

Ermittlung, Beschreibung und Bewertung der
medikamentösen Therapie einer Operativen Intensivstation
einschließlich der detaillierten Analyse der Antibiotikatherapie
mit Hilfe eines Patienten-Daten-Management-Systems

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereiches Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Dominik Gregor Brammen

aus München

Gießen 2005

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie

Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie

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

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: PD Dr. A. Junger

Gutachter: Prof. Dr. R. Füssle

Tag der Disputation: 24.08.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Fragestellung.....	7
3	Methodik	8
3.1	Entwicklung von Werkzeugen.....	8
3.1.1	Allgemeiner Aufbau von Patienten-Daten-Management-Systemen	8
3.1.2	Patienten-Daten-Management-System der Operativen Intensivstation	9
3.1.3	Externe Datenbanken	17
3.1.4	Medikamentendokumentation	17
3.1.5	Erfassung und Darstellung der dokumentierten Daten	26
3.1.6	Patientenkollektiv	27
3.2	Medikamentengebrauchsuntersuchung	27
3.3	Antibiotikagebrauchsuntersuchung	28
3.3.1	ATC-Klassifikation.....	28
3.3.2	DDD	29
3.4	Outcome-Analyse.....	29
3.4.1	Modellentwicklung	30
3.4.2	Diskrimination, Validierung und Kalibration.....	31
3.4.3	Automatische Erhebung des SAPS II-Score	32
4	Ergebnisse.....	33
4.1	Entwicklung von Werkzeugen.....	33
4.1.1	Datensammlung und –aufbereitung der Patientendaten.....	33
4.1.2	Datensammlung der Medikamentendaten	34
4.1.3	Aufbereitung der Medikamentendaten.....	36
4.2	Medikamentengebrauchsuntersuchung	38
4.2.1	Medikamentennamen.....	40
4.2.2	Applikationsform.....	42
4.2.3	Medikamentengabe.....	43
4.3	Antibiotikagebrauchsuntersuchung	43
4.3.1	Medikamentennamen.....	43
4.3.2	Applikationsform.....	46

4.3.3	Medikamentengabe.....	46
4.3.4	Dosis	49
4.3.5	Anordnung und Gabe	50
4.3.6	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen.....	51
4.4	Outcome-Analyse.....	54
4.4.1	Modellentwicklung	54
4.4.2	Diskrimination, Validierung und Kalibration.....	56
5	Diskussion.....	62
5.1	Entwicklung von Werkzeugen.....	62
5.2	Medikamentengebrauchsuntersuchung	64
5.2.1	Medikamentennamen.....	64
5.2.2	Applikationsform.....	65
5.2.3	Medikamentengabe.....	66
5.3	Antibiotikagebrauchsuntersuchung	66
5.3.1	Medikamentennamen.....	66
5.3.2	Applikationsform.....	69
5.3.3	Medikamentengabe.....	70
5.3.4	Dosis	71
5.3.5	Anordnung und Gabe	71
5.3.6	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen.....	72
5.4	Outcome-Analyse.....	77
6	Schlussfolgerungen	79
7	Anhang.....	80
7.1	Literatur	80
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	88
7.3	Tabellenverzeichnis	88
7.4	Abkürzungsverzeichnis.....	90
7.5	Zusammenfassung.....	92
7.6	Summary	94

7.7	Erklärung	96
7.8	Listing	97
7.9	Danksagung	100
7.10	Lebenslauf.....	101

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Michel A, Junger A, Benson M, Brammen DG, Hempelmann G, Dudeck J, Marquardt K: A data model for managing drug therapy within a patient data management system for intensive care units. Comput Methods Programs Biomed. 2003; 70(1):71-9

Hartmann B, Junger A, Brammen DG, Röhrig R, Klasen J, Quinzio L, Benson M, Hempelmann G: Review of antibiotic drug use in a surgical ICU: Management with a patient data management system for additional outcome analysis in patients staying more than 24 hours. Clin Ther. 2004; 26(6):915-24

1 Einleitung

Seit der Einrichtung von Intensivstationen nach der Poliomyelitis-Epidemie von Kopenhagen im Jahr 1952 gehört die medikamentöse Behandlung zu den Grundpfeilern der Intensivtherapie [98]. Im Rahmen dieser medikamentösen Behandlung kommt der antimikrobiellen Therapie ein besonderer Stellenwert zu. Über 50% der Intensivpatienten werden mit Antibiotika behandelt [85, 97].

Neben großen Nutzen birgt die Therapie mit Antibiotika allerdings auch Gefahren. Die undifferenzierte Anwendung und inadäquate Dosierung von Antibiotika kann zur Selektion von Antibiotika-resistenten Keimen führen [65]. Zudem stellt die übermäßige Anwendung und überhöhte Dosierung von Antibiotika eine der Hauptursachen von unerwünschten Nebenwirkungen dar [2, 17].

Eine moderne Methode, diesen Problemen der Antibiotikatherapie zu begegnen, stellt die Nutzung von Computer-gestützten Antibiotika-Verschreibungs- und Überwachungsprogrammen dar. Neben speziell für diesen Zweck entwickelten und eingesetzten Systemen bieten auch einige Patienten-Daten-Management-Systeme diese Funktionalität [3, 17, 18, 33, 34, 37, 54, 85, 105]. Voraussetzung für diese Aufgabe ist eine detaillierte Dokumentation der verschriebenen Medikamente, die eine Verarbeitung und Auswertung der erhobenen Antibiotikadaten möglich macht.

Seit 1998 befindet sich auf der Operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen das Patienten-Daten-Management-System (PDMS) ICUData (IMESO GmbH, Hüttenberg) im Einsatz [73]. In der ersten Version des PDMS erfolgte die Medikamentendokumentation durch eine unkontrollierte Eingabe von Medikamentennamen, Dosierung und Applikationsform durch Freitexte. Mit der zweiten Version des PDMS wurde ein differenziertes Medikamentenmodell eingeführt, das eine genaue Medikamentendokumentation mit Hilfe eines standardisierten Medikamentenkataloges ermöglichte [74]. Zum Zeitpunkt der Einführung des Medikamentenkataloges existierten keine Werkzeuge zur Auswertung der dokumentierten Medikamentengaben.

2 Fragestellung

Mit der Installation der zweiten Version des auf der Operativen Intensivstation eingesetzten PDMS wurde ein neues Medikamentendokumentationsmodul in Betrieb genommen. Dieses arbeitete auf Basis eines standardisierten Kataloges, um die dokumentierten Medikamentendaten einer Computer-gestützten Auswertung zugänglich zu machen.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte zunächst untersucht werden, ob die mit dem PDMS dokumentierten Medikamentendaten für administrative und wissenschaftliche Fragestellungen Computer-gestützt ausgewertet werden können. Zu diesem Zweck sollten Werkzeuge zur Analyse der Medikamentendaten entwickelt werden.

Im Weiteren sollten umfassende Medikamentengebrauchsuntersuchungen (drug utilization reviews; DUR) durchgeführt werden, die in der Intensivtherapie selten sind [15, 21, 44, 64, 103]. Durch die aufwändige Datenerhebung aus Papier-gestützten Patientenakten sind DURs gewöhnlich auf eine bestimmte Anzahl von Medikamenten oder bestimmte Medikamentengruppen beschränkt. Mit Hilfe der zu entwickelnden Werkzeuge zur Datenauswertung sollte eine detaillierte deskriptive Statistik der medikamentösen Therapie erstellt werden. Dieser DUR sollte alle dokumentierten Medikamente und alle Medikamentengruppen umfassen, einschließlich der Anordnung und der Applikationsform.

Da die Gruppe der Antibiotika sowohl die kostenintensivsten Chemotherapeutika in der Intensivmedizin darstellen als auch Resistenzentwicklung und unerwünschte Nebenwirkungen zu dem besonderen Stellenwert der Antibiotikatherapie in der Intensivmedizin beitragen, sollte anschließend die Antibiotikatherapie einer weitergehenden Analyse unterzogen werden. Neben einer detaillierteren deskriptiven Statistik sollte die Antibiotikatherapie durch die Anwendung des ATC/DDD-Systems [41] international vergleichbar gemacht und so einer Bewertung zugeführt werden.

Abschließend sollte die Bedeutung von allgemeinen Aspekten der Antibiotikatherapie für das Outcome der Patienten überprüft werden. Mit Methoden der Scoregenerierung sollten die Auswirkung von verschiedenen Aspekten der Antibiotikatherapie auf die Sterblichkeit während des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes untersucht werden.

3 Methodik

3.1 Entwicklung von Werkzeugen

3.1.1 Allgemeiner Aufbau von Patienten-Daten-Management-Systemen

3.1.1.1 Aufgaben eines Patienten-Daten-Management-Systems

Ein Patienten-Daten-Management-System (PDMS) ist ein spezialisiertes EDV-System für das elektronische Datenmanagement in der Intensivtherapie. Seine Hauptaufgabe besteht in der Sammlung, Integration, Bereitstellung, Visualisierung, Interpretation und Archivierung der täglich anfallenden Datenflut, um diese für Ärzte und Pflegekräfte überblickbar und beherrschbar zu machen [22]. Neben dem Management klinischer Patientendaten aus unterschiedlichen Quellen (z. B. manuelle Dateneingabe, automatische Datenübernahme aus Patientenüberwachungsmonitoren und Präsentation von Daten aus anderen Datenverarbeitungssystemen) gehört das Management administrativer Patientendaten zu dem Aufgabenspektrum eines PDMS [47].

3.1.1.2 Allgemeine Systemarchitektur

Ein PDMS besteht aus mehreren Bausteinen. Für die manuelle Dateneingabe, die automatisierte Datenübernahme aus Patientenmonitoren und die Datenpräsentation am Patientenbett stehen Bettplatzrechner in unmittelbarer Nähe des Patienten zur Verfügung. Zur Behandlungs- und Pflegeplanung, sowie zur Patientenverwaltung werden Stationsrechner an zentralen Standorten der Station eingesetzt. Schließlich werden noch spezielle Rechner zur Archivierung und Bereitstellung der Daten benötigt. Bei manchen Systemen wird diese Funktion von den jeweiligen Bettplatzrechnern übernommen, wie zum Beispiel das Siemens Emtek System 2000 [67]. Alle Rechner eines PDMS sind über ein Netzwerk miteinander verbunden, um Daten austauschen zu können.

Dieser Aufbau von PDM-Systemen wird Client-Server-Architektur genannt. Dabei gewährleisten die Server-Computer die zentralen Funktionalitäten, wie Datensicherung und Datenbereitstellung. Die Client-Rechner stellen als periphere Arbeitsstationen die Schnittstelle zwischen Benutzer und Datenverarbeitungssystem dar.

Neben der Aufzeichnung, Sicherung und Bereitstellung von Daten werden diese verschiedenen Bearbeitungs- und Berechnungsschritten unterzogen. Diese Schritte können je nach Architektur des Systems entweder von den Server-Rechnern, den Client-Rechnern oder in unterschiedlichem Ausmaß von beiden Teilen vollzogen werden. So kann der Funktionalitätsumfang eines Clients von einem reinen Eingabe-Ausgabe-Gerät für die Funktionalitäten des Server-Rechners bis zu einem autarken, voll funktionsfähigen und vom Server größtenteils unabhängigen Client reichen. Durch diese unterschiedliche Verteilung von leistungsintensiven Arbeitsschritten hat die Architektur eines PDMS einen entscheidenden Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des gesamten Systems.

3.1.2 Patienten-Daten-Management-System der Operativen Intensivstation

3.1.2.1 Systemarchitektur

Das PDMS der Operativen Intensivstation ICUData (IMESO GmbH, Hüttenberg) ist ein elektronisches Datenverarbeitungssystem, das für den Einsatz auf Intensivstationen konzipiert wurde. Hauptaufgabe des Systems stellen die Dokumentation und Archivierung von klinischen und administrativen Patientendaten dar, die durch das medizinische Personal und von den angeschlossenen technischen Geräten erhoben werden [9]. Neben jedem Patientenbett der Intensivstation befindet sich eine Arbeitsstation (Bettplatzrechner). Außerdem stehen zentrale Arbeitsplätze (Stationsrechner) für Ärzte und Pfleger zur Verfügung. Zusätzlich werden technische Geräte, die sich nicht in unmittelbarer Nähe des Patienten befinden, über spezielle, Daten-erhebende Rechner in das PDMS integriert. Alle Arbeitsstationen sind, wie auch die zentralen Server, an das Netzwerk angeschlossen und stehen miteinander in Verbindung. Aus Kosten- und Effektivitätsgründen wurde das PDMS sowohl auf der Hardwareseite wie auch auf der Softwareseite aus standardisierter Technik aufgebaut. Für die Arbeitsstationen kamen handelsübliche Rechner mit dem WindowsNT™ Betriebssystem von Microsoft™ zum Einsatz, als Programmiersprache wurde die weit verbreitete, objektorientierte Sprache C++ von Microsoft™ eingesetzt. Die Datenbankmanagementsoftware für die Speicherung und Bereitstellung der Daten auf den Servern stammt von Oracle™ Corporation (500 Oracle Parkway, Redwood Shores, USA).

3.1.2.2 Programmarchitektur

ICUData ist ein System mit einer Client-zentrierten, Nachrichten-basierten, modularen Architektur. Bei älteren, monolithischen Systemen wird die volle Funktionalität des Systems durch den Server bereitgestellt. Im Gegensatz dazu bildet bei ICUData jeder Client eine eigenständige, unabhängige Funktionseinheit, die für eine gewisse Zeit ohne den Server einen Großteil der Funktionalität des PDMS bereitstellen kann. Anders als bei Server-zentrierten Systemen wird die Verarbeitung und Verrechnung der Daten vollständig vom Client übernommen und damit die Serverseite von diesen Arbeiten entlastet. Erst durch das Senden und Empfangen der Daten in spezieller Nachrichtenform wird die Kommunikation eines Clients mit dem Restsystem hergestellt. Neben der Kommunikation mit dem Server zur Datensicherung und Datenbereitstellung bietet ICUData die Möglichkeit der direkten Kommunikation zwischen zwei Clients ohne Vermittlung des Servers [9].

3.1.2.3 Kommunikationsarchitektur

Die Kommunikation mit anderen klinischen Datenverarbeitungssystemen sowie die Kommunikation innerhalb der verschiedenen Module von ICUData erfolgt mit Hilfe des TCP/IP-Netzwerkprotokolls und dem Health-Level-7-Standard (HL7) für den medizinischen Datentransfer [46]. Die Wahl von HL7 als Standardprotokoll für die interne und externe Kommunikation erfolgte aufgrund der zunehmenden Verbreitung im inner- und außereuropäischen Raum. Dieses Protokoll ist frei zugänglich und gut dokumentiert [46]. Der automatische Import von Daten anderer Fachabteilungen in das PDMS ist durch die Standardisierung der Schnittstellen möglich. Verbindungen zu den Datenverarbeitungssystemen des Zentrallabors, der Anästhesie, der Radiologie, der Hygiene, der Mikrobiologie, der Pathologie und der zentralen Verwaltung der Patientendaten sind fest etabliert.

Die Client-zentrierte, Nachrichten-basierte, modulare Struktur von ICUData erstreckt sich auch auf die Ebene der Software. Je nach Aufgabenstellung eines Rechners sind unterschiedliche Softwaremodule installiert. Diese Softwaremodule sind spezialisiert und erfüllen unterschiedliche Aufgaben (Datenerfassung, Kommunikation, Datenanzeige, usw.). Die Kommunikation zwischen diesen Softwaremodulen auf einem Rechner erfolgt ebenfalls mit HL7-Nachrichten.

Anhand des Datenflusses im System lässt sich die Nachrichten-basierte Kommunikationsstruktur in vier Ebenen gliedern (Tabelle 1). Die Ebene der Datenerfassung und

Datenanzeige findet ausschließlich auf Client-Rechnern statt. Die Ebene der Nachrichtenkommunikation erstreckt sich auf alle Clients und Server. Die Ebene der Applikationsserver und der Datenbank befindet sich ausschließlich auf der Server-Seite.

Tabelle 1: Kommunikationsebenen des PDMS ICUData

Client	1. Datenerfassung, -anzeige: User Interface Module und Medical Device Interface Processes
	2. Nachrichtenkommunikation: Message forwarding/transfer layer
Server	3. Applikationsserver: Datenportal des Servers, Management der Datensicherung
	4. Datenbank: Physikalische Sicherung der Daten

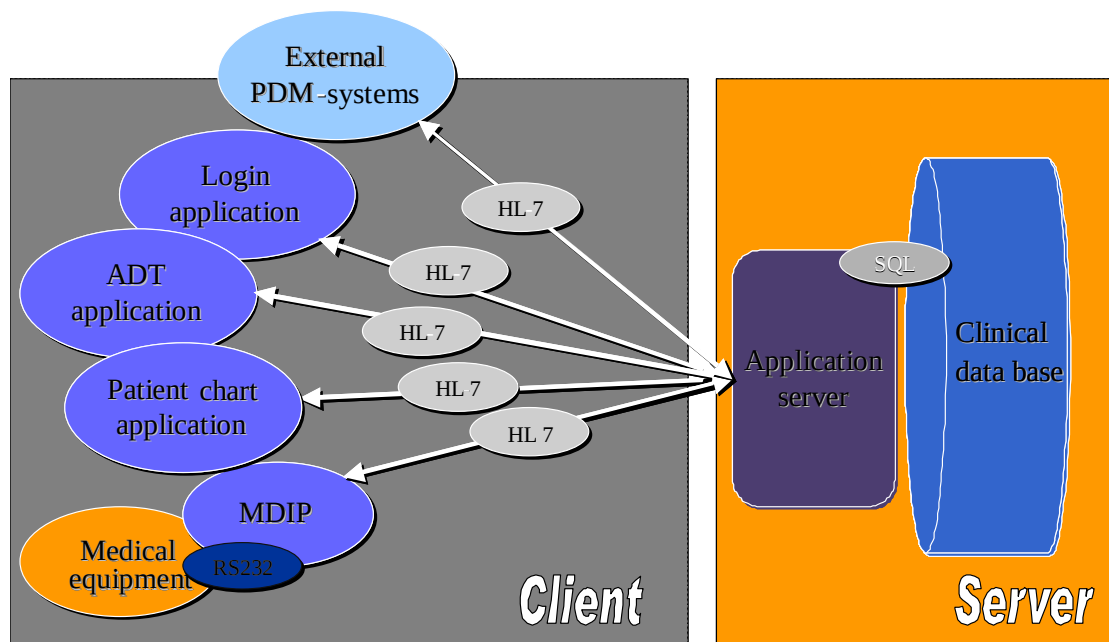


Abbildung 1: Software-Module und Kommunikationsstrukturen des PDMS ICUData

3.1.2.4 Datenerfassung und Datenanzeige

Die Datenerfassung und Datenanzeige wird von einer Gruppe spezialisierter Softwaremodule auf den Clients durchgeführt:

- Benutzererkennung und Identifikation,
- Patienten-Administration (ADT-Daten: admission, discharge and transfer),
- Graphische Patientenakte (Management klinischer Daten wie Medikamentenapplikation, Vitaldaten, Pflegedokumentation, etc.),
- Automatische Datenerfassung aus medizinischen Geräten (Medical device interface processes; MDIP).

Die ersten beiden Funktionen werden von dem als ICULogin bzw. KISData bezeichneten Modul erfüllt. Mit diesem Modul können Stationslisten verwaltet und administrative Arbeiten bewältigt werden, wie z. B. Verlegungen, Entlassungen und Kurzaufnahmen, Etikettendruck, Darstellung von Laborlisten, Röntgenbefunden und anderen Parametern.

Die Darstellung der klinischer Daten erfolgt in dem als ICUFiles bezeichneten Patientenakten-Modul. Diese graphische Patientenakte besteht aus einem einzigen Fenster, das vertikal Datenkategorien und horizontal den zeitlichen Verlauf darstellt. Sämtliche erhobenen Daten, wie Medikamentenapplikationen, Vitaldaten, Diagnosen, Eingriffe, Konsile, Befunde, Pflege und sonstige diagnostische und therapeutische Maßnahmen durch ärztliches und pflegerisches Personal, werden in dieser Patientenakte gespeichert. Es werden keinerlei Daten in Unteransichten oder anderen Fenstern verborgen. Die erhobenen Daten werden zeitabhängig dargestellt, sodass sich der zeitliche Kontext durch die Anordnung auf der Patientenakte optisch erfassen lässt.

Die automatische Datenübernahme von medizinischen Geräten, wie Beatmungsgerät oder Vitaldatenmonitor, erfolgt durch den Client-Rechner am Bettplatz des Patienten (Bettplatzrechner). Das dazu installierte Softwaremodul (Medical Device Interface Process; MDIP) übersetzt die proprietären Nachrichtenformate der angeschlossenen Geräte in HL7-Nachrichten und speist diese über die Nachrichtenebene in das System ein. Andere medizinische Geräte (z. B. Blutgasanalysegeräte), die sich auf der Intensivstation, aber nicht neben dem Patientenbett befinden, werden mit jeweils zusätzlich angeschlossenen Rechnern in das System eingebunden.

3.1.2.5 Nachrichtenkommunikation

Die Nachrichtenkommunikation wird von einem Modul namens ICUMaster übernommen. Aufgabe dieses Moduls ist die Weiterleitung von HL7-Nachrichten, sowohl innerhalb eines Rechners zwischen verschiedenen Softwaremodulen, als auch zwischen den verschiedenen Rechnern innerhalb des PDMS. Der ICUMaster ist zu diesem Zweck auf jedem Client im System installiert und stellt den zentralen Kommunikationspartner für jedes Modul dar. Nachrichten, die für Module auf anderen Rechnern bestimmt sind, werden ausschließlich vom ICUMaster im Netzwerk verschickt. Ebenso erfolgt die Entgegennahme von Nachrichten ausschließlich durch den ICUMaster. Nachrichten werden entweder im Rahmen der Client/Server-Kommunikation an die Applikationsmodule des Servers geschickt oder im Rahmen der Client/Client-

Kommunikation an die ICUMaster anderer Clients. Die Client/Server-Kommunikation dient der Datensicherung in und Datenbereitstellung von der Datenbank. Die Client/Client-Kommunikation ermöglicht durch die Anmeldung weiterer Clients an dem führenden Bettplatzrechner eines Patienten die simultane Bearbeitung der Patientenakte ohne Datenverlust oder Inkonsistenzen.

3.1.2.6 Applikationsserver

Die Applikationsserver sind eine Gruppe von Softwaremodulen, die auf den Servern des Systems installiert sind. Ihre Aufgabe ist die Datenspeicherung in und Datenabfrage von der Datenbank. Dazu werden die Daten aus den ankommenden HL7-Nachrichten ausgelesen und in die Datenbankabfragesprache Structured Query Language (SQL) zum Speichern in der Datenbank übersetzt. Bei Datenanforderungen von den Clients werden die entsprechenden Daten mit SQL aus der Datenbank ausgelesen, in HL7-Nachrichten verpackt und an den ICUMaster des anfordernden Clients geschickt. Es existieren drei verschiedene Gruppen von Applikationsservern für die drei Teilbereiche Systemadministration (admsrv), Patientenadministration (adtsrv) und klinische Patientendaten (labsrv).

3.1.2.7 Datenbank

Aufgabe der Datenbank des PDMS ICUData ist die Speicherung und Bereitstellung der erhobenen Daten. Dazu werden die von den Applikationsservern erstellten SQL-Anweisungen von dem Datenbankmanagementsystem (DBMS) ausgeführt. Die drei logisch unterschiedlichen Teilbereiche der Daten sind ebenfalls physikalisch auf drei verschiedene Datenbanken aufgeteilt. Diese Datenbanken können zur Leistungssteigerung auf verschiedene Computer verteilt werden.

3.1.2.7.1 Relationales Datenbankmanagementsystem

ICUData benutzt zur dauerhaften Datenspeicherung das relationale Datenbankmanagementsystem (RDBMS) Oracle7™ (Oracle Corporation, USA). Das relationale Modell ist das heute weitverbreitetste und akzeptierteste Modell für Datenbanken, das auf den Arbeiten von E. F. Codd basiert [19]. Ein DBMS ist die Software, die die externe, logische und interne Ebene einer Datenbank verwaltet und Schnittstellen für Benutzer und Programme zur Verfügung stellt [38]. Dabei bekommt der Benutzer vom DBMS die externe Ebene mit den Objekten der Datenbank präsentiert. Die logische Ebene

zur Organisation der verschiedenen Objekte einer Datenbank und die interne Ebene zur Organisation der physischen Speicherstrukturen bleiben dem Benutzer verborgen.

3.1.2.7.2 Datenmodell der administrativen Datenbank

Administrative Daten des PDMS werden in der administrativen Datenbank (ADM) hinterlegt. Neben Benutzer-, Organisations-, Lokalisations-, Oberflächenrepräsentations- und Steuerdaten für die Patientenakte enthält diese Datenbank auch das kontrollierte klinische Wörterbuch. Die Daten des Medikamentenmodells sind in der ADM gespeichert [74].

3.1.2.7.3 Datenmodell der Admission-Discharge-Transfer-Datenbank

Administrative Daten der Patienten sind in der Admission-Discharge-Transfer-Datenbank (ADT) hinterlegt. In mehreren Tabellen werden Identität, Krankenhausaufenthalte, Episoden pro Aufenthalt, Angehörige, Hausarzt, Hauptversicherter und Kostenträger gespeichert. Der vollständige Aufenthalt eines Patienten im Klinikum lässt sich aus den Tabellen Mwp_adt_ident, Mwp_adt_fall und Mwp_adt_episode erheben. Die Tabellen Mwp_adt_ident und Mwp_adt_fall sind über die Patientennummer (Pat_id) miteinander verknüpft, die Tabellen Mwp_adt_fall und Mwp_adt_episode über die Fallnummer (Fall_id). Jede Tabelle verfügt über einen eigenen Primärschlüssel. Geänderte Datensätze werden über die Fremdschlüssel Next_id und Last_id miteinander in Beziehung gesetzt.

Mwp_adt_ident			Mwp_adt_fall			Mwp_adt_episode		
✓ 1	Id	NUMBER (20)	✓ 22	Id	NUMBER (20)	✓ 52	Id	NUMBER (20)
✓ 2	Next_id	NUMBER (20)	✓ 23	Next_id	NUMBER (20)	✓ 53	Next_id	NUMBER (20)
✓ 3	Last_id	NUMBER (20)	✓ 24	Last_id	NUMBER (20)	✓ 54	Last_id	NUMBER (20)
✓ 4	Pat_id	NUMBER (20)	✓ 25	Pat_id	NUMBER (20)	✓ 55	Fall_id	NUMBER (20)
✓ 5	Quellsystem	VARCHAR2 (12)	✓ 26	Fall_id	NUMBER (20)	✓ 56	Episode_id	NUMBER (20)
✓ 6	Quell_pat_id	VARCHAR2 (12)	✓ 27	Quellsystem	VARCHAR2 (12)	✓ 57	Quellsystem	VARCHAR2 (12)
✓ 7	Normname	VARCHAR2 (32)	✓ 28	Quell_fall_id	VARCHAR2 (12)	✓ 58	Quell_episode_id	VARCHAR2 (12)
✓ 8	Name	VARCHAR2 (32)	✓ 29	Ort_typ	VARCHAR2 (4)	✓ 59	Aktions_typ	VARCHAR2 (4)
✓ 9	Vorname	VARCHAR2 (32)	✓ 30	Ort_str	VARCHAR2 (32)	✓ 60	Aktions_zeit	DATE
✓ 10	Iname	VARCHAR2 (32)	✓ 31	Ort_hnr	VARCHAR2 (32)	✓ 61	Aktions_art	VARCHAR2 (32)
✓ 11	Gebname	VARCHAR2 (32)	✓ 32	Ort_plz	VARCHAR2 (12)	✓ 62	Aktions_grund	VARCHAR2 (104)
✓ 12	Name_prefix	VARCHAR2 (32)	✓ 33	Ort_ort	VARCHAR2 (32)	✓ 63	Lokation_adtid	VARCHAR2 (12)
✓ 13	Name_suffix	VARCHAR2 (32)	✓ 34	Ort_gkz	VARCHAR2 (12)	✓ 64	Lokation_clinid	VARCHAR2 (12)
✓ 14	Name_grad	VARCHAR2 (32)	✓ 35	Ort_staat	VARCHAR2 (12)	✓ 65	Lokation_roomid	VARCHAR2 (12)
✓ 15	Geb_dat	DATE	✓ 36	Ort_land	VARCHAR2 (12)	✓ 66	Lokation_bedid	VARCHAR2 (12)
✓ 16	Geb_ort	VARCHAR2 (32)	✓ 37	Tel_typ	VARCHAR2 (4)	✓ 67	Insert_uid	NUMBER (20)
✓ 17	Mehrlings_order	NUMBER (2)	✓ 38	Tel_lkz	VARCHAR2 (4)	✓ 68	Insert_gid	NUMBER (20)
✓ 18	Ethnie	VARCHAR2 (12)	✓ 39	Tel_vwv	VARCHAR2 (12)	✓ 69	Insert_time	DATE
✓ 19	Insert_uid	NUMBER (20)	✓ 40	Tel_nnr	VARCHAR2 (12)			
✓ 20	Insert_gid	NUMBER (20)	✓ 41	Tel_dwv	VARCHAR2 (12)			
✓ 21	Insert_time	DATE	✓ 42	Geschlecht	VARCHAR2 (4)			
			✓ 43	Beruf	VARCHAR2 (104)			
			✓ 44	Religion	VARCHAR2 (12)			
			✓ 45	Fam_stand	VARCHAR2 (12)			
			✓ 46	Nationalitaet	VARCHAR2 (12)			
			✓ 47	Voraus_entl_zeit	DATE			
			✓ 48	Fall_fakturiert	VARCHAR2 (4)			
			✓ 49	Insert_uid	NUMBER (20)			
			✓ 50	Insert_gid	NUMBER (20)			
			✓ 51	Insert_time	DATE			

Abbildung 2: Struktur der Tabellen Mwp_adt_ident, Mwp_adt_fall und Mwp_adt_episode

3.1.2.7.4 *Datenmodell der klinischen Datenbank*

Klinische Daten der Patienten werden in der sog. „Labor-Datenbank“ (LAB) hinterlegt. Der irreführende Name „Labor-Datenbank“ stammt aus den Anfangstagen des Systems, als ausschließlich Laborwerte in dieser Datenbank gespeichert wurden. In der Zwischenzeit werden alle klinischen Daten eines Patienten in dieser Datenbank gespeichert. Das Design der Datenbank ist an die Struktur einer HL7-Nachricht für klinische Beobachtungen angelehnt [46]. Eine HL7-Nachricht besteht neben dem Nachrichtenkopf (Message Header) und dem Patientenidentifikationssegment (Patient Identification) aus einem Beobachtungsanforderungssegment (Observation Request Segment; OBR) und einem oder mehreren Beobachtungsergebnissegmenten (Observation Result Segment; OBX), die Informationen über eine klinische Beobachtung enthalten. Ein OBX kann durch Beobachtungsergebnisuntersegmente (Observation subitems) in weitere, Information enthaltende Untereinheiten aufgeteilt werden. Sowohl OBXs wie auch Observation subitems werden durch jeweils eindeutige Zahlen identifiziert. Entsprechend dieser Struktur ist die LAB aus zwei Tabellen aufgebaut. In der Tabelle Mwp_lab_obr werden administrative Daten einer klinischen Beobachtung, wie Patient, Fall, Episode, Ort, Zeit, Untersucher und andere aus dem OBR einer HL7-Nachricht gespeichert. In der Tabelle Mwp_lab_obx werden, neben eindeutigen Verknüpfungen zur Tabelle Mwp_lab_obr und nochmaliger Patientenidentifikation, der Typ einer Beobachtung, die Beobachtung selbst und ihre Einheit, sowie der Status dieser Beobachtung gespeichert.

