p < 0,05$ ) als in der Prä-Periode.

Auf der MedInt wurden in der Prä-Periode 105 und in der Post-Periode 69 Patientenaufenthalte dokumentiert. Die statistischen Vergleiche der beiden Zeiträume zeigten auf dem Niveau von  $p < 0,05$  keine signifikanten Unterschiede.

Die vorgestellten Ergebnisse sind die ersten Resultate einer ersten Version eines regelbasierten Therapieassistenten. Da ein wissensbasiertes System einer ständigen Überprüfung und Weiterentwicklung unterliegt, sollten bei der Überarbeitung einer neuen Version die gewonnenen Erkenntnisse aus dem Einsatz in der klinischen Praxis berücksichtigt werden.

## 8 Summary

For intensive care unit patients especially the incidence of infectious diseases and its adequate treatment is essential for their final recovery. Of special interest is the initial calculated antibiotic therapy. The difficulty lies in the correct choice of suitable antibiotics while a positive microbiological culture result is not yet available. Expensive broad-spectrum antibiotics are much too often prescribed.

At present different strategies for improving the prescription of adequate calculated antimicrobial therapy exist. First being interdisciplinary cooperation, second being development of guidelines and thirdly the usage of information technology, for example the decision support system.

At the University hospital Gießen medical documentation of the surgical (surgICU) and medical intensive care unit (medICU) is made electronically with a Patient-Data-Management-System (PDMS). Regularly interdisciplinary microbiological ward rounds are taking place at the surgICU represented by Professor Füssle. During which topical microbiological culture results are discussed and patient's therapies are adapted. Due to this close cooperation the intention arose to develop an own decision support system and to integrate this into the existing PDMS, with the aim to improve initial antibiotic therapy. The database for this system was the guidelines of the "Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V." under consideration of the local resistance situation.

The study aim was to integrate the available expertise in the existing PDMS in a sophisticated way. Furthermore it was supposed to audit prospectively the effect of such a system on the antibiotic therapy and different outcome parameters of the patients, which included for example age, gender, length of hospitalization, respiratory interval, mortality rate, SAPS II and SOFA.

Due to the development of the therapy assistant "Antibiotika-Wizard" it was able to integrate the expertise into the existing PDMS. The "Antibiotika-Wizard" enables a semi-automatic prescription of an antimicrobial therapy. With the help of the consultants of the surg and medICU the database was adapted for clinical work routine.

To audit the effect of the “Antibiotika-Wizard” the ward rounds on the surgICU and medICU were accompanied twice a week over a period of one year and the results were documented in a standardized way. The assignment on the surgICU lasted from May 2003 to June 2004 and on the medICU from February 2004 to February 2005. It consisted of a pre-period six months before and a post-period six months after implementation of the therapy assistant.

In this study all patients were included which were over 18 years of age and had a documented calculated antibiotic therapy with a stay of at least 24 hours at the ICU. The results were examined in two different ways; one was the judgment of the physicians concerning the quality of the therapy and the other the valuation of the therapies in adequate and non adequate by the study team.

The study includes for the surgICU 43 patient hospital stays during the pre-period and 113 patient hospital stays during the post-period. At least once during the post-period a total of 35 patient hospital stays were prescript through the therapy assistant “Antibiotika-Wizard”. The antimicrobial therapy was both for the entire collective of the post-period and for the “Wizard-patients” significantly more often adequate and successful ( $p < 0,01$ ). The mortality rate during the post-period for the “Wizard-patients” was significantly lower ( $p < 0,05$ ) than during the pre-period.

The study includes for the medICU 105 patient hospital stays during the pre-period and 69 patient hospital stays during the post-period. The statistical comparison for both time periods did not show any differences ( $p < 0,05$ ).

