Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Sektion Nephrologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. T. Seufferlein

Vergleich der Dosisanpassung von Antiinfektiva auf zwei verschiedenen Intensivstationen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Jasmin Frick

Aus Bietigheim-Bissingen

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frieder Keller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus-Martin Muth

Tag der Promotion: 19. November 2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Akutes Nierenversagen 1

1.2 Chronisches Nierenversagen 3

1.3 Nierenersatzverfahren 5

1.3.1 Indikation 5

1.3.2 Hämofiltration 6

1.3.3 Hämodialyse 6

1.4 Antiinfektiva unter Nierenersatztherapie 7

1.4.1 Einteilung der Antiinfektiva 8

1.4.2 Notwendigkeit zur Dosisanpassung 8

1.5 Dosierungsvorgaben bei eingeschränkter Nierenfunktion 10

1.5.1 Dosierung nach der Gelben Hausliste 10

1.5.2 Dosierung nach Dettli 11

1.5.3 Dosierung nach Kunin 12

1.6 Fragestellung 13

2 Material und Methoden 14

2.1 Studiendesign 14

2.2 Ein- / Ausschlusskriterien 15

2.3 Patientenkollektiv 16

2.4 Datenerhebung 17

2.5 Datenauswertung 18

2.5.1 Datenaufbereitung 18

2.5.2 Berechnung der erforderlichen Dosis nach der Gelben Hausliste 19

2.5.3 Berechnung der erforderlichen Dosis nach Dettli 20

2.5.4 Berechnung der erforderlichen Dosis nach Kunin 22
2.5.5 Vergleich tatsächlich gegebener Dosierung mit Dosierungsvorgaben 23
2.6 Statistische Analyse 27
3 Ergebnisse 28
3.1 Patientencharakteristika der beiden Intensivstationen 28
3.2 Nierenersatztherapie 29
3.2.1 Verteilung der unterschiedlichen Nierenersatzverfahren 30
3.2.2 Durchschnittliche Dauer der Nierenersatztherapie 34
3.3 Vergleich der Nierenfunktion 36
3.4 Angewendete Antiinfektiva 38
3.5 Dosierung der Antiinfektiva 44
3.5.1 Dosierung auf der Intensivstation im Vergleich zu den Vorgaben 46
3.5.2 Übereinstimmung der Vorgaben mit der gegebenen Dosierung 55
4 Diskussion 72
4.1 Charakterisierung und Bedeutung des Patienteneinschlusses 72
4.2 Einschätzung der Nierenersatzverfahren 73
4.3 Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse 74
4.4 Anwendung gängiger Dosierungsvorgaben auf der Intensivstation 77
4.5 Limitation der Aussagen bezüglich der Antiinfektivadosierung und ihres Therapieeffekts 80
4.6 Schlussfolgerung der Arbeit 82
5 Zusammenfassung 84
6 Literaturverzeichnis 86
Anhang 91
Lebenslauf 121

Abkürzungsverzeichnis

AKI	akute Nierenschädigung
ARF	akute Nierenversagen
AUC	Fläche unter der Kurve
CKD	chronische Nierenerkrankung
CRP	C-reaktives Peptid
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHD	kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (Citrat-Hämofiltration)
ESRD	Endstadium der Nierenerkrankung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
n	Anzahl der beobachteten Patienten
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit

1 Einleitung

Die Erkrankung der Niere kann zu einer ernsthaften Bedrohung für den Organismus werden. Dies ist insbesondere dann gegeben, wenn aus einer zunächst nur eingeschränkten Nierenfunktion ein akutes Nierenversagen oder ein chronisches Nierenversagen wird, das anschließend in einer kompletten Insuffizienz der Niere endet. Hieraus ergeben sich auch erhöhte Sterblichkeit und Morbidität [42].

1.1 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ARF) zeichnet sich durch eine schnelle, möglicherweise auch reversible Verschlechterung der Nierenfunktion aus [10]. Bei diesem Nierenversagen verlieren die Nieren plötzlich ihre Funktion, sie können die Giftstoffe nicht mehr ausscheiden, der Urin kann nicht mehr konzentriert werden, die Elektrolyte nicht mehr im Normbereich gehalten werden und die Flüssigkeitsbalance gerät aus dem Gleichgewicht [40]. Dieser Zustand mit Verlust der Nierenfunktion kann von unterschiedlicher Dauer sein, er reicht von einigen Stunden bis hin zu mehreren Wochen [45]. Dabei kommt es zum Abfall der Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie zu ansteigenden Werten für Serumkreatinin und Harnstoff. Die klinische Ausprägung variiert erheblich, die Urinausscheidung kann beispielsweise normal bleiben oder reduziert bis fehlend sein. Außerdem kann es zum Auftreten von Lungenödemen oder einer Perikarditis kommen. Im Gegensatz zu den Tropen sind in den Industrienationen vor allem ältere Patienten vom akuten Nierenversagen betroffen [10].

Mit zunehmender Häufigkeit tritt das akute Nierenversagen in Erscheinung, so verursacht es jährlich über vier Millionen Todesfälle weltweit [22]. Selbst die qualitativen Fortschritte der Intensivmedizin vermögen diese Entwicklung nicht zu bessern, auch dort wird eine erhöhte Sterblichkeit verzeichnet [33]. Über 36 Prozent der Intensivpatienten sind von der akuten Nierenschädigung (AKI) betroffen [2], ihre Mortalität beträgt nach wie vor 60 Prozent [46]. Bereits durch kleine Änderungen der Serumkreatinin-Konzentration wird das Risiko zu versterben erheblich erhöht [41]. Hauptursachen für den Tod bei akutem Nierenversagen sind vor allem Infektionen [18] aber auch kardiopulmonale Komplikationen [40]. Tritt eine Niereninsuffizienz ein, so besteht die Gefahr, dass sich aus einer AKI schnell eine chronische Nierenerkrankung (CKD) entwickelt [41].