Mwp_lab_obr			Mwp_lab_obx		
✓ 1	Id	NUMBER (20)	✓ 73	Id	NUMBER (20)
✓ 2	Next_id	NUMBER (20)	✓ 74	Next_id	NUMBER (20)
✓ 3	Last_id	NUMBER (20)	✓ 75	Last_id	NUMBER (20)
✓ 4	Obr_id	NUMBER (38)	✓ 76	Obr_id	NUMBER (38)
✓ 5	Pat_id	NUMBER (20)	✓ 77	Set_id	NUMBER (20)
✓ 6	Fall_id	NUMBER (20)	✓ 78	Value_type_id	VARCHAR2 (12)
✓ 7	Episode_id	NUMBER (20)	✓ 79	Observation_id	VARCHAR2 (12)
✓ 8	Set_id	NUMBER (38)	✓ 80	Observation_bt	VARCHAR2 (256)
✓ 9	Placer_id	VARCHAR2 (20)	✓ 81	Observation_os	VARCHAR2 (12)
✓ 10	Placer_appl_id	VARCHAR2 (20)	✓ 82	Observation_subid	VARCHAR2 (104)
✓ 11	Filler_id	VARCHAR2 (20)	✓ 83	Value	VARCHAR2 (2000)
✓ 12	Filler_appl_id	VARCHAR2 (20)	✓ 84	Unit_id	VARCHAR2 (12)
✓ 13	Service_id	VARCHAR2 (12)	✓ 85	Unit_bt	VARCHAR2 (256)
✓ 14	Service_bt	VARCHAR2 (256)	✓ 86	Unit_os	VARCHAR2 (12)
✓ 15	Service_os	VARCHAR2 (12)	✓ 87	Reference_range	VARCHAR2 (104)
✓ 16	Observation_ts	DATE	✓ 88	Abnormal_flag_id	VARCHAR2 (12)
✓ 17	Observation_end_ts	DATE	✓ 89	Probability	NUMBER (12)
✓ 18	Collection_vol_qty	NUMBER (20)	✓ 90	Abnormal_ref_id	VARCHAR2 (12)
✓ 19	Collection_vol_unit	VARCHAR2 (12)	✓ 91	Result_status_id	VARCHAR2 (12)
✓ 20	Collector_uid	NUMBER (20)	✓ 92	Access_check	VARCHAR2 (12)
✓ 21	Collector_gid	NUMBER (20)	✓ 93	Observation_ts	DATE
✓ 22	Specimen_action_id	VARCHAR2 (4)	✓ 94	Producer_id	VARCHAR2 (12)
✓ 23	Danger_id	VARCHAR2 (12)	✓ 95	Producer_bt	VARCHAR2 (256)
✓ 24	Danger_bt	VARCHAR2 (256)	✓ 96	Producer_os	VARCHAR2 (12)
✓ 25	Danger_os	VARCHAR2 (12)	✓ 97	Observer_uid	NUMBER (20)
✓ 26	Clinical_info	VARCHAR2 (256)	✓ 98	Observer_gid	NUMBER (20)
✓ 27	Received_ts	DATE	✓ 99	Id_obr	NUMBER (20)
✓ 28	Source_code_id	VARCHAR2 (12)	✓ 100	Pat_id	NUMBER (20)
✓ 29	Source_code_bt	VARCHAR2 (256)	✓ 101	Category	VARCHAR2 (4)
✓ 30	Source_code_os	VARCHAR2 (12)	✓ 102	Insert_uid	NUMBER (20)
✓ 31	Source_additives	VARCHAR2 (256)	✓ 103	Insert_gid	NUMBER (20)
✓ 32	Source_text	VARCHAR2 (256)	✓ 104	Insert_time	DATE
✓ 33	Source_site_id	VARCHAR2 (12)			
✓ 34	Source_site_bt	VARCHAR2 (256)			
✓ 35	Source_site_os	VARCHAR2 (12)			
✓ 36	Source_smod_id	VARCHAR2 (12)			
✓ 37	Source_smod_bt	VARCHAR2 (256)			
✓ 38	Source_smod_os	VARCHAR2 (12)			
✓ 39	Order_provider_uid	NUMBER (20)			
✓ 40	Order_provider_gid	NUMBER (20)			
✓ 41	Op_tel_typ	VARCHAR2 (4)			
✓ 42	Op_tel_lkz	VARCHAR2 (4)			
✓ 43	Op_tel_vwv	VARCHAR2 (12)			
✓ 44	Op_tel_nr	VARCHAR2 (12)			
✓ 45	Op_tel_dw	VARCHAR2 (12)			
✓ 46	Placer_field_1	VARCHAR2 (104)			
✓ 47	Placer_field_2	VARCHAR2 (104)			

Abbildung 3: Tabellenstruktur der LAB-Datenbank

Die Speicherstruktur aus Identifikation, Typ der Beobachtung und dessen Wert wird Entität-Attribut-Wert-Architektur (entity-attribute-value; EAV) genannt [78]. Die EAV-Struktur der physikalischen Datenbankarchitektur ist weitverbreitet und wird unter anderen in klinischen Datenverarbeitungssystemen wie dem HELP-System [43, 51, 52] oder dem Columbia-Presbyterian Medical Center CDR verwendet [50, 55].

Veränderungen von Daten der LAB werden in einer integrierten Veränderungshistorie dokumentiert. Für diese Funktion zeichnen die drei Spalten Id, Next_id und Last_id verantwortlich. Jede Zeile der Tabellen Mwp_lab_obr und Mwp_lab_obx ist durch eine eindeutige Schlüsselnummer (Id) identifiziert. Bei Änderungen der gespeicherten Daten werden dessen Zeilen nicht verändert, sondern der neue, aktuelle Datensatz in die Datenbank gespeichert. Dabei ist der alte Datensatz durch das Feld Next_id, der auf die Schlüsselnummer des neuen Datensatzes zeigt, der neue Datensatz durch das Feld Last_id, der auf die Schlüsselnummer des alten Datensatzes zeigt, miteinander verknüpft. Nur Zeilen mit einem leeren Feld in der Spalte Next_id enthalten einen aktuellen, gültigen Datensatz für die Patientenakte. Tabelle 2 veranschaulicht diesen Vorgang durch eine Folge von miteinander verknüpften, aktualisierten Datensätzen.

3.1.3 Externe Datenbanken

Neben den Datenbanken von ICUData standen zur Datenerhebung weitere Datenbanken von im Klinikum eingesetzten Systemen zur Verfügung. Zu diesen bestanden Verknüpfungen über eindeutige Patienten- und Fallidentifikationsnummern.

3.1.3.1 Datenbank des Anästhesie-Information-Management-Systems

Seit mehreren Jahren befindet sich das Anästhesie-Information-Management-System (AIMS) NarkoData (IMESO GmbH, Hüttenberg) in der Anästhesieabteilung des Universitätsklinikums Gießen in Benutzung [6-8]. Nach Beendigung der dokumentierten Narkose wird das erstellte Narkoseprotokoll in die statistische Datenbank von NarkoData (Narko-Datenbank) importiert. Die im Rahmen der Narkose erhobenen Daten dieser Datenbank können durch Verknüpfung der Patientenidentifikationsnummer und der Fallnummer mit den entsprechenden Feldern der ADT abgefragt werden. Damit können Daten von Operationen abgefragt werden, die dem Intensivaufenthalt vorangehen.

3.1.3.2 Datenbank des Verwaltungssystems der Universitätsklinik

Abrechnung und Management der administrativen Daten der Patienten erfolgen im Universitätsklinikum mit Hilfe des Krankenhaus-Management-Systems ORBIS® (GWI, Trier). Administrative Patientendaten, wie z. B. Aufnahmedatum oder Entlassungsdatum, sind aus dieser Datenbank durch Verknüpfung über die Fallidentifikationsnummer verfügbar.

3.1.4 Medikamentendokumentation

Die erste Version von ICUData, mit der im Februar 1999 der Betrieb auf der Intensivstation begonnen wurde, erlaubte nur die Textrepräsentation von Medikamentengaben. So wurden wichtige Informationen der Medikamentengabe als Freitext eingegeben. Dies bedeutete, dass der Benutzer selbst Namen, Dosierung und Dosiseinheit eines Medikamentes eingeben musste. Durch unterschiedliche Schreibweise, Eingabefehler und unterschiedliche Dosiseinheiten war eine einheitliche Datenbasis nicht vorhanden. Nur wenige Medikamentennamen waren im System vordefiniert auswählbar. Der Großteil der Medikamentendokumentation erfolgte dadurch nicht standardisiert und unkontrolliert. Eine detaillierte Auswertung war daher nicht möglich.

Mit der zweiten Version von ICUData, die im März 2000 in Betrieb genommen wurde, änderte sich diese Situation. Mit der zweiten Version wurde ein hochdifferenziertes Medikamentenmodell in Betrieb genommen, das eine detaillierte und strukturierte Medikamentendokumentation ohne Freitexteingabe des Benutzers ermöglichen sollte [74].

3.1.4.1 Allgemeine Struktur der Medikamentendokumentation

Eine Medikamentengabe wird durch den Medikamentennamen, die Dosis, die Applikationsform, die Applikationsdauer und den Zeitpunkt der Gabe beschrieben. Weiterhin stellen die Dosis-Volumen-Beziehung, die Medikamentenmischung und der Status einer Medikamentengabe wichtige Informationen dar. Diese Informationen zusammen bilden den Informationssatz einer Medikamentengabe.

3.1.4.1.1 Medikamentenname

Medikamente werden über ihren Namen identifiziert. Es gibt zwei Gruppen von Namen, die nicht-proprietären Generikumnamen und die proprietären Handelsnamen. Ein Generikumname identifiziert den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination, aus denen ein Medikament besteht. Die Präparate von verschiedenen Pharmaproduzenten, die diesen Wirkstoff enthalten, lassen sich mit dem Generikumnamen als Gruppennamen zusammenfassen. Aus verschiedenen Gründen geben die Produzenten ihren Präparaten individuelle, von den Generikumnamen oft stark abweichende Namen, die sogenannten Handelsnamen. Diese Handelsnamen sollen ein Präparat im Handel und in der Anwendung möglichst eindeutig identifizieren.

3.1.4.1.2 Applikationsform

Die Applikationsform stellt den Verabreichungsweg des Medikaments (z. B. intravenös, oral) dar. Bei gleichem Verabreichungsweg bestimmen verschiedene Applikationsformen die unterschiedlichen Funktionen des Medikamentendokumentationsmoduls. Zu den intravenös verabreichten Applikationsformen gehören beispielsweise die Formen „i.v.“, „Perfusor“, „Infusion“ und „Kurzinfusion“.

3.1.4.1.3 Applikationsdauer und Zeitpunkt der Gabe

Applikationsformen mit zeitlichem Bezug zur Applikationsdauer (zeitabhängige Applikationsform), wie „Perfusor“ und „Infusion“, erfordern im Softwaremodul eine Dokumentation des Beginns und des Endes der Applikation. Die Applikationsdauer ist

der Zeitraum, über den ein Medikament dem Patienten mit in einer definierten Geschwindigkeit appliziert wird. Während der Applikationsdauer können Geschwindigkeitsänderungen, Bolusgaben oder Verwerfen der Restmenge dokumentiert werden.

Die Applikationsformen, wie beispielsweise „Tablette“, „Bolusinjektion“, „i.v.“ und „Kurzinfusion“ haben keinen zeitlichen Bezug zur Applikationsdauer (zeitunabhängige Applikationsform), sondern werden zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer vernachlässigbaren kurzen Zeit verabreicht und entsprechend dokumentiert.

3.1.4.1.4 Dosis

Die Dosis einer Medikamentengabe ist die Menge eines verabreichten Medikaments. Es kommen unterschiedliche Einheiten zur Anwendung. Häufig wird die Wirkstoffdosis des Medikaments in Gewichtseinheiten (Gramm, Milligramm, Mikrogramm) oder in Aktivitätseinheiten (I.E.) dokumentiert. Teilweise wird auch die Verabreichungsform des Medikamentes, wie Tablette, Ampulle oder Beutel, als Dosierungseinheit erfasst. Bei Flüssigkeiten ohne eindeutigen Wirkstoff, wie z. B. Ringer-Lösung, wird teilweise das verabreichte Volumen aufgezeichnet. Bei Flüssigkeiten mit eindeutigem Wirkstoff kann die Dokumentation beider Parameter notwendig sein.

3.1.4.1.5 Medikamentenmischungen

Medikamente können auch als Mischungen verabreicht werden. Medikamentenmischungen kommen vor allem bei parenteralen Medikamenten vor, bei denen einer Trägerinfusion weitere Medikamente beigemischt werden. Die Mischung von mehreren Medikamenten ergibt ein neues Medikament, das wie ein Einzelmedikament zusätzlich zu seinen Bestandteilen dokumentiert wird. Eine Mischung hat eine Gesamtdosis und ein Gesamtvolumen.

3.1.4.1.6 Status der Medikamentengabe

Medikamentengaben können in der Dokumentationssoftware unterschiedliche Zustände einnehmen. Eine Medikamentengabe wird zuerst vom behandelnden Arzt „angeordnet“. Diese Anordnung kann unterschiedlich weit in die Zukunft reichen und sich im Rahmen des Therapieregimes über mehrere Tage erstrecken. Wird diese Anordnung ausgeführt, ändert sich der Status von „angeordnet“ auf „ausgeführt“. Sollte die Anordnung oder die Gabe widerrufen werden, kann eine Medikamentengabe wieder „gelöscht“ werden. Der Status der Medikamentengabe und dessen Änderungen werden in der Datenbank gespeichert.

3.1.4.2 Medikamentenkatalog der administrativen Datenbank

Der Medikamentenkatalog des PDMS ICUData ist in der ADM hinterlegt. Dieser Katalog bildet die Datenbasis des Medikamentendokumentationmoduls der Applikation. In insgesamt sechs Tabellen sind alle benötigten Informationen gespeichert und können dort gewartet und erneuert werden. In der Tabelle Mwp_adm_medikament sind die eindeutigen Medikamentennamen gespeichert, in der Tabelle Mwp_adm_medi_appl werden den Medikamentennamen eine oder mehrere Applikationsformen zugewiesen, sowie die Mischbarkeit, die Einheit einer Dosis und die Einheit einer Volumenmenge festgelegt. Der ausformulierte Text der Applikationsform ist in der Tabelle Mwp_adm_applikationsform hinterlegt. Zusätzlich befinden sich dort Auswahlfelder für das zeitabhängige Verhalten einer Applikationsform und für vorab applizierbare Testgaben. Die verfügbaren Dosen, Volumina, Applikationsdauern, Geschwindigkeiten sowie Dosierungs-, Geschwindigkeits- und weitere Grenzen befinden sich in der Tabelle Mwp_adm_medi_appl_default. Die Zugehörigkeit eines Medikaments zu den Standardmedikamenten einer Station wird in der Tabelle Mwp_adm_medi_appl_statlist bestimmt, wobei in der Applikation der Zugriff auf den gesamten Medikamentenkatalog zur Verfügung steht [74]. Abbildung 4 zeigt die Abhängigkeiten zwischen den Tabellen.

Als Quelle für die Tabellen des Medikamentenkatalogs diente die Rote Liste[®] (ECV – Editio Cantor Verlag GmbH, Aulendorf). Die Rohdaten dieser auf Textwiedergabe optimierten Datenbank wurden in teils automatisierten Schritten in die Form des Medikamentenkatalogs überführt. Als Medikamentenname wurde aus Gründen der genaueren Information und der schnelleren sowie leichteren Identifikation der Handelsname der Medikamente gewählt. Der so erstellte Medikamentenkatalog wird von zuständigen Klinikern regelmäßig gewartet und auf einem aktuellen Stand gehalten.

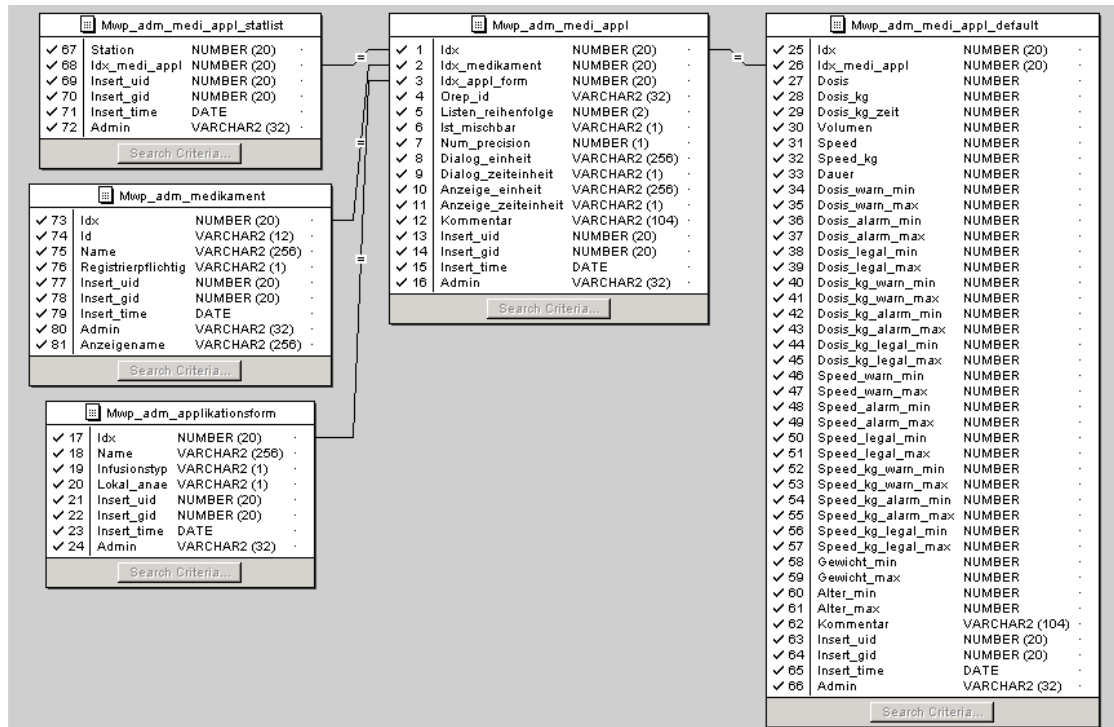


Abbildung 4: Tabellenstruktur des Medikamentenkatalogs in der ADM

3.1.4.3 Medikamentendokumentationsmodul der Patientenakte

Die Medikamentendokumentation von ICUData erfolgt von der Oberfläche der Patientenakte aus. Im ersten Schritt wird ein neues Medikament zur Dokumentation angelegt. Dazu werden in einem Dialogfenster zunächst das zu dokumentierende Medikament und seine Applikationsform ausgewählt. Bei Medikamentenmischungen kann in diesem Fenster durch Auswahl von weiteren Medikamenten die gewünschte Mischung zusammengestellt werden. In Abbildung 5 ist dieses Fenster mit dem Medikament „Penicillin“ und der Applikationsform „Kurzinfusion“ abgebildet.

The screenshot shows a medical software interface for patient records. The main window displays a timeline for Friday, February 28, 2003, from 02:00 to 22:00. A 'Neues Medikament' (New Medication) dialog box is open, allowing the user to select a medication from a list (Penicillin Grüenthal, Perfan, etc.) and specify the application form (Kurzinf). The background shows a grid for recording medication events, with some entries like 'Wasser / oral' and 'Aquaphor / po.' visible.

Abbildung 5: Patientenakte mit Medikamentenauswahlfenster

Das neu angelegte Medikament, bzw. die Medikamentenmischung, erhält eine neue Zeile in der Patientenakte. Anordnungen, Gaben oder Löschungen können in dieser Zeile vorgenommen werden. Durch Anwählen eines Zeitpunktes in der Medikamentenzeile oder durch Anwählen des statischen Medikamentenkopfes an der linken Seite der Akte wird ein Dialogfenster geöffnet. In diesem Dialogfenster (Abbildung 6) werden Zeitpunkt, Dosis, Volumen, Geschwindigkeit und Status der Medikamentengabe dokumentiert.

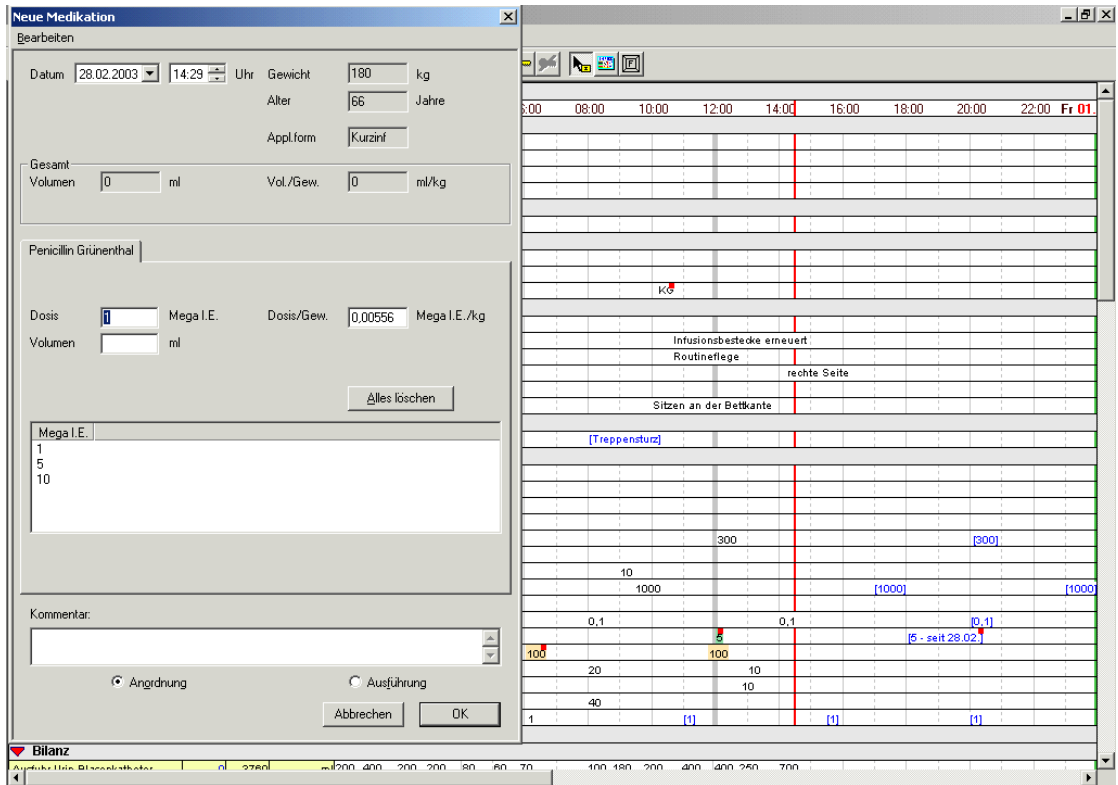


Abbildung 6: Dialogfenster zur Medikamentenanordnung und -dokumentation

Anzeige und Änderungen der Medikamente erfolgen in der Patientenakte. Dabei wird mit dem Mauszeiger ein Medikamenteneintrag angewählt. Durch Bewegen des Mauszeigers auf den Eintrag erscheint eine Kurzanzeige der Anordnung oder Gabe (Abbildung 7). Mit der rechten Maustaste können Statusänderungen vorgenommen werden sowie die aktuelle Medikation dupliziert oder Folge-Anordnungen geschrieben werden.

FileEditViewExtrasAnsicht?

Standard

Zeit: 2. Tag, Freitag, 28.02.2003

Zeitskala

02. Fr 02:0004:0006:0008:0010:0012:0014:0016:0018:0020:0022:00Fr 01.

Patientendaten

Anamnese

Biometrische Daten

Diagnosen

Proceduren

Untersuchungen und Befunde

Körperliche Untersuchung

Maßnahmen

Luftweg

Zugänge / Katheter

Krankengymnastik

Pflege

Atmung

Bettpflege

Körperpflege

Lagerung / Bett

Pfl. Maßnahmen

Mobilisation

Notizen

Arztbrief

[Verlegen]

[Treppensturz]

Medikamente

Vitamin B1-ratiopharm Injektion	0	100	ml																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												</
---------------------------------	---	-----	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

Abbildung 7: Ansicht der Patientenakte mit Tool-Tip auf einer Penicillin-Gabe

3.1.4.4 Medikamentendokumentation in der klinischen Datenbank

Medikamentengaben werden in der klinischen Datenbank LAB, in Anlehnung an die HL7-Nachrichtenstruktur, in den zwei Tabellen Mwp_lab_obr und Mwp_lab_obx gespeichert. Entsprechend der EAV-Architektur der Datenbank erstrecken sich die Informationen für ein Medikament oder eine Medikamentenmischung über mehrere Zeilen in der Attribut-enhaltenden Tabelle Mwp_lab_obx. Den gemeinsamen Nachrichtenkopf (Message header) der HL7-Nachricht und systemeigene administrative Daten sind in einer Zeile der Tabelle Mwp_lab_obr gespeichert. Die Bestandteile einer Medikamentenmischung werden in der Tabelle Mwp_lab_obx durch den eindeutigen Namen der enthaltenen Medikamente identifiziert.

Tabelle 2: Datensatz einer Medikamentenmischung in der klinischen Datenbank

Id	Next_id	Last_id	Observation_bt	Observation_subid	Value	Unit_bt	Result_status_id	Observation_ts	Id_obr
24828708	24857634		Glucose 40%		500	ml	S	26.05.2000	24828708
24828710	24857635		Glucose 40%	Appl	Infusion		S	26.05.2000	24828708
24828711	24857636		Glucose 40%	OReplID	ICU_Inf_Ernährung		S	26.05.2000	24828708
24828712	24857637		Glucose 40%	Ester	14132123277000002473168471335000004		S	26.05.2000	24828708
24828713	24857638		Glucose 40%	Startdosis	500	ml	S	26.05.2000	24828708
24828714	24857639		Glucose 40%	Volumen	500	ml	S	26.05.2000	24828708
24828715	24857642		Glucose 40%	Startvolumen	500	ml	S	26.05.2000	24828708
24828716	24857645		Glucose 40%	Dauer	24	hr	S	26.05.2000	24828708
24828717	24857648		Glucose 40%	LText	Glucose 40%/Infusion 500 ml + Addele® N 10 ml/24 hr, 21,2 ml/hr		S	26.05.2000	24828708
24828718	24857649		Addele® N		10	ml	S	26.05.2000	24828708
24828719	24857651		Addele® N	Appl	Zusatz		S	26.05.2000	24828708
24828720	24857652		Addele® N	OReplID	ICU_Infusionen		S	26.05.2000	24828708
24828721	24857653		Addele® N	Startdosis	10	ml	S	26.05.2000	24828708
24828722	24857654		Addele® N	Volumen	10	ml	S	26.05.2000	24828708
24828723	24857655		Addele® N	Startvolumen	10	ml	S	26.05.2000	24828708
24857634	24900960	24828709	Glucose 40%		500	ml	F	26.05.2000	24857633
24857635	24900961	24828710	Glucose 40%	Appl	Infusion		F	26.05.2000	24857633
24857636	24900962	24828711	Glucose 40%	OReplID	ICU_Inf_Ernährung		F	26.05.2000	24857633
24857637	24900963	24828712	Glucose 40%	Ester	14132123277000002473168471335000004		F	26.05.2000	24857633
24857638	24900964	24828713	Glucose 40%	Startdosis	500	ml	F	26.05.2000	24857633
24857639	24900965	24828714	Glucose 40%	Volumen	500	ml	F	26.05.2000	24857633
24857642	24900966	24828715	Glucose 40%	Startvolumen	500	ml	F	26.05.2000	24857633
24857645	24900967	24828716	Glucose 40%	Dauer	24	hr	F	26.05.2000	24857633
24857648	24900968	24828717	Glucose 40%	LText	Glucose 40%/Infusion 500 ml + Addele® N 10 ml/24 hr, 21,2 ml/hr		F	26.05.2000	24857633
24857649	24900969	24828718	Addele® N		10	ml	F	26.05.2000	24857633
24857651	24900970	24828719	Addele® N	Appl	Zusatz		F	26.05.2000	24857633
24857652	24900971	24828720	Addele® N	OReplID	ICU_Infusionen		F	26.05.2000	24857633
24857653	24900972	24828721	Addele® N	Startdosis	10	ml	F	26.05.2000	24857633
24857654	24900973	24828722	Addele® N	Volumen	10	ml	F	26.05.2000	24857633
24857655	24900974	24828723	Addele® N	Startvolumen	10	ml	F	26.05.2000	24857633
24900960		24857634	Glucose 40%		500	ml	F	26.05.2000	24900959
24900961		24857635	Glucose 40%	Appl	Infusion		F	26.05.2000	24900959
24900962		24857636	Glucose 40%	OReplID	ICU_Inf_Ernährung		F	26.05.2000	24900959
24900963		24857637	Glucose 40%	Ester	14132123277000002473168471335000004		F	26.05.2000	24900959
24900964		24857638	Glucose 40%	Startdosis	500	ml	F	26.05.2000	24900959
24900965		24857639	Glucose 40%	Volumen	500	ml	F	26.05.2000	24900959
24900966		24857642	Glucose 40%	Startvolumen	500	ml	F	26.05.2000	24900959
24900967		24857645	Glucose 40%	Dauer	24	hr	F	26.05.2000	24900959
24900968		24857648	Glucose 40%	LText	Glucose 40%/Infusion 500 ml + Addele® N 10 ml/24 hr, 21,2 ml/hr		F	26.05.2000	24900959
24900969		24857649	Addele® N		10	ml	F	26.05.2000	24900959
24900970		24857651	Addele® N	Appl	Zusatz		F	26.05.2000	24900959
24900971		24857652	Addele® N	OReplID	ICU_Infusionen		F	26.05.2000	24900959
24900972		24857653	Addele® N	Startdosis	10	ml	F	26.05.2000	24900959
24900973		24857654	Addele® N	Volumen	10	ml	F	26.05.2000	24900959
24900974		24857655	Addele® N	Startvolumen	10	ml	F	26.05.2000	24900959

Veränderungen an einer Medikamentengabe, die deren zeitlichen Zusammenhang nicht verändern, werden über das in Absatz 3.1.2.7.4 beschriebene Konzept des Einfügens einer neuen Zeile in die Tabelle Mwp_lab_obx dokumentiert und über Next_id und Last_id verknüpft. Veränderungen an zeitabhängigen Medikamenten zwischen Applikationsbeginn und Applikationsende, z. B. die Geschwindigkeitsänderung eines laufenden Perfusors, werden auf folgende Weise dokumentiert. Der bereits applizierte Teil der Medikamentengabe wird in einem neuen Datensatz mit der Verknüpfung über Last_id und Next_id gespeichert. Dieser Datensatz enthält die bis zu dem Zeitpunkt der Veränderung gegebene Dosis, Volumen und die benötigte Zeit. Der restliche Teil der Medikamentengabe wird als neuer Datensatz mit neuem Message header in der Tabelle Mwp_lab_obr in die Datenbank eingetragen. Dieser Datensatz enthält die Informationen für den Rest des zu gebenden Medikamentes und ist über einen im Datensatz enthaltenen Verweis auf den ersten Datensatz mit diesem verkettet. Tabelle 3 veranschaulicht diesen Vorgang.