Since knowledge based systems like the one used in the study, has to be reviewed and improved all the time, the gained knowledge using the “Antibiotika-Wizard in the clinical work routine should be used for a revised version.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A, Girardini F, Antozzi L, Raiteri R, Di PG, Concia E (2002) Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J.Hosp.Infect.* 52:136-140
2. Alvarez-Lerma F (1996) Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 22:387-394
3. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodriguez C (2006) Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 10:R78
4. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S (2001) Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 61:763-775
5. Anton C, Nightingale PG, Adu D, Lipkin G, Ferner RE (2004) Improving prescribing using a rule based prescribing system. *Qual.Saf Health Care* 13:186-190
6. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Golper TA, Morrison G, Singer I, Swan SK, Bennett WM (1999) Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. American College of Physicians, Royal Society of Medicine Press, Philadelphia
7. Aronsky D, Chan KJ, Haug PJ (2001) Evaluation of a computerized diagnostic decision support system for patients with pneumonia: study design considerations. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 8:473-485
8. Avorn J, Soumerai SB (1983) Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based "detailing". *N.Engl.J.Med.* 308:1457-1463
9. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, Oliva ME (2003) A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin.Infect.Dis.* 37:180-186
10. Barenfanger J, Drake C, Kacich G (1999) Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing. *J.Clin.Microbiol.* 37:1415-1418
11. Bates DW (2002) Using information technology to screen for adverse drug events. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 59:2317-2319
12. Bates DW, Cohen M, Leape LL, Overhage JM, Shabot MM, Sheridan T (2001) Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 8:299-308
13. Berger JT, Rosner F (1996) The ethics of practice guidelines. *Arch.Intern.Med.* 156:2051-2056
14. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der GS, de Leeuw PW, Stobberingh EE (1997) Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J.Antimicrob.Chemother.* 39:527-535
15. Blanc P, Von Elm BE, Geissler A, Granier I, Boussuges A, Durand GJ (1999) Economic impact of a rational use of antibiotics in intensive care. *Intensive Care Med.* 25:1407-1412

16. Blot S, Vandewoude K, De BD, Colardyn F (2002) Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin.Infect.Dis.* 34:1600-1606
17. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T (2004) Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 32:S495-S512
18. Borbas C, Morris N, McLaughlin B, Asinger R, Gobel F (2000) The role of clinical opinion leaders in guideline implementation and quality improvement. *Chest.* 118:24S-32S
19. Böttger, S. Vollautomatische Kalkulation von Scoring-Systemen in der Intensivmedizin mit Hilfe eines Patienten-Daten-Management-System (PDMS) .2002
20. Buchanan BG, Shortliffe H (1984) Rule-based expert systems: The MYCIN experiments of the Stanford heuristic programming project. Addison-Wesley, Reading, MA
21. Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen (2002) Leitlinien zur Weiterentwicklung der Antibiotika-Kultur in Krankenanstalten. Wien
22. Burke JP, Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Stevens LE (1991) The HELP system and its application to infection control. *J.Hosp.Infect.* 18 Suppl A:424-431
23. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP (1999) Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin.Infect.Dis.* 29:60-66
24. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR (1999) Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?: A Framework for Improvement. *JAMA* 282:1458-1465
25. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP (1992) The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N.Engl.J.Med.* 326:281-286
26. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP (1991) Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 266:2847-2851
27. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP (1992) Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hosp.Pharm.* 27:774-783
28. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP (2005) Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. 1991. *Qual.Saf Health Care* 14:221-225
29. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP (1997) Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 277:301-306
30. Clec'h C, Timsit JF, De Lassece A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Org, Mourvilier B, Troche G, Tafflet M, Tuil O, Cohen Y (2004) Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med.* 30:1327-1333
31. Codina C, Corominas N, Roca M, Tuset M, del CE, Soy D, Gomez B, Perez M, Masso J, Ribas J (1997) [Comparative study of an expert system application in the prescription of medications]. *Med.Clin.(Barc.)*. 109:538-541
32. Costantini O, Papp KK, Como J, Aucott J, Carlson MD, Aron DC (1999) Attitudes of faculty, housestaff, and medical students toward clinical practice guidelines. *Acad.Med.* 74:1138-1143