Die AKI kann durch das RIFLE-Schema je nach Schweregrad in drei verschiedene Stadien der Nierenfunktionsstörungen sowie ihre beiden möglichen Folgen, dem Verlust der Nierenfunktion und dem Endstadium der Nierenerkrankung (ESRD) eingeteilt werden [3]. Während beim ersten Stadium nur das Risiko einer Nierenstörung vorliegt, kommt es beim Zweiten bereits zu einem Schaden der Niere und im dritten Stadium dann zu ihrem Defekt. Der Verlust der Nierenfunktion zeichnet sich durch ein permanentes ARF aus, bei dem über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen eine Nierenersatztherapie benötigt wird. Bei ESRD muss die Nierenersatztherapie für mehr als drei Monate eingesetzt werden. Die Kriterien für die Einteilung nach dem RIFLE-Schema sind das Serumkreatinin und die Urinausscheidung. Diese können entweder zusammen oder einzeln gestört sein, zur Einteilung wird immer der schlechteste Wert der beiden genommen. Wird zur Unterscheidung der Stadien das Serumkreatinin herangezogen, so ist die Höhe dieses Wertes ausschlaggebend. Alternativ kann auch die prozentuale Einschränkung der GFR zur Einteilung verwendet werden. Die Urinausscheidung wird nach der Menge des Urins für eine bestimmte Stundenzahl angegeben.

Entscheidend für die Behandlung einer akuten Nierenschädigung ist es, diese möglichst früh zu erkennen [22]. Gerade auf Intensivstationen fällt es jedoch sehr schwer diese Diagnose zu stellen. Leider mangelt es an einem frühen, zuverlässigen Biomarker für die akute Nierenschädigung, deshalb kann eine angemessene Therapie nur verzögert begonnen werden. Die Nierenfunktion wird standardmäßig mit dem Serum-Kreatinin-Wert abgeschätzt. Dieser wurden ursprünglich für die Langzeitabschätzung der Nierenfunktion etabliert.

Die Therapie des akuten Nierenversagens erfolgt entweder durch intermittierende oder kontinuierliche Nierenersatztherapie [40]. Kommt es bei akuter Nierenschädigung und gleichzeitig vorliegender Sepsis zusätzlich zum Schock, so kann die AKI noch mehr verstärkt werden [22]. Ein hämodynamisch instabiler Zustand des Patienten stellt eine zusätzliche Erschwernis der Behandlung dar. Aufgrund dessen wird bei septischer akuter Nierenschädigung, gerade auch dann wenn der Patient instabil ist, die kontinuierliche venovenöse Nierenersatztherapie bevorzugt angewendet. Möglicherweise kann dadurch die Notwendigkeit einer chronischen Nierenersatztherapie verringert werden. Insgesamt kann man sagen, dass je früher eine Therapie begonnen wird, desto besser ist das Langzeitergebnis [40].

Die kontinuierliche venovenöse Nierenersatztherapie wird nicht nur bei einer septischen sondern auch bei einer einfachen akuten Nierenschädigung eingesetzt [37]. Sie wird in vielen Ländern sogar als primäres Verfahren angewendet. Obwohl es zu einer Bevorzugung gegenüber den anderen Behandlungsmethoden kommt, wird der Erfolg unterschiedlich bewertet. Aus Untersuchungen von Fissell [18] geht hervor, dass es zu einer Unterdosierung von Antibiotika kommt, wenn Patienten mit AKI und einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie einfach die angepasste Nierendosis erhalten.

1.2 Chronisches Nierenversagen

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist eine weitverbreitete Diagnose. Aufgrund ihres stetigen Zuwachses stellt sie ein globales Gesundheitsproblem dar [55]. In den Industriestaaten nimmt nicht nur die CKD weiter zu sondern wie das Beispiel der USA zeigt auch ihr Endstadium, das Nierenversagen. Während vor einigen Jahren noch die Glomerulonephritis zu den Hauptursachen der Erkrankung zählte [55], wird sie heute vom steigenden Lebensalter, dem Bluthochdruck sowie Diabetes abgelöst [19]. Aufgrund der Zunahme der letzten beiden Ursachen lässt sich ein Zuwachs der CKD mit weiteren Begleiterkrankungen für die Zukunft vermuten [13].

Kommt es zu einer Schädigung der Niere, so werden Medikamente und molekulare Abbauprodukte unvollständig ausgeschieden und sammeln sich folglich vermehrt im Körper an [55]. Zu den Abbauprodukten, die als urämische Toxine von der Akkumulation betroffen sind, gehören Harnstoff, Parathormon, Indoxylsulfat und Zytokine. Die Plasmaproteinbindung von Arzneimitteln wird ebenfalls durch die CKD beeinflusst, wodurch die Pharmakologie von Verteilung und Ausscheidung verändert wird. Eingeschränkt ist auch die Aktivität von Medikamententransportern sowie von metabolisierenden Enzymen. Kommt es zu einem Voranschreiten der Erkrankung mit schlechter werdender Nierenfunktion, so wird das Risiko immer größer, dass sich aus einer CKD das Endstadium der Nierenerkrankung (ESRD) entwickelt. In diesem finalen Stadium wird es notwendig, die Gifte mit Hilfe von Nierenersatzverfahren aus dem Körper zu entfernen. Hierbei können verschiedene Verfahren wie Hämodialyse, Hämofiltration als auch Peritonealdialyse eingesetzt werden. Günstigenfalls könnte auch eine Nierentransplantation infrage kommen.

Eine falsche Dosierung der Medikamente kann bei Nierenschädigung AKI oder CKD zu Toxizität der Therapie führen. Aufgrund dessen ist es notwendig die normale Dosierung der Medikamente dann anzupassen, wenn eine Nierenfunktionsstörung vorliegt und es zur Anwendung von Nierenersatztherapie kommt. Für dieses Vorgehen ist es wichtig die verbleibende Nierenfunktion zu kennen. Sie wird mittels der Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) abgeschätzt. Noch bevor Symptome einer Nierenschädigung vorliegen, kann mit dieser Rate eine gute Einschätzung der Nierenfunktion erfolgen. Zur Abschätzung der GFR ist die Kreatinin-Clearance besonders geeignet. Sie beruht auf der Serum-Kreatininkonzentration [55] und kann mittels der Cockcroft-Gault-Formel [12], hier abgebildet als Formel (1), ermittelt werden.

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) * \text{Körpergewicht}}{\text{Serum-Kreatinin} * 72} * F_G \quad (1)$$

Bei der Cockcroft-Gault-Formel (1) wird für die Berechnung der Kreatinin-Clearance neben dem Serum-Kreatinin auch spezifische Patientenparameter wie Geschlecht (F_G), Alter und Körpergewicht herangezogen [12]. Berechnet man die Kreatinin-Clearance für Frauen, so wird in die obige Formel für den Parameter F_G die Zahl 0,85 eingesetzt und bei der Berechnung von Männern eine Eins.