Tabelle 3: Datensatz eines geänderten, zeitabhängigen Medikaments

Id	Next_id	Last_id	Obr_id	Set_id	Observation_bt	Observation_subid	Value	Unit_bt
19731311	19733634		10541799053000001773161878548007903	1	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg		5	mg
19731312	19733635		10541799053000001773161878548007903	2	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Appl	Perf	
19731313	19733636		10541799053000001773161878548007903	3	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	OReplD	ICU_Perfusoren	
19731314	19733637		10541799053000001773161878548007903	4	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Estet	10541799053000001773161878548007903	
19731315	19733638		10541799053000001773161878548007903	5	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Startdosis	5	mg
19731316	19733639		10541799053000001773161878548007903	6	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Volumen	1	ml
19731317	19733640		10541799053000001773161878548007903	7	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Startvolumen	1	ml
19731318	19733641		10541799053000001773161878548007903	8	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Dauer	0,5	hr
19731319	19733642		10541799053000001773161878548007903	9	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	LText	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg/Perf 1 ml/0,5 hr, 2 ml/hr	
19733634	19733672	19731311	10541799053000001773161878548007903	1	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg		3.16667	mg
19733635	19733673	19731312	10541799053000001773161878548007903	2	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Appl	Perf	
19733636	19733674	19731313	10541799053000001773161878548007903	3	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	OReplD	ICU_Perfusoren	
19733637	19733675	19731314	10541799053000001773161878548007903	4	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Estet	10541799053000001773161878548007903	
19733638	19733676	19731315	10541799053000001773161878548007903	5	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Startdosis	5	mg
19733639	19733677	19731316	10541799053000001773161878548007903	6	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Volumen	0.633333	ml
19733640	19733678	19731317	10541799053000001773161878548007903	7	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Startvolumen	1	ml
19733641	19733679	19731318	10541799053000001773161878548007903	8	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Dauer	0.316667	hr
19733642	19733680	19731319	10541799053000001773161878548007903	9	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	LText	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg/Perf 0,633 ml/0,317 hr, 2 ml/hr	
19733643	19733681		10541799053000001773161878548007903	10	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Naechster	10541799053000000633161883778005544	
19733645	19733683		10541799053000000633161883778005544	11	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg		1.83333	mg
19733646	19733684		10541799053000000633161883778005544	12	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Appl	Perf	
19733647	19733685		10541799053000000633161883778005544	13	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	OReplD	ICU_Perfusoren	
19733648	19733686		10541799053000000633161883778005544	14	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Volumen	0.366667	ml
19733649	19733687		10541799053000000633161883778005544	15	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Estet	10541799053000001773161878548007903	
19733650	19733688		10541799053000000633161883778005544	16	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Dauer	0.366667	hr
19733651	19733689		10541799053000000633161883778005544	17	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	LText	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg/Perf 0,367 ml/0,367 hr, 1 ml/hr	
19733672	19733634	19733634	10541799053000001773161878548007903	1	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg		3.16667	mg
19733673	19733635	19733635	10541799053000001773161878548007903	2	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Appl	Perf	
19733674	19733636	19733636	10541799053000001773161878548007903	3	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	OReplD	ICU_Perfusoren	
19733675	19733637	19733637	10541799053000001773161878548007903	4	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Estet	10541799053000001773161878548007903	
19733676	19733638	19733638	10541799053000001773161878548007903	5	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Startdosis	5	mg
19733677	19733639	19733639	10541799053000001773161878548007903	6	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Volumen	0.633333	ml
19733678	19733640	19733640	10541799053000001773161878548007903	7	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Startvolumen	1	ml
19733679	19733641	19733641	10541799053000001773161878548007903	8	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Dauer	0.316667	hr
19733680	19733642	19733642	10541799053000001773161878548007903	9	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	LText	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg/Perf 0,633 ml/0,317 hr, 2 ml/hr	
19733681	19733643	19733643	10541799053000001773161878548007903	10	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Naechster	10541799053000000633161883778005544	
19733683	19733645	19733645	10541799053000000633161883778005544	11	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg		1.83333	mg
19733684	19733646	19733646	10541799053000000633161883778005544	12	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Appl	Perf	
19733685	19733647	19733647	10541799053000000633161883778005544	13	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	OReplD	ICU_Perfusoren	
19733686	19733648	19733648	10541799053000000633161883778005544	14	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Volumen	0.366667	ml
19733687	19733649	19733649	10541799053000000633161883778005544	15	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Estet	10541799053000001773161878548007903	
19733688	19733650	19733650	10541799053000000633161883778005544	16	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	Dauer	0.366667	hr
19733689	19733651	19733651	10541799053000000633161883778005544	17	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg	LText	Tinitrosan® 5 mg / 50 mg/Perf 0,367 ml/0,367 hr, 1 ml/hr	

3.1.5 Erfassung und Darstellung der dokumentierten Daten

3.1.5.1 Datenbankabfrage mit SQL und PL/SQL

Die Structured Query language (SQL) wurde 1972 von der Firma IBM entwickelt und basiert auf Arbeiten von E.F. Codd zum relationalen Datenmodell [19, 20]. In der Zwischenzeit wurde SQL vom American National Standards Institute (ANSI) als Standard akzeptiert und wird von verschiedenen RDBMS unterstützt [83].

SQL stellt die Schnittstelle zwischen Datenbank-Benutzer und RDBMS dar. Neben Datenimport, Datenextraktion und Datenänderungen ermöglicht SQL sowohl die Verwaltung der Datenbankstruktur sowie die Kontrolle der Benutzeraktionen [38]. SQL-Befehle lassen sich interaktiv über eine spezielle Eingabezeile an die Datenbank schicken oder in Form von Skripten sammeln. Skripte ermöglichen die organisierte Abarbeitung von vielen, auch komplizierten SQL-Befehlen ohne weitere Mitarbeit des Erstellers.

Die Mengenlehre bildet die mathematische Grundlage von SQL. Das Ergebnis einer SQL-Abfrage ist wieder eine Menge. Eine individuelle, konditionale Bearbeitung einer Zeile innerhalb einer Gesamtmenge ist mit SQL nicht möglich. Oracle™ überwand diese Einschränkung durch die Entwicklung der Procedural Language/Structured Query Language (PL/SQL) [83]. Diese Sprache ermöglicht durch Erweiterung der SQL-Sprache die konditionale Datenänderung auf Zeilenebene.

3.1.5.2 Datenvisualisierung mit dem Programm Voyant™

Für die Datenextraktion und Präsentation steht neben SQL und PL/SQL das Programm Voyant™ (Brossco Systems, Finnland) zur Verfügung. Dieses ermöglicht zum einen in übersichtlichen Tabellen die Datenpräsentation mit einer Vielzahl an Möglichkeiten der reduzierten Auswahl und Bearbeitung der Daten. Zum anderen erlaubt Voyant™ die Formulierung von SQL-Abfragen über eine graphische Benutzeroberfläche. Diese Benutzeroberfläche ermöglicht die intuitive und schnelle Erstellung selbst komplizierter SQL-Abfragen über die graphische Darstellung der Datenbank- und Tabellenstruktur.

3.1.6 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der Patienten retrospektiv untersucht, die zwischen dem 01.04.2000 und dem 30.06.2001 auf der Operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Giessen aufgenommen wurden. Das Patientenkollektiv umfasst alle chirurgischen Patienten ausgenommen Patienten der kardiovaskulären Chirurgie und Neurochirurgie, die jeweils auf einer eigenen Intensivstation betreut wurden. Die Station verfügt über 14 Betten in elf Behandlungsräumen. Die Intensivstation ist 24 Stunden pro Tag, sieben Tage in der Woche im Drei-Schicht-System mit jeweils zwei Ärzten besetzt. Zusätzlich zu je einem Bettplatzrechner sind drei zentrale Stationsarbeitsplätze zur Behandlungsplanung in Betrieb.

Für die deskriptive Beschreibung der Medikamenten- und Antibiotikatherapie bestanden keine Ausschlusskriterien. Für die weitere Analyse der Bedeutung der antimikrobiellen Therapie auf die Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit bestanden Ausschlusskriterien. Patienten, die bei der Aufnahme jünger als 18 Jahre waren oder kürzer als 24 Stunden auf der Intensivstation lagen, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Bei Patienten mit mehreren Episoden auf der Intensivstation wurde der letzte Aufenthalt für die Outcome-Analyse gewertet.

3.2 Medikamentengebrauchsuntersuchung

Zur besseren Einschätzbarkeit der Relationen wurde eine Übersicht über den allgemeinen Medikamentenverbrauch erstellt. Dabei wurden die einzelnen Medikamente entsprechend der Roten Liste® zu Medikamentengruppen zusammengefasst. Die Berechnung der durchschnittlichen Anzahl der Gaben pro Stunde für alle Medikamente

erfolgte bezogen auf die gesamte Liegezeit aller Patienten. Die Anzahl der Antibiotikagaben wurde bezogen auf die Behandlungstage berechnet.

Zur Auswertung und Berechnung der erhobenen Daten wurden die Programme Microsoft[®] Excel 2000 (Microsoft[®], Redmond, USA) sowie SPSS[®] 10.0.7 (SPSS GmbH Software, München) verwendet. Neben der Anteilsberechnung wurden Boxplots mit Median zur deskriptiven Statistik eingesetzt. Für die weitere deskriptive Auswertung der antimikrobiellen Therapie wurde das ATC/DDD-System eingesetzt.

3.3 Antibiotikagebrauchsuntersuchung

Die Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit Defined Daily Doses (DDD) ist eine Methodik für internationale Medikamentenverbrauchsstudien. Seit Januar 2001 steht die ATC-Klassifikation mit DDDs, herausgebracht durch das Wissenschaftliche Institut der AOK, im deutschsprachigen Raum in einer angepassten Version zur Verfügung [41]. Zur Einteilung der Antibiotika nach der Gruppierung der ATC-Klassifikation und der Berechnung der DDD wurden die entsprechenden Daten in der Tabelle Meds_ddd hinterlegt. Tabelle 4 zeigt die Struktur dieser Tabelle.

Tabelle 4: Struktur der Tabelle Meds_ddd

Column name	Data type
Name	VARCHAR2 (256)
Dosis	NUMBER
Dosis_einheit	VARCHAR2 (10)
Appl	VARCHAR2 (10)
Atc	VARCHAR2 (7)
Gruppe	VARCHAR2 (80)

3.3.1 ATC-Klassifikation

Bei der ATC-Klassifikation werden Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt [26]. Die Arzneimittel werden auf fünf Ebenen in Gruppen eingeteilt. Es gibt 14 Hauptgruppen (1. Ebene), mit einer pharmakologischen/therapeutischen Untergruppe (2. Ebene). Die 3. und 4. Ebenen sind chemische/pharmakologische/therapeutische Untergruppen und die 5. Ebene benennt den chemischen Wirkstoff. Anhand der vollständigen Klassifikation des chemischen Wirkstoffes Cefazolin wird beispielhaft die Struktur des Codes dargestellt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Struktur der ATC-Codes

ATC-Code	Bedeutung
J	Antiiinfektiva zur systemischen Anwendung
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
J01D	Andere Betalactam-Antibiotika
J01DA	Cephalosporine und verwandte Substanzen
J01DA04	Cefazolin

3.3.2 DDD

Die DDD stellt eine unabhängige Vergleichsgröße für Arzneimittel dar. Sie wird anhand des medizinisch begründeten Bedarfs eines Medikamentes festgelegt und stellt die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Medikamentes bei einem Erwachsenen dar. In Ausnahmefällen, d. h. bei exklusiver Nutzung eines Medikamentes bei Kindern, wird die DDD auch für Kinder festgelegt. Dabei wird bei der Berechnung der DDD angenommen, dass Erwachsene 70 kg und Kind 25 kg wiegen. Bei Medikamenten mit gleichzeitig prophylaktischem und therapeutischem Einsatz wird, ausgenommen bei überwiegend prophylaktischer Nutzung, von einem therapeutischen Einsatz des Medikamentes ausgegangen. Im ambulanten Sektor wird die DDD pro 1000 Einwohner pro Tag berechnet, im stationären Bereich bezieht sich die DDD auf 100 Betten-Tage [28]. Die DDD wird nach folgender Formel berechnet:

Gleichung 1

$$\frac{\text{Anzahl der gegebenen Einheiten in einer bestimmten Zeit (mg)} * 100 \text{ Betten}}{\text{DDD (mg)} * \text{Anzahl der Tage in dieser Zeit} * \text{Anzahl der Betten} * \text{Belegungsindex}} = \text{DDD}/100 \text{ Bettentage}$$

In der vorliegenden Arbeit kam der ATC-Index mit DDD-Angaben von 2002 zur Anwendung [41].

3.4 Outcome-Analyse

Für die Outcome-Analyse erfolgte der Export der erforderlichen Daten aus der Datenbank als Text- und Excel-Datei. Statistische Analysen wurden mit SPSS® (SPSS GmbH Software, München) durchgeführt. Für die Bewertung der antimikrobiellen Therapie wurden Methoden aus der Modellierung von Scoring-Systemen und Evaluie-

rung von prognostischen Modellen eingesetzt [91]. Diese beinhalten in der Regel die folgenden Schritte:

- Modellentwicklung
- Validierung des Modells
- Kalibrierung des Modells

3.4.1 Modellentwicklung

Als abhängige Variable für das Outcome wurde der Überlebensstatus der Patienten definiert. Sowohl die Intensivsterblichkeit als auch die Krankenhaussterblichkeit wurden betrachtet. Für ordinale Variablen wurden mit Hilfe von univariaten Verfahren der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der Median, die Interquartilenrange und das 95 %-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Ein Zusammenhang zwischen unabhängigen Variablen und dem Überlebensstatus wurde mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test überprüft. Weiterhin wurden kategoriale Variablen auf einen Zusammenhang mit dem Outcome mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Fisher-Tests geprüft [92].

Das multivariate Verfahren der logistischen Regression wurde durchgeführt, um unabhängige Variablen mit einem signifikanten Zusammenhang mit der Sterblichkeit zu identifizieren. Bei der Aufstellung des logistischen Regressionsmodells wurde ein schrittweiser, vorwärts-gerichteter Algorithmus (Aufnahmekriterium: Log-Likelihood Quotient basierend auf der Maximum-Likelihood Funktion) angewandt. Bei jedem Schritt werden die noch nicht in der Modellgleichung enthaltenen unabhängigen Variablen mit einem Test auf Aufnahme in das Modell getestet. Die Variablen, die den stärksten signifikanten ($p < 0,05$) Beitrag zur Verbesserung des Modells leisten, werden in die Modellgleichung aufgenommen. Bereits in der logistischen Regressionsgleichung enthaltene Variablen werden mit einem Test auf Ausschluss, der auf der Wahrscheinlichkeit einer Likelihood-Quotienten-Statistik beruht, überprüft und gegebenenfalls aus der Gleichung entfernt. Die Analyse wird abgebrochen, wenn keine Variablen für Aufnahme oder Ausschluss mehr vorhanden sind. Die dabei erzeugte Modellgleichung hat die allgemeine Form:

Gleichung 2

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \text{ wobei } z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

In dieser Gleichung bezeichnen x die eingeschlossenen und positiv getesteten unabhängigen Variablen und β die konstanten Koeffizienten.

3.4.2 Diskrimination, Validierung und Kalibration

Die diskriminative Stärke des entwickelten Modells zur Vorhersage der Sterblichkeit, d. h. zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten zu unterscheiden, wurde mit der Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC) ermittelt (AUC = Area Under the Curve) [45]. Eine AUC von 0,5 bedeutet eine Vorhersagekraft ähnlich dem Zufall. Erst eine AUC größer 0,7 spricht für ein brauchbares prognostisches Modell. Das Signifikanzniveau p gibt an, ob die AUC signifikant von 0,5 abweicht. Weiterhin wird für die AUC ein 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

Die Validierung des entwickelten Modells erfolgte mit dem Verfahren der Kreuzvalidierung unter Verwendung der Leaving-One-Out-Technik (LOO) [32]. Bei diesem Verfahren wurde aus der vorliegenden Stichprobe jeweils ein Datensatz bei der Bildung der Modellgleichung nicht berücksichtigt. Für diesen Datensatz wurde dann anhand der ermittelten Modellgleichung die Wahrscheinlichkeit für das Versterben ermittelt. Die Zuverlässigkeit des Resultats wurde dadurch erhöht, dass dieser Vorgang für jeden einzelnen Datensatz der Stichprobe durchgeführt wurde.

Die diskriminative Vorhersagekraft für die Mortalität wurde mit Anpassungstests überprüft. Dazu wurde die Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit H- und C- Statistik [49] eingesetzt. Dabei wurden zwei Gruppeneinteilungen mit jeweils zehn Gruppen vorgenommen. Die Gruppeneinteilung erfolgte auf Grund der berechneten Wahrscheinlichkeiten der logistischen Regression. Bei der C-Statistik erfolgte die Einteilung der Wahrscheinlichkeiten in Perzentilen, bei der H-Statistik in Dezentilen. Die Teststatistik verglich den Grad der Übereinstimmung zwischen den beobachteten Sterblichkeits- und den vorhergesagten Wahrscheinlichkeitswerten für das Versterben innerhalb der gebildeten Gruppen. Bei einem p -Wert von größer als 0,20 wurde die Kalibration als zufriedenstellend akzeptiert.

3.4.3 Automatische Erhebung des SAPS II-Score

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) wurde mit Hilfe der von S. Böttger entwickelten SQL-Programme vollautomatisch erhoben [11]. Der SAPS II beinhaltet elf physiologische Parameter, die Glasgow-Koma-Skala (GCS) sowie Bewertungen des Alters und chronischer Erkrankungen. Bei den physiologischen Parametern sollen Extremwerte beider Richtungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bewertet werden. Fehlende Werte werden bei der Berechnung des SAPS II als nicht pathologisch gewertet [58]. Für die unterschiedlichen Zustände der physiologischen Parameter werden Punktwerte vergeben, die addiert werden. Diese Punktwerte zusammen mit den Punkten der Altersbewertung, der Bewertung chronischer Leiden und der Bewertung des Aufnahmestatus ergeben den SAPS II-Score.

4 Ergebnisse

4.1 Entwicklung von Werkzeugen

Zur Entlastung der Produktionsdatenbank von den teilweise sehr leistungsintensiven Abfragen und Datenoperationen wurden sämtliche Datenbankaktionen für diese Arbeit in einer eigenen Medikamentenstatistik-Datenbank (MED) auf einem speziell für diese Arbeit zur Verfügung stehenden Rechner durchgeführt. In dieses Datawarehouse wurden die benötigten Daten aus den verschiedenen Datenquellen (LAB, ADT, Narko- und ORBIS[®]-Datenbank der Verwaltung) kopiert und weiterverarbeitet. Verknüpfung der Daten miteinander, Artefaktbereinigung und Berechnung von Zeiten oder Dosierungen wurden in Abfolge über schrittweise erstellte Hilfstabellen durchgeführt.

4.1.1 Datensammlung und –aufbereitung der Patientendaten

Als Datenquelle für die Erhebung der Patientendaten wurden neben der ADT, die Narko-Datenbank und Daten aus dem Verwaltungssystem des Klinikums (ORBIS[®]) herangezogen. Patientendaten wie eindeutige Patientennummer, Fallnummer, Episodennummer, Aufnahmezeitpunkt und Entlassungszeitpunkt, sowie Operationen mit Dringlichkeit wurden in der Tabelle Meds_tabelle1 (Tabelle 6) gesammelt. Die Rohdaten der ADT lagen als Datenströme pro Patientenaufenthalt, durch den Primärschlüssel Id und die Fremdschlüssel Next_id und Last_id miteinander verknüpft, vor. Aus diesen Datenströmen wurden mit dem Skript adtdaten_skript die Aufnahme- und Entlassungsereignisse der Operativen Intensivstation herausgefiltert und in die Zwischentabelle Adt_daten_c kopiert. Neben Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt sowie der jeweiligen zuweisenden bzw. aufnehmenden Abteilung wurden die Episodennummer, die Fallnummer, Patientennummer, Geburtsdatum, Alter zum Aufnahmezeitpunkt und das Geschlecht erfasst.

Der Aufnahmezeitpunkt im Klinikum, der Entlassungszeitpunkt und der Entlassungszustand (lebend oder verstorben), sowie die entlassende Station wurden aus dem ORBIS[®] importiert und den entsprechenden Intensivaufenthalten über die Fallnummer zugeordnet. Das Aufnahmedatum wurde der ersten Episode auf der Intensivstation zugeordnet und das Entlassungsdatum der letzten Episode auf der Intensivstation.

Die Liegezeit wurde aus der Differenz zwischen dem Entlassungszeitpunkt und dem Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation berechnet. Die berechnete Liegezeit diente zur Stratifizierung der Patienten in Liegeklassen. Als Kurzlieger wurden die Patienten eingeteilt, die maximal 24 Stunden auf der Intensivstation verbracht haben. Ein Aufenthalt von mehr als 24 Stunden und maximal einer Woche (168 Stunden) wurde in die Gruppe der Mittellieger eingeteilt. Patienten, die mehr als eine Woche auf der Intensivstation lagen, wurden als Langlieger eingeteilt.

Bei der Berechnung der Mortalität wurde nur die letzte Episode der Patienten berücksichtigt. Informationen über Operationen vor oder während des Intensivaufenthaltes wurden aus der Narko-Datenbank übernommen. Es wurden Operationen im Zeitraum von maximal vierzig Tagen vor der Aufnahme auf die Intensivstation gewertet.

Tabelle 6: Struktur der Patientendatentabelle Meds_tabelle1

Column name	Data type
Pat_id	NUMBER
Fall_id	NUMBER
Episode_id_a	NUMBER
Aktions_zeit_a	DATE
Lokation_adtid_a	VARCHAR2 (12)
Abteilung_a	VARCHAR2 (32)
Aktions_zeit_e	DATE
Lokation_adtid_e	VARCHAR2 (12)
Abteilung_e	VARCHAR2 (32)
Geb_dat	DATE
Lalter	NUMBER
Geschlecht	VARCHAR2 (4)
Liegetage	NUMBER
Bmi	NUMBER
Bmi_einheit	CHAR (5)
Gewicht	NUMBER
Groesse	NUMBER
Opdatum	DATE
Operiert	NUMBER
Asa	NUMBER
Dringlichkeit	NUMBER
Opabteilung	VARCHAR2 (45)
Ops_intensiv	NUMBER
Entlass_zeit	DATE
Liegezeit_postint	NUMBER
Lokation_adtid_entl	VARCHAR2 (12)
Kurztext	VARCHAR2 (12)
Bezeichnung	VARCHAR2 (32)
Tot	NUMBER

4.1.2 Datensammlung der Medikamentendaten

Für die vorliegende Arbeit wurden die Medikamentendaten erhoben, die mit dem Medikamentendokumentationsmodul der Patientenakte dokumentiert worden waren. Als Freitext eingegebene Medikamente, die nicht in dem klinischen Wörterbuch enthalten waren und damit als Texteingabe vorlagen, wurden nicht ausgewertet. Die Medikamentendaten wurden mit Hilfe des PL/SQL-Skriptes lab_to_med_plsql.sql aus der LAB extrahiert. Ziel dieses für diese Arbeit entwickelten PL/SQL-Skriptes war es,

die Belastung des PDMS möglichst gering zu halten und den erhöhten Abfrageaufwand des EAV-Datenmodells der LAB zu umgehen. Das Skript kopierte in einem Schritt sämtliche Daten zu einer Medikamentengabe von der LAB-Datenbank in die Tabelle meds der MED und formte bei diesem Kopiervorgang die Struktur der Daten um. Das Listing (Anhang 7.8) zeigt den Quelltext des PL/SQL-Skriptes, während Tabelle 7 die Struktur der Medikamenten-Tabelle meds zeigt. Die Spalten dieser Tabelle repräsentieren die Beobachtungsergebnisuntersegmente der HL7-Nachricht einer Medikamentengabe zusammen mit den administrativen Informationen der LAB. Die Spalten Pat_id, id, Next_id, Last_id, obr_id enthielten administrative Daten der LAB, während die anderen Spalten die Einzelbestandteile eines Medikamentendatensatzes, wie in Tabelle 2 gezeigt, enthielten.

Tabelle 7: Struktur der Medikamenten-Tabelle meds

Column name	Data type	Nullable
Pat_id	NUMBER (20)	
Id	NUMBER (20)	NOT NULL
Next_id	NUMBER (20)	
Last_id	NUMBER (20)	
Obr_id	NUMBER (38)	NOT NULL
Name	VARCHAR2 (256)	
Dosis	VARCHAR2 (2000)	
Dosis_einheit	VARCHAR2 (256)	
Result_status_id	VARCHAR2 (12)	
Observation_ts	DATE	
Insert_uid	NUMBER (20)	
Insert_time	DATE	
Id_obr	NUMBER (20)	
Appl	VARCHAR2 (2000)	
Orepid	VARCHAR2 (2000)	
Volumen	VARCHAR2 (2000)	
Volumen_einheit	VARCHAR2 (256)	
Dauer	VARCHAR2 (2000)	
Dauer_einheit	VARCHAR2 (256)	
Startdosis	VARCHAR2 (2000)	
Startdosis_einheit	VARCHAR2 (256)	
Startvolumen	VARCHAR2 (2000)	
Startvolumen_einheit	VARCHAR2 (256)	
Ltext	VARCHAR2 (2000)	
Erster	VARCHAR2 (2000)	
Naechster	VARCHAR2 (2000)	
Gestoppt	VARCHAR2 (2000)	
Komm	VARCHAR2 (2000)	
Regnr	VARCHAR2 (2000)	
Venworfen	VARCHAR2 (2000)	

Der Datensatz zu einer Medikamentengabe erstreckte sich in der LAB entsprechend der EAV-Architektur über mehrere Zeilen, mindestens aber eine Zeile pro Information. Medikamentendatensätze wurden anhand des Attributes, dem Inhalt der Spalte Observation_subid in der Tabelle Mwp_lab_obx (Tabelle 2) identifiziert. Als eindeutiger Identifier eines Medikamentes wurde die eindeutige Spalte Id der Tabelle Mwp_lab_obr und der eindeutige Medikamentenname in der Spalte Observation_txt bei den Zeilen ausgewählt, deren Spalte Observation_subid die Zeichenfolge ‚Appl‘

enthielt, und die noch nicht in der Zieltabelle meds enthalten waren. Aus Leistungsgründen konnte in einem Bearbeitungsdurchgang nur eine begrenzte Anzahl an Medikamentendatensätzen kopiert und umgewandelt werden. Nach Identifikation der zu kopierenden Medikamentendatensätze wurden für jeden Datensatz nacheinander sämtliche Informationen aus der Tabelle Mwp_lab_obx geladen und der Value der geladenen Zeile entsprechend seinem Attribut in die dazugehörige Spalte der Tabelle meds kopiert. Die administrativen Spalten der Tabelle meds wurden aus den entsprechenden Spalten der Zeile mit dem Attribut ‚Dosis‘ entnommen. Aus Leistungsgründen erfolgte die Zuordnung anhand des Attributes für einen Medikamentendatensatz nach dem Laden aller zugehörigen Zeilen aus der LAB im Arbeitsspeicher mit Hilfe von PL/SQL-Speicherobjekten. Nach der vollständigen Bearbeitung aller zu einem Medikamentendatensatz gehörigen Zeilen, wurde der Datensatz in die Tabelle meds der MED kopiert. Bei Fehlern oder in dem Skript unkonfigurierten Elementen wurde in der Tabelle Meds_errors eine Fehlermeldung ausgegeben.