33. Coy W, Bonsiepen L (1989) Erfahrung und Berechnung - Zur Kritik der Expertensystemtechnik. Springer Verlag, Berlin
34. Daschner F. Antibiotika am Krankenbett. 12. Auflage Springer Verlag 2002
35. de BN, Lucas P, Schurink K, Hoepelman A (1999) A probabilistic approach to improved antibiotic therapy. *Stud.Health Technol.Inform.* 68:690-5.:690-695
36. Delpierre C, Cuzin L, Fillaux J, Alvarez M, Massip P, Lang T (2004) A systematic review of computer-based patient record systems and quality of care: more randomized clinical trials or a broader approach? *Int.J.Qual.Health Care* 16:407-416
37. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G (2001) Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 27:355-362
38. Dupont H, Montravers P, Gauzit R, Veber B, Pouriat JL, Martin C (2003) Outcome of postoperative pneumonia in the Eole study. *Intensive Care Med.* 29:179-188
39. East TD, Heermann LK, Bradshaw RL, Lugo A, Sailors RM, Ershler L, Wallace CJ, Morris AH, McKinley B, Marquez A, Tonnesen A, Parmley L, Shoemaker W, Meade P, Thaut P, Hill T, Young M, Baughman J, Olterman M, Gooder V, Quinn B, Summer W, Valentine V, Carlson J, Steinberg K, . (1999) Efficacy of computerized decision support for mechanical ventilation: results of a prospective multi-center randomized trial. *Proc.AMIA.Symp.*251-255
40. East TD, Morris AH, Wallace CJ, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, Henderson S, Sittig DF (1991) A strategy for development of computerized critical care decision support systems. *Int.J.Clin.Monit.Comput.* 8:263-269
41. Eisenberg JM, Williams SV (1981) Cost containment and changing physicians' practice behavior. Can the fox learn to guard the chicken coop? *JAMA.* 246:2195-2201
42. Engel JM, Junger A, Böttger S, Benson M, Michel A, Röhrig R, Hempelmann G (2003) Outcome Prediction in a Surgical ICU Using Automatically Calculated SAPS II Scores. *Anaesth Intensive Care* 31
43. Evans RS (1991) The HELP system: a review of clinical applications in infectious diseases and antibiotic use. *MD Comput.* 8:282-8, 315
44. Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, Clemmer TP, Weaver LK, Burke JP (1995) A decision support tool for antibiotic therapy. *Proc.Annu.Symp.Comput.Appl.Med.Care*651-655
45. Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, Lundsgaarde HP, Burke JP (1994) Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. *Arch.Intern.Med.* 154:878-884
46. Evans RS, Larsen RA, Burke JP, Gardner RM, Meier FA, Jacobson JA, Conti MT, Jacobson JT, Hulse RK (1986) Computer surveillance of hospital-acquired infections and antibiotic use. *JAMA* 256:1007-1011
47. Evans RS, Pestotnik SL, Burke JP, Gardner RM, Larsen RA, Classen DC (1990) Reducing the duration of prophylactic antibiotic use through computer monitoring of surgical patients. *DICP.* 24:351-354
48. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Bass SB, Menlove RL, Gardner RM, Burke JP (1991) Development of a computerized adverse drug event monitor. *Proc.Annu.Symp.Comput.Appl.Med.Care*23-27
49. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Burke JP (1999) Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor. *Ann.Pharmacother.* 33:1026-1031

50. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Jr., Lloyd JF, Burke JP (1998) A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N.Engl.J.Med.* 338:232-238
51. Fridkin SK, Gaynes RP (1999) Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin.Chest Med.* 20:303-16, viii
52. Fridsma DB, Gennari JH, Musen MA (1996) Making generic guidelines site-specific. *Proc.AMIA.Annu.Fall.Symp.* :597-601.:597-601
53. Gardner RM, Evans RS (2004) Using computer technology to detect, measure, and prevent adverse drug events. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 11:535-536
54. Gardner RM, Maack BB, Evans RS, Huff SM (1992) Computerized medical care: the HELP system at LDS Hospital. *J.AHIMA.* 63:68-78
55. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, Sam J, Haynes RB (2005) Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 293:1223-1238
56. Garland A (2005) Improving the ICU: part 2. *Chest* 127:2165-2179
57. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J (2003) Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med.* 29:49-54
58. Gierl L, Steffen D, Ihracky D, Schmidt R (2003) Methods, architecture, evaluation and usability of a case-based antibiotics advisor. *Comput.Methods Programs Biomed.* 72:139-154
59. Grayson ML, Melvani S, Kirsa SW, Cheung S, Korman AM, Garrett MK, Thomson WA (2004) Impact of an electronic antibiotic advice and approval system on antibiotic prescribing in an Australian teaching hospital. *Med.J.Aust.* 180:455-458
60. Greco PJ, Eisenberg JM (1993) Changing physicians' practices. *N.Engl.J.Med.* 329:1271-1273
61. Gross PA (1997) The potential for clinical guidelines to impact appropriate antimicrobial agent use. *Infect.Dis.Clin.North Am.* 11:803-812
62. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, Van Antwerpen C, Aswapokee N (1980) Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am.J.Med.* 68:219-223
63. Gross PA, Pujat D (2001) Implementing practice guidelines for appropriate antimicrobial usage: a systematic review. *Med.Care.* 39:II55-II69
64. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, Bebear C, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP (2000) Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 162:837-843
65. Hammond JJ (2001) Protocols and guidelines in critical care: development and implementation. *Curr.Opin.Crit Care.* 7:464-468
66. Hantke M, Holzer K, Thone S, Schmandra T, Hanisch E (2000) Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder. Beziehungen zu MOD- und APACHE-II-Score. *Chirurg* 71:1270-1276

67. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D (2003) Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am.J.Med.* 115:529-535
68. Hartenauer U, Diemer W, Gahler R, Ritzerfeld W (1990) Nosokomiale Infektionen in der operativen Intensivmedizin. Ergebnisse einer 5jährigen prospektiven Erhebung. *Anasth.Intensivther.Notfallmed.* 25:93-101
69. Haug PJ, Rocha BH, Evans RS (2003) Decision support in medicine: lessons from the HELP system. *Int.J.Med.Inform.* 69:273-284
70. Heindl B, Schmidt R, Schmid G, Haller M, Pfaller P, Gierl L, Pollwein B (1997) A case-based consiliarius for therapy recommendation (ICONS): computer-based advice for calculated antibiotic therapy in intensive care medicine. *Comput.Methods Programs Biomed.* 52:117-127
71. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K (1998) Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 280:1339-1346
72. Hysong SJ, Best RG, Pugh JA (2006) Audit and feedback and clinical practice guideline adherence: Making feedback actionable. *Implement.Sci.* 1:9
73. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122:262-268
74. Johnston ME, Langton KB, Haynes RB, Mathieu A (1994) Effects of computer-based clinical decision support systems on clinician performance and patient outcome. A critical appraisal of research. *Ann.Intern.Med.* 120:135-142
75. Junger A, Engel J, Böttger S, Grabow C, Hartmann B, Michel A, Röhrig R, Marquardt K, Hempelmann G (2002) Discriminative Power on Mortality of a Modified SOFA Score for Complete Automatic Computation in an Operative ICU. *Crit Care Med.* 30:338-342
76. Kaplan B (2001) Evaluating informatics applications--clinical decision support systems literature review. *Int.J.Med.Inform.* 64:15-37
77. Katterhagen G (1996) Physician compliance with outcome-based guidelines and clinical pathways in oncology. *Oncology (Williston.Park).* 10:113-121
78. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF (2005) Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 330:765
79. Keffer JH (2001) Guidelines and algorithms: perceptions of why and when they are successful and how to improve them. *Clin.Chem.* 47:1563-1572
80. Kibbel T. Effizienzbewertung der antibiotischen Therapie mittels Kombination von CRP - Dynamik und TISS - Verlauf auf der internischen Intensivstation. *Djonlagic H., Taubert G., Sufke S., and Dodt C. Intensivmed.* 2003
81. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Bang JW, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW (2004) Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J.Antimicrob.Chemother.* 54:489-497
82. Kollef M (2003) Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 63:2157-2168
83. Kollef MH (2003) The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am.J.Med.* 115:582-584