Levey et al [29] beklagen, dass die CKD unterdiagnostiziert sei und nicht ausreichend behandelt wird. Dies würde zum Teil daran liegen, dass es keine Einigung über eine Einteilung der chronischen Nierenerkrankung gäbe. Mit der abnehmenden GFR käme es zu vielen Komplikationen wie Hypertonie und Anämie. Eine Therapie könne das Voranschreiten des Nierenschadens verlangsamen. Das Outcome sei insgesamt nicht sehr gut und mit hohen Kosten verbunden, Nierenschäden könnten im Nierenversagen enden und kardiovaskuläre Erkrankungen vermehrt auftreten Da die CKD nur langsam voranschreitet und meist erst im höheren Lebensalter auftritt, würden viele Patienten sterben bevor man ihre Nierenschädigung feststelle. Todesursache waren dann meist kardiovaskuläre Erkrankungen.

In der Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [34] wird die chronische Nierenerkrankung in fünf Stadien eingeteilt. Eine chronische Nierenerkrankung kann, unabhängig von der Diagnose, durch das Vorliegen einer Nierenschädigung und abhängig von der Höhe der Nierenfunktion einwandfrei festgestellt werden. Sie definiert sich hierbei durch das Vorliegen von mindestens einem

der zwei möglichen Kriterien. Die Grundvoraussetzung ist, dass dieses Kriterium mindestens drei Monate bestehen bleibt. Hierbei muss für diesen Zeitraum entweder eine Nierenschädigung vorliegen, mit pathologischen Auffälligkeiten oder erhöhten Markern oder die GFR muss unter einem Wert von 60 ml/min/1,73m^2 liegen. Die Erkrankung wird anhand der Höhe der GFR in fünf Stadien eingeteilt. Bei Stadium eins ist die Niere nicht immer bereits geschädigt, wobei der Wert für die GFR noch mindestens 90 ml/min/1,73m^2 umfasst. Ab dem zweiten Stadium werden Abfälle der GFR beschrieben, die mit jedem Stadium schwerwiegender ausfallen. Mit einem GFR-Wert unter 15 ml/min/1,73m^2 oder der Notwendigkeit einer Dialyse wird das fünfte Stadium, das Nierenversagen, erreicht.

1.3 Nierenersatzverfahren

Wird ein Patient mit Nierenversagen auf die Intensivstation aufgenommen, so stehen die hämodynamische Stabilisation und das Elektrolyt-Flüssigkeitsmanagement an erster Stelle [43]. Die Auswahl des eingesetzten Nierenersatzverfahrens ist hierbei abhängig von der vorbestehenden ambulanten Modalität und dem vorhandenen Zugang, sowie der Schwere der Erkrankung, der Erfahrung des behandelnden Personals und der Logistik auf der Intensivstation. Zurzeit werden am häufigsten die intermittierende Hämodialyse und kontinuierliche Nierenersatztherapie eingesetzt.

1.3.1 Indikation

Bei den unterschiedlichsten Störungen der Nierenfunktion, angefangen von akuter Nierenschädigung bis hin zum terminalen Nierenversagen, können Nierenersatzverfahren ihre Anwendung finden. Im Endstadium der Nierenerkrankung kommt es neben der Peritonealdialyse vor allem zum Einsatz von Hämodialyse und –filtration [55]. Durch diese Nierenersatzverfahren können giftige Stoffe, die sich sonst im Körper ansammeln würden entfernt werden. Auch kann es durch diese Verfahren zum Ausfiltern von Medikamenten sowie von aktiven Metaboliten kommen. Deshalb sollte bei solchen Patienten die Dosierung angepasst werden. In welchem Ausmaß Medikamente durch das Nierenersatzverfahren aus dem Körper entfernt werden hängt unter anderem von der betroffenen Substanz, dem Membrantyp des Filters mit seiner Oberfläche, seiner Dicke und dem Blut- sowie Dialysatfluss ab.

Für die Therapie des akuten Nierenversagens werden intermittierende sowie kontinuierliche Verfahren verwendet [24]. Erfolgt die Nierenersatztherapie kontinuierlich, so ist die hämodynamische Belastung geringer als bei intermittierender Therapie. Dies gilt als deutlicher Vorteil gegenüber der intermittierenden Nierenersatztherapie [1]. Das wird möglicherweise einer der Gründe sein, warum auf Intensivstationen häufig kontinuierliche Nierenersatzverfahren eingesetzt werden [9]. Das Ergebnis zweier Meta-Analysen zeigte auf, dass es keinen Unterschied bezüglich der relativen Sterblichkeit zwischen kontinuierlicher und intermittierender Nierenersatztherapie gibt [27]. Keines der beiden Verfahren hätte einen Einfluss auf die Regeneration der Nierenfunktion gezeigt. Die kontinuierliche Nierenersatztherapie findet ihre Anwendung bei Intensivpatienten mit akutem als auch chronischem Nierenversagen [29].

1.3.2 Hämofiltration

Die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) wird vor allem auf den Intensivstationen zur Therapie der akuten Nierenschädigung eingesetzt [22]. Dieses Nierenersatzverfahren zeichnet sich durch Adsorption und Konvektion mit einem Ultrafiltrat aus [8]. Die Membran, die bei der CVVH angewendet wird, besteht hauptsächlich aus Synthetik [4]. Sie kann nicht nur für die Konvektion eingesetzt werden sondern auch zu einer konvektiv-diffusiven Therapie. Bei der Hämofiltration kann durch das Einsetzen eines hydrostatischen Drucks, Plasma durch eine semipermeable Membran gefiltert werden [35]. Zusammen mit dem Plasma werden auch gelöste Stoffe auf die andere Seite gezogen und somit ein konvektiver Transport dieser Substanzen ermöglicht. Da es durch dieses Verfahren zu Elektrolytverlusten sowie Flüssigkeitsentzug mit Gefahr einer Azidose kommt, muss gleichzeitig eine Ersatzflüssigkeit, die Substitutionslösung, gegeben werden. Limitierender Faktor für die Ausscheidung gelöster Stoffe bei der Hämofiltration ist die Menge des produzierten Ultrafiltrates [4]. Durch diese Methode können Substanzen mit einem mittleren bis großen Molekulargewicht aus dem Körper entfernt werden [35].