4.1.3 Aufbereitung der Medikamentendaten

Nachdem die Medikamentendaten in die Medikamententabelle meds kopiert und umgeformt worden waren, wurden die Rohdaten mit Hilfe des SQL-Skript Meds_all weiter bearbeitet. Mit diesem Skript wurden die Medikamentendaten anhand des Beobachtungszeitpunktes der Medikamentengabe den einzelnen Episoden der Patienten zugeordnet. Bei Medikamentenmischungen und Datenketten wurden die Verkettungen zwischen den Datenuntersätzen auch für untergeordnete Datensätze vervollständigt.

Zur Umsetzung der im Medikamentenkatalog verwendeten Handelsnamen in Generikanamen wurde eine Metadatenbank erstellt. In der Metadatenbank, bestehend aus der Tabelle Meds_link (Tabelle 8), wurden die Handelsnamen mit den Generikanamen der Medikamente verknüpft. Da die ATC-Klassifikation nicht alle in der Intensivmedizin gebräuchlichen Medikamente umfasste, beinhaltete die Tabelle Meds_link eine Gruppierung der verwendeten Medikamente [62].

Tabelle 8: Struktur der Tabelle Meds_link

Column name	Data type
Idx	NUMBER (20)
From_name	VARCHAR2 (256)
To_name	VARCHAR2 (256)
Gruppe	NUMBER
Bez	VARCHAR2 (800)
Used	VARCHAR2 (1)
Ober_gruppe	VARCHAR2 (800)

Zur Abfrage der Medikamentengaben wurde mit Hilfe des Skriptes Meds_tabelle18.sql eine Reihe von Endtabellen für verschiedene Fragestellungen erstellt (Tabelle 9). Diese Tabellen enthielten die Endergebnisse von einer Reihe von Zwischenschritten zur endgültigen Datenauswertung. Mit Hilfe der Metadatenbank Meds_link wurden die Handelsnamen der Medikamente aus der Tabelle Meds_all in Generikanamen überführt. Nachdem Artefakte bereinigt, Datentypen umgeformt und Datenketten zusammengefasst worden waren, wurde das Ergebnis in der Tabelle Meds_tabelle18_3 gespeichert. Diese Tabelle hatte mit Ausnahme der weggelassenen Spalte Orep_id die Struktur der Tabelle Meds_all.

In einem weiteren Zwischenschritt wurde den Generikanamen durch die Metadatenbank Meds_link eine Gruppierung des Medikaments zugeordnet. Anhand dieser Gruppierung konnten die Medikamentendaten der Antibiotika extrahiert werden. Nach erneuter Artefaktbereinigung wurden in einem weiteren Zwischenschritt die Dosiseinheiten der Gaben normiert und in der Tabelle Meds_tabelle18_5 gespeichert.

Nachdem die Start- und Stopzeitpunkte in einem Zwischenschritt identifiziert worden war, wurde in Tabelle Meds_tabelle18_6_2 die berechnete Dauer der Antibiotikabehandlung mit Start- und Stopzeitpunkt hinterlegt. Dabei wurde die Anzahl der aufeinander folgenden Tage mit mindestens einer Gabe des gleichen Generikums als eine Behandlung gewertet. Zur Berechnung der DDD wurde in einem Zwischenschritt die Gesamttagesdosis eines Antibiotikums ermittelt. Die Dosiseinheiten und Applikationsformen wurden harmonisiert und die Gesamttagesdosis in der Tabelle Meds_tabelle18_6_4 gespeichert. Zur Auswertung des Zeitpunktes der Antibiotikagabe wurden die Gaben pro Stunden berechnet. In einer Zwischentabelle wurden die Stunden ohne Antibiotikagabe ausgefüllt und die Daten in der Tabelle Meds_tabelle18_7 hinterlegt. Auf Basis der in diesen sechs Tabellen enthaltenen Daten wurden die Statistiken und Berechnungen für diese Arbeit durchgeführt.

Tabelle 9: Liste der durch das Skript Meds_tabelle18 erstellten Tabellen

Tabelle	Funktion
Meds_tabelle18_1:	Generikanamen der Medikamentengaben
Meds_tabelle18_3:	Aufsummierung der Gesamtdosisbestandteile einer Medikamentengabe
Meds_tabelle18_5:	Artefaktbereinigte, normierte Dosen der Antibiotika
Meds_tabelle18_6_2:	Berechnete Dauer der Antibiotikabehandlung in Tagen
Meds_tabelle18_6_4:	Gesamttagesdosis der Antibiotika zur Berechnung der DDD
Meds_tabelle18_7:	Gabenanzahl pro Stunden während des Intensiv Aufenthaltes

4.2 Medikamentengebrauchsuntersuchung

Im Zeitraum vom 31.03.2000 bis zum 13.07.2001 wurde der Aufenthalt von 1.775 Patienten (1.030 Männer, 745 Frauen) auf der Intensivstation mit dem PDMS ICUData dokumentiert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $58,8 \pm 18,9$ Jahre. Für diese 1.775 Patienten wurden insgesamt 1.823 Fälle im Universitätsklinikum abgerechnet, d. h. 48 Patienten wurden im Klinikum nach ihrer Entlassung wieder aufgenommen. Diese 1.823 Fälle verursachten 2.052 Episoden auf der Intensivstation und damit 229 Wiederaufnahmen (Tabelle 10). Der Belegungsindex der Intensivstation betrug mit 4.938 Behandlungstagen 75,1 %. Pro Woche erfolgten $30,2 \pm 7,6$ Neuaufnahmen mit einem Median von 31 bei einer Range von 7 – 45.

Tabelle 10: Anzahl der Intensiv Aufenthalte pro Krankenhausaufenthalt

ICU-Episoden	Fälle [n]	Episoden [n]
1	1625	1625
2	172	344
3	22	66
4	3	12
5	1	5
Gesamt	1823	2052

Die durchschnittliche Liegedauer auf der Intensivstation betrug $2,4 \pm 5,0$ Tage, die durchschnittliche Dauer des Klinikumaufenthaltes inklusive Intensiv Aufenthalt betrug $20,9 \pm 16,5$ Tage. Die durchschnittliche Dauer zwischen zwei Episoden auf der Intensivstation bei Wiederaufnahme während eines Klinikaufenthaltes betrug $10,0 \pm 20,3$ Tage. Die Liegedauer im Klinikum nach der letzten Episode auf der Intensivstation betrug im Durchschnitt $15,5 \pm 13,2$ Tage. 1298 (63,3 %) Patienten verließen die Intensivstation innerhalb von 24 Stunden (Kurzlieger), 618 (30,1 %) verbrachten zwischen zwei Tagen und einer Woche auf der Station (Mittellieger) und bei 136 Patienten (6,6 %) dauerte der Aufenthalt länger als eine Woche (Langlieger).

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der Patienten auf die zuweisenden Abteilungen und den Anteil am Gesamtkollektiv. Der Abteilung Anästhesie wurden die Patienten zugeordnet, die direkt aus der Notaufnahme oder dem Operationsbereich auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Die operativen Abteilungen verlegten 1.913 Patienten (93,2 %) auf die Intensivstation, 139 Patienten (6,8 %) wurden von nicht-operativen Abteilungen (Medizinische Klinik, Medizinische Poliklinik, Schmerzklinik, Neurologie, Psychiatrie) zugewiesen. Sonstige zuweisende Abteilungen waren die Medizinische Poliklinik, Kinderklinik, Neurologie, Augenklīnik, Psychiatrie, Augenklīnik für Schielbehandlung, Hautklīnik und Radiologie.

Tabelle 11: Verteilung der Zuweisungen auf die einzelnen Abteilungen

Abteilung	Patienten [n]	Anteil [%]
Allgemeinchirurgie	655	31,9
Anästhesie	324	15,8
Orthopädie	272	13,3
Urologie	182	8,9
Unfallchirurgie	161	7,8
HNO-Klinik	130	6,3
Medizinische Klinik	94	4,6
Frauenklīnik	66	3,2
MKG-Chirurgie	54	2,6
Neurochirurgie	33	1,6
Sonstige	81	3,9
Gesamt	2052	100,0

Im Beobachtungszeitraum verstarben während des Krankenhausaufenthaltes 189 Patienten, die auf der Intensivstation behandelt worden waren. 131 Patienten verstarben auf der Intensivstation, 58 Patienten nach Verlegung von der Intensivstation auf einer anderen Station. Die Intensivliegedauer der überlebenden Patienten betrug im Durchschnitt $2,1 \pm 4,5$ Tage. Die durchschnittliche Intensivliegedauer der während des Intensivaufenthaltes verstorbenen Patienten betrug $6,5 \pm 8,1$ Tage. Die durchschnittliche Intensivliegedauer der nach dem Intensivaufenthalt verstorbenen Patienten betrug $2,5 \pm 6,0$ Tage.

Tabelle 12 zeigt die Anzahl der Operationen vor und während eines Intensivaufenthaltes. Bei 1.747 Episoden wurden die Patienten vor dem Intensivaufenthalt operiert. Bei 205 Episoden wurden die Patienten während des Intensivaufenthaltes erneut operiert. Bei den 305 Episoden vor dem Intensivaufenthalt der nicht operierten Patienten mussten sich 105 während des Intensivaufenthaltes einer Operation unterziehen. Insgesamt wurden die Patienten von 1.852 Episoden (93,3 %) operativ und 200 Episoden (9,7 %) konservativ behandelt.

Tabelle 12: Operation vor und während des ICU-Aufenthaltes mit Anzahl der Operationen während des Aufenthaltes

	Op vor ICU		keine Op währen ICU		Op während ICU	
	Anzahl [n]	Anteil [%]	Anzahl [n]	Anteil [%]	Anzahl [n]	Anteil [%]
ja	1747	85,1	1542	75,1	205	10,0
nein	305	14,9	200	9,7	105	5,1
Gesamt	2052	100,0	1742	84,9	310	15,1

58,1 % der Aufnahmen auf der Intensivstation erfolgten nach einem Elektiveingriff. 20,8 % wurden nach einer dringlichen Operation auf die Intensivstation verlegt und 6,2 % der Aufnahmen erfolgten nach einem Notfalleingriff. 14,9 % der Episoden auf der Intensivstation wurden ohne vorangehende Operation aufgenommen.

4.2.1 Medikamentennamen

Im Beobachtungszeitraum zwischen dem 31.03.2000 und dem 13.07.2001 wurden 462 Generika mit 917 unterschiedlichen Handelsnamen dokumentiert. Tabelle 13 zeigt die 30 am häufigsten verwendeten Medikamente mit den jeweiligen verwendeten Applikationsformen. Die Ringer-Lösung stellte das am häufigsten gegebene Medikament. Von 2.052 Patientenepisoden auf der Intensivstation erhielten 1.926 mindestens eine Ringer-Infusion.

Bei Betrachtung der angewendeten Medikamentengruppen stieg der Anteil an applizierten Kristalloid- und Kolloidlösungen auf 2.005 Episoden und somit 97,6% der behandelten Patientenepisoden. Die 30 am meisten angewendeten Medikamentengruppen sind in Tabelle 14 aufgeführt. Antibiotika stellten mit 1.190 (58,0%) Patientenepisoden die am acht häufigsten angewendete Medikamentengruppe dar.

Tabelle 13: Die dreißig am häufigsten verwendeten Medikamente

Medikament	Applikationsformen	Episoden [n]	Anteil [%]
Ringer	Inf	1.926	93,9
Heparin	Perf, iv, sc	1.724	84,0
Kaliumchlorid	Perf, Inf, iv, po	1.524	74,3
Ranitidin	iv, po	1.394	67,9
Piritramid	iv, sc	1.301	63,4
Propofol	Perf, Inf, iv	1.210	59,0
Acetylcystein	iv, po	1.129	55,0
Magnesiumsulfat	Perf, Inf, iv	1.051	51,2
Furosemid	Perf, Inf, iv, po	973	47,4
Metamizol	iv, po, rektal	903	44,0
Wasser	Inf, local, po	767	37,4
Hydroxyethylstaerke	Inf	765	37,3
Erythrozytenkonzentrat	Inf	725	35,3
Diclofenac	iv, im, po, rektal	626	30,5
Natriumchlorid	Perf, Inf	625	30,5
Sucralfat	po	419	20,4
AKE 1100 mit Glucose	Inf	415	20,2
Glucose	Inf, iv	415	20,2
Metoclopramid	iv, po	365	17,8
Tee	po, local	351	17,1
Pantoprazol	iv, po	301	14,7
Midazolam	Perf, iv, po	300	14,6
Cefazolin	Inf	286	13,9
Fentanyl	Perf, iv, peridural, percutan, local	265	12,9
Supratinon	iv	238	11,6
Metronidazol	Inf, po	235	11,5
Digoxin	iv, po	231	11,3
Clonidin	Perf, iv, po	230	11,2
Theophyllin	Perf, Inf, iv, po	210	10,3
Natriumhydrogencarbonat	Inf	209	10,2

Episoden n=2052

Tabelle 14: Die dreißig am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen

Medikamentengruppe	Episoden [n]	Anteil [%]
Parenterale Lösung	2005	97,7
Antikoagulantia	1776	86,5
Analgetika	1772	86,4
Antazida	1736	84,6
Elektrolyte	1707	83,2
Narkotika	1240	60,4
Expektorantia	1216	59,3
Antibiotika	1190	58,0
Diuretika	1025	50,0
Oralernaehrung	984	48,0
Antihypertonika	919	44,8
Sonstige	768	37,4
Blutersatzstoff	753	36,7
Parenteralernaehrung	667	32,5
Vasoaktiva/Inotropika	591	28,8
Sedativa	471	23,0
Antiemetika	372	18,1
Antiasthmatica	321	15,6
Corticoide	260	12,7
Nitrate	247	12,0
Laxantien	246	12,0
Lokalanaesthetika	238	11,6
Insulin	220	10,7
Broncholytika	211	10,3
Azidosetherapeutika	209	10,2
Muskelrelaxantia	199	9,7
Antiarrhythmika	198	9,6
Neuroleptika	189	9,2
Ophthalmika	180	8,8
Vitamine	168	8,2

Episoden n=2052

4.2.2 Applikationsform

Insgesamt wurden 168.732 Einzelgaben mit 25 verschiedenen Applikationsformen verabreicht (BolusInf, Duodenalsonde, Infusion, Kurzinf, Magensonde, PEG, Perf, Zusatz, aerosol, epidural, i.m., i.v., local, nasal, okular, oral, percutan, peridural, perineural, po., po. flüssig, rektal, sc., subl., vaginal). Tabelle 15 zeigt die Anzahl der Gaben pro Applikationsform. Die Tabelle führt alle in ICUData benützten Applikationsformen mit unterschiedlichen Eigenschaften in der Patientenakte auf. Die häufigste Applikationsform stellte mit 45.732 Gaben (27,1 %) die intravenöse (i.v.) Gabe ohne zeitlichen Bezug dar. Die parenteralen, intravenösen Medikamentengaben (intravenös, Perfusor, Infusion, Kurzinfusion, Bolusinfusion, Infusionszusatz) waren mit 131.504 Gaben (77,9 %) der am häufigsten verwendete Applikationsweg.

Tabelle 15: Applikationsform der Gaben

Applikationsform	Gaben [n]	Anteil [%]
intravenös	45.732	27,1
Perfusor	40.887	24,2
Infusion	27.801	16,5
per os	19.188	11,4
Kurzinfusion	12.821	7,6
Magensonde	8.798	5,2
aerosol	3.301	2,0
Bolusinfusion	2.841	1,7
rektal	2.015	1,2
Infusionszusatz	1.422	0,8
okular	998	0,6
sc.	654	0,4

4.2.3 Medikamentengabe

Für jede Medikamentengabe wurde der Zeitpunkt der Gabe dokumentiert. Von den 168.732 Medikamenteneinzelgaben wurden 95.536 (56,6 %) als zeitunabhängige Medikamente ohne Angabe der Applikationsdauer dokumentiert. 73.196 Medikamentengaben (43,4 %) waren zeitabhängig und wurden mit Angabe der Applikationsdauer gespeichert.

Im Beobachtungszeitraum wurden 168.732 Medikamentengaben dokumentiert, davon waren 15.513 Gaben Medikamentenmischungen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Anzahl der Gaben pro Medikamentenmischung

Medikamente pro Mischung [n]	Gaben [n]	Gesamtzahl der Gaben [n]
1	135.631	135.631
2	13.617	27.234
3	1.744	5.232
4	128	512
5	21	105
6	3	18
Gesamt	151.144	168.732

Die Medikamentenmischungen mit 6 Bestandteilen wurden aus den Bestandteilen Cyanocobalamin, Glucose, Folsäure, Multibionta, Vitamin B1 und Vitamin B gebildet.

4.3 Antibiotikagebrauchsuntersuchung

4.3.1 Medikamentennamen

Im Beobachtungszeitraum wurden 40 verschiedene Generika mit 65 verschiedenen Handelsnamen aus der Gruppe der Antibiotika zur Behandlung eingesetzt. Während der 2.052 beobachteten Episoden wurde bei 1.190 Episoden (58,0 %) mit mindestens einem Antibiotikum therapiert. An insgesamt 6.511 Behandlungstagen wurden 13.145

Einzelgaben appliziert. Dabei kamen bei 1.190 Patientenepisoden durch Kombinations-therapien oder Therapiewechsel 1.920 Antibiotika zum Einsatz. Die Antibiotika Cefazolin, Metronidazol, Ampicillin/Sulbactam, Cefuroxim und Mezlocillin wurden am häufigsten zur antibiotischen Therapie eingesetzt. Diese fünf Antibiotika werden in Abschnitt 4.3.4 näher untersucht. Die am meisten verwendete Antibiotika-Gruppe war mit 1.785 Behandlungstagen (27,4 %) die Gruppe der Cephalosporine. Tabelle 17 zeigt die Behandlungstage der nach der ATC-Klassifikation gruppierten Antibiotika.

Tabelle 17: Behandlungstage der Antibiotikagruppen nach der ATC-Klassifikation gruppiert

ATC	Gruppe	Behandlungs- tage [n]	Anteil [%]
J01DA	Cephalosporine	1.785	27,4
J01CR	Kombinationen von Penicillinen und Beta-Lactamase-Inhibitoren	1.478	22,7
J01XD	Imidazole	667	10,2
J01GB	Aminoglykoside	557	8,6
J01DH	Carbapeneme	452	6,9
J01FF	Lincosamide	446	6,8
J01CA	Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	340	5,2
J01MA	Fluorchinolone	316	4,9
J01XA	Glycopeptide	167	2,6
J01FA	Makrolide	83	1,3
J01EE	Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim	79	1,2
	Sonstige	141	2,2
	Gesamt	6.511	100,0

Während ihres Intensivaufenthaltes wurde bei 753 Patientenepisoden (36,7 %) ein einziges Antibiotikapräparat, bei 437 Episoden (21,3 %) mehr als ein Antibiotikum verabreicht (Tabelle 18).

Tabelle 18: Anzahl der angewendeten Antibiotika pro Episode

Pro Episode angewendete Antibiotika [n]			Episode [n]	Anteil [%]
1			753	36,7
2			290	14,1
3			77	3,8
4			35	1,7
5			13	0,6
6			11	0,5
7			5	0,2
8			5	0,2
10			1	0,0
		Gesamt	1.190	58,0

Tabelle 19 zeigt exemplarisch den Behandlungsverlauf eines Patienten, der im Verlauf seiner Therapie auf der Intensivstation mit sechs verschiedenen Antibiotika (Gentamicin, Clindamycin, Metronidazol, Cefotaxim, Benzylpenicillin, Piperacillin/Sulbactam) behandelt wurde. Die erste Spalte zeigt das gegebene Antibiotikum, die zweite die

applizierte Dosis und die dritte Spalte den Zeitpunkt der Gabe. Der Patient wurde am 09.03.2001 um 14:08 Uhr aufgenommen und verstarb am 12.03.2001 um 15:00.

Tabelle 19: Exemplarische Darstellung des Verlaufs der Antibiotikabehandlung eines Patienten

Antibiotikum	Dosis	Zeitpunkt der Gabe
Gentamicin	0,24 g	09.03.2001 15:51
Clindamycin	0,6 g	09.03.2001 15:57
Metronidazol	0,5 g	09.03.2001 15:57
Cefotaxim	2 g	09.03.2001 15:59
Clindamycin	0,6 g	09.03.2001 23:57
Metronidazol	0,5 g	10.03.2001 03:57
Cefotaxim	2 g	10.03.2001 03:59
Clindamycin	0,6 g	10.03.2001 07:57
Benzylpenicillin	10 Mega I.E.	10.03.2001 11:59
Clindamycin	0,6 g	10.03.2001 15:57
Metronidazol	0,5 g	10.03.2001 15:57
Gentamicin	0,12 g	10.03.2001 15:59
Cefotaxim	2 g	10.03.2001 15:59
Clindamycin	0,6 g	10.03.2001 23:57
Benzylpenicillin	5 Mega I.E.	11.03.2001 07:46
Metronidazol	0,5 g	11.03.2001 07:54
Clindamycin	0,6 g	11.03.2001 07:57
Cefotaxim	1 g	11.03.2001 07:58
Gentamicin	0,08 g	11.03.2001 12:04
Clindamycin	0,6 g	11.03.2001 15:57
Benzylpenicillin	4 Mega I.E.	11.03.2001 19:46
Cefotaxim	1 g	11.03.2001 19:58
Metronidazol	0,5 g	11.03.2001 19:58
Clindamycin	0,6 g	11.03.2001 23:57
Benzylpenicillin	4 Mega I.E.	12.03.2001 07:46
Clindamycin	0,6 g	12.03.2001 07:57
Cefotaxim	1 g	12.03.2001 07:58
Metronidazol	0,5 g	12.03.2001 07:58
Piperacillin/Sulbactam	1 g	12.03.2001 10:56
Gentamicin	0,16 g	12.03.2001 12:04

Pro Behandlungstag wurde eine unterschiedliche Anzahl von verschiedenen Antibiotika verabreicht. Mit 63,9 % stellt die Monotherapie den überwiegenden Anteil der Antibiotikatherapie dar. Die Kombination aus zwei Antibiotika wurde in 28,7 % angewandt, die Kombinationstherapien mit mehr als zwei Antibiotika in 7,4 % der Behandlungstage (Tabelle 20).

Tabelle 20: Patiententage pro Antibiotikakombination

Antibiotika	Behandlungstage [n]	Anteil [%]
1	2.862	63,9
2	1.286	28,7
3	253	5,6
>3	78	1,7
Gesamt	4.479	100,0

4.3.2 Applikationsform

Die Kurzinfusion stellte mit 12.006 Gaben die überwiegende Applikationsform für Antibiotika dar. 711 Gaben wurden als topische Anwendungen appliziert und 428 Gaben wurden per os gegeben. Diese Applikationsformen wurden entsprechend der Konfiguration der Software ohne Applikationsdauer dokumentiert. Alle Antibiotikagaben wurden ungemischt als Einzelpräparate verabreicht. Es lagen keine Medikamentenmischungen mit Antibiotika vor.

Tabelle 21: Applikationsformen und Anzahl der applizierten Gaben

Applikationsform	Gaben [n]	Anteil [%]
Kurzinfusion	12.006	91,3
topisch	711	5,4
po.	428	3,3
Gesamt	13.145	100,0

4.3.3 Medikamentengabe

Der Zeitpunkt der Antibiotikagabe unterlag zirkadianen Schwankungen. In dem Intervall zwischen 0 und 1 Uhr, 7 und 9 Uhr und 16 bis 17 Uhr befand sich das obere Quartil bei einer Gabe pro Stunde. Die Whisker erstreckten sich bis zu den Maximalwerten, ohne Ausreißer und Extremwerte zu berücksichtigen. Werte, die zwischen dem anderthalb- bis dreifachen Interquartilsabstand vom 75 %-Quartil entfernt sind, werden Ausreißer genannt und als Kreise in Abbildung 6 gezeichnet. Extremwerte mit mehr als dem dreifachen Interquartilsabstand vom 75 %-Quartil werden mit Sternchen dargestellt.

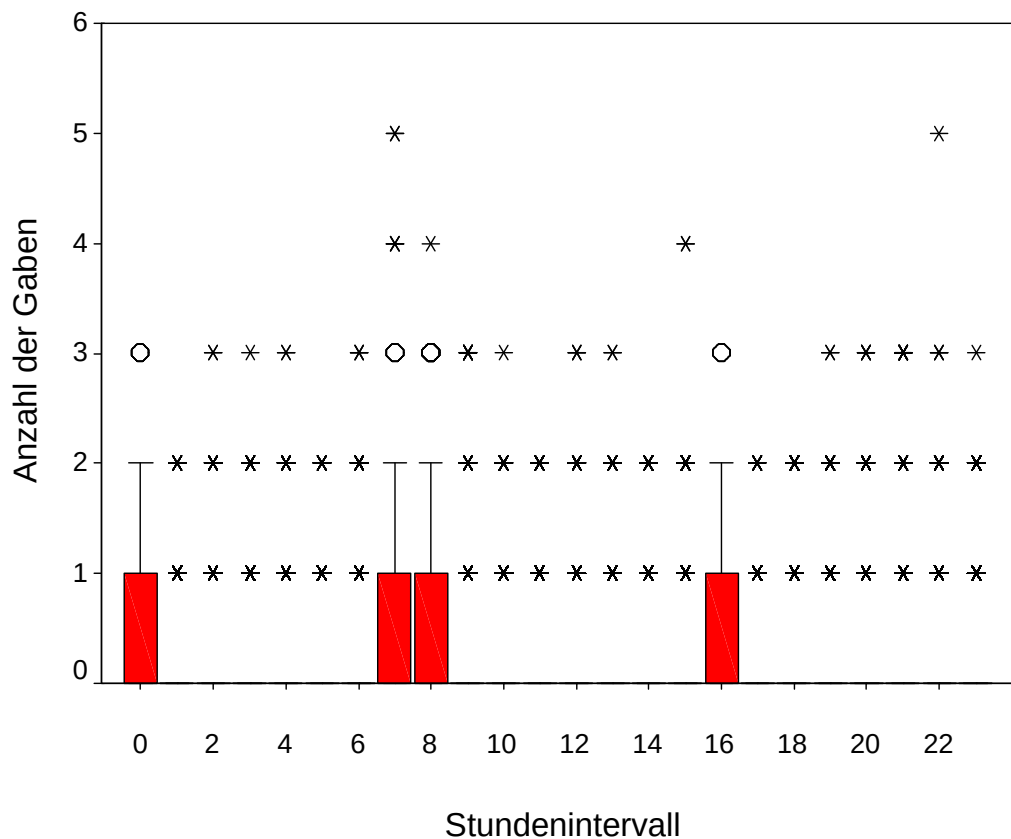


Abbildung 8: Antibiotikagaben pro Stundenintervall

Die Behandlungsdauer der Antibiotikabehandlung ergab sich aus der Anzahl der aufeinanderfolgenden Tage mit mindestens einer Gabe des gleichen Antibiotikums. Abbildung 9 zeigt die Zusammenstellung der Behandlungsdauer der fünf meistbenutzten Antibiotika kombiniert mit der Liegezeit aller Patienten und der mit Antibiotika behandelten Patienten auf der Intensivstation. Dabei zeigen die Balken die Anzahl der mit einem Antibiotikum behandelten Patienten an, z. B. 63 Patienten, die Cefazolin an genau einem Tag erhalten haben. Die Linien zeigen die Anzahl der Patienten für diesen Liegezeitraum. Die mit Sternchen gekennzeichnete Linie stellt alle Patienten für diesen Liegezeitraum dar. Die mit Kreuzen gekennzeichnete Linie kennzeichnet die Patienten, die in diesem Liegezeitraum mindestens einen Tag mit einem Antibiotikum behandelt wurden. So wurden bei einer Liegedauer unter einem Tag ($n = 1.298$ Patienten) 622 Patienten (47,9 %) mit einem Antibiotikum behandelt, bei zwei Tagen Liegedauer 63,3 %, bei drei Tagen 71,0 %, bei vier bis sechs Tagen 83,2 %, bei sieben bis neun Tagen 89,7 %, und bei mehr als neun Tagen Liegezeit wurden schließlich 94,0 % der Patienten mit einem Antibiotikum behandelt.

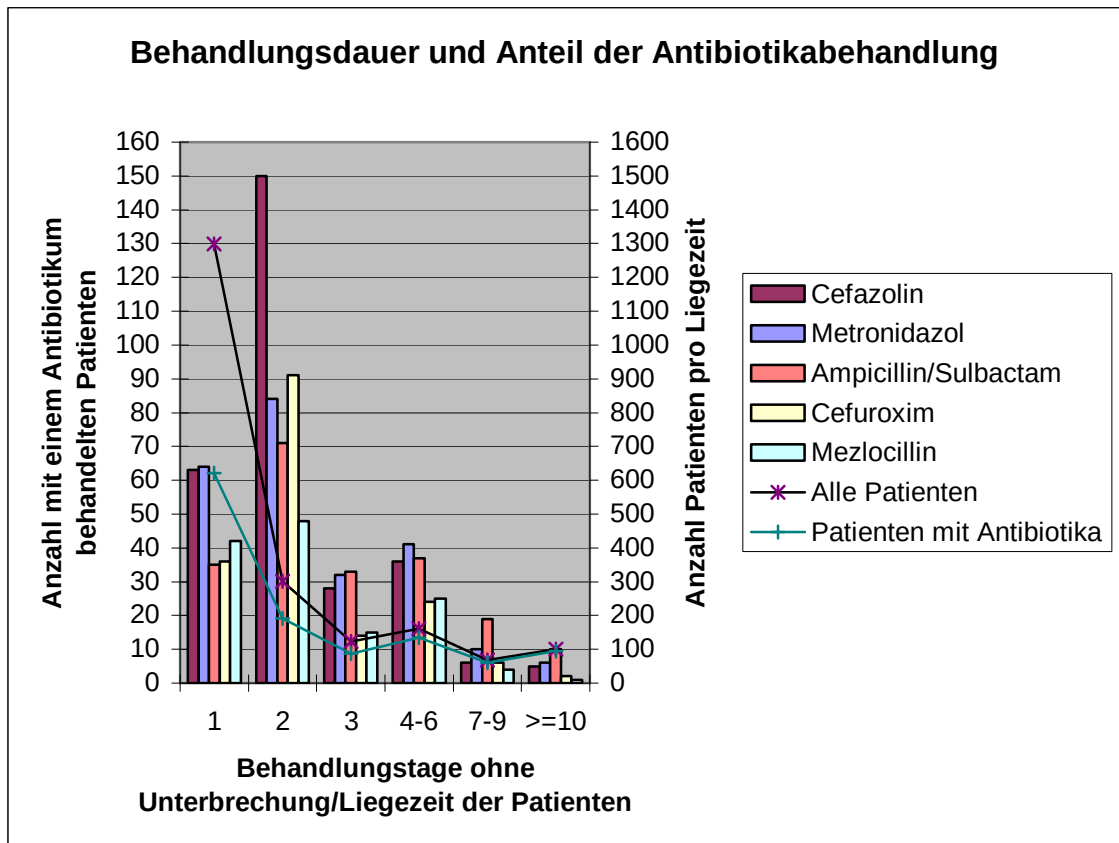


Abbildung 9: Anzahl aufeinanderfolgender Tage mit Antibiotikabehandlung pro Patient
Kombination mit der Liegezeit aller Patienten und der Anzahl der mit mindestens einem Antibiotikum behandelten Patienten

Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Standardabweichung, Median und Range für alle verwendeten Antibiotika ist in Tabelle 22 zu erkennen.