84. Kollef MH (2000) Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin.Infect.Dis.* 31 Suppl 4:S131-S138
85. Kollef MH, Micek ST (2005) Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 33:1845-1853
86. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115:462-474
87. Kollef MH, Ward S (1998) The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 113:412-420
88. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, Fraser VJ (2000) Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med.* 28:3456-3464
89. Kramer A, Heeg P, and Botzenhart K. *Krankenhaus- und Praxishygiene.* 2001.
90. Larsen RA, Evans RS, Burke JP, Pestotnik SL, Gardner RM, Classen DC (1989) Improved perioperative antibiotic use and reduced surgical wound infections through use of computer decision analysis. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 10:316-320
91. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-2963
92. Leibovici L, Gitelman V, Yehezkelli Y, Poznanski O, Milo G, Paul M, Ein-Dor P (1997) Improving empirical antibiotic treatment: prospective, nonintervention testing of a decision support system. *J.Intern.Med.* 242:395-400
93. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, Pitlik SD (1997) Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob.Agents Chemother.* 41:1127-1133
94. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD (1998) The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J.Intern.Med.* 244:379-386
95. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C (2003) Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med.* 31:462-467
96. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H (2003) Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 29:2170-2173
97. Ligon BL (2004) Penicillin: its discovery and early development. *Semin.Pediatr.Infect.Dis.* 15:52-57
98. Ligon BL (2004) Sir Alexander Fleming: Scottish researcher who discovered penicillin. *Semin.Pediatr.Infect.Dis.* 15:58-64
99. Ligon BL (2004) Sir Howard Walter Florey--the force behind the development of penicillin. *Semin.Pediatr.Infect.Dis.* 15:109-114
100. Linnarsson R (1993) Decision support for drug prescription integrated with computer-based patient records in primary care. *Med.Inform.(Lond)* 18:131-142
101. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111:676-685

102. Lundberg GD (1998) Changing physician behavior in ordering diagnostic tests. *JAMA*. 280:2036
103. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, Barchuk W (2004) Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin.Infect.Dis.* 38:284-288
104. McDonald CJ, Hui SL, Smith DM, Tierney WM, Cohen SJ, Weinberger M, McCabe GP (1984) Reminders to physicians from an introspective computer medical record. A two-year randomized trial. *Ann.Intern.Med.* 100:130-138
105. McKinley BA, Moore FA, Sailors RM, Cocanour CS, Marquez A, Wright RK, Tonnesen AS, Wallace CJ, Morris AH, East TD (2001) Computerized decision support for mechanical ventilation of trauma induced ARDS: results of a randomized clinical trial. *J.Trauma* 50:415-424
106. McMullin ST, Lonergan TP, Rynearson CS (2005) Twelve-month drug cost savings related to use of an electronic prescribing system with integrated decision support in primary care. *J.Manag.Care Pharm.* 11:322-332
107. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH (2005) *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob.Agents Chemother.* 49:1306-1311
108. Michel-Backofen A, Demming R, Röhrig R, Benson M, Marquardt K, Hempelmann G (2005) Realizing a Realtime Shared Patient Chart using a Universal Message Forwarding Architecture. *Stud.Health Technol.Inform.* 116:509-514.:509-514
109. Ministry of Health and Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. The Microbial Threat. European Union Conference. 10-9-1998. Copenhagen.
110. Mittman BS, Tonesk X, Jacobson PD (1992) Implementing clinical practice guidelines: social influence strategies and practitioner behavior change. *QRB Qual.Rev.Bull.* 18:413-422
111. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM (1996) Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin.Infect.Dis.* 23:486-494
112. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S (1999) The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 25:686-696
113. Morris AH (2000) Developing and implementing computerized protocols for standardization of clinical decisions. *Ann.Intern.Med.* 132:373-383
114. Morris AH (2001) Rational use of computerized protocols in the intensive care unit. *Crit Care* 5:249-254
115. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM (2001) Development and impact of a computerized pediatric anti-infective decision support program. *Pediatrics* 108:E75
116. Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Doern GV (2003) Detection and treatment of bloodstream infection: laboratory reporting and antimicrobial management. *J.Clin.Microbiol.* 41:495-497
117. Natsch S, van der Meer JW (2003) The role of clinical guidelines, policies and stewardship. *J.Hosp.Infect.* 53:172-176