1.3.3 Hämodialyse

Bei der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD), in der Klinik auch bekannt als Citrat-Hämofiltration, werden giftige Stoffe durch Diffusion aus dem Blut entfernt [8].

Diese Diffusion findet über eine Membran statt [35], die früher auf Zellulose basierte und eine hohe hydraulische Permeabilität aufweist [4]. Bei diesem Vorgang spielt der Konzentrationsgradient zwischen Blut und Dialysat eine große Rolle [35], so fließt in einem Filter die Dialysatflüssigkeit entgegengesetzt zum Blutfluss [4]. Durch diesen Gegenstrom-Dialysatfluss wird dann der hohe Diffusionsgradient erzielt [51]. Aufgrund dessen ist die Dialysat- und Blutflussrate für die Medikamentenelimination besonders wichtig. Mit diesem Verfahren können kleine Moleküle entfernt werden [4], wie zum Beispiel Harnstoff, Kreatinin und Kalium, weniger jedoch Moleküle mit einem größeren Gewicht [35]. Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung kommt es bei etwa 20 bis 30 Prozent zu schweren Blutdruckabfällen [20]. Es wird davon ausgegangen, dass die sich gerade erst erholende Niere durch diese Hypotension geschädigt werden kann [4].

Wird eine intermittierende Hämodialyse angewendet, so beträgt die Therapiedauer pro Behandlung etwa drei bis sechs Stunden [35]. Bei Patienten mit chronischer Nierenschädigung wird diese Therapie dreimal pro Woche durchgeführt. Im Gegensatz dazu wird bei einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie eine Therapiedauer von 24 Stunden angestrebt, wobei die Stoffe langsamer entfernt werden.

1.4 Antiinfektiva unter Nierenersatztherapie

Es ist nicht einfach eine angemessene antimikrobielle Dosierung bei gleichzeitig stattfindender Nierenersatztherapie zu finden, auch dann wenn ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren wie die Hämofiltration eingesetzt wird [8]. Grund hierfür ist, dass Medikamenteneigenschaften wie die Pharmakokinetik bei schwer kranken Patienten sowie bei akuter Nierenschädigung verändert sein können.

Antibiotika die sich mit Gewebe verbinden haben ein größeres Distributionsvolumen, auch weisen Komplexe aus Medikament und Protein ein höheres Molekulargewicht auf [44]. Sie werden somit in geringerer Menge durch das kontinuierliche Nierenersatzverfahren ausgeschieden. Entsprechend werden Antibiotika mit einer kleineren Proteinbindungskapazität schneller ausgeschieden. Durch eine Sepsis kann die Proteinbindungsfähigkeit vieler Medikamente verändert werden. Außer ihr kommt es auch zu einem erhöhten Verteilungsvolumen und einer verlängerten Halbwertszeit. Erhöht man bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie die Flussrate von Blut oder Dialysat, so kann sich der Transmembrandruck verändern und die Medikamentenausscheidung wird erhöht.

1.4.1 Einteilung der Antiinfektiva

Die Einteilung der Antiinfektiva erfolgt unter anderem aufgrund ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften. Hydrophile Antiinfektiva wie die Beta-Laktame sind zeitabhängige Arzneimittel, sie werden am besten kontinuierlich verabreicht [32]. Da gerade in frühen Sepsisstadien der extravasale Raum zunimmt, sollte in solch einem Fall ihre Dosierung erhöht werden. Bei den lipophilen Vertretern, zu denen die Makrolide gehören, beeinflussen Faktoren wie das Übergewicht die Dosierung. Die Aminoglykoside sind konzentrationsabhängige Antibiotika, sie werden bevorzugt mit verlängerten Intervallen verabreicht. Hierdurch kann ihre bakterizide Wirkung den maximalen Effekt zeigen und die Nephrotoxizität kann so gering wie möglich gehalten werden, während zwischen den Dosen genügend Zeit für die post-antibiotische Wirkung bleibt.

Sowohl Nierenversagen als auch Verfahren zum Nierenersatz haben einen Einfluss auf die Ausscheidung der Medikamente [32]. Für eine effektive Therapie mit Antiinfektiva, sollten daher ungünstige Nebeneffekte so gering wie möglich gehalten werden. Die Behandlung sollte täglich auf ihre Wirksamkeit überprüft und auf Veränderungen der Organfunktionen abgestimmt werden. Bei hydrophilen Antibiotika mit enger therapeutischer Breite bietet sich ein therapeutisches Medikamentenmonitoring an, durch welches das Auftreten von Toxizität verringert und die Wirksamkeit des Medikamentes gewährleistet werden soll [8]. Werden Medikamente angewendet, die keine toxischen Eigenschaften aufweisen, so geht man lieber das Risiko einer Überdosierung als einer Unterdosierung ein.

1.4.2 Notwendigkeit zur Dosisanpassung

Um das Patientenüberleben gerade bei Sepsis zu verbessern, sollte stets eine geeignete antibakterielle Therapie gewählt werden [11]. Bei Intensivpatienten sowie beim Vorliegen eines akuten Nierenversagens kann es zu einer Veränderung von Clearance und Verteilungsvolumen kommen, wodurch die angestrebte optimale Therapie nur erschwert möglich ist. Die Clearance wird einerseits von ihrem nichtrenalen und verbliebenen renalen Anteil bestimmt und dann wiederum durch die Dosis der kontinuierlichen Nierenersatztherapie.

Im Review von Verbeeck et al [47] zur Pharmakokinetik und Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird an einem Beispiel eindrücklich erläutert, warum man die Dosierung je nach Nierenfunktion anpassen sollte. Patienten mit einer

Nierenfunktionsstörung hatten Morphin in der normalen Standarddosierung erhalten und zeigten daraufhin plötzlich Anzeichen einer typischen Intoxikation mit Hypotonie und Atemdepression. In diesen Patienten kam es zu einer Anreicherung der Hauptmetaboliten des Morphins, wodurch bereits nach einer einzigen Dosis deutlich höhere Konzentrationen in Plasma und Liquor erreicht wurden als dies bei Patienten mit intakter Nierenfunktion der Fall ist.