Tabelle 22: Behandlungsdauer auf ICU pro Antibiotikum

Antibiotikum	Patienten [n]	Behandlungstage		
		MW $\pm$ SD	Median	[Min;Max]
Cefazolin	286	2,5 $\pm$ 1,8	2,0	[1 ; 15]
Metronidazol	235	2,8 $\pm$ 2,2	2,0	[1 ; 12]
Ampicillin/Sulbactam	204	3,5 $\pm$ 2,9	2,0	[1 ; 18]
Cefuroxim	171	2,5 $\pm$ 1,8	2,0	[1 ; 11]
Mezlocillin	135	2,5 $\pm$ 1,7	2,0	[1 ; 10]
Clindamycin	132	3,3 $\pm$ 3,1	2,0	[1 ; 21]
Amoxicillin/Clavulansäure	129	3,1 $\pm$ 2,5	2,0	[1 ; 14]
Gentamicin	94	3,7 $\pm$ 4,4	2,0	[1 ; 41]
Imipenem	74	5,5 $\pm$ 5,3	3,0	[1 ; 21]
Cefotaxim	67	4,0 $\pm$ 3,3	3,0	[1 ; 15]
Piperacillin/Sulbactam	61	5,6 $\pm$ 4,1	4,0	[1 ; 20]
Ceftriaxon	53	3,8 $\pm$ 3,6	2,0	[1 ; 19]
Ciprofloxacin	49	3,8 $\pm$ 3,8	2,0	[1 ; 21]
Vancomycin	38	3,5 $\pm$ 3,9	2,0	[1 ; 18]
Erythromycin	29	2,0 $\pm$ 1,6	1,0	[1 ; 7]
Ceftazidim	28	4,5 $\pm$ 3,6	3,5	[1 ; 14]
Tobramycin	25	3,4 $\pm$ 2,8	3,0	[1 ; 11]
Levofloxacin	18	3,6 $\pm$ 4,0	2,0	[1 ; 17]
Cotrimoxazol	17	4,6 $\pm$ 3,4	3,0	[1 ; 10]
Clarithromycin	9	1,7 $\pm$ 1,0	1,0	[1 ; 4]
Rifampicin	9	1,3 $\pm$ 0,7	1,0	[1 ; 3]
Neomycin	7	2,8 $\pm$ 2,0	2,0	[1 ; 6]
Benzylpenicillin	6	8,0 $\pm$ 6,8	6,0	[3 ; 21]
Flucloxacillin	5	4,6 $\pm$ 2,3	4,0	[2 ; 7]
Paromomycin	5	1,3 $\pm$ 0,5	1,0	[1 ; 2]
Doxycyclin	4	4,0 $\pm$ 1,8	4,0	[2 ; 6]
Meropenem	4	4,5 $\pm$ 5,0	2,0	[2 ; 12]
Ofloxacin	4	11,3 $\pm$ 16,2	4,5	[1 ; 35]
Isoniazid	4	1,0 $\pm$ 0,0	1,0	[1 ; 1]
Fosfomycin	3	6,3 $\pm$ 3,8	8,0	[2 ; 9]
Pyrazinamid	3	1,0 $\pm$ 0,0	1,0	[1 ; 1]
Ampicillin	2	2,5 $\pm$ 2,1	2,5	[1 ; 4]
Cefepim	2	4,0 $\pm$ 0,0	4,0	[4 ; 4]
Cefotiam	2	2,0 $\pm$ 1,4	2,0	[1 ; 3]
Teicoplanin	2	1,0 $\pm$ 0,0	1,0	[1 ; 1]
Azithromycin	1	3,0 $\pm$ 0,0	3,0	[3 ; 3]
Cefalexin	1	2,0 $\pm$ 0,0	2,0	[2 ; 2]
Ethambutol	1	1,0 $\pm$ 0,0	1,0	[1 ; 1]
Polyspectran	1	7,0 $\pm$ 0,0	7,0	[7 ; 7]
Gesamt	1920	3,3 $\pm$ 3,1	2,0	[1 ; 41]

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

4.3.4 Dosis

Die fünf häufigsten dokumentierten Antibiotika wurden in den meisten Fällen in einer Standarddosis gegeben. Tabelle 23 zeigt für die fünf häufigsten Antibiotika die Standarddosierung mit dem Anteil an der Gesamtmenge der Gaben.

Tabelle 23: Anteil der Standarddosierung an der Gesamtmenge der Gaben

Antibiotikum	Dosis [g]	Gaben [n]	Anteil [%]
Cefazolin	2	1281	98,8
	andere	15	1,2
Metronidazol	0,5	1101	98,7
	andere	15	1,3
Ampicillin(/Sulbactam)	3	1444	92,0
	andere	125	8,0
Cefuroxim	1,5	792	97,3
	andere	22	2,7
Mezlocillin	4	475	70,3
	andere	201	29,7

4.3.5 Anordnung und Gabe

Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen der Anordnung und der Verabreichung eines Antibiotikums, sowie der Median mit Range, ist Tabelle 24 zu entnehmen. Durchschnittlich wurde Cefazolin 0,9 Tage nach seiner Anordnung gegeben. Negative Zahlen Zeitabstand bedeuten eine Rückdatierung der Anordnung.

Tabelle 24: Zeitabstand zwischen Anordnung und Gabe eines Antibiotikums

Antibiotikum	Zeitabstand (Tage)		
	MW $\pm$ SD	Median	[Min;Max]
Cefazolin	0,9 $\pm$ 0,8	0,7	[-0,2 ; 5,0]
Metronidazol	1,0 $\pm$ 0,8	0,9	[-0,1 ; 4,4]
Ampicillin/Sulbactam	1,2 $\pm$ 0,9	1,1	[-0,6 ; 6,8]
Cefuroxim	0,9 $\pm$ 0,9	0,7	[0,0 ; 6,7]
Mezlocillin	0,9 $\pm$ 0,7	0,8	[-0,1 ; 3,2]

Tabelle 25: Einzelgaben der Antibiotika pro Behandlungstag

Antibiotikum	Patienten [n]	Behandlungs- tage [n]	Gaben pro Tag		
			MW $\pm$ SD	Median	[Min;Max]
Cefazolin	286	723	1,8 $\pm$ 0,9	1,0	[1 ; 4]
Metronidazol	235	667	1,7 $\pm$ 0,7	2,0	[1 ; 4]
Ampicillin/Sulbactam	204	721	2,2 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 4]
Cefuroxim	171	439	1,9 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 4]
Mezlocillin	135	340	2,0 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 4]
Clindamycin	132	446	2,2 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 4]
Amoxicillin/Clavulansäure	129	405	2,0 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 4]
Gentamicin	94	441	1,7 $\pm$ 1,4	1,0	[1 ; 8]
Imipenem	74	434	2,5 $\pm$ 0,9	3,0	[1 ; 5]
Cefotaxim	67	272	2,2 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 4]
Piperacillin/Sulbactam	61	347	2,6 $\pm$ 0,8	3,0	[1 ; 5]
Ceftriaxon	53	203	1,1 $\pm$ 0,4	1,0	[1 ; 3]
Ciprofloxacin	49	206	1,9 $\pm$ 0,8	2,0	[1 ; 4]
Vancomycin	38	164	1,7 $\pm$ 0,8	2,0	[1 ; 4]
Erythromycin	29	65	1,7 $\pm$ 1,0	1,0	[1 ; 4]
Ceftazidim	28	134	2,1 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 4]
Tobramycin	25	94	1,2 $\pm$ 0,5	1,0	[1 ; 3]
Levofloxacin	18	65	1,6 $\pm$ 0,6	2,0	[1 ; 4]
Cotrimoxazol	17	79	2,1 $\pm$ 0,8	2,0	[1 ; 4]
Clarithromycin	9	15	1,1 $\pm$ 0,4	1,0	[1 ; 2]
Rifampicin	9	12	2,0 $\pm$ 0,0	2,0	[2 ; 2]
Neomycin	7	22	2,1 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 3]
Benzylpenicillin	6	48	2,6 $\pm$ 1,4	2,0	[1 ; 6]
Flucloxacillin	5	23	2,7 $\pm$ 1,1	3,0	[1 ; 4]
Paromomycin	5	8	1,3 $\pm$ 0,5	1,0	[1 ; 2]
Doxycyclin	4	16	1,1 $\pm$ 0,3	1,0	[1 ; 2]
Meropenem	4	18	2,3 $\pm$ 1,0	2,5	[1 ; 4]
Ofloxacin	4	45	7,0 $\pm$ 2,4	8,0	[2 ; 12]
Isoniazid	4	4	1,0 $\pm$ 0,0	1,0	[1 ; 1]
Fosfomycin	3	19	2,3 $\pm$ 0,9	2,0	[1 ; 4]
Pyrazinamid	3	3	1,3 $\pm$ 0,6	1,0	[1 ; 2]
Ampicillin	2	5	1,4 $\pm$ 0,9	1,0	[1 ; 3]
Cefepim	2	8	1,9 $\pm$ 0,8	2,0	[1 ; 3]
Cefotiam	2	4	1,8 $\pm$ 1,0	1,5	[1 ; 3]
Teicoplanin	2	3	1,0 $\pm$ 0,0	1,0	[1 ; 1]
Azithromycin	1	3	1,0 $\pm$ 0,0	1,0	[1 ; 1]
Cefalexin	1	2	2,5 $\pm$ 0,7	2,5	[2 ; 3]
Ethambutol	1	1	2,0 $\pm$ 0,0	2,0	[2 ; 2]
Polyspectran	1	7	3,4 $\pm$ 0,8	4,0	[2 ; 4]
Gesamt	1920	6511	2,0 $\pm$ 1,1	2,0	[1 ; 12]

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 25 zeigt die durchschnittliche Anzahl der Gaben pro Antibiotikum pro Tag. Cefazolin wurde mit durchschnittlich $1,8 \pm 0,9$ Gaben (Median 1,0, Range 1 bis 4) pro Tag appliziert.

4.3.6 Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Tabelle 27 listet die gegebenen Antibiotika geordnet nach der Gruppierung der ATC-Klassifikation. In Abhängigkeit von der Applikationsform wurde die

DDD/100 Bettentage (DDD/100 BT) errechnet. Neben der DDD/100 BT für alle Patienten pro Antibiotikum, wurde die DDD/100 BT für die einzelnen Liegeklassen berechnet. Diese wurde mit den jeweiligen Behandlungstagen und dem jeweiligen Belegungsindex der einzelnen Gruppe berechnet. In Bezug auf alle Liegeklassen war Ampicillin/Sulbactam mit 45,8 DDD/100 BT das meistgebrauchte Antibiotikum, gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure, Cefazolin, Cefuroxim und Imipenem. Tabelle 26 gibt einen Überblick über die aufsummierte DDD/100 BT für die Gruppierung nach der ATC-Klassifikation für alle Liegeklassen. Nach der DDD/100 BT ist die Gruppe der Kombinationen aus Penicillinen und Beta-Lactamase-Inhibitoren (BLI) die am häufigsten verabreichte Antibiotikagruppe.

Tabelle 26: DDD/100 BT der ATC-Gruppierungen

ATC	Gruppierung	DDD/100 BT	Anteil [%]
J01CR	Kombinationen von Penicillinen und BLI	86,6	45,2
J01DA	Cephalosporine	38,6	20,2
J01MA	Fluorchinolone	11,4	6,0
J01GB	Aminoglykoside	9,1	4,8
J01DH	Carbapeneme	8,0	4,2
J01CA	Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	7,8	4,1
J01XD	Imidazole	7,5	3,9
J01FF	Lincosamide	6,9	3,6
J01FA	Makrolide	4,2	2,2
J01CE	Beta-Lactamase-sensitive Penicilline	3,6	1,9
J01EE	Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim	2,6	1,4
J01XA	Glycopeptide	2,2	1,1
J01CF	Beta-Lactamase-resistente Penicilline	1,1	0,6
J01XX	Andere Antibiotika	0,6	0,3
J01AA	Tetracycline	0,5	0,3
J04AB	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	0,4	0,2
A07AA	Intestinale Antibiotika	0,1	0,1
J04AC	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	0,1	0,1
J04AK	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	0,1	0,1
Gesamt		191,4	100,0

BLI: Beta-Lactamase-Inhibitoren

Tabelle 27: DDD/100 BT der einzelnen Antibiotika mit Unterteilung auf die Liegeklassen

ATC	Gruppierung	Antibiotikum	Appl	DDD/100 BT Gesamt	DDD/100 BT Kurzlieger	DDD/100 BT Mittellieger	DDD/100 BT Langlieger
A07AA	Intestinale Antibiotika	Paromomycin	O	0,1	0,0	0,2	0,0
J01AA	Tetracycline	Doxycyclin	P	0,5	0,0	0,5	0,7
J01CA	Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	Mezlocillin	P	7,7	5,7	11,6	5,3
		Ampicillin	P	0,1	0,0	0,0	0,3
J01CE	Beta-Lactamase-sensitive Penicilline	Benzylpenicillin	P	3,6	0,0	1,3	6,7
J01CF	Beta-Lactamase-resistente Penicilline	Flucloxacillin	P	1,1	0,1	1,0	1,5
J01CR	Kombinationen von Penicillinen und BLI	Amoxicillin/Clavulansäure	O	0,7	0,0	1,6	0,3
		Amoxicillin/Clavulansäure	P	35,1	26,1	38,9	35,0
		Piperacillin/Combactam	P	5,0	0,4	2,4	8,7
		Ampicillin/Sulbactam	P	45,8	24,2	50,8	48,3
J01DA	Cephalosporine	Cefalexin	O	0,1	0,0	0,1	0,0
		Cefazolin	P	17,4	25,5	22,9	9,7
		Cefepim	P	0,3	0,0	0,5	0,3
		Cefotaxim	P	5,8	1,4	5,1	7,9
		Cefotiam	P	0,0	0,0	0,1	0,0
		Ceftazidim	P	2,5	0,4	1,4	4,3
		Ceftriaxon	P	4,4	1,7	3,5	6,1
		Cefuroxim	P	8,1	12,0	8,2	6,5
J01DH	Carbapeneme	Imipenem	P	7,8	0,8	3,5	13,9
		Meropenem	P	0,2	0,2	0,1	0,3
J01EE	Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim	Cotrimoxazol	O	1,0	0,1	0,2	1,9
		Cotrimoxazol	P	1,6	0,1	0,3	3,2
J01FA	Makrolide	Azithromycin	O	0,2	0,0	0,5	0,0
		Clarithromycin	O	0,3	0,2	0,6	0,0
		Erythromycin	O	1,0	0,0	0,2	2,0
		Erythromycin	P	2,7	0,9	3,1	2,9
J01FF	Lincosamide	Clindamycin	P	6,9	6,3	6,0	7,8
J01GB	Aminoglykoside	Gentamicin	P	7,2	1,2	5,9	10,4
		Neomycin	O	0,2	0,0	0,4	0,2
		Tobramycin	P	1,7	0,4	1,5	2,3
J01MA	Fluorchinolone	Ciprofloxacin	O	1,2	0,1	0,4	2,4
		Ciprofloxacin	P	5,4	1,8	2,4	9,2
		Levofloxacin	O	1,3	0,4	0,1	2,6
		Levofloxacin	P	3,5	0,7	1,2	6,4
		Ofloxacin	O	0,0	0,1	0,0	0,0
J01XA	Glycopeptide	Teicoplanin	P	0,1	0,1	0,1	0,0
		Vancomycin	P	2,1	0,5	1,6	3,1
J01XD	Imidazole	Metronidazol	P	7,5	5,4	9,0	6,9
J01XX	Andere Antibiotika	Fosfomycin	P	0,6	0,2	0,0	1,1
J04AB	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	Rifampicin	O	0,1	0,8	0,0	0,0
		Rifampicin	P	0,3	0,4	0,2	0,3
J04AC	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	Isoniazid	O	0,1	0,3	0,0	0,0
J04AK	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	Ethambutol	O	0,0	0,2	0,0	0,0
		Pyrazinamid	O	0,1	0,4	0,0	0,0
Gesamt				191,4	119,1	187,4	218,5

BLI: Beta-Lactamase-Inhibitoren

4.4 Outcome-Analyse

Für die weiteren Analysen der Antibiotikatherapie und der Mortalität konnten, nach Ausschluss von Patienten mit einem Alter bei Aufnahme von unter 18 Jahren oder einer Liegedauer unter 24 Stunden, die Daten von insgesamt 726 Patienten untersucht werden. 143 der Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes (19,7 %), davon 110 auf der Intensivstation (15,2 %). Bei diesem eingeschränkten Patientenkollektiv betrug die Dauer der gesamten Antibiotikatherapie in 65,5 % der Fälle ($n = 476$) weniger als drei Tage, in 13,8 % der Fälle ($n = 100$) länger als eine Woche. 29,6 % der Patienten ($n = 215$) wurde mit einem Antibiotikum therapiert, in 36,4 % der Fälle ($n = 254$) wurde eine Kombination aus zwei Antibiotika, in 34,0 % der Fälle ($n = 257$) eine Kombination aus drei und mehr Antibiotika eingesetzt.

4.4.1 Modellentwicklung

Die Ergebnisse der univariaten Analysen der patientenspezifischen Parameter und der die Antibiotikatherapie beschreibenden Größen in Hinblick auf die Sterblichkeit während des Intensivaufenthaltes oder des folgenden Krankenhausaufenthaltes zeigen Tabelle 28 bis Tabelle 31. Bis auf die Variablen Geschlecht, Alter und Krankenhausliegedauer konnte in der univariaten Analyse bei allen Parametern ein signifikanter Zusammenhang mit der Sterblichkeit gezeigt werden. Bei den Variablen für die Antibiotikatherapie hatten die Parameter „Behandlungsdauer mit Antibiotika während des Intensivaufenthaltes“ und „Anzahl der unterschiedlichen, angewendeten Antibiotika“ die stärkste Assoziation mit der Krankenhausmortalität.

Die Ergebnisse der schrittweisen logistischen Regression sind in Tabelle 32 bis Tabelle 35 dargestellt. Modell 1 enthält den SAPS II-Score, das Modell 2 den SAPS II-Score, sowie die Antibiotika-Behandlungsdauer in Tagen und die Anzahl der unterschiedlichen an einem Tag verwendeten Antibiotika. Modell 1 und Modell 2 haben die Mortalität der Intensivstation als abhängige Variable. Modell 3 und Modell 4 enthalten die gleichen unabhängigen Variablen, die abhängige Variable ist bei diesen jedoch die Krankenhaus-Mortalität.

Tabelle 28: Univariate Analyse der kategorialen Variablen, abhängige Variable Mortalität ICU

	überlebt		verstorben		
	[n]	[%]	[n]	[%]	
Liegedauer in Klassen auf ICU					p < 0,01
Mittellieger	532	88,7	68	11,3	
Langlieger	84	66,7	42	33,3	
Geschlecht					p = 0,303
männlich	354	83,7	69	16,3	
weiblich	262	86,5	41	13,5	
operativ(1)/konservativ(0)					p < 0,01
konservativ	129	78,2	36	21,8	
operativ	487	86,8	74	13,2	
elektiv(1)/nicht elektiv(0)					p < 0,01
nicht elektiv	346	81,4	79	18,6	
elektiv	270	89,7	31	10,3	
AB-Dauer auf ICU [d]					p < 0,01
0 - 3 Tage	440	92,4	36	7,6	
4 - 7 Tage	112	74,7	38	25,3	
>= 8 Tage	64	64,0	36	36,0	
Längste Dauer der ununterbrochenen AB-Gabe [d]					p < 0,01
0 - 3 Tage	447	91,0	44	9,0	
4 - 7 Tage	119	73,5	43	26,5	
>= 8 Tage	50	68,5	23	31,5	
Anzahl der unterschiedlichen AB-Gaben auf ICU					p < 0,01
0	207	96,3	8	3,7	
1	236	92,9	18	7,1	
>= 2	173	67,3	84	32,7	
Größte Zahl der AB-Kombinationen an einem Tag					p < 0,01
0	207	96,3	8	3,7	
1	242	91,7	22	8,3	
>= 2	167	67,6	80	32,4	
Anzahl der AB-Änderungen					p < 0,01
0	492	91,4	46	8,6	
>= 1	124	66,0	64	34,0	
Anzahl der Pausen in der AB-Behandlung					p < 0,01
0	589	86,0	96	14,0	
>= 1	27	65,9	14	34,1	
Quotient: Längste Dauer der ununterbrochenen AB-Gabe [d] /					p < 0,01
0	207	96,3	8	3,7	
0,1 - 1,0	138	67,3	67	32,7	
1,1 - 1,5	166	85,6	28	14,4	
> 1,5	105	93,8	7	6,3	

Tabelle 29: Univariate Analyse der kategorialen Variablen, abhängige Variable Mortalität Krankenhaus

	überlebt		verstorben		
	[n]	[%]	[n]	[%]	
Liegedauer in Klassen auf ICU					p < 0,01
Mittellieger	501	83,5	99	16,5	
Langlieger	82	65,1	44	34,9	
Geschlecht					p = 0,803
männlich	341	80,6	82	19,4	
weiblich	242	79,9	61	20,1	
operativ(1)/konservativ(0)					p < 0,01
konservativ	117	70,9	48	29,1	
operativ	466	83,1	95	16,9	
elektiv(1)/nicht elektiv(0)					p < 0,01
nicht elektiv	323	76,0	102	24,0	
elektiv	260	86,4	41	13,6	
AB-Dauer auf ICU [d]					p < 0,01
0 - 3 Tage	415	87,2	61	12,8	
4 - 7 Tage	106	70,7	44	29,3	
>= 8 Tage	62	62,0	38	38,0	
Längste Dauer der ununterbrochenen AB-Gabe [d]					p < 0,01
0 - 3 Tage	421	85,7	70	14,3	
4 - 7 Tage	113	69,8	49	30,2	
>= 8 Tage	49	67,1	24	32,9	
Anzahl der unterschiedlichen AB-Gaben auf ICU					p < 0,01
0	197	91,6	18	8,4	
1	224	88,2	30	11,8	
	162	63,0	95	37,0	
Größte Zahl der AB-Kombinationen an einem Tag					p < 0,01
0	197	91,6	18	8,4	
1	228	86,4	36	13,6	
>= 2	158	64,0	89	36,0	
Anzahl der AB-Änderungen					p < 0,01
0	465	86,4	73	13,6	
>= 1	118	62,8	70	37,2	
Anzahl der Pausen in der AB-Behandlung					p < 0,01
0	557	81,3	128	18,7	
>= 1	26	63,4	15	36,6	
Quotient: Längste Dauer der ununterbrochenen AB-Gabe [d] /					p < 0,01
0	197	91,6	18	8,4	
0,1 - 1,0	126	61,5	79	38,5	
1,1 - 1,5	158	81,4	36	18,6	
> 1,5	102	91,1	10	8,9	

4.4.2 Diskrimination, Validierung und Kalibration

Die Ergebnisse der Diskrimination, Validierung und Kalibration sind Tabelle 36 bis Tabelle 39 zu entnehmen. Die beste Diskrimination zeigte das Modell 2 mit einer AUC für die Evaluierung von 0,81 und einer AUC von 0,798 für die Validierung. Modell 1 und 3 zeigten mit einer AUC von 0,665 und 0,681 eine unzureichende Diskrimination. Die Kalibration war für Modell 2 und das Modell 4 mit einem p-Wert von je 0,70 zufriedenstellend. Modell 1 und 3 wiesen eine schlechte Kalibration auf.

Tabelle 30: Univariate Analyse der ordinal skalierten Variablen, abhängige Variable Mortalität ICU

	überlebt							verstorben							MW U-Test
Variablen	[n]	MW	±	SD	X _{0.5}	Range	KI	[n]	MW	±	SD	X _{0.5}	Range	KI	p
Liegedauer ICU [Tage]	616	4,5	±	6,9	2,0	[1,4 ; 4,1]	[3,9 ; 5,0]	110	7,7	±	8,3	5,4	[3,0 ; 9,4]	[6,1 ; 9,3]	p < 0,01
SAPS II bei Aufnahme ICU	616	46,9	±	18,0	51,0	[34,0 ; 59,0]	[45,4 ; 48,3]	110	56,6	±	16,0	60	[48,8 ; 66,0]	[53,5 ; 59,6]	p < 0,01
Krankenhausliegedauer [Tage]	616	24,6	±	22,2	18,8	[12,0 ; 29,7]	[22,9 ; 26,4]	110	23,7	±	21,6	17,1	[11,0 ; 27,8]	[19,7 ; 27,8]	p = 0,37
Alter [Jahre]	616	57,9	±	19,5	61,0	[42,8 ; 73,3]	[56,4 ; 59,5]	110	61,3	±	16,6	62,3	[50,3 ; 74,3]	[58,1 ; 64,4]	p = 0,17
Anzahl der einzelnen AB-Gaben auf ICU	616	10,1	±	20,8	4,0	[0 ; 10]	[8,5 ; 11,8]	110	23,6	±	23,7	17,5	[6,0 ; 33,3]	[19,1 ; 28,0]	p < 0,01

SD: Standardabweichung, X_{0.5}: Median, Range: [X_{0.25} ; X_{0.75}], KI: Konfidenzintervall

Tabelle 31: Univariate Analyse der ordinal skalierten Variablen, abhängige Variable Mortalität Krankenhaus

	verstorben							verstorben							MW U-Test
Variablen	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	KI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	KI	p
Liegedauer ICU [Tage]	583	4,5	±	6,9	2,0	[1,4 ; 4,5]	[3,9 ; 5,1]	143	6,8	±	8,3	3,9	[2,2 ; 8,0]	[5,5; 8,2]	p < 0,01
SAPS II bei Aufnahme ICU	583	46,3	±	18,0	51,0	[32,0 ; 59,0]	[44,8 ; 47,7]	143	56,7	±	15,7	60,0	[49,0 ; 67,0]	[54,2 ; 59,3]	p < 0,01
Krankenhaus-liegedauer [Tage]	583	24,7	±	22,4	18,8	[12,0 ; 29,5]	[22,9 ; 26,5]	143	23,6	±	20,8	17,2	[10,9 ; 30,0]	[20,2 ; 27,1]	p = 0,41
Alter [Jahre]	583	57,2	±	19,6	60,7	[41,8 ; 72,6]	[55,6 ; 58,8]	143	63,4	±	16,3	64,1	[51,7 ; 76,5]	[60,7 ; 66,1]	p < 0,01
Anzahl der einzelnen AB-Gaben auf ICU	583	10,2	±	20,8	4,0	[0,0 ; 10,0]	[8,6 ; 11,9]	143	20,1	±	24,1	13,0	[3,0 ; 26,0]	[16,1 ; 24,1]	p < 0,01

SD: Standardabweichung, X0.5: Median, Range: [X0.25 ; X0.75], KI: Konfidenzintervall

Tabelle 32: Mortalität ICU, logistische Regression für Modell 1

Modell 1	Variablen	Beta	SE	p-Wert	Odds- Ratio	KI
	SAPS II	0,037	0,007	p < 0,01	1,038	[1,023 ; 1,053]
	Konstante	-3,668	0,426	p < 0,01		

SE: Standard Error, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 33: Mortalität ICU, logistische Regression für Modell 2

Modell 2	Variablen	Beta	SE	p-Wert	Odds- Ratio	KI
	SAPS II	0,035	0,008	p < 0,01	1,035	[1,018 ; 1,052]
	AB-Dauer auf ICU [d] (0-3 / 4-7 / 8 und mehr Tage)	0,531	0,155	p < 0,01	1,701	[1,255 ; 2,305]
	Anzahl der unterschiedlichen AB Gaben (0 / 1 / 2 und mehr)	1,096	0,207	p < 0,01	2,992	[1,996 ; 4,485]
	Konstante	-5,919	0,588	p < 0,01		

SE: Standard Error, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 34: Mortalität Krankenhaus, logistische Regression für Modell 3

Modell 3	Variablen	Beta	SE	p-Wert	Odds- Ratio	KI
	SAPS II	0,041	0,007	p < 0,01	1,042	[1,028 ; 1,056]
	Konstante	-3,525	0,426	p < 0,01		

SE: Standard Error, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 35: Mortalität im Krankenhaus, logistische Regression für Modell 4

Modell 4	Variablen	Beta	SE	p-Wert	Odds- Ratio	KI
	SAPS II	0,038	0,007	p < 0,01	1,039	[1,024 ; 1,054]
	AB-Dauer auf ICU [d] (0-3 / 4-7 / 8 und mehr Tage)	0,379	0,145	p < 0,01	1,461	[1,101 ; 1,940]
	Anzahl der unterschiedlichen AB Gaben (0 / 1 / 2 und mehr)	0,766	0,164	p < 0,01	2,152	[1,561 ; 2,967]
	Konstante	-4,974	0,492	p < 0,01		

SE: Standard Error, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 36: Diskrimination und Kalibration des Modell 1, abhängige Variable Mortalität ICU

Modell 1	AUC	KI	p-Wert	C-Statistik	p-Wert	df	H-Statistik	p-Wert	df		
Evaluierung	0,665	[0,609 ; 0,721]	p < 0,01								
Validierung (LOO)	0,654	[0,598 , 0,711]	p < 0,01	C =	15,60	0,05	8	H =	5,41	0,22	4

AUC: Area under the curve, KI: Konfidenzintervall, df: degrees of freedom

Tabelle 37: Diskrimination und Kalibration des Modell 2, abhängige Variable Mortalität ICU

Modell 2	AUC	KI	p-Wert	C-Statistik	p-Wert	df	H-Statistik	p-Wert	df		
Evaluierung	0,809	[0,769 , 0,850]	p < 0,01								
Validierung (LOO)	0,798	[0,756 , 0,840]	p < 0,01	C =	5,22	0,73	8	H =	3,34	0,70	6

AUC: Area under the curve, KI: Konfidenzintervall, df: degrees of freedom

Tabelle 38: Diskrimination und Kalibration des Modell 3, abhängige Variable Mortalität Krankenhaus

Modell 3	AUC	KI	p-Wert	C-Statistik	p-Wert	df	H-Statistik	p-Wert	df		
Evaluierung	0,681	[0,631 , 0,731]	p < 0,01								
Validierung (LOO)	0,670	[0,620 , 0,721]	p < 0,01	C =	27,50	0,01	8	H =	6,92	0,20	5

AUC: Area under the curve, KI: Konfidenzintervall, df: degrees of freedom

Tabelle 39: Diskrimination und Kalibration des Modell 4, abhängige Variable Mortalität Krankenhaus

Modell 4	AUC	KI	p-Wert	C-Statistik	p-Wert	df	H-Statistik	p-Wert	df		
Evaluierung	0,763	[0,721 , 0,805]	p < 0,01								
Validierung (LOO)	0,753	[0,710 , 0,796]	p < 0,01	C =	4,74	0,79	8	H =	4,79	0,70	7

AUC: Area under the curve, KI: Konfidenzintervall, df: degrees of freedom

5 Diskussion

5.1 Entwicklung von Werkzeugen

Medikamentendaten, ebenso wie alle anderen klinischen Daten, unterliegen einem schnellen und andauernden Wechsel. Eine Abbildung der medizinischen Realität ist mit dem klassischen relationalen Datenmodell von Codd [20], insbesondere bei einem hohen Normalisierungsgrad, mit großen Problemen verbunden. Da beim relationalen Datenmodell der Dateninhalt die Struktur der Datenbank bestimmt, führen Änderungen des Dateninhaltes zu Änderungen der Datenbankstruktur. Dieser Prozess führt zu einer unüberschaubaren Anzahl von Datenbankobjekten und bedroht die Leistungsfähigkeit einer solchen Datenbank. Diesem Problem begegnen neben dem hier verwendeten PDMS auch etablierte PDM-Systeme wie HELP [43, 51, 52] oder das Brigham integrated computing system [95] durch die Nutzung des so genannten EAV-Datenmodells [13, 14, 16, 25, 77, 77-79, 79]. Mit Hilfe dieses Modells lassen sich die verschiedensten Dateninhalte speichern, ohne die Struktur der Datenbank verändern zu müssen. Allerdings geht diese Flexibilität zu Lasten der Abfragbarkeit. Besonders Attribut-bezogene Abfragen sind aufwendig zu erstellen und erfordern hohe Leistungsressourcen von dem verarbeitenden Rechner [16].