118. Niederman MS (2003) Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med.* 31:608-616
119. Nightingale PG, Adu D, Richards NT, Peters M (2000) Implementation of rules based computerised bedside prescribing and administration: intervention study. *BMJ* 320:750-753
120. Ockene JK, Zapka JG (2000) Provider education to promote implementation of clinical practice guidelines. *Chest.* 118:33S-39S
121. Oud L, Krimerman S, Srugo I (1998) [Incidence, antimicrobial resistance and mortality in bloodstream infections in the critically ill]. *Harefuah.* 134:15-22, 79
122. Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. [www.p-e-g.org/](http://www.p-e-g.org/). 2006.
123. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP (1996) Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann.Intern.Med.* 124:884-890
124. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP (1994) Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 271:1598-1601
125. Plowman R (2000) The socioeconomic burden of hospital acquired infection. *Euro.Surveill* 5:49-50
126. Polk R (1999) Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin.Infect.Dis.* 29:264-274
127. Price J, Ekleberry A, Grover A, Melendy S, Baddam K, McMahon J, Villalba M, Johnson M, Zervos MJ (1999) Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 27:2118-2124
128. Puppe F (1986) Expertensysteme. *Informatik Spektrum* 9:1-13
129. Puppe F (1991) Einführung in Expertensysteme. Springer Verlag, Berlin
130. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, Sawyer RG (2001) Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 29:1101-1108
131. Rello J, Catalan M, Diaz E, Bodi M, Alvarez B (2002) Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 28:1030-1035
132. Rello J, Lorente C, Bodi M, Diaz E, Ricart M, Kollef MH (2002) Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia?: a survey based on the opinions of an international panel of intensivists. *Chest* 122:656-661
133. Richards M, Thursky K, Buising K (2003) Epidemiology, prevalence, and sites of infections in intensive care units. *Semin.Respir.Crit Care Med.* 24:3-22
134. Roghmann MC (2000) Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch.Intern.Med.* 160:1001-1004
135. Roswitha Füssle. [roswitha.fuessle@mikrobio.med.uni-Gießen.de](mailto:roswitha.fuessle@mikrobio.med.uni-Gießen.de). 2006
136. Schmidt R, Gierl L (2001) Case-based reasoning for antibiotics therapy advice: an investigation of retrieval algorithms and prototypes. *Artif.Intell.Med.* 23:171-186

137. Schriger DL, Baraff LJ, Rogers WH, Cretin S (1997) Implementation of clinical guidelines using a computer charting system. Effect on the initial care of health care workers exposed to body fluids. *JAMA* 278:1585-1590
138. Shiffman RN, Liaw Y, Brandt CA, Corb GJ (1999) Computer-based guideline implementation systems: a systematic review of functionality and effectiveness. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 6:104-114
139. Shortliffe EH (1976) *Computer-based medical consultations: MYCIN*. American Elsevier, New York
140. Sintchenko V, Iredell JR, Gilbert GL, Coiera E (2005) Handheld computer-based decision support reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 12:398-402
141. Slomka J, Hoffman-Hogg L, Mion LC, Bair N, Bobek MB, Arroliga AC (2000) Influence of clinicians' values and perceptions on use of clinical practice guidelines for sedation and neuromuscular blockade in patients receiving mechanical ventilation. *Am.J.Crit Care.* 9:412-418
142. Smith WR (2000) Evidence for the effectiveness of techniques To change physician behavior. *Chest.* 118:8S-17S
143. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB (2005) Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest.* 128:2778-2787
144. Soumerai SB, Avorn J (1990) Principles of educational outreach ('academic detailing') to improve clinical decision making. *JAMA.* 263:549-556
145. Spencer RC (1996) Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 15:281-285
146. Srinivasan A, Song X, Richards A, Sinkowitz-Cochran R, Cardo D, Rand C (2004) A survey of knowledge, attitudes, and beliefs of house staff physicians from various specialties concerning antimicrobial use and resistance. *Arch.Intern.Med.* 164:1451-1456
147. Stull MK (1986) Performance feedback: a question of source credibility. *J.Nurs.Adm.* 16:17, 39
148. The National Board of Health and Welfare. *The Microbial Threat - Progress Report on Antimicrobial Resistance*. European Union Conference. 2001.
149. Tierney WM (2001) Improving clinical decisions and outcomes with information: a review. *Int.J.Med.Inform.* 62:1-9
150. Tountas Y, Saroglou G, Frissiras S, Vatopoulos A, Salaminios F (2000) Remote access to an expert system for infectious diseases. *J.Telemed.Telecare.* 6:339-342
151. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA (2003) Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest.* 123:1615-1624
152. Veit P. Planung der stationsspezifischen, kalkulierten Antibiotikatherapie bei nosokomialen Pneumonien auf Intensivstation. Aufmolk M., Waydhas, C, and Nast - Kolb D. *Intensivmed.* 2003
153. Vincent JL (2000) Microbial resistance: lessons from the EPIC study. *European Prevalence of Infection. Intensive Care Med.* 26 Suppl 1:S3-S8
154. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) 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 274:639-644

155. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G (2000) Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. Eur.J.Clin.Pharmacol. 56:97-101
156. Vogel F, Bodmann K (2004) Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Chemotherapie Journal 13:46-105
157. Wallace CJ, Metcalf S, Zhang X, Kinder AT, Greenway L, Morris AH (1995) Cost effective computerized decision support: tracking caregiver acceptance at the point of care. Proc.Annu.Symp.Comput.Appl.Med.Care. :810-3.:810-813
158. Weingarten S (1997) Practice guidelines and prediction rules should be subject to careful clinical testing. JAMA. 277:1977-1978
159. Welte T. Aktueller Stand der Therapie beatmungsassoziierter Pneumonien. Intensivmed . 2003.
160. World Health Organization. Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. A51/44, 4-5. 16-5-1998.
161. Yu VL, Fagan LM, Wraith SM, Clancey WJ, Scott AC, Hannigan J, Blum RL, Buchanan BG, Cohen SN (1979) Antimicrobial selection by a computer. A blinded evaluation by infectious diseases experts. JAMA 242:1279-1282
162. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Clinkscale D, Coopersmith CM, Fraser VJ, Kollef MH (2002) Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 30:2407-2412
163. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM (2003) The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. Clin.Microbiol.Infect. 9:412-418
164. Zielstorff RD (1998) Online practice guidelines: issues, obstacles, and future prospects. J.Am.Med.Inform.Assoc. 5:227-236

Anmerkung:

Teilweise wurden die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden, Untersuchungen und Ergebnisse veröffentlicht:

Röhrig R, Hartmann B, Niczko E, Füssle R, Michel-Backofen A, Klasen J, Hempelmann G: Evaluierung eines regelbasierten Expertensystems zur Unterstützung der Therapieentscheidung der antimikrobiellen Therapie in der klinischen Routine; Jahrestagung der GMDS 2004, Innsbruck.

<http://www.egms.de/en/meetings/gmds2004/04gmds321.shtml>

E. Niczko, B. Hartmann\*, R. Röhrig, S. Böttger, J. Klasen, R. Füssle, A. Junger; Prospektive klinische Anwendungsuntersuchung zur computergestützten Verordnung einer kalkulierten Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten; Intensivmedizin 2006, 43 Suppl 1: I/39