In umfangreichen Literaturrecherchen werden immer wieder Anhaltspunkte und Richtlinien für die Dosierung von Medikamenten gesucht und nach Möglichkeit zusammengefasst, so auch im Artikel von Bouman [6]. Darin werden Dosierungsvorgaben für Patienten genauer betrachtet, die aufgrund akuter Nierenschädigung intensivmedizinisch behandelt werden und zusätzlich eine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) erhalten. Da die Antibiotikaausscheidung unter den Intensivpatienten durchaus von den Normalbedingungen abweicht, sei es besonders wichtig, die Plasmakonzentration der Medikamente im Blut zu messen, um so die Dosierung besser festlegen zu können. Hierdurch soll eine Toxizität durch Überdosierung wenn möglich verhindert und die Wirksamkeit der Medikamente besser gewährleistet werden [8]. Es wird jedoch auch aufgezeigt, dass es nur für einen Teil der Antibiotika diese Möglichkeit der Plasmakonzentrationsmessung gibt [6]. Für die übrigen Antibiotika können daher nur Angaben zur Dosierung auf Grundlage von Erfahrung und anhand der klinischen Reaktion auf die Medikamente gemacht werden. Als Folge dessen, könnte es dazu kommen, dass Antibiotika in nicht ausreichend hoher Dosierung verabreicht würden und es zu einem mangelhaften Ansprechen auf die Behandlung kommt. Neben dem Therapieversagen könnte es auch zur Bildung von Resistenzen gegen Mikroorganismen kommen [16]. Die Sterblichkeit unter unangemessener Therapie sei zudem erheblich höher als wenn eine geeignete Therapie angewendet würde.

Mehrere Datenauswertungen haben gezeigt, dass viele Patienten die bei akuter Nierenschädigung (AKI) und kontinuierlicher Nierenersatztherapie eine antibiotische Standarddosierung erhalten hatten, unterdosiert worden sind [18]. Hierdurch kann es zu äußerst negativen Auswirkungen für den Patienten kommen, die Dosierung von Arzneimitteln sollte daher gerade bei Nierenschädigung für jeden Patienten und dessen Krankheitszustand individuell angepasst werden [23].

1.5 Dosierungsvorgaben bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Intensivpatienten mit einer akuten Nierenschädigung kann es zu drastischen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Medikamenten kommen [8]. Gerade die antibiotische Therapie stellt bei der Nierenersatztherapie eine große Herausforderung dar, weshalb die üblichen Dosierungsvorgaben kritisch zu überprüfen sind. Um die Übersichtlichkeit zu wahren, werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit drei der gängigen Dosierungsempfehlungen aufgegriffen und genauer erläutert.

1.5.1 Dosierung nach der Gelben Hausliste

Von Keller et al [23] wurden im Rahmen eines europäischen Projekts umfangreiche Literaturstudien zum Vorgehen der Dosisanpassung bei Niereneinschränkung durchgeführt. Nach Analyse der verschiedenen Angaben, konnte im gemeinsamen Konsens der Beteiligten eine Datenbank mit eindeutigen Dosierungsvorgaben für die Dosierung verschiedener Medikamente erstellt werden. Diese Datenbank kann im Internet unter dem Namen NEPharm auf der Homepage der Sektion Nephrologie der Universität Ulm eingesehen werden [25]. Inzwischen findet sich auf der Homepage der Nephrologie der Universität Ulm eine Aktualisierung dieser Datenbank [24]. In Anlehnung an die Datenbank NEPharm wurde durch Mitglieder der Arbeitsgruppe „Antiinfektive Substanzen“ der Arzneimittelkommission des Uniklinikums Ulm die dort allgemeingültige Gelbe Hausliste erstellt [1]. Diese ist unter der Überschrift „Dosierungsempfehlungen bei Niereninsuffizienz“ im Taschenbuch „Antiinfektiva Leitlinien für die Therapie und Prophylaxe“ auf den Seiten 141 bis 147 zu finden. Für die Auswertung der erhobenen Daten wurde die zu diesem Zeitpunkt aktuelle Version, 10. Auflage, der Gelben Hausliste verwendet. Die Gelbe Hausliste umfasst eine Liste verschiedenster Medikamente, unter anderem auch der von Antiinfektiva, samt den dazugehörigen Dosierungsempfehlungen. Je nachdem welches Nierenersatzverfahren angewendet wird und wie hoch der aktuelle GFR-Wert der Nierenfunktion angegeben ist, fallen die vorgegebenen Dosierungen unterschiedlich hoch aus. Die Angaben für die jeweilige Dosierung sind anhand des GFR-Wertes sortiert und werden unterschieden in normale, eingeschränkte und fehlende Nierenfunktion. Bei einer fehlenden Nierenfunktion ist die Dosierung zunächst davon abhängig ob es zum Einsatz eines Nierenersatzverfahrens kommt und dann davon, welches der unterschiedlichen Verfahren angewendet wird. Der Gelben Hausliste kann man für

jedes Antiinfektivum neben Start- und Erhaltungsdosis auch das Dosierungsintervall sowie die Halbwertszeit bei normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion entnehmen.

1.5.2 Dosierung nach Dettli

Eine weitere etwas ältere aber immer noch aktuelle Dosierungsvorgabe für Antiinfektiva ist die von Dettli [15]. Aufgrund von Nierenerkrankungen werden Medikamente langsamer eliminiert als dies normal erfolgen würde. Dadurch kann es bei anhaltender Gabe zu ausgeprägten Akkumulationen mit der Gefahr einer Toxizität kommen. Dies kann durch eine Anpassung der Dosierung mit dem Erreichen von normalen Medikamentenspiegeln abgewendet werden.

Dettli [15] beschreibt für die intermittierende Arzneimittelgabe zwei Regeln wie man die Dosis auf die Nierenfunktion des Patienten anzupassen hat. Die erste Variante ist die, das Dosierungsintervall (τ_{norm}) wie bei normaler Dosierung zu belassen und die Dosis (D) an die Nierenfunktion anzupassen. Dadurch wird eine gleiche Fläche unter der Kurve (AUC) erzielt, jedoch kommt es zu höheren Talspiegeln [21]. Diese Talspiegel könnten fälschlicherweise zu einer weiteren Reduktion der Dosis Anlass geben. Ausreichende Plasmaspiegel werden nach dem Verabreichen einer Startdosis erreicht [15]. Eine Anwendung dieser Regel sollte für bakterizide Medikamente erst bei Vorliegen einer schweren Schädigung der Nierenfunktion erfolgen, da dann die Halbwertszeit des Medikaments länger ist.