Die Ermittlung der dokumentierten Medikamentendaten gestaltete sich auf Grund des verwendeten EAV-Datenmodells erwartungsgemäß aufwendig. In Anlehnung an die Vorschläge von Chen et al. [16] wurden die Daten aus der EAV-Datenbank extrahiert und in eine Studiendatenbank auf einem speziellen Statistikrechner kopiert. Die Daten für dieses Datawarehouse wurden aus dem flexiblen EAV-Modell in ein relationales Datenmodell überführt. Für einen definierten Datenbereich konnten so die Geschwindigkeitsvorteile des relationalen Datenmodells für die Auswertung genutzt werden. Die weitere Datenaufbereitung zur endgültigen Auswertung erfolgte mit SQL-Skripten in kleinen Zwischenschritten. Die von Chen et al. [16] postulierten Leistungsunterschiede einer drei bis fünf mal langsameren EAV-Datenbank ließen sich nicht bestätigen. Die Leistungseinbussen des hier benutzten Systems durch komplexe Abfragen waren deutlich größer, eine genaue Quantifizierung allerdings nicht Ziel dieser Arbeit. Dabei muss in Betracht gezogen werden, dass Chen seine Performance-Untersuchungen an einer Datenbank mit 140.000 Datensätzen vornahm, wohingegen die hier verwendete klinische Datenbank mehrere Millionen Datensätze enthielt.

Die hier vorgestellte Methode zur Erhebung der Medikamentendaten und besonders der Antibiotikadaten stellte einen effektiven Weg zur Extraktion der Daten aus der klinischen Datenbank dar. Auf der Basis der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten SQL-Skripte und der gewonnenen Erfahrungen wird es in Zukunft leichter sein, Informationen über den Antibiotikaverbrauch zu erhalten. Diese Daten könnten dann für weiterführende wissenschaftliche wie auch für qualitätssichernde Projekte verwendet werden. Die Grundlagen dafür sind mit der hier vorliegenden Arbeit geschaffen worden. Neben dem Grundlagenaspekt dieser Arbeit gelingt mit der hier vorgestellten Methode der Schritt von der Medikamentenverbrauchsstudie auf Basis von Apothekendaten hin zu den am Patienten dokumentierten Medikamentendaten. Andere Antibiotikaverbrauchsstudien, wie zum Beispiel das „Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf der Intensivstation (SARI)“ [69-72] oder die „Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE)“ [42], müssen sich damit begnügen, bei der Berechnung des Antibiotikaverbrauchs auf die monatlichen Antibiotikaverbrauchsdaten der Apotheken zurückzugreifen. Dabei werden Störquellen wie Vorratshaltung, Verfall von Medikamenten oder Abfluss an andere Stationen nicht berücksichtigt und verzerren so die gewonnen Daten. Wie von De With et al. [23] gefordert, könnte auf Basis der hier vorgestellten Methodik die Untersuchung der Antibiotikatherapie auf der Ebene des einzelnen Patienten und nicht mehr mit gemittelten Größen untersucht werden.

Die Auswertungen und detaillierten Statistiken zeigen, dass das hier vorgestellte Medikamentenmodell die Erhebung von dokumentierten Medikamentengaben ermöglicht. Die benötigten Parameter für eine vollständige Dokumentation standen wie auch bei anderen Modellen [24, 27, 35, 36, 40, 56, 60, 61, 75, 88, 94] zur Verfügung. Dabei beschränkte sich das in dieser Arbeit vorgestellte Medikamentenmodell auf die für die medizinische Dokumentation notwendigen Informationen.

Weitergehende Funktionen wie Indikationen, Kontraindikationen, Dosis-Anpassungen und Therapie-Richtlinien, wie sie Expertensysteme fordern und die oben zitierten Medikamentenmodelle teilweise leisten, wurden von dem vorgestellten Modell nicht erfüllt. Dieses Modell wurde für die medizinische Dokumentation von Medikamentengaben für die elektronische Patientenakte entwickelt und nicht als Expertensystem zur Entscheidungsunterstützung von Ärzten und Apothekern bei der Therapie [74]. Bei der Erweiterung des bestehenden Modells und der Schaffung einer gepflegten Datenbasis

für das Medikamentenmodell könnte das PDMS um Funktionen aus dem Bereich der Expertensysteme erweitert werden.

5.2 Medikamentengebrauchsuntersuchung

5.2.1 Medikamentennamen

Die Ergebnisse der hier untersuchten Intensivstation zeigten, dass parenterale Lösungen mit 97,7 % der behandelten Patienten am häufigsten eingesetzt wurden. Analgetika wurden mit 86,4 %, nach Antikoagulantien, am dritthäufigsten verwendet. Antibiotika wurden mit 58,0 % an achter Stelle verabreicht. Damit unterscheidet sich der Medikamentengebrauch der in dieser Arbeit untersuchten Intensivstation deutlich von dem anderer Intensivstationen. Dasta [21] hat 1986 auf einer chirurgischen Intensivstation festgestellt, dass Antibiotika mit 83 % der behandelten Patienten die am häufigsten benutzte Medikamentengruppe darstellt. Zu dem gleichen Ergebnis kamen 1991 Gundlach et al. [44] mit 86,7 % auf einer Intensivstation für Brandverletzte und chirurgische Patienten. Nur Boucher et al. [12] fanden 1990 auf einer Trauma-Intensivstation mit 88,4 % behandelten Patienten Analgetika als meist eingesetztes Medikament.

Allerdings bestanden bei den Arbeiten unterschiedliche Ausschlusskriterien für die untersuchten Medikamente. Während in der hier vorliegenden Arbeit keine Ausschlusskriterien bestanden, schloss Dasta [21] Elektrolyte sowohl als Trägerlösung wie auch als Supplement aus. Zudem untersuchte er keine topischen Medikamente, Ernährungslösungen und Vitamine. Gundlach et al. [44] schlossen Kolloide, Topika, supplementierende Elektrolyte und Ernährungslösungen aus. Boucher et al. [12] schlossen nicht näher angegebene Elektrolyte, Vitamine, Mineralien, Ernährungslösungen, Insulin, Kolloide und Plasmaexpander von der Untersuchung aus.

Nach Ausschluss dieser Medikamente aus Tabelle 14 bleibt die Gruppe der Antikoagulantien als meisteingesetzte Medikamentengruppe. In dieser Gruppe war Heparin zur Thromboseprophylaxe enthalten, das auf der Operativen Intensivstation als Antithrombotikum der Wahl eingesetzt wird. Es ist nicht klar, ob Heparin in den Studien von Dasta [21], Gundlach et al. [44] und Boucher et al. [12] nicht enthalten waren oder nicht als Routinemedikation gegeben wurde.

Die nach parenteralen Lösungen und Antikoagulantien am dritthäufigsten gegebene Medikamentengruppe der Analgetika wurde auf der hier untersuchten Intensivstation bei 86,4 % der behandelten Patienten eingesetzt. Diese Einsatzhäufigkeit deckt sich mit der bei Boucher et al. [12] mit 88,4 % am häufigsten gegebenen Medikamentengruppe der Analgetika. Dasta [21] registrierte einen Analgetikaeinsatz von 80 %, bei Gundlach et al. [44] wurden 70,6 % der Patienten mit Analgetika behandelt. Eine Ursache für diesen Unterschied im Analgetikaeinsatz lässt sich mit den vorliegenden Daten schwer ausmachen. Das von Gundlach et al. [44] untersuchte Patientenkollektiv einer Intensivstation für Brandverletzte und chirurgische Patienten erklärt die geringere Verwendung von Analgetika nicht ausreichend. Das untersuchte Kollektiv würde einen verstärkten Einsatz von Analgetika erwarten lassen.

Auch die Betrachtung der durchschnittlichen Liegedauer auf den Intensivstationen gibt keine weiteren Anhaltspunkte. Die durchschnittliche Liegedauer der hier untersuchten Intensivstation betrug $2,4 \pm 5,0$ Tage. Dasta [21] stellte eine durchschnittliche Liegedauer von $3,0 \pm 4,5$ Tage fest, Boucher et al. [12] $6,6 \pm 7,6$ Tage und Gundlach et al. [44] $6,9 \pm 11,8$ Tage. In den zitierten Arbeiten waren weder Informationen über die Indikation noch die Effektivität der analgetischen Therapie enthalten. Damit lässt sich lediglich feststellen, dass der hier vorgefundene Analgetikaeinsatz sich im Rahmen der zitierten Zahlen befindet. Eine weitergehende Beurteilung des Analgetikaeinsatzes war aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich.

5.2.2 Applikationsform

Auf der hier beobachteten Intensivstation stellte die intravenöse Applikationsform von Medikamenten mit 77,9 % der Gaben die häufigste Verabreichungsform dar. Bisher wurden die in der Intensivmedizin verwendeten Applikationsformen wenig untersucht. Buchanan et al. [15] fanden heraus, dass die Mehrheit der Medikamente (76 %) intravenös verabreicht wurde. Diese Zahlen decken sich mit den hier vorgefundenen Daten. Die intravenöse Gabe von Medikamenten stellt bei Intensivpatienten eine schnelle und gut kontrollierbare Applikationsform dar. Bei oraler Applikation kann es bei sedierten oder postoperativen Patienten, sowie als Nebenwirkung von bestimmten Medikamenten durch Gastroparese oder allgemeine Darmmotilitätsstörungen zu einer gestörten Aufnahme von Medikamenten kommen. Die orale Applikationsform ist daher in der Intensivmedizin kritisch zu betrachten. Allerdings sind sowohl intravenös verabreichte Medikamente mit erhöhten Kosten verbunden wie auch speziell deren

intravenöse Applikation [96]. Der verstärkte Einsatz von oral applizierbaren Medikamenten könnte in diesem Zusammenhang zu erheblichen Kostenersparnissen führen.

5.2.3 Medikamentengabe

Mit 43,4 % wurde annähernd die Hälfte der Medikamentengaben in einem zeitabhängigen Zeitraum gegeben. Diese Zahl spiegelt den hohen Einsatz von Infusions- und Spritzenpumpen in der Intensivtherapie wider, mit deren Hilfe die Flüssigkeits- und Ernährungstherapie kontrolliert werden, sowie dauernd benötigte Medikamente in kontrollierter Dosis appliziert werden. Dabei wurden nur circa 10 % der Gaben als Medikamentenmischungen gegeben. Überwiegend wurden Monopräparate verwendet, deren Dosierungen dadurch individuell gut steuerbar waren.

In der aktuellen Literatur konnten keine Angaben über das zeitliche Verhalten von Medikamenten gefunden werden. Es lagen keine Studien über die Verteilung der Medikamente im Tagesverlauf vor. Ebenfalls konnten keine Aussagen über die Applikationsdauer der Medikamentengaben auf einer Intensivstation gefunden werden. Diese Fragen wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht untersucht. Eine genauere Betrachtung der Applikationszeit und der Applikationsdauer von Medikamenten könnte mit Hilfe der hier entwickelten Methodik im Rahmen von Folgearbeiten vorgenommen werden. Dabei müssten bei der Betrachtung von Perfusorencharakteristika noch spezielle methodische Probleme überwunden werden.

5.3 Antibiotikagebrauchsuntersuchung

5.3.1 Medikamentennamen

Auf der hier untersuchten Intensivstation wurden 58,0 % der Patienten mit Antibiotika behandelt. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste alle chirurgischen Patienten ohne Patienten der Kardio-Vaskulär-Chirurgie oder Neurochirurgie. Die publizierte Einsatzhäufigkeit von Antibiotika auf verschiedenen Intensivstationen unterlag einer großen Schwankungsbreite. Dasta [21] berichtete, dass 83,0 % der von ihm untersuchten Intensivpatienten Antibiotika erhielten. Boucher et al. [12] fanden, dass 70,5 % der Patienten antibiotisch therapiert wurden. Gundlach et al. [44] fanden bei 86,8 % der Patienten eine Antibiotikabehandlung, wohingegen Roder et al. [89] einen Anteil von 71 % der behandelten Patienten feststellten. Bergmans et al. [10] ermittelten bei 61 % der Patienten eine Antibiotikabehandlung. Die bei den zitierten Arbeiten untersuchten

Intensivstationen unterschieden sich in Bezug auf Patientenkollektiv, Funktion und Bettenzahl erheblich. Während Dastas [21] Untersuchung einer 18-Betten-Intensivstation kardiovaskulärchirurgische, medizinische, allgemeinchirurgische, pädiatrische und Patienten anderer Fachrichtungen umfasste, untersuchten Boucher et al. [12] die Population einer Trauma-Intensivstation mit 12 Betten. Gundlach et al. [44] untersuchten eine Verbrannten-Unfallverletzten Intensivstation mit 10 Betten und eine allgemeinchirurgische Intensivstation mit ebenfalls 10 Betten unter Ausschluss der Patienten zur perioperativen Überwachung. Roder et al. [89] untersuchten eine Intensivstation mit 10 Betten, deren Patientenkollektiv sich aus medizinischen und allgemeinchirurgischen Patienten ohne kardiovaskulärchirurgische, neurologische oder transplantationschirurgischen Patienten zusammensetzte. Bergmans et al. [10] untersuchten eine 15-Betten-Intensivstation mit gemischten medizinischen, chirurgischen, neurologischen, pädiatrischen und kardiovaskulärchirurgischen Patientenkollektiven. Die Strukturunterschiede der hier zitierten Intensivstationen erlauben keinen direkten Vergleich der Einsatzhäufigkeit von Antibiotika.

Der im Vergleich niedrige Anteil an mit Antibiotika behandelten Patienten auf der hier untersuchten Intensivstation könnte mit dem hohen Anteil an peri- und vor allem postoperativen Überwachungen zusammenhängen. Die hier untersuchte Intensivstation fungierte auch als Intermediate Care Unit. So wurden 63,3 % der Patienten innerhalb von 24 Stunden wieder von der Intensivstation entlassen. Von dieser Gruppe wurden 47,9 % der Patienten mit mindestens einem Antibiotikum behandelt. Bei der Patientengruppe mit einer Liegezeit von über 24 Stunden betrug der Anteil der mit einem Antibiotikum behandelten Patienten 75,3 % und lag damit im Rahmen der oben zitierten Arbeiten. In diesem Zusammenhang überrascht der hohe Anteil an Antibiotika-behandelten Patienten, die innerhalb von 24 Stunden die Intensivstation wieder verließen. Prophylaktische perioperative Antibiotikagaben sollten nach der aktuellen Literatur als single-shot Gaben 30 bis 60 Minuten vor Schnitt gegeben werden und nur bei langer Operationsdauer wiederholt werden [4, 48, 53, 87, 104]. In unfallchirurgischen Kollektiven kann eine perioperative Antibiotikaphylaxe für 24 Stunden weitergeführt werden. Da diese Patientengruppe zur erweiterten postoperativen Überwachung über Nacht oder aufgrund geringfügiger Erkrankungsschwere einen kurzfristigen Aufenthalt auf der Intensivstation hatten, dürften nur in wenigen Fällen eine Fortführung der perioperativen Prophylaxe oder eine systemische Antibiotikatherapie indiziert gewesen sein. Nach Daten von Wasey et al. [102] werden 94,8 % der

perioperativen, prophylaktischen Antibiotikagaben nicht korrekt gegeben. Die meisten Antibiotikagaben wurden bei Wasey et al. ein bis drei Tage postoperativ weitergeführt. Namias et al. [80] fanden auf ihrer Intensivstation heraus, dass bei 47,0 % der nicht-transplantierten chirurgischen Patienten die perioperative Prophylaxe weitergeführt wurde. Durch diese nicht gerechtfertigte Weiterführung der antibiotischen Therapie wurden erhebliche Kosten verursacht. Die vier auf der hier untersuchten Intensivstation am häufigsten eingesetzten Präparate Cefazolin, Metronidazol, Ampicillin/Sulbactam und Cefuroxim werden unter anderem in der perioperativen Prophylaxe eingesetzt.

63,3 % der Patientenepisoden wurden mit einem Antibiotikum behandelt, 24,4 % mit zwei Antibiotika und 12,4 % der Episoden wurden mit mehr als zwei Antibiotika behandelt. In der zur Verfügung stehenden Literatur ließen sich weder Angaben zur Häufigkeit der Gabe von Antibiotikagruppen pro Behandlungstagen finden, noch eine genaue Aufschlüsselung der zur Behandlung eingesetzten Antibiotika pro Intensivaufenthalt.

Auf der hier untersuchten Intensivstation wurden 63,9 % der Behandlungen als Monotherapien und 36,1 % als Kombinationstherapien durchgeführt. 5,6 % der Behandlungen wurden als Trippeltherapie durchgeführt. Über den Umfang von Mono- oder Kombinationstherapien im Rahmen der Antibiotikatherapie finden sich in der veröffentlichten Literatur wenig Informationen. Roder et al. [89] berichteten, dass 63 % der therapeutischen Antibiotikabehandlungen aus einem Präparat bestanden, während 37 % der Behandlungen mit mehr als einem Antibiotikum durchgeführt wurden. Ein umgekehrtes Bild zeigte sich bei prophylaktischen Behandlungen. Hier wurden 35 % mit einem Antibiotikum und 65 % mit mehr als einem Präparat durchgeführt. Dasta [21] berichtete, dass 16 % der mit Antibiotika behandelten Patienten eine Trippeltherapie erhielten. Nach den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft [99] werden bei der kalkulierten Initialtherapie von Infektionen ohne Erregernachweis überwiegend Kombinationen von zwei Antibiotika eingesetzt. Bei der gezielten Therapie nach Erregernachweis und zur Antibiotikaphylaxe wird überwiegend ein Antibiotikum eingesetzt. Der Anteil der mit einem Antibiotikum behandelten Patientenepisoden erscheint für einen ausschließlichen therapeutischen Einsatz zu hoch. In den 63,9 % Monotherapien könnte die oben schon vermutete Weiterführung der perioperativen Prophylaxe enthalten sein.

Die Klärung der Frage, ob es auf der hier untersuchten Intensivstation zu einer Weiterführung der perioperativen Antibiotikaphylaxe gekommen ist und ob diese indiziert war, kann mit den vorliegenden Daten nicht getroffen werden. Dazu wären weitere Daten wie Diagnose, erfolgter operativer Eingriff und Indikation der Antibiotikagabe notwendig. Besonders wäre eine dokumentierte Unterscheidung zwischen prophylaktischer Gabe, empirisch kalkulierter oder mikrobiologisch gesicherter Therapie wichtig. Diese Daten müssten im Rahmen weiterer Arbeiten erhoben werden. Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass durch die hier eingesetzte Methodik Daten ungewöhnlich hoher Granularität erhoben werden konnten. Bei den vorliegenden Arbeiten zum Medikamenten- [12, 15, 21, 44] und Antibiotikaverbrauch [10, 80, 89] wurden entweder nur kleine Kollektive untersucht oder kein Augenmerk auf die Anzahl der eingesetzten Antibiotika pro Intensivaufenthalt oder Behandlungstag gelegt. Diese Einschränkungen lassen sich durch den erheblichen Aufwand der Datensammlung mit herkömmlichen Methoden erklären. Bei groß angelegten Antibiotikaverbrauchsstudien [23, 42, 69-72] im Rahmen der Untersuchung der Resistenzentwicklung von Bakterien werden ausschließlich elektronische Daten der Apotheken erhoben. Dabei wird die monatliche Auslieferung von Antibiotika an die Intensivstationen erhoben und auf den einzelnen Patienten umgerechnet. Eine Betrachtung der individuellen Therapie oder der tatsächlich gegebenen Antibiotika ist bei dieser Methodik nicht möglich. Die mit der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten liegen in einer Granularität und Genauigkeit vor, die die routinemäßige Betrachtung der Antibiotikatherapie eines einzelnen Intensivpatienten möglich macht. Diese Datenbasis konnte nur auf Basis eines PDMS erhoben und ausgewertet werden.

5.3.2 Applikationsform

In der zur Verfügung stehenden Literatur fanden sich keine Angaben über die Applikationsform von Antibiotika, die auf der Intensivstation eingesetzt werden. Der Anteil von 91,3 % intravenösen Gaben auf der hier untersuchten Intensivstation erscheint plausibel. In Anbetracht der Erkrankungsschwere der behandelten Patienten, der unsicheren Bioverfügbarkeit von oralen Präparaten bei gestörter gastrointestinaler Funktion und der vertrauten Handhabung scheint die intravenöse Gabe die logische Applikationsform für Antibiotika in der Intensivmedizin. Vorteile von oralen Präparaten sind geringerer Pflegeaufwand, kürzere Liegedauer, weniger Katheterkomplikationen und vor allem verringerte direkte und indirekte Kosten [59, 96]. Dabei haben Levofloxacin, Metronidazol, Clindamycin, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Ofloxacin,

Amoxicillin/Clavulansäure, Amoxicillin, Ampicillin/Sulbactam, Ampicillin, Flucloxacillin, Cefuroxim, Erythromycin, Clarithromycin und Trimethoprim bei beiden Applikationsformen eine vergleichbare Bioverfügbarkeit [59, 81]. Die Wirksamkeit und Qualität des Wechsels von intravenöser zu oraler Applikation von Antibiotika konnte im Rahmen von verschiedenen Studien vor allem für tiefe Atemwegsinfektionen gezeigt werden [39, 59, 81, 84]. Fischer et al. [39] konnten durch Erinnerungsfunktionen bei ihrem PDMS den systematischen Wechsel der Applikationsform positiv unterstützen. In welchem Rahmen ein systematischer Wechsel von intravenösen zu oralen Antibiotika im intensivmedizinischen Umfeld angewendet werden kann, ist bisher offen und bedarf eingehender Untersuchungen.

5.3.3 Medikamentengabe

Der tageszeitliche Verlauf der Antibiotikagaben spiegelte den Arbeitsablauf der hier untersuchten Intensivstation wieder. Antibiotika wurden bevorzugt zu festgelegten, dem Arbeitsablauf angepassten Zeiten gegeben und weniger einem patientenindividuellen Rhythmus angepasst. Als stationsübliche Stunden zur Antibiotikaapplikation haben sich dabei die Stunde nach Mitternacht, die Stunden zwischen 7 und 9 Uhr morgens und die Zeit zwischen 16 und 17 Uhr erwiesen.

47,9 % der Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von einem Tag wurden mit einem Antibiotikum behandelt. Mit steigender Liegezeit wuchs der Anteil der behandelten Patienten. Bei mehr als neun Tagen Liegedauer wurden schließlich 94,0 % der Patienten mit einem Antibiotikum behandelt. Bei der Untersuchung der Behandlungsdichte stellten Roder et al. [89] fest, dass mit zunehmender Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation der Anteil der mit mindestens einem Antibiotikum behandelten Patienten anstieg. Wurden bei einem Tag Liegedauer noch 70,6 % der Patienten mit einem Antibiotikum behandelt, stieg dieser Wert bei längerer Liegedauer kontinuierlich an. Spätestens ab neun Tagen Aufenthalt auf der Station war jeder Patient mit einem Antibiotikum behandelt worden. Dieser hohe Anteil an antibiotika-behandelten Langzeitpatienten dürfte die Erkrankungsschwere sowie das nosokomiale Infektionsrisiko eines Intensivaufenthaltes repräsentieren. So stellten Vosylius et al. [100] fest, dass nach einer Woche Intensivaufenthalt der Anteil an nosokomialen Infektionen 77 % betrug. Nach drei Wochen Aufenthalt hatten 93 % der Patienten eine nosokomiale Infektion erlitten. Diese Zahlen decken sich mit der Anzahl der mit Antibiotika behandelten Patienten.

Auf der hier untersuchten Intensivstation betrug die Behandlungsdauer der einzelnen Antibiotika im Mittel $2,5 \pm 1,8$ Tage. Boucher et al. [12] beschrieben eine durchschnittliche Behandlungsdauer mit Cefazolin von $4,2 \pm 2,6$ Tagen. Damit war die Antibiotikabehandlung auf der hier untersuchten Intensivstation deutlich kürzer. In diesem Zusammenhang stachen die Extremwerte in der Behandlungsdauer bei einigen Präparaten heraus. So wurde in einem Fall über einen Zeitraum von 41 Tagen mit Gentamicin behandelt. Ofloxacin wurde in einzelnen Fällen an 35 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, Clindamycin und Ciprofloxacin wurden über 21 Behandlungstage appliziert. Solch lange Behandlungsverläufe sind in Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Resistenzentwicklung nicht wünschenswert und bedürfen einer genauen Einzelüberprüfung. Ein zu erstellendes Qualitätssicherungswerkzeug auf Basis der in dieser Arbeit entwickelten Methodik könnte durch Überwachung der Antibiotikatherapie solch lange Behandlungen verhindern helfen.

5.3.4 Dosis

Die fünf am häufigsten eingesetzten Antibiotika wurden überwiegend in einer Standarddosierung eingesetzt. Cefazolin, Metronidazol, Ampicillin/Sulbactam und Cefuroxim wurden in über 90 % der Gaben gleich dosiert. Mezlocillin dagegen wurde in 70,3 % der Fälle in einer 4 Gramm-Dosierung verabreicht, der überwiegende Anteil der restlichen Gaben wurde mit 2 g dosiert appliziert. Da für Mezlocillin nach Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft keine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich ist, ist diese uneinheitliche Dosierung nicht nachvollziehbar. Eine Beurteilung der applizierten Tagesdosis ist mit diesen Daten nicht möglich und muss einer Betrachtung mit Hilfe der ATC/DDD überlassen werden.

5.3.5 Anordnung und Gabe

Die erhobenen Daten lassen erkennen, dass die Antibiotikatherapie im Voraus geplant wurde. Eine Anordnung wurde durchschnittlich einen knappen Tag vor der Gabe angeordnet. Die planmäßige Anordnung der Antibiotikatherapie erstreckte sich dabei bis über eine Woche.

Teilweise wurden Antibiotikagaben erst 14 Stunden nach der Gabe dokumentiert. Da die Qualität der Dokumentation mit zunehmender Zeit zum Ereignis abnimmt [29], sind große Zeitabstände nicht akzeptabel und sollten begründeten Einzelfällen vorbehalten bleiben.