# 10 Anhang

## 10.1 Abkürzungsverzeichnis

<b>AKAD</b>	Abteilung für klinische administrative Datenverarbeitung
<b>COMPAS</b>	Computer-unterstütztes Antibiotikatherapie-System
<b>CVVH</b>	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
<b>EPIC-Studie</b>	European Prevalence of Infection in Intensive Care
<b>GUI</b>	Graphical User Interface
<b>HTML</b>	Hypertext Markup Language
<b>I.E.</b>	Internationale Einheiten
<b>IQA</b>	Interquartilenabstand
<b>KI</b>	95 %-Konfidenzintervall
<b>KIS</b>	Klinik-Informations-System
<b>KISData</b>	Kurzaufnahmeprogramm des PDMS
<b>MedInt</b>	Medizinische Intensivstation
<b>M-LIS</b>	Mikrobiologisches Laborinformationssystem
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NI</b>	Niereninsuffizienz
<b>OLGA</b>	Online Guideline Assist
<b>OpInt</b>	Operative Intensivstation
<b>PC</b>	Personal Computer
<b>PDMS</b>	Patienten-Daten-Management-System
<b>PEG</b>	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
<b>SAPS II</b>	Simplified Acute Physiology Score II
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Science
<b>SQL</b>	Structured Query Language
<b>XML</b>	Extensible Markup Language

## 10.2 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. habil. Bernd Hartmann für die Bereitstellung des Themas bedanken. Mein besonderer Dank gilt ihm und Dr. med. Rainer Röhrig für die hervorragende Betreuung, die unermüdliche Hilfe und Ausdauer bei der Verwirklichung, Umsetzung und Gestaltung dieser Arbeit. Vielen Dank für die prompten Korrekturen. Ohne eure Hilfe wäre diese Arbeit niemals so zügig fertiggestellt worden.

Desweiteren möchte ich mich bei Frau Professor Füssle für die Bereitstellung ihres Wissens und die tatkräftige Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit bedanken. Es war sicher nicht selbstverständlich, dass sie ohne weiteres bereit war, die Visitenanzahl von ein- auf zweimal pro Woche zu erhöhen.

Ein ganz besonderer Dank an Dr. med. Joachim Klasen, Professor Walmrath und Professor Breithaupt für die Überarbeitung und Anpassung der Datenbasis des „Antibiotika-Wizards“. Ebenso gilt mein besonderer Dank den zahlreichen Assistenzärzten der beiden Intensivstationen, die mir sehr geduldig all meine Fragen beantwortet haben.

Mein besonderer und unendlicher Dank gilt Dr. med. Sebastian Böttger der mir durch alle Höhen und Tiefen während der Erstellung dieser Arbeit geholfen hat und mir mit seinem großen Wissen auf dem Gebiet der Datenverarbeitung und Scoring-Systeme immer hilfreich zur Seite stand.

Außerdem möchte ich allen jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Klinisches Datenmanagement in Anästhesiologie und Intensivmedizin“ insbesondere Florian Brenck, Dr. med. Dominik Brammen, Dr. med Christian Katzer und Jörn Schmidt für ihre große Hilfsbereitschaft danken.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Achim Michel-Backofen und Herrn Anton Reisacher von der AKAD für die Hilfe bei der Beschaffung der mikrobiologischen Daten und Herrn Martin Mogk von der Firma MoreData GmbH (Gießen) für die statistische Beratung und die Auswertungen.

## 10.3 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Geburtsdatum und –ort	10.10.1979 in Wolfen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Schulbildung:

09/86 - 08/91	Grundschule Diesterweg und Comenius
09/91 - 07/98	Gymnasium Bitterfeld
07/98	Abitur

### Auslandsaufenthalt:

08/98 - 07/99	Au Pair Aufenthalt: USA
---------------	-------------------------

### Studium:

09/99 - 09/00	Studium der Rechtswissenschaften an der Universität Gießen
09/00 - 10/06	Studium der Humanmedizin an der Universität Gießen
09/02	Physikum
08/03	1. Staatsexamen
09/05	2. Staatsexamen
10/06	3. Staatsexamen

### Praktisches Jahr:

10/05 - 02/06	Chirurgie, Universitätsklinikum Gießen
02/06 - 06/06	Innere Medizin, Universitätsklinikum Gießen
06/06 - 09/06	Anästhesie, Universitätsklinikum Gießen

### Beruf als Ärztin:

seit 12/06	Assistenzärztin, Anästhesieabteilung, Städtisches Klinikum Braunschweig
------------	---

## 10.4 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“