Nach der zweiten Regel wird das Intervall (τ) verlängert aber die normale Dosis (D_{norm}) wird unverändert wie bei intakter Nierenfunktion angewandt [15]. Diese zweite Methode wird im 2011 erschienenen Artikel der Kidney International, als bevorzugte Dosisanpassung beschrieben [30]. Durch diese zweite Dettli-Regel können sowohl eine gleiche Fläche unter der Kurve (AUC) als auch gleiche Spitzen- und Talspiegel erreicht werden [15]. Wie bei der ersten Variante können auch hier schon durch die Startdosis konstante Plasmaspiegel erreicht werden. Bei Medikamenten deren Dosierungsintervall länger als die normale Halbwertszeit ist, sollte diese Regel gerade bei schwerem Nierenversagen nicht angewendet werden. Würde nur eine leicht eingeschränkte Nierenschädigung vorliegen, so wäre die Halbwertszeit kleiner als das Intervall und somit der ermittelte Wert für das Dosierungsintervall kürzer als üblich.

Bei den Dosierungsempfehlungen nach Dettli, handelt es sich um eine Proportionalitätsregel [21]. Diese Dosierungsvorgabe bedeutet häufig, dass bei Intensivpatienten mit Nierenversagen unsinnig kleine Dosierungen gegeben oder zu große Dosierungsabstände verwendet werden.

1.5.3 Dosierung nach Kunin

Ende der fünfziger Jahre befassten sich Kunin et al [27] bereits mit der Dosierung von Antibiotika unter beeinträchtigter Nierenfunktion. Sie stellten fest, dass die Medikamente bei geschädigter Nierenfunktion langsamer ausgeschieden würden und sich die Halbwertszeit der Antibiotika entsprechend dem Zustand der Nierenfunktion verändere. Werden mehrfach hintereinander Medikamente dosiert, können diese akkumulieren und so toxische Spiegel erreichen [21]. Patienten deren Nierenfunktion nur bis 75 Prozent eingeschränkt war, sollten die normale Dosierung bekommen wohingegen Patienten deren GFR zwischen 10 und 30 ml/min geschätzt wurde, nur alle ein bis zwei Tage eine Erhaltungsdosis bekommen sollten, da dies ausreiche [27]. Bei Patienten mit Anurie oder einer GFR unter 10 ml/min scheine eine Erhaltungsdosis die alle zwei oder vier Tage gegeben wird als angemessen.

Nach diesen Grundüberlegungen wurden von Kunin [28] einige Zeit später Vorgaben für die Anwendung von Antibiotika bei Nierenerkrankungen entwickelt. Diese geben vor, dass zunächst eine normale Startdosis (D_{start}) verabreicht wird und nach einem Dosierungsintervall (τ) die Erhaltungsdosis (D) gegeben werden soll. Die Erhaltungsdosis (D) entspricht dabei jeweils der halben Startdosis. Das Dosierungsintervall (τ) entspricht genau der individuellen Halbwertszeit ($T_{1/2}$) eines Medikaments im Serum.

Durch dieses Vorgehen können wirksame Spitzenspiegel erreicht werden [21]. Gerade bei Patienten in lebensbedrohlichem Zustand kann nach der Kuninregel auf eine Dosisanpassung verzichtet werden, wenn bei einem Medikament die Halbwertszeit kleiner als das Dosierungsintervall ist. Insgesamt werden Spitzenspiegel erreicht, die genauso hoch ausfallen wie bei intakter Niere, jedoch sind die Talspiegel deutlich höher. Die AUC ist hier größer als nach der Dettli-Regel, durch die größere Fläche wird aber auch das Auftreten von Nebenwirkungen häufiger.

Wendet man die Dosierungsvorgabe von Kunin an, so ergeben sich höhere Dosen als wenn nach Dettli dosiert würde [21]. Dies bietet Intensivpatienten eine größere Chance auf eine wirksame Behandlung.

1.6 Fragestellung

Wie bereits unter 1.4.2 erläutert, sollte es von großem Interesse sein, eine geeignete Dosierung bei Patienten mit geschädigter Nierenfunktion zu verabreichen. In der vorliegenden Studie gilt es daher festzustellen, in wieweit die Dosisanpassung der Medikamente bei Nierenersatztherapie, hier im Spezialfall der Antiinfektiva, Anwendung in der Praxis gefunden hat. Hierfür soll herausgefunden werden, ob Intensivstationen gängige Dosierungsvorgaben, wie die bereits unter 1.5 erläuterten, als Hilfe zur Dosisfindung bei Nierenschädigung anwenden. Es wird überprüft, ob eine Übereinstimmung der gegebenen Dosierung auf zwei verschiedenen Intensivstationen mit den Vorgaben vorliegt und dadurch eine Dosisanpassung, je nach Nierenfunktion vorgenommen wird. Zudem ist es interessant herauszuarbeiten, welche der beiden Intensivstationen näher an den Dosierungsvorgaben lagen.

Liegen unterschiedliche Dosierungen vor, so ist es durchaus wichtig zu erfahren, ob tendenziell eher unterdosiert, also das Medikament niedriger als üblich dosiert gegeben wurde, oder überdosiert und damit mehr als sonst von dem Medikament gegeben wurde. Des Weiteren wäre es generell beim Einsatz von abweichenden Antiinfektivadosen interessant herauszufinden, ob diese Dosierungen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Patienten nehmen. Schaut man sich an, ob Übereinstimmungen der Dosierungsvorgaben mit der Intensivdosierung vorliegen, so könnte durch diese Untersuchungen beispielhaft gezeigt werden, ob Empfehlungen aus der Fachliteratur, siehe Dosierungsvorgaben Abschnitt 1.5, auf den Intensivstationen angenommen werden und welche der besprochenen Vorgaben als bevorzugte Variante gilt. Diese Studie soll auch zu der Bildung von Hypothesen beitragen, wie die Arzneimitteltherapie bei Nierenschädigung auf Intensivstationen verbessert werden kann.

2 Material und Methoden

In diesem Teil der Arbeit werden zunächst die Grundvoraussetzungen und die Durchführung der Studie erläutert. Im Anschluss daran wird dann näher auf die Datengewinnung und den Umgang mit den gewonnenen Daten eingegangen.