Bei der Betrachtung der Anzahl der Gaben pro Tag fiel besonders die Therapie mit Ofloxacin ins Auge. Bei näherer Betrachtung der Daten konnte festgestellt werden, dass bei drei von vier Behandlungen mit Ofloxacin dieses topisch achtmal pro Tag appliziert worden war. Bei der oral durchgeführten Therapie wurden zwei Gaben pro Tag vorgenommen. Auch bei der Therapie mit Gentamicin muss die hohe Gabenzahl pro Tag näher betrachtet werden. So wurde Gentamicin bei der topischen Behandlung mit acht Gaben pro Tag appliziert, während die intravenöse Behandlung mit maximal drei Gaben pro Tag vorgenommen wurde. Nach den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft [99] sollte bei Aminoglykosiden, zu denen Gentamicin gehört, der einmal täglichen Gabe der Tagesgesamtdosis gegenüber der konventionellen dreimal täglichen Dosierung der Vorzug gegeben werden. Dadurch sollen eine Reduktion der oto- und nephrotoxischen Toxizität und günstigere klinische Erfolge erreicht werden. Gründe, warum diesen Empfehlungen nicht nachgekommen wurde, ließen sich mit den hier erhobenen Daten nicht herausarbeiten.

5.3.6 Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen

Die ATC/DDD-Methodik ist eine weit verbreitete Methodik zur Standardisierung von Medikamentengaben, die von der WHO empfohlen wird und einen Vergleich zwischen verschiedenen Ländern, Regionen, Krankenhäusern und Stationen erlaubt. Andere existierende Systeme haben nach Merlo et al. [66] keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der ATC/DDD. Wichtig bei der Anwendung der ATC/DDD ist die Angabe der verwendeten Version. Da die Standarddosis DDD jedes Jahr dem aktuellen Stand angepasst wird, ist die Angabe der verwendeten Version für die Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten notwendig [90]. Bei der Berechnung der Standarddosis DDD wird zwischen ambulanten und stationären Patienten unterschieden. Diese Unterscheidung wurde von etlichen hier zitierten Arbeiten nicht vorgenommen [31, 57, 101]. Bei der Bewertung der Ergebnisse auf Basis der DDD ist zu beachten, dass diese Werte keinen Rückschluss auf den einzelnen Patienten zulassen. Eine DDD/100 BT von 50 kann bedeuten, dass 50 von 100 Patienten jeden Tag eine definierte Tagesdosis erhalten haben. Sie kann ebenso bedeuten, dass 25 Patienten jeden Tage eine doppelte definierte Tagesdosis erhalten haben oder 100 Patienten jeden Tag eine halbe definierte Tagesdosis. Weiterhin kann eine DDD/100 BT von 50 bedeuten, dass jeder Patienten jeden zweiten Tag eine definierte Tagesdosis erhalten hat oder jeder Patient jeden vierten

Tage eine doppelte definierte Tagesdosis erhalten hat. Die DDD/100 BT dient somit zum Vergleich der Medikamententherapie einer Organisationseinheit, zum Beispiel einer Station oder eines Krankenhauses.

Mit Hilfe der hier erhobenen Antibiotikadaten konnten mit der ATC/DDD-Methodik detaillierte Auswertungen durchgeführt werden. Dabei konnten nicht nur die Antibiotikagruppen und Einzelpräparate mit Hilfe der DDD standardisiert werden, sondern zusätzlich noch die DDD/100 BT für die drei Liegeklassen Kurz-, Mittel- und Langlieger berechnet werden.

Nach der Standardisierung der dokumentierten Antibiotikatherapie mit Hilfe der DDD ergab sich bei der Betrachtung der Einsatzhäufigkeit der Antibiotika ein verändertes Bild. Geordnet nach Behandlungstagen war die Gruppe der Cephalosporine mit 27,4 % die meisteingesetzte Antibiotikagruppe. In der Rangordnung nach DDD/100 BT blieb die Einsatzhäufigkeit der Cephalosporine mit 20,2 % annähernd konstant, wurde aber von der Gruppe der Kombinationen aus Penicillinen und BLI weit übertroffen. Wurden die Penicillin/BLI-Kombinationen nach Behandlungstagen in 22,7 % eingesetzt, stieg ihre Einsatzhäufigkeit geordnet nach DDD/100 BT auf 45,2 % an. Beim Vergleich der Einsatzhäufigkeit von Antibiotika muss demnach die Basis der Rangfolgenbildung besonders berücksichtigt werden.

Das am meisten verwendete Antibiotikum aus der Gruppe der Penicilline/BLI war mit einer DDD/100 BT von 45,8 die Kombination aus Ampicillin und Sulbactam. An diesem Beispiel ließen sich die Probleme der Rangfolgenbildung auf der Basis der DDD/100 BT anschaulich beobachten. Die definierte Tagesdosis der WHO für parenteral appliziertes Ampicillin/Sulbactam betrug 2 g pro Tag. Auf der hier untersuchten Intensivstation betrug die gängige Standarddosis 3 g, im Median wurden 2 Gaben pro Tag appliziert. Dies bedeutete eine geschätzte übliche Tagesdosierung von 6 g und eine dreifache Überbewertung der Therapie mit Ampicillin/Sulbactam durch die DDD. Aus diesem Grund verließen De With et al. [23] die DDD/100 BT zu Gunsten einer selbst festgelegten üblicherweise verordneten Tagesdosis, „prescribed daily dosis“ (PDD). Dabei bemerkten sie, dass die DDD im Vergleich zur PDD die Anwendung von Antibiotika um mehr als 40 % überschätzte. Während die WHO eine definierte Tagesdosis von 2 g für Ampicillin/Sulbactam festlegt, definierten de With et al. [23] 9 g als üblicherweise verordnete Tagesdosis. Lang et al. [57] sowie Fridkin et al. [42] setzten dagegen 6 g pro Tag für ihre DDD fest. Die übliche verordnete Tagesdosis

von de With et al. [23] deckte sich dabei mit den Dosierungsangaben des Herstellers, wonach alle sechs bis acht Stunden 3 g und damit täglich 9 g verabreicht werden sollten. Die hier vorgefundene Therapie mit täglich 6 g Ampicillin/Sulbactam wäre demnach mit unverhältnismäßig langen Pausen zwischen den Einzelgaben geführt worden, wodurch eine zu niedrige Tagesdosis erreicht worden wäre. Allerdings wurden 6 g pro Tag von zwei anderen Autoren ebenfalls als Standard in der Therapie mit Ampicillin/Sulbactam erachtet [42, 57].

Im Vergleich zu der hier festgestellten 45,8 DDD/100 BT von Ampicillin/Sulbactam, fanden Lang et al. [57] bei ihrer Untersuchung einer Intensivstation eine DDD/1000 Bettentage für Ampicillin/Sulbactam von 202. Allerdings legten sie eine italienische Version der ATC/DDD mit einer definierten Tagesdosis von 6 g zu Grunde, sodass bei Umrechnung auf eine DDD von 2 g und auf 100 BT eine DDD/100 BT von 60,6 resultieren würde. Die hier vorgefundene hohe Antibiotikaanwendungsdichte von 45,8 DDD/100 BT für Ampicillin/Sulbactam wurde dadurch relativiert und befand sich im Rahmen anderer Veröffentlichungen

An Hand dieses Beispiels lassen sich die Probleme bei der Interpretation von Ergebnissen auf Basis der ATC/DDD-Methodik darstellen. Vor allem muss eine Rangreihenfolge auf Basis der DDD angezweifelt werden. Die DDD eines Medikamentes wird für seinen häufigsten Anwendungszweck vergeben. Wenn diese definierte Tagesdosis in einem anderen Kontext als der Intensivmedizin entstanden ist, kann es zu erheblichen Verzerrungen der DDD/100 BT kommen. Eine Verwendung der Methodik erscheint trotz dieser Schwächen gerechtfertigt, da die ATC/DDD das in der aktuellen Literatur am besten unterstützte Standardisierungswerkzeug für Antibiotikaverbrauchsstudien darstellt.

Der auf unserer Intensivstation festgestellte Antibiotikaverbrauch lag bei 191,4 DDD/100 BT. Roder et al. [89] gaben ihren gesamten Antibiotikaverbrauch mit 128,4 DDD/100 BT an, Petersen et al. [86] berichteten von einem Wert von 124 DDD/100 BT. Walther et al. [101] fanden bei einer Untersuchung von vier schwedischen Intensivstationen einen durchschnittlichen Antibiotikaverbrauch von 107,2 DDD/100 BT mit einer Spannweite von 80,7 bis 137,7 DDD/100 BT. Natsch et al. [82] berichteten von einem Antibiotikaverbrauch von 169,0 DDD/100 BT, Ansari [1] beobachtete eine DDD/100 BT von 166, Lang et al. [57] stellten einen Antibiotikaverbrauch von 220,3 DDD/100 BT fest. Das nationale SARI-Referenzzentrum konnte

auf 35 chirurgischen Intensivstationen eine mittlere Anwendungsdichte von 124,5 DDD/100 BT erheben. Die Antibiotikanwendungsdichte des INTERUNI-II-Projektes [23] betrug 79,3 DDD/100 BT für alle teilnehmenden Abteilungen der Inneren Medizin von vier Hochschulkliniken. Dabei waren auch Normalstationen eingeschlossen. Der auf der hier untersuchten Intensivstation gefundene Antibiotikaverbrauch lag damit im oberen Drittel der zitierten Zahlen. Allerdings ist die Vergleichbarkeit zwischen den Arbeiten zusätzlich zu den oben geschilderten Problemen eingeschränkt, da keine der zitierten Arbeiten die Version der benutzten ATC/DDD-Klassifikation angegeben hat. An Hand der groben Kennzahl Gesamt-DDD den Antibiotikaeinsatz einer Intensivstation beurteilen zu wollen, erscheint in Anbetracht der oben aufgeführten Einschränkungen als nicht angebracht.

Der Vergleich der hier gefundenen Antibiotikaanwendungen mit den aktuellen Ergebnissen des SARI (www.sari-antibiotika.de, Zugriff 13.09.2004) war nur eingeschränkt möglich, da bei den zur Verfügung stehenden Publikationen [69-72] keine Angaben über die verwendete Version der ATC/DDD-Klassifikation gefunden werden konnten. Unter diesen Einschränkungen muss der Einsatz von allen Antibiotika der hier untersuchten Intensivstation im vierten Quartil der untersuchten 14 chirurgischen Intensivstationen eingeordnet werden. Kombinationen von Penicillinen mit BLI lagen ebenfalls im vierten Quartil. Cephalosporine lagen im dritten Quartil, Fluorchinolone im zweiten Quartil, Aminoglykoside im vierten Quartil, Carbapeneme im zweiten Quartil, Glykopeptide im ersten Quartil und Lincosamide im dritten Quartil. Obwohl auf der hier untersuchten Intensivstation überdurchschnittlich viele Antibiotika verwendet wurden, muss die Verwendung von Reserveantibiotika differenziert betrachtet werden. Während Aminoglykoside und Lincosamide überdurchschnittlich häufig verwendet wurden, wurden Fluorchinolone, Carbapeneme und Glykopeptide unterdurchschnittlich selten verabreicht.

Bei der Betrachtung von einzelnen Antibiotika im Vergleich mit den von SARI gefundenen Daten fällt erneut die häufige Verwendung von in der perioperativen Prophylaxe verwendeten Antibiotika auf. Die Kombination aus Ampicillin mit Sulbactam wurde doppelt so häufig verabreicht, wie es auf der maximal verordnenden Intensivstation im Projekt SARI vorkam. Ob dieser hohe Wert durch unterschiedlich definierte Tagesdosen zustande kam oder wirklich einen hohen Verbrauch auf der hier untersuchten Intensivstation widerspiegelt, ist nicht beurteilbar, da im Projekt SARI der verwendete ATC/DDD-Katalog nicht angegeben wird. Der Verbrauch von Amoxicil-

lin/Clavulansäure befand sich im vierten Quartil des SARI-Kollektivs. Auch der Verbrauch von Cefazolin befand sich im vierten Quartil, Metronidazol hingegen wurde fast doppelt so häufig gegeben, wie auf der meistapplizierenden Intensivstation aus SARI: Der Verbrauch von Cefuroxim hingegen lag im zweiten Quartil im Vergleich zum SARI-Kollektiv.

Eine detailliertere Betrachtung der Antibiotikatherapie ermöglichte die Auftrennung der DDD/100 BT auf die Liegedauer der Intensivpatienten. Die Liegedauer wurde in die drei Gruppen Kurzlieger, mit einer Liegedauer von maximal 24 Stunden, Mittellieger, mit einer Liegedauer von mehr als 24 Stunden und maximal sieben Tagen, und Langlieger, mit einer Liegedauer länger als 7 Tage, kategorisiert. Da bei der Berechnung der DDD/100 BT die tatsächliche Liegedauer in Tagen einfluss, lieferte diese Aufteilung ein differenziertes Bild der Antibiotikaaanwendung. Sowohl bei Ampicillin/Sulbactam wie auch Amoxicillin/Clavulansäure fiel auf, dass diese zwar bei den Kurzliegern schon hoch dosiert wurden, es bei länger liegenden Patienten zu einer Steigerung der Behandlungsintensität kam. Cefazolin hingegen wurde überwiegend bei kurzliegenden Patienten verwendet, während der Einsatz bei Langliegern nur ein Drittel der Kurzlieger betrug. Der intensive Einsatz von Metronidazol war bei Kurzliegern deutlich höher, als auf allen SARI-Stationen insgesamt, steigerte sich dann bei mittellang liegenden Patienten um bei Langliegern wieder etwas abzunehmen. Der Einsatz von Cefuroxim war bei Kurzliegern am höchsten, sank im Verlauf auf ein Niveau bei Langliegern, dass im zweiten Quartil der SARI-Station einzuordnen ist. Schlüssige Erklärungen für die hier gefundenen Verläufe sind ohne Kenntnis der Indikation der Antibiotika und der Diagnose nicht möglich.

Ein anderes Bild zeigte sich bei Betrachtung der Reserveantibiotika, die bei der Therapie nicht Mittel der ersten Wahl waren. Imipenem wurde bei Kurzliegern fast gar nicht und bei Langliegern am stärksten eingesetzt. Dieser Verlauf entspricht einem Antibiotikum, dass als Reserveantibiotikum erst bei längeren oder sehr schweren Behandlungsverläufen eingesetzt werden sollte. In diesem Zusammenhang verwundert, dass Imipenem in der Gruppe der Kurzlieger Verwendung fand. Eine mögliche Erklärung für diese Auffälligkeit war, dass dies Patienten waren, deren Verlauf auf der Intensivstation trotz Einsatz aller Mittel innerhalb kürzester Zeit mit dem Tod endete. Allerdings konnte diese Annahme bei Überprüfung der in Frage kommenden Patienten nicht bestätigt werden. Keiner dieser Patienten verstarb während des Intensiv- oder des Krankenhausaufenthaltes. Eine Klärung der Indikation der Imipenemtherapie war mit

den vorliegenden Daten nicht möglich. Der gleiche Verlauf zeigte sich bei Gentamicin und Tobramycin, wobei auch diese Antibiotika in der Gruppe der Kurzlieger einen nennenswerten Einsatz fanden.

5.4 Outcome-Analyse

Das gewählte statistische Verfahren zur Bewertung der Bedeutung der medikamentösen, antimikrobiellen Therapie ist in der Scoreentwicklung weit verbreitet [5, 63, 68, 76, 93]. Das dabei eingesetzte Verfahren der logistischen Regression gehört zu den Strukturprüfenden statistischen Verfahren, um den Einfluss unterschiedlicher Variablen auf einen dichotomen Endpunkt zu analysieren. Bei der Prüfung zeigte sich die Kombination aus SAPS II, Dauer der Antibiotikabehandlung und Anzahl der eingesetzten Antibiotika gegenüber dem SAPS II-Score alleine als prognostisch überlegen. Die AUC der Evaluierung für die Mortalität während des Intensivaufenthaltes wie auch für den Krankenhausaufenthalt zeigte mit 0,809 und 0,763 eine gute Diskrimination. Die Diskrimination blieb in der Kreuzvalidierung mit einer AUC von 0,798 und 0,753 stabil. Die Kalibration beider Modelle war mit einem p-Wert von 0,70 sehr gut. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass der vollautomatisch erhobene SAPS II-Score mit einer AUC von 0,665 und 0,681 für Modell 1 und 3 eine schlechtere Diskrimination aufwies, als bei der Untersuchung von Engel et al. [30] mit einer AUC von 0,812 publiziert worden war. Die Verbesserung der prognostischen Qualität des SAPS II-Scores durch Einbeziehung der Behandlungsdauer und Anzahl der eingesetzten Antibiotika ermöglichte eine akzeptable Diskrimination der Modelle 2 und 4. Diese waren mit einer AUC von 0,809 und 0,763 ähnlich gut wie die Diskrimination bei Markgraf et al. (AUC = 0,846) [63], Moreno et al. (AUC = 0,817) [76], Metnitz et al. (AUC = 0,817) [68] oder Schuster et al. (AUC = 0,81) [93]. Welche Verbesserung des angepassten vollautomatisch erhobenen SAPS II-Scores durch Einbeziehung der Antibiotikatherapie erfolgen würde, kann mit den hier erhobenen Daten nicht beurteilt werden. Weitere Studien müssen zeigen, ob ein Einschluss der Antibiotikatherapie zur Beurteilung der Erkrankungsschwere und die Bildung von prognostischen Modellen sinnvoll und in der Praxis bestehen kann.

Die hier vorgenommene statistische Untersuchung hat gezeigt, dass die Dauer der Antibiotikabehandlung und die Anzahl der dabei eingesetzten Antibiotika einen Zusammenhang auf die Überlebenswahrscheinlichkeit während des Intensivaufenthaltes und sogar noch in der anschließenden Nachbehandlung im Krankenhaus haben.

Dabei korrelierte die Dauer der Antibiotikabehandlung mit der Wahrscheinlichkeit zu sterben. Eine Verlängerung der Antibiotikatherapie, die in der hier vorgenommenen Gruppierung einen Gruppenwechsel verursachte, bewirkte eine anderthalbmal erhöhte Wahrscheinlichkeit während des Intensivaufenthaltes zu sterben. Ein Wechsel im Behandlungsregime bewirkte dabei sogar eine Verdreifachung des Risikos auf der Intensivstation zu versterben. Diese Daten objektivieren den Eindruck, dass Patienten, die eine Antibiotikatherapie erhalten, diese auch benötigen. In der Praxis bedeutet dies, dass eine verlängerte Antibiotikatherapie oder der vermehrte Einsatz von verschiedenen Präparaten eine Sensibilisierung der behandelten Ärzte verursachen sollte und eventuell zu einer kritischen Überprüfung der Strategie führen sollte. Offen müssen bei der hier gefundenen Korrelation Ursache und Wirkung bleiben. So konnte mit der hier vorgenommenen Outcome-Analyse nur eine Korrelation zwischen der Antibiotikatherapie und der Sterblichkeit festgestellt werden. Welche Faktoren die erhöhte Sterblichkeit der antibiotisch behandelten Patienten verursachen und ob eventuell auch die Antibiotikatherapie zur Sterblichkeit der behandelten Intensivpatienten beigetragen hatte, konnte mit der hier gewählten Methodik nicht festgestellt werden. Die Kausalität der gefundenen Korrelation muss damit offen bleiben.

6 Schlussfolgerungen

Mit dem PDMS ICUData dokumentierte Medikamentendaten ließen sich für wissenschaftliche und administrative Auswertungen Computer-gestützt erheben. Es konnten Werkzeuge für die Erhebung der im EAV-Datenmodell vorliegenden Medikamentendaten entwickelt werden. Durch die Computer-gestützte Dokumentation entfiel die bei Papier-gestützter Dokumentation notwendige Digitalisierung der Daten, die Auswertungen sind jederzeit wiederholbar und transparent.

Die hier erhobenen Medikamentendaten erlaubten eine vollständige Auswertung der medikamentösen Therapie einer Intensivstation. Da im Gegensatz zu anderen Untersuchungen keine Ausschlusskriterien definiert worden waren, konnten parenterale Lösungen und die Gabe von Antikoagulantien als die zwei meistverwendeten Medikamentengruppen einer Intensivstation festgestellt werden. Die Häufigkeit der parenteral applizierten Medikamente deckte sich mit den Angaben in der Literatur.

Die Einsatzhäufigkeit antimikrobieller Therapie befand sich im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten. Bei der genaueren Betrachtung der Antibiotikatherapie fiel eine hohe Anwendungsdichte von üblicherweise zur perioperativen Prophylaxe eingesetzten Antibiotika auf. Für eine genauere Betrachtung der ermittelten Daten wäre die Überprüfung der Indikationen notwendig, die retrospektiv nicht mehr zu eruieren war.

Ein Vergleich des Antibiotikaeinsatzes auf Basis der ATC/DDD zeigte einen intensiven Einsatz verschiedener Antibiotikagruppen, der sich im oberen Drittel der veröffentlichten Zahlen anderer Arbeiten bewegte. Die hier erhobenen Daten würden bei Surveillancestudien zur Antibiotikaresistenzentwicklung erstmals eine individuelle Betrachtung der Resistenzentwicklung jedes einzelnen Patient ermöglichen. Dieser Einsatz sollte mit Hilfe der hier erarbeiteten Methodik in naher Zukunft möglich sein.

Die Outcome-Analyse unter Verwendung multivariater Auswertungen zeigte, dass Patienten mit intensivierter oder prolongierter Antibiotikatherapie einem erhöhten Risiko unterliegen, während des Intensivaufenthaltes zu versterben. Auch während des weiteren Krankenhausaufenthalts ist die Antibiotikatherapie mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Ob die Antibiotikatherapie eine Ursache für die erhöhte Sterblichkeit darstellte oder vielmehr als Surrogat für die Erkrankungsschwere zu betrachten ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

7 Anhang

7.1 Literatur

1. Ansari, F. "Utilization review of systemic antiinfective agents in a teaching hospital in Tehran, Iran." *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 57.6-7 (2001): 541-46.
2. Bates, D. W. et al. "Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group." *JAMA* 274.1 (1995): 29-34.
3. Bates, D. W. et al. "The impact of computerized physician order entry on medication error prevention." *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 6.4 (1999): 313-21.
4. Beck, A., L. Kinzl, and M. Bischoff. "Antibiotic prophylaxis and therapy in trauma surgery." *Unfallchirurg* 102.12 (1999): 955-66.
5. Bein, T. et al. "Vergleich von APACHE II und APACHE III zur Einschätzung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten." *Anaesthesist* 44.1 (1995): 37-42.
6. Benson, M. et al. "Erfahrungsbericht über drei Jahre Routinebetrieb eines Anästhesie-Information-Management-Systems (AIMS) am Universitätsklinikum Giessen." *Anästhesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 34.1 (1999): 17-23.
7. Benson, M. et al. "Einsatz eines Anästhesie-Information-Management-Systems (AIMS) in einer Operativen Tagesklinik." *Anaesthesist* 49.9 (2000): 810-15.
8. Benson, M. et al. "Data processing at the anesthesia workstation: from data entry to data presentation." *Methods Inf.Med* 39.4-5 (2000): 319-24.
9. Benson, M. et al. "Von der Datenerfassung zur Ergebnispräsentation am klinische Arbeitsplatz - Erfahrungen mit einem Anästhesie-Information-Management-System (AIMS)." *Z.Ärztl.Fortbild.Qualitätssich.* 94.7 (2000): 613-19.
10. Bergmans, D. C. et al. "Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance." *J.Antimicrob.Chemother.* 39.4 (1997): 527-35.

11. Böttger, S. Vollautomatische Kalkulation von Scoring-Systemen in der Intensivmedizin mit Hilfe eines Patienten-Daten-Management-System (PDMS). Gießen 2002.
12. Boucher, B. A. et al. "Drug use in a trauma intensive-care unit." *Am.J.Hosp.Pharm.* 47.4 (1990): 805-10.
13. Brandt, C. A. et al. "Metadata-driven creation of data marts from an EAV-modeled clinical research database." *Int.J.Med.Inf.* 65.3 (2002): 225-41.
14. Brandt, C. A. et al. "Reengineering a database for clinical trials management: lessons for system architects." *Control Clin.Trials* 21.5 (2000): 440-61.
15. Buchanan, N. and R. D. Cane. "Drug utilization in a general intensive care unit." *Intensive Care Med.* 4.2 (1978): 75-77.
16. Chen, R. S. et al. "Exploring performance issues for a clinical database organized using an entity-attribute-value representation." *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 7.5 (2000): 475-87.
17. Classen, D. C. et al. "Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients." *JAMA* 266.20 (1991): 2847-51.
18. Classen, D. C. et al. "Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system." *Hosp.Pharm.* 27.9 (1992): 774, 776-79, 783.
19. Codd, E. F. "A relational model of data for large shared data banks." *Communications of the ACM* 13.6 (1970): 377-87.
20. Codd, E. F. *the Relational Model for Database Management: Version 2*. Verlag Addison-Wesley, Bonn 1990.
21. Dasta, J. F. "Drug use in a surgical intensive care unit." *Drug Intell.Clin.Pharm.* 20.10 (1986): 752-56.
22. de Keizer, N. F. et al. "An evaluation of Patient Data Management Systems in Dutch intensive care." *Intensive Care Med.* 24.2 (1998): 167-71.
23. de With, K. et al. "Antibiotic use at German University Hospitals (Project INTERUNI-II). Results for medical intensive care, hematology-oncology, and other medical service areas." *Medizinische Klinik* 99.7 (2004): 347-54.
24. de Zegher, I et al. "OPADE: optimization of drug prescription using advanced informatics." *Comput.Methods Programs Biomed.* 45.1-2 (1994): 131-36.

25. Deshpande, A. M., C. Brandt, and P. M. Nadkarni. "Metadata-driven ad hoc query of patient data: meeting the needs of clinical studies." *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 9.4 (2002): 369-82.
26. DIMDI and Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. Richtlinien für die ATC-Klassifikation und die DDD-Festlegung - GM. 2004.
27. Duclos, C. and A. Venot. "Structured representation of drug indications: lexical and semantic analysis and object-oriented modeling." *Methods Inf.Med.* 39.1 (2000): 83-87.
28. Dukes, M. N. "Drug utilization studies. Methods and uses. Introduction." *WHO Reg Publ.Eur.Ser.* 45 (1993): 1-4.
29. Edsall, D. W. et al. "Elusive artifact and cost issues with computerized patient records for anesthesia (CPRA)." *Anesthesiology* 87.3 (1997): 721-22.
30. Engel, J. M. et al. "Outcome prediction in a surgical ICU using automatically calculated SAPS II scores." *Anaesth.Intensive Care* 31.5 (2003): 548-54.
31. Erlandsson, C. M. et al. "Surveillance of antibiotic resistance in ICUs in south-eastern Sweden." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 43.8 (1999): 815-20.
32. Evans, R. S. et al. "Computerized identification of patients at high risk for hospital-acquired infection." *Am.J.Infect.Control* 20.1 (1992): 4-10.
33. Evans, R. S. et al. "Development of a computerized adverse drug event monitor." *Proc.Annu.Symp.Comput.Appl.Med.Care* (1991): 23-27.
34. Evans, R. S. et al. "Development of an automated antibiotic consultant." *MD Comput.* 10.1 (1993): 17-22.
35. Evans, R. S. et al. "Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor." *Ann.Pharmacother.* 33.10 (1999): 1026-31.
36. Evans, R. S. et al. "A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents." *N.Engl.J.Med.* 338.4 (1998): 232-38.
37. Evans, R. S. et al. "Preventing adverse drug events in hospitalized patients." *Ann.Pharmacother.* 28.4 (1994): 523-27.
38. Finkenzeller, H., U. Kracke, and M. Unterstein. *Systematischer Einsatz von SQL-Oracle*. Addison-Wesley Verlag, Bonn 1989.

39. Fischer, M. A. et al. "Conversion from intravenous to oral medications: assessment of a computerized intervention for hospitalized patients." *Arch.Intern.Med.* 163.21 (2003): 2585-89.
40. Francois, M. et al. "Modeling and implementing a database on drugs into a hospital intranet." *Comput.Biol.Med.* 28.5 (1998): 553-65.
41. Fricke, U. and J. Günther. *Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt.* Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Bonn 2002.
42. Fridkin, S. K. et al. "Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals." *Clin.Infect.Dis.* 29.2 (1999): 245-52.
43. Gardner, R. M., T. A. Pryor, and H. R. Warner. "The HELP hospital information system: update 1998." *Int.J.Med.Inf.* 54.3 (1999): 169-82.
44. Gundlach, C. A., T. P. Faulkner, and P. F. Souney. "Drug usage patterns in the ICU: profile of a major metropolitan hospital and comparison with other ICUs." *Hosp.Formul.* 26.2 (1991): 132-36.
45. Hanley, J. A. and B. J. McNeil. "The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve." *Radiology* 143.1 (1982): 29-36.
46. Health Level Seven. "Health Level Seven, Inc. The Standard for Electronic Data Exchange in Health Care, Version 2.2 © 1994, 3300 Washtenaw Ave., Sweet 227, Ann Arbor, MI 48104-4250, USA." .
47. Heinrichs, W. "Patient data management in intensive care therapy--pro." *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 33.10 (1998): 676-78.
48. Hofstetter, A. "Die perioperative Antibiotikaphylaxe in der Urologie." *Urologe [B]* 40 (2000): 226-32.
49. Hosmer, D. W. et al. "A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model." *Stat.Med.* 16.9 (1997): 965-80.
50. Hripcsak, G. et al. "The Columbia-Presbyterian Medical Center decision-support system as a model for implementing the Arden Syntax." *Proc.Annu.Symp.Comput.Appl.Med.Care* (1991): 248-52.
51. Huff, S. M. et al. "Evaluation of an SQL model of the HELP patient database." *Proc.Annu.Symp.Comput.Appl.Med.Care* (1991): 386-90.