2.1 Studiendesign

Um Antworten auf die Fragen bezüglich der Dosisanpassung auf Intensivstationen zu erhalten, wie bereits in 1.6 erläutert, wurden in dieser Studie Untersuchungen auf zwei verschiedenen Intensivstationen der Universitätsklinik Ulm durchgeführt. Hierbei wurden Patienten der chirurgischen Intensivstation erfasst, die unter anästhesiologischer Betreuung standen und zum Vergleich die der internistischen Intensivstation. Der Untersuchungszeitraum, in dem diese Patienten beobachtet wurden lag zwischen November 2010 und August 2011. Während dieser Zeit sollte es durch regelmäßige Besuche auf den Intensivstationen gewährleistet werden, dass prospektiv möglichst alle dort behandelten Patienten erfasst werden, welche die zum Einschluss in diese Studie erforderlichen Kriterien aufweisen. Auf die Einschlusskriterien wird im nachfolgenden Abschnitt 2.2 im Einzelnen eingegangen.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive aber reine Beobachtungsstudie. Aufgrund dessen wurde bei Anwesenheit auf der Intensivstation nicht in die Behandlung eingegriffen, diese erfolgte ausschließlich durch das verantwortliche, behandelnde Klinikpersonal. Die Datenerfassung fand daher nur beobachtend und erfassend statt, um somit die Behandlung in keiner Weise zu beeinflussen. Falls Untersuchungen, Vitalparameter oder Laborparameter, die für die Studie normalerweise erfasst würden, nicht vorlagen, weil sie nicht durchgeführt oder ermittelt wurden, so wurden diese nicht ergänzt oder zusätzlich angeordnet.

Patienten die den Einschlusskriterien der Studie entsprachen, welche im nachfolgenden Abschnitt 2.2 näher erläutert werden, durften nicht einfach von der Erfassung ausgeschlossen werden sondern es wurden alle beobachtet und ausgewertet. Durch dieses Vorgehen werden sämtliche Patientendaten aufgenommen unabhängig von den daraus resultierenden Folgen für die Endergebnisse der Arbeit. Ein selektiver Ausschluss von Patienten kann somit nicht erfolgen und gewonnene Daten mitsamt ihren Ergebnissen

werden so erfasst wie sie sind, ohne dass eine Manipulation bei der Auswahl der Patienten oder der Datenauswertung stattfindet.

In dem ausgewählten Patientenkollektiv, nähere Kriterien hierfür siehe Abschnitt 2.2, erfolgte die Datenerfassung jeweils zu dem Zeitpunkt, an dem mindestens ein Antiinfektivum gleichzeitig mit einer Nierenersatztherapie verabreicht wurde. Die Erfassung der Patientendaten begann daher frühestens mit Aufnahme des Patienten auf die jeweilige Intensivstation und endete spätestens mit der Verlegung, der Entlassung oder dem Tod des Patienten. Bei den Untersuchungen wurde der Schwerpunkt vor allem auf die Dosierung der Antiinfektiva und die dabei vorliegende Nierenfunktion gelegt. Dadurch sollen später Aussagen gemachen werden können, welche der unter 1.5 angegebenen Dosierungsvorgaben denen der Intensivstationen am ehesten entsprechen und ob die Dosierung auf den zwei Stationen der vorliegenden Nierenersatztherapie und der Schädigung der Niere angepasst worden ist.

Der Umgang mit Patientendaten erfolgte hierbei sehr sorgsam. Sämtliche Daten wurden in verschlüsselter, pseudonymisierter Form erfasst und anonymisiert ausgewertet. Hierdurch soll eine nicht autorisierte Rückverfolgung der verwendeten Daten zu den Patienten verhindert werden. Das Konzept dieser Studie wurde der Ethikkommission der Universität Ulm zur Zustimmung vorgelegt. Dem Antrag zum Einschluss der Patienten in die Studie wurde mit der Antragsnummer 190 / 10 am 10.11.10 durch die Ethikkommission zugestimmt.

2.2 Ein- / Ausschlusskriterien

In die klinische Studie sind nur die Patienten aufgenommen worden, welche sich im vorgegebenen Untersuchungszeitraum, siehe Abschnitt 2.1, auf einer der beiden Intensivstationen des Universitätsklinikums Ulm in Behandlung befanden. Hauptkriterium für den Einschluss der Patienten war eine Antiinfektivatherapie während gleichzeitig stattfindender intermittierender oder kontinuierlicher Nierenersatztherapie. Eine mehrmalige Gabe oder Gaben von mehreren Antiinfektiva ist für den Einschluss in die Studie nicht erforderlich gewesen, es reichte die einmalige Gabe von einem Antiinfektivum. Die Nierenersatztherapie konnte entweder als kontinuierliche Hämodialyse oder Hämofiltration erfolgen, oder intermittierend als Hämodialyse.

Bei der Auswahl der Patienten spielte es keine Rolle, ob der Patient bereits zuvor eine Nierenersatztherapie erhalten hatte oder ein neu aufgetretener Nierenschaden vorlag. Ein Ausschluss aufgrund von Vordiagnosen erfolgte nicht. Bei der Datenerhebung wurde nur der Zeitraum erfasst, in dem der Patient das Antiinfektivum zusammen mit der Nierenersatztherapie auf der Intensivstation erhalten hat. Verließ der Patient die Intensivstation oder verstarb er, so endete die Datenerfassung. Antiinfektiva die nur zur Darmstimulation und nicht zur antiinfektiven Therapie gegeben wurden, werden von der Datenauswertung ausgeschlossen.

Die Patienten wurden soweit es ihr klinischer Zustand zuließ nach Ihrem Einverständnis zu der Teilnahme an dieser Studie gefragt. Wurde das Einverständnis verweigert, erfolgte ein Ausschluss aus der Studie. Konnte der Patient aufgrund seines Gesundheitszustandes nicht um seine Einwilligung gefragt werden, so wurde nach Befragung von Angehörigen und Ärzten entsprechend seinem mutmaßlichen Willen entschieden.

2.3 Patientenkollektiv

Die eingeschlossenen Intensivpatienten umfassen Frauen und Männer mit unterschiedlichem Alter, Größe und Gewicht. Die Aufnahme auf Intensivstation war notfallmäßig oder als Überwachungsindikation beziehungsweise zur Intensivtherapie erfolgt. Die Patienten sind entweder von extern direkt auf die Intensivstation gelegt worden oder hatten bereits einen Krankenhausaufenthalt auf peripherer Station hinter sich. Ihre Aufnahmediagnose, sowie Grunderkrankung oder Art und Anzahl der Nebendiagnosen waren meist verschieden. Eine Nierenersatztherapie war entweder bereits vor dem Intensivaufenthalt schon durchgeführt worden oder wurde erstmalig zu Beginn oder im Verlauf der Intensivtherapie durchgeführt. Je nach Diagnose und Krankheitszustand des Patienten kam es zum Einsatz unterschiedlicher Antiinfektiva oder einem anderen Nierenersatzverfahren. Der Krankheitszustand der einzelnen Patienten war sehr unterschiedlich. Er reichte von einer leichten Beeinträchtigung, bei der ein Patient ansprechbar sein konnte und stabile Verhältnisse zeigte, bis hin zu einem äußerst kritischen Zustand. Hierbei handelte es sich um schwer kranke Patienten, die je nach Ausprägung der jeweiligen Erkrankung intubiert werden mussten oder auf Katecholamine angewiesen waren.

2.4 Datenerhebung

Die Daten welche für jeden Patienten auf den beiden Intensivstationen erfasst wurden entstammen den dort verwendeten Intensivkurven, den Patienteninformationen welche man den Intensivcomputern der jeweiligen Station entnehmen kann, dem Krankenhaus-Informationssystem SAP sowie den Auskünften des anwesenden Intensivpersonals. Bei jedem Patienten wurden die allgemeinen Patientendaten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Größe und Gewicht erfasst. Hinzu kamen die Zugehörigkeit zur jeweiligen Intensivstation, die Aufnahmediagnose und relevante Nebendiagnosen. In dem vordefinierten Untersuchungszeitraum wurden Vitalparameter wie Atmung, Puls, Blutdruck und Temperatur sowie die Ansprechbarkeit des Patienten festgehalten. Ebenso wurden Laborparameter wie Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, vom Labor berechneter Wert für die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), alkalische Phosphatase, C-reaktives Peptid (CRP), Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Quick, LDH, AST, GGT und pH protokolliert.

Die Erfassung der angewendeten Nierenersatztherapie erfolgte mittels der jeweiligen Dialyseprotokolle der beiden Intensivstationen. Hier wurden vor allem die Therapiedauer bzw. Laufzeiten und die Intensität der Nierenersatztherapie mittels Hämodialyse oder -filtration festgehalten. Ebenfalls von Bedeutung waren Filtertyp, Antikoagulation und Diurese des Patienten. Ob ein kontinuierliches oder intermittierendes Verfahren angewendet worden war, konnte ebenfalls den Protokollen entnommen werden.

Der Einsatz eines Antiinfektivum sowie dessen Dosierung und das verwendete Dosierungsintervall wurden jeweils in der Medikamentenliste abgelesen. Ob es sich um eine prophylaktische oder therapeutische Gabe des Medikaments handelte, konnte entweder der mikrobiologischen Diagnostik oder den Arztbriefen entnommen werden. Alternativ wurden die behandelten Ärzte hierzu befragt. In Zusammenhang mit sich verändernden Einflüssen, wie zum Beispiel schlechter werdender Nierenfunktion oder einer neu beginnenden Nierenersatztherapie war wichtig zu erfassen ob und in welchem Ausmaß die Dosierung des Antiinfektivum angepasst wurde. Genauso wurde ermittelt, ob eine Startdosis zu Beginn der Antiinfektivum-Gabe gegeben worden war und ob im Verlauf die Erhaltungsdosis verändert wurde. Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurde die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mittels der Kreatinin Clearance ermittelt. Hierfür wurde die bereits in 1.2 bei der chronischen Nierenschädigung besprochene Cockcroft-Gault-Formel angewendet, für welche man bei ihrer Berechnung die Parameter Serumkreatinin, Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten benötigt. Die Cockcroft-

Gault-Formel erfasst auch die Kreatinin-Clearance durch das Niernersatzverfahren. Vereinfachend wurde die glomeruläre Filtrationsrate der Kreatinin-Clearance gleichgesetzt (GFR = Kreatinin-Clearance).

Um die Schwere des Krankheitszustands der Patienten besser abschätzen zu können wurden zusätzlich zu den Vitalparametern weitere Parameter herangezogen. Hierzu gehören der Einsatz von Katecholaminen oder von Kortison, die Notwendigkeit von diversen Interventionen und die Beatmungspflichtigkeit oder Sedierung der Patienten.

Die komplette Ermittlung dieser Daten wurde immer am ersten und letzten Tag eines gleichzeitig stattfindenden Einsatzes von Antiinfektivum und Nierenersatztherapie durchgeführt. Ebenso erfolgte diese wenn Dosierungen oder Nierenersatzverfahren geändert wurden. Die Dauer der Antiinfektiva-Gabe und die Anzahl der Antiinfektiva konnten den Medikamentenlisten der Intensivstationen entnommen werden. Zeitangaben wurden auf jeweils eine halbe Stunde genau erfasst.

2.5 Datenauswertung

Sämtliche Daten wurden mit dem Programm Microsoft Office Excel 2010 erfasst und in weiteren Schritten bearbeitet und ausgewertet. Die Berechnung von Dosierungen nach den Dosierungsvorgaben erfolgte anhand der angegebenen Formeln. Auch der statistische Teil der Auswertung wurde mit Excel durchgeführt.

2.5.1 Datenaufbereitung

Die erfassten Daten wurden zunächst für jeden Patienten getrennt in Exceltabellen gesammelt. Anschließend kam es zur Auflistung der Informationen über die Anwendung der Antiinfektiva für jedes Medikament in separaten Dateien. Diesen sind jeweils zu entnehmen, wie viele und welche der Patienten auf einer Intensivstation das Medikament erhalten haben. Des Weiteren findet sich die Dauer der Behandlung mit dem Antiinfektivum, welche Dosierung verabreicht wurde und wie dabei die Nierenfunktion des Patienten gewesen ist. Außerdem wird angegeben, ob es zum Einsatz einer Nierenersatztherapie kam und wenn ja welches Verfahren wie lange angewendet wurde. Zeitangaben die bezüglich der Dauer des Nierenersatzverfahrens gemacht wurden, sind jeweils auf eine halbe Stunde genau ermittelt. Die Länge der Antiinfektivatherapie wurde

zunächst auch in Stunden angegeben, bei der späteren Auswertung aber auf die Einheit