52. Huff, S. M. et al. "HELP the next generation: a new client-server architecture." *Proc.Annu.Symp.Comput.Appl.Med.Care* (1994): 271-75.
53. Hunfeld, K. P. et al. "Evidence-based antibiotic prophylaxis in aseptic orthopedic surgery." *Orthopade* 32.12 (2003): 1070-+.
54. Jha, A. K. et al. "Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report." *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 5.3 (1998): 305-14.
55. Johnson, S. B. et al. "Accessing the Columbia Clinical Repository." *Proc.Annu.Symp.Comput.Appl.Med.Care* (1994): 281-85.
56. Keller, F. et al. "Standardized structure and modular design of a pharmacokinetic database." *Comput.Methods Programs Biomed.* 55.2 (1998): 107-15.
57. Lang, A. et al. "Comparison of antimicrobial use and resistance of bacterial isolates in a haematology ward and an intensive care unit." *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 20.9 (2001): 657-60.
58. Le Gall, J. R., S. Lemeshow, and F. Saulnier. "A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study." *JAMA* 270.24 (1993): 2957-63.
59. Lelekis, M. and I. M. Gould. "Sequential antibiotic therapy for cost containment in the hospital setting: why not?" *J Hosp.Infect.* 48.4 (2001): 249-57.
60. Linnarsson, R. "Decision support for drug prescription integrated with computer-based patient records in primary care." *Med.Inform.(Lond)* 18.2 (1993): 131-42.
61. Liu, J. H. et al. "Object-oriented modeling and terminologies for drug contraindications." *Methods Inf.Med.* 37.1 (1998): 45-52.
62. Marino, Paul L. and Kai Taege. <<Das>> ICU-Buch Praktische Intensivmedizin. 1994.
63. Markgraf, R. et al. "Comparison of acute physiology and chronic health evaluations II and III and simplified acute physiology score II: a prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German interdisciplinary intensive care unit." *Crit Care Med.* 28.1 (2000): 26-33.
64. Marschner, J. P. et al. "Drug utilization review on a surgical intensive care unit." *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.* 32.9 (1994): 447-51.

65. McGowan, J. E., Jr. "Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use." *Rev.Infect.Dis.* 5.6 (1983): 1033-48.
66. Merlo, J., A. Wessling, and A. Melander. "Comparison of dose standard units for drug utilisation studies." *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 50.1-2 (1996): 27-30.
67. Metnitz, P. G. and K. Lenz. "Patient data management systems in intensive care--the situation in Europe." *Intensive.Care Med.* 21.9 (1995): 703-15.
68. Metnitz, P. G. et al. "Prognostic performance and customization of the SAPS II: results of a multicenter Austrian study. Simplified Acute Physiology Score." *Intensive Care Med.* 25.2 (1999): 192-97.
69. Meyer, E. et al. "SARI: surveillance of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units. Correlation between antibiotic use and the emergence of resistance." *Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz.* 47.4 (2004): 345-51.
70. Meyer, E. et al. "Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI)." *Infection* 31.4 (2003): 208-15.
71. Meyer, E. et al. "Quality assurance in intensive care medicine. SARI-surveillance on antibiotic use and bacterial resistance in intensive care units." *Anaesthesia* 53.5 (2004): 427-33.
72. Meyer, E. et al. "Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units." *Intensive Care Med.* 30.6 (2004): 1089-96.
73. Michel, A. et al. "Design principles of a clinical information system for intensive care units (ICUData)." *Stud.Health Technol.Inform.* 77 (2000): 921-24.
74. Michel, A. et al. "A data model for managing drug therapy within a patient data management system for intensive care units." *Comput.Methods Programs Biomed.* 70.1 (2003): 71-79.
75. Milstein, C. et al. "Modeling drug information for a prescription-oriented knowledge base on drugs." *Methods Inf.Med.* 34.4 (1995): 318-27.
76. Moreno, R. and P. Morais. "Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study." *Intensive Care Med.* 23.2 (1997): 177-86.

77. Nadkarni, P. M. et al. "Managing attribute--value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system." *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 5.2 (1998): 139-51.
78. Nadkarni, P. M., C. M. Brandt, and L. Marenco. "WebEAV: automatic metadata-driven generation of web interfaces to entity-attribute-value databases." *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 7.4 (2000): 343-56.
79. Nadkarni, P. M. et al. "Organization of heterogeneous scientific data using the EAV/CR representation." *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 6.6 (1999): 478-93.
80. Namias, N. et al. "Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU." *J.Am.Coll.Surg.* 188.3 (1999): 225-30.
81. Nathwani, D. "Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections: a European perspective." *Chest* 113.3 Suppl (1998): 211S-8S.
82. Natsch, S. et al. "Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use." *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 17.1 (1998): 20-24.
83. Oracle 7. "Oracle 7, Release 7.3.4 Dokumentation, Oracle Corporation, 500 Oracle Parkway, Redwood City, CA 94065, USA."
84. Pablos, A. I. et al. "Evaluation of an antibiotic intravenous to oral sequential therapy program." *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 14.1 (2005): 53-59.
85. Pestotnik, S. L. et al. "Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes." *Ann.Intern.Med.* 124.10 (1996): 884-90.
86. Petersen, I. S. et al. "High antibiotic consumption in Danish intensive care units?" *APMIS* 107.11 (1999): 989-96.
87. Platell, C. and J. C. Hall. "The prevention of wound infection in patients undergoing colorectal surgery." *J.Hosp.Infect.* 49.4 (2001): 233-38.
88. Riou, C., B. Pouliquen, and P. Le Beux. "A computer-assisted drug prescription system: the model and its implementation in the ATM knowledge base." *Methods Inf.Med.* 38.1 (1999): 25-30.
89. Roder, B. L. et al. "Antibiotic usage in an intensive care unit in a Danish university hospital." *J.Antimicrob.Chemother.* 32.4 (1993): 633-42.

90. Ronning, M. et al. "Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose--are drug utilisation data comparable?" *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 56.9-10 (2000): 723-27.
91. Rutledge, R. et al. "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score and outcome in the surgical intensive care unit: an analysis of multiple intervention and outcome variables in 1,238 patients." *Crit Care Med.* 19.8 (1991): 1048-53.
92. Sachs, L. *Angewandte Statistik*. Ed. Sachs L. 8 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1997.
93. Schuster, H. P., S. Wilts, and P. Ritschel. "Analyse einer Ergebnisqualitätskontrolle in der Intensivmedizin mittels des Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II." *Med.Klin.* 91.6 (1996): 343-48.
94. Sene, B. et al. "A general model of drug prescription." *Methods Inf.Med.* 34.4 (1995): 310-17.
95. Teich, J. M. et al. "The Brigham integrated computing system (BICS): advanced clinical systems in an academic hospital environment." *Int.J.Med.Inf.* 54.3 (1999): 197-208.
96. van Zanten, A. R. et al. "Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy." *Crit Care* 7.6 (2003): R184-R190.
97. Vincent, J. L. "Microbial resistance: lessons from the EPIC study. European Prevalence of Infection." *Intensive Care Med.* 26 Suppl 1 (2000): S3-S8.
98. Vincent, J. L., L. Thijs, and V. Cerny. "Critical care in Europe." *Crit Care Clin.* 13.2 (1997): 245-54.
99. Vogel, F. et al. "Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen." *Chemotherapie Journal*.1 (1999): 3-51.
100. Vosylius, S., J. Sipylaite, and J. Ivaskevicius. "Intensive care unit acquired infection: a prevalence and impact on morbidity and mortality." *Acta Anaesthesiol.Scand.* 47.9 (2003): 1132-37.
101. Walther, S. M. et al. "Antibiotic prescription practices, consumption and bacterial resistance in a cross section of Swedish intensive care units." *Acta Anaesthesiol.Scand.* 46.9 (2002): 1075-81.

102. Wasey, N., J. Baughan, and C. J. de Gara. "Prophylaxis in elective colorectal surgery: the cost of ignoring the evidence." *Canadian Journal of Surgery* 46.4 (2003): 279-84.
103. Watling, S. M., J. F. Dasta, and E. C. Seidl. "Sedatives, analgesics, and paralytics in the ICU." *Ann.Pharmacother.* 31.2 (1997): 148-53.
104. Windolf, J. "Aktuelle Konzepte zur Prophylaxe posttraumatischer Infekte." *Trauma und Berufskrankheit Online* first (2004).
105. Winterstein, A. G. et al. "Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports." *Am.J.Health Syst.Pharm.* 59.18 (2002): 1742-49.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Software-Module und Kommunikationsstrukturen des PDMS ICUData.....	11
Abbildung 2: Struktur der Tabellen Mwp_adt_ident, Mwp_adt_fall und Mwp_adt_episode.....	14
Abbildung 3: Tabellenstruktur der LAB-Datenbank	16
Abbildung 4: Tabellenstruktur des Medikamentenkatalogs in der ADM.....	21
Abbildung 5: Patientenakte mit Medikamentenauswahlfenster.....	22
Abbildung 6: Dialogfenster zur Medikamentenanordnung und -dokumentation.....	23
Abbildung 7: Ansicht der Patientenakte mit Tool-Tip auf einer Penicillin-Gabe.....	24
Abbildung 8: Antibiotikagaben pro Stundenintervall	47
Abbildung 9: Anzahl aufeinanderfolgender Tage mit Antibiotikabehandlung pro Patient	48

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kommunikationsebenen des PDMS ICUData.....	11
Tabelle 2: Datensatz einer Medikamentenmischung in der klinischen Datenbank.....	25
Tabelle 3: Datensatz eines geänderten, zeitabhängigen Medikaments.....	26
Tabelle 4: Struktur der Tabelle Meds_ddd	28
Tabelle 5: Struktur der ATC-Codes.....	29

Tabelle 6: Struktur der Patientendatentabelle Meds_tabelle1	34
Tabelle 7: Struktur der Medikamenten-Tabelle meds	35
Tabelle 8: Struktur der Tabelle Meds_link	37
Tabelle 9: Liste der durch das Skript Meds_tabelle18 erstellten Tabellen.....	38
Tabelle 10: Anzahl der Intensivaufenthalte pro Krankenhausaufenthalt	38
Tabelle 11: Verteilung der Zuweisungen auf die einzelnen Abteilungen	39
Tabelle 12: Operation vor und während des ICU-Aufenthaltes mit Anzahl der Operationen während des Aufenthaltes	40
Tabelle 13: Die dreißig am häufigsten verwendeten Medikamente.....	41
Tabelle 14: Die dreißig am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen	42
Tabelle 15: Applikationsform der Gaben	43
Tabelle 16: Anzahl der Gaben pro Medikamentenmischung.....	43
Tabelle 17: Behandlungstage der Antibiotikagruppen nach der ATC-Klassifikation gruppiert.....	44
Tabelle 18: Anzahl der angewendeten Antibiotika pro Episode	44
Tabelle 19: Exemplarische Darstellung des Verlaufs der Antibiotikabehandlung eines Patienten.....	45
Tabelle 20: Patiententage pro Antibiotikakombination	46
Tabelle 21: Applikationsformen und Anzahl der applizierten Gaben	46
Tabelle 22: Behandlungsdauer auf ICU pro Antibiotikum	49
Tabelle 23: Anteil der Standarddosierung an der Gesamtmenge der Gaben.....	50
Tabelle 24: Zeitabstand zwischen Anordnung und Gabe eines Antibiotikums	50
Tabelle 25: Einzelgaben der Antibiotika pro Behandlungstag.....	51
Tabelle 26: DDD/100 BT der ATC-Gruppierungen	52
Tabelle 27: DDD/100 BT der einzelnen Antibiotika mit Unterteilung auf die Liegeklassen	53
Tabelle 28: Univariate Analyse der kategorialen Variablen, abhängige Variable Mortalität ICU	55
Tabelle 29: Univariate Analyse der kategorialen Variablen, abhängige Variable Mortalität Krankenhaus.....	56
Tabelle 30: Univariate Analyse der ordinal skalierten Variablen, abhängige Variable Mortalität ICU	57
Tabelle 31: Univariate Analyse der ordinal skalierten Variablen, abhängige Variable Mortalität Krankenhaus.....	58
Tabelle 32: Mortalität ICU, logistische Regression für Modell 1	59
Tabelle 33: Mortalität ICU, logistische Regression für Modell 2	59
Tabelle 34: Mortalität Krankenhaus, logistische Regression für Modell 3.....	59
Tabelle 35: Mortalität im Krankenhaus, logistische Regression für Modell 4	60
Tabelle 36: Diskrimination und Kalibration des Modell 1, abhängige Variable Mortalität ICU	60
Tabelle 37: Diskrimination und Kalibration des Modell 2, abhängige Variable Mortalität ICU	60
Tabelle 38: Diskrimination und Kalibration des Modell 3, abhängige Variable Mortalität Krankenhaus	61
Tabelle 39: Diskrimination und Kalibration des Modell 4, abhängige Variable Mortalität Krankenhaus	61

7.4 Abkürzungsverzeichnis

ADM	Administrative Datenbank
admsrv	Applikationsserver für Systemadministration
ADT	Admission-Discharge-Transfer-Datenbank
adtsrv	Applikationsserver für Patientenadministration
AIMS	Anästhesie-Informationen-Management-System
ANSI	American National Standards Institute
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area Under the Curve
BolusInf	Bolusinfusion
BT	Bettentage
DBMS	Datenbankmanagementsystem
DDD	Defined Daily Doses
DUR	Drug Utilization Review
EAV	Entity-Attribute-Value
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
Fall_id	Fallnummer
HELP	Health Evaluation Through Logical Processing
HL7	Health-Level-7
ICARE	Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology
ICU	Intensive Care Unit
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
Id	Schlüsselnummer
KI	95 %-Konfidenzintervall
Kurzinf	Kurzinfusion
LAB	Labor-Datenbank
labsrv	Applikationsserver für klinische Patientendaten
Last_id	Fremdschlüssel
LOO	Leaving-One-Out-Technik
MDIP	Medical device interface processes
MED	Medikamentenstatistik-Datenbank
MW	Mittelwert
OBR	Observation Request Segment

OBX	Observation Result Segment
Pat_id	Patientennummer
PDMS	Patienten-Daten-Management-System
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde
Perf	Perfusor
PL/SQL	Procedural language/SQL
po.	per os
RDBMS	Relationales Datenbankmanagementsystem
ROC	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SARI	Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf der Intensivstation
sc.	subcutan
SD	Standardabweichung
SQL	Structured query language
subl.	sublingual
TCP/IP	Transmission Control Protocol/Internet Protocol

7.5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte die Erfassung, Beschreibung und Bewertung der medikamentösen einschließlich der antimikrobiellen Therapie einer Operativen Intensivstation mit Hilfe eines Patienten-Daten-Management-Systems (PDMS) zum Ziel. Zu diesem Zweck wurden Werkzeuge für die Analyse der Medikamentendaten entwickelt. Auf Basis dieser Werkzeuge wurden umfassende Medikamentengebrauchsuntersuchungen einschließlich der verwendeten Antibiotika, die durch die Anwendung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC-Klassifikation) mit Defined Daily Doses (DDD) international vergleichbar gemacht wurden, durchgeführt. Die Bedeutung von allgemeinen Aspekten der Antibiotikatherapie auf das Outcome (Sterblichkeit) der Patienten wurde durch Methoden aus der Modellierung und Evaluierung von Scoring-Systemen im Vergleich zum SAPS-II-Score untersucht.

Das eingesetzte PDMS speichert seit Einführung der zweiten Version detaillierte Medikamentendaten in einer zentralen Oracle™-Datenbank für klinische Daten. Diese Datenbank ist nach der Entität-Attribut-Wert-Architektur aufgebaut. Das Medikamentenmodul speichert neben Medikamentennamen Applikationsformen, Dauer und Zeitpunkt der Gabe, applizierte Dosis und den Status der Medikamentengabe. Mit Hilfe von selbst entwickelten SQL- und PL/SQL-Skripten ließen sich die Medikamentendaten aus der klinischen Datenbank erheben, aufbereiten und für die weiteren Auswertungen in ein relationales Datenmodell umformen. Im Zeitraum vom 31.03.2000 bis zum 13.07.2001 wurde der vollständige Aufenthalt von 1.775 Patienten (2.052 Episoden) untersucht. Es wurden 462 Generika mit 917 unterschiedlichen Handelsnamen dokumentiert, wobei parenterale Lösungen die meistverwendete Medikamentengruppe waren. Die parenterale Applikationsform war mit 77,9 % der am häufigsten verwendete Applikationsweg. 40 verschiedene Antibiotika-Generika mit 65 verschiedenen Handelsnamen wurden eingesetzt. Bei den 2.052 untersuchten Episoden wurden von 1.190 Episoden (58,0 %) die Patienten mit mindestens einem Antibiotikum, meistens in Form einer Kurzinfusion, therapiert. Am häufigsten wurden Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine verordnet, wobei Cefazolin am meisten eingesetzt wurde. 63,9 % der antimikrobiellen Behandlungen erfolgten als Monotherapie. Nach neun Tagen Liegezeit wurden 94,0 % der Patienten mit mindestens einem Antibiotikum behandelt. Nach DDD/100 Bettentage (DDD/100 BT) wurden Kombinationspräparate aus Penicillinen und Beta-Lactamase-Inhibitoren mit 45,2 %

der Fälle am häufigsten gegeben, Ampicillin/Sulbactam wurde mit einer DDD/100 BT von 45,8 am meisten appliziert. In der Outcome-Analyse zeigte das Modell mit der zusätzlichen Information der Antibiotikatherapie („Anzahl der eingesetzten Antibiotika“ (odds ratio = 2,99) und „Dauer der Antibiotikatherapie“ (odds ratio = 1,70)) mit einer Fläche unter der Kurve (AUC = 0,81) eine bessere Diskrimination als der SAPS-II allein als prädiktorisches Modell für die Vorhersage der Sterblichkeit.

Mit dem PDMS ließen sich die dokumentierten Medikamentendaten für wissenschaftliche und administrative Auswertungen Computer-gestützt erheben. Die hier erhobenen Medikamentendaten erlaubten eine vollständige Auswertung der medikamentösen Therapie einer Intensivstation. Bei der genaueren Betrachtung der Antibiotikatherapie fiel eine hohe Anwendungsdichte von üblicherweise zur perioperativen Prophylaxe eingesetzten Antibiotika auf. Eine genauere Betrachtung war auf Grund fehlender Dokumentation der Indikation jedoch nicht möglich. Die hier erhobenen Daten würden bei Surveillancestudien zur Antibiotikaresistenzentwicklung erstmals eine individuelle Betrachtung der Resistenzentwicklung jedes einzelnen Patient ermöglichen. Die Outcome-Analyse zeigte, dass Patienten mit intensivierter oder prolongierter Antibiotikatherapie einem erhöhten Risiko unterliegen, während des Intensivaufenthaltes zu versterben. Ob die Antibiotikatherapie eine Ursache für die erhöhte Sterblichkeit darstellte oder vielmehr als Surrogat für die Erkrankungsschwere zu betrachten ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

7.6 Summary

The objective of this investigation was the registration, description and evaluation of drug therapy including antibiotics of an operative intensive care unit using a Patient-Data-Management-System (PDMS). For this purpose tools for analysing drug data were developed. On the basis of these tools comprehensive drug utilisation studies were performed including used antibiotics, which were made internationally comparable by using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification with Defined Daily Dose (DDD). The influence of general aspects of the antibiotic therapy on the outcome (mortality) of the patients was examined by methods from the modelling and evaluation of scoring systems in comparison to the SAPS-II-Score.

Since the introduction of the second version, the deployed PDMS stores detailed drug data in a central Oracle™ database for clinical data. This database is designed after the entity-attribute-value architecture. Besides drug names, routes of application, duration and point of time of application, the drug documentation module stores applied dosis and status of the drug application. With self-developed SQL- and PL/SQL-scripts it was possible to generate drug data from the clinical database and, after preparation, transformation into a relational data model was performed. In the period between 31.03.2000 and 13.07.2001 1.775 patients (2.052 episodes) were investigated. 462 generics with 917 different trading names were documented with parental solutions being the most used drug group. With 77,9% usage the parental route of application was the most used one. 40 different antibiotic generics with 65 trading names were in use. Out of 2.052 investigated episodes, 1.190 episodes (58,0%) were treated with at least one antibiotic, mostly applied by short time infusion. Antibiotics of the cephalosporine group were the most used, with cefazoline being the most used single preparation. 63,9% of antimicrobial treatments happened to be mono-therapy. After nine days of stay 94,0% of patients were treated with at least one antibiotic drug. According to the DDD/100 bed days (DDD/100 bd), combining preparations from penicillines and beta-lactamase-inhibitors were the most used antibiotic drugs with 45,2% of the treated cases. With 45,8 DDD/100 bd, ampicillin/sulbactam was the most applied single antibiotic. In the outcome-analysis the predictive model with additional information about antibiotic treatment (“number of applied antibiotics” (odds ratio = 2,99) and “duration of antibiotic therapy” (odds ratio = 1,70)) had a better discrimination (AUC = 0,81) then the SAPS-II alone for the prediction of mortality.

With the PDMS it was possible to derive computer-assisted documented drug data for scientific and administrative evaluations. The drug data raised here allowed for a complete evaluation of drug therapy of an intensive care unit. The investigation demonstrated a high application use of antibiotics usually applied for perioperative prophylaxis. However, a more exact view was not possible due to missing documentation of the indication. With surveillance studies for antibiotic resistance development, the data raised here would allow for the first time an individual view with respect to the resistance development for each individual patient. The outcome analysis showed that patients with intensified or prolonged antibiotic therapy are subject to an increased mortality risk during the intensive stay. Whether the antibiotic therapy represents a cause for the increased number of deaths or whether is a surrogate for the severity of illness could not be clarified so far.

7.7 Erklärung

Gießen, den 2005

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, 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 Angabe, 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.

7.8 Listing

```

VARIABLE v_id_obr NUMBER;

BEGIN
SELECT MAX(id_obr) INTO :v_id_obr FROM (select max(id_obr) id_obr
from meds UNION select max(id_obr) id_obr from meds_errors);
IF :v_id_obr IS NULL
-- THEN :v_id_obr := 19141490; /*Vom Anfang des neuen Medikamen-
tenmodells an*/
THEN :v_id_obr := 44554169;
END IF;
END;
/
PRINT v_id_obr
DECLARE
CURSOR c_med IS      SELECT distinct Observation_txt, Id_obr
                      FROM mwp_lab_obx
                      WHERE id_obr > :v_id_obr
                        AND rownum < 100001
                        AND Observation_subid = 'Appl'
                      ;

v_error_code NUMBER;
v_error_text VARCHAR2(520);
v_error_source VARCHAR2(20);
BEGIN

FOR v_med IN c_med LOOP
DECLARE
med_tab meds%ROWTYPE;
BEGIN
FOR temp_med IN (SELECT DISTINCT id, next_id, last_id, Obr_id,
Observation_txt, observation_subid, Value, Unit_txt, Re-
sult_status_id, Observation_ts, insert_uid, insert_time, id_obr
FROM Mwp_lab_obx WHERE observation_txt =
v_med.observation_txt AND id_obr = v_med.id_obr)
LOOP
IF temp_med.observation_subid IS NULL
THEN med_tab.id                := temp_med.id;
med_tab.next_id                := temp_med.next_id;
med_tab.last_id                := temp_med.last_id;
med_tab.Obr_id                 := temp_med.Obr_id;
med_tab.name                    :=
temp_med.Observation_txt;
med_tab.Dosis                  := re-
place(temp_med.Value, '.', ',', '');
med_tab.Dosis_einheit           := temp_med.Unit_txt;
med_tab.Result_status_id        :=
temp_med.Result_status_id;
med_tab.Observation_ts          :=
temp_med.Observation_ts;
med_tab.insert_uid              :=
temp_med.insert_uid;
med_tab.insert_time             :=
temp_med.insert_time;
med_tab.id_obr                  := temp_med.id_obr;
ELSIF temp_med.observation_subid = 'Appl'
THEN med_tab.Appl                := temp_med.Value;
ELSIF temp_med.observation_subid = 'ORepID'

```

```

        THEN med_tab.ORepID                := temp_med.value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Volumen'
        THEN med_tab.Volumen                := re-
place(temp_med.value, '.', ',');
        med_tab.Volumen_einheit            := temp_med.unit_txt;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Dauer'
        THEN med_tab.Dauer                := re-
place(temp_med.value, '.', ',');
        med_tab.Dauer_einheit              := temp_med.unit_txt;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Startdosis'
        THEN med_tab.Startdosis            := re-
place(temp_med.value, '.', ',');
        med_tab.Startdosis_einheit         := temp_med.unit_txt;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Startvolumen'
        THEN med_tab.Startvolumen          := re-
place(temp_med.value, '.', ',');
        med_tab.Startvolumen_einheit       := temp_med.unit_txt;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'LText'
        THEN med_tab.LText                  := temp_med.Value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Erster'
        THEN med_tab.Erster                  := temp_med.Value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Naechster'
        THEN med_tab.Naechster                := temp_med.Value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Gestoppt'
        THEN med_tab.Gestoppt                := temp_med.Value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Komm'
        THEN med_tab.Komm                    := temp_med.Value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'RegNr'
        THEN med_tab.RegNr                    := temp_med.Value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Verworfen'
        THEN med_tab.Verworfen                := temp_med.Value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'WizardId'
        THEN med_tab.wizardid                := temp_med.Value;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Anschlussinf'
        THEN med_tab.Anschlussinf            := temp_med.Value;
    ELSIF SUBSTR(temp_med.observation_subid,1,3) = 'AT:'
        THEN NULL;
    ELSIF SUBSTR(temp_med.observation_subid,1,5) = 'Send:'
        THEN NULL;
    ELSIF SUBSTR(temp_med.observation_subid,1,4) = 'Komm'
        THEN NULL;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'GenAI'
        THEN NULL;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Testdosis'
        THEN NULL;
    ELSIF temp_med.observation_subid = 'Standard'
        THEN NULL;
    ELSE
        INSERT INTO
meds_errors(id_obr, observation_txt, error_source, error_text, er-
ror_time)
        VALUES (v_med.id_obr, v_med.observation_txt, 'Unbekannte
Observation_subid', temp_med.observation_subid, sysdate);
    END IF;
END LOOP;

IF med_tab.last_id IS NULL THEN
    INSERT INTO meds(Pat_id, Id, Next_id, Last_id, Obr_id, Name,
Dosis, Dosis_einheit, Result_status_id, Observation_ts, Insert_uid,
Insert_time, Id_obr, Appl, Orepid, Volumen, Volumen_einheit, Dauer,
Dauer_einheit, Startdosis, Startdosis_einheit, Startvolumen, Start-

```

```

volumen_einheit, Ltext, Erster, Naechster, Gestoppt, Komm, Regnr,
Verworfen, Wizardid, Anschlussinf)
    SELECT Pat_id, med_tab.Id, med_tab.Next_id, med_tab.Last_id,
med_tab.Obr_id, med_tab.Name, med_tab.Dosis, med_tab.Dosis_einheit,
med_tab.Result_status_id, med_tab.Observation_ts, med_tab.Insert_uid,
med_tab.Insert_time, med_tab.Id_obr, med_tab.Appl, med_tab.Orepid,
med_tab.Volumen, med_tab.Volumen_einheit, med_tab.Dauer,
med_tab.Dauer_einheit, med_tab.Startdosis,
med_tab.Startdosis_einheit, med_tab.Startvolumen,
med_tab.Startvolumen_einheit, med_tab.Ltext, med_tab.Erster,
med_tab.Naechster, med_tab.Gestoppt, med_tab.Komm, med_tab.Regnr,
med_tab.Verworfen, med_tab.wizardid, med_tab.Anschlussinf
    FROM mwp_lab_obr WHERE med_tab.id_obr = mwp_lab_obr.id;
ELSE
    INSERT INTO meds(Pat_id, Id, Next_id, Last_id, Obr_id, Name,
Dosis, Dosis_einheit, Result_status_id, Observation_ts, Insert_uid,
Insert_time, Id_obr, Appl, Orepid, Volumen, Volumen_einheit, Dauer,
Dauer_einheit, Startdosis, Startdosis_einheit, Startvolumen, Start-
volumen_einheit, Ltext, Erster, Naechster, Gestoppt, Komm, Regnr,
Verworfen, Wizardid, Anschlussinf)
    SELECT Pat_id, med_tab.Id, med_tab.Next_id, med_tab.Last_id,
med_tab.Obr_id, med_tab.Name, med_tab.Dosis, med_tab.Dosis_einheit,
med_tab.Result_status_id, med_tab.Observation_ts, med_tab.Insert_uid,
med_tab.Insert_time, med_tab.Id_obr, med_tab.Appl, med_tab.Orepid,
med_tab.Volumen, med_tab.Volumen_einheit, med_tab.Dauer,
med_tab.Dauer_einheit, med_tab.Startdosis,
med_tab.Startdosis_einheit, med_tab.Startvolumen,
med_tab.Startvolumen_einheit, med_tab.Ltext, med_tab.Erster,
med_tab.Naechster, med_tab.Gestoppt, med_tab.Komm, med_tab.Regnr,
med_tab.Verworfen, med_tab.wizardid, med_tab.Anschlussinf
    FROM mwp_lab_obr WHERE med_tab.id_obr = mwp_lab_obr.id;

    UPDATE meds
    SET next_id = med_tab.id
    WHERE id = med_tab.last_id
    AND next_id IS NULL;
END IF;
COMMIT;

EXCEPTION
    WHEN OTHERS THEN
        v_error_code := SQLCODE;
        v_error_text := SUBSTR(SQLERRM, 1, 520);
        v_error_source := 'Data-Grabbing';
        ROLLBACK;
        INSERT INTO
meds_errors(id_obr, observation_txt, error_source, error_code, error_text
, error_time)
            VALUES (v_med.id_obr, v_med.observation_txt,
v_error_source, v_error_code, v_error_text, sysdate);
        COMMIT;

    END;
END LOOP;

END;
```

7.9 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann für die freundliche Überlassung des Themas. Sein umfassendes und frühzeitiges Engagement im Bereich des klinischen Datenmanagements hat eine solche Arbeit am Universitätsklinikum Gießen erst ermöglicht.

Stellvertretend für die Kollegen der Arbeitsgruppe „Klinisches Datenmanagement in Anaesthesiologie und Intensivmedizin“ möchte ich mich bei den Leitern Herrn PD Dr. Benson und Herrn PD Dr. Junger für eine äußerst positive Arbeitsumgebung bedanken, deren Ressourcen, Freiräume, Ausbildung und Kollegialität ihresgleichen sucht.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. Hartmann und Frau Horstmann für die unermüdliche Hilfe und Ausdauer bei der Erstellung und Korrektur dieser Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen der Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie für ihre gute Dokumentationsdisziplin und Zusammenarbeit bedanken.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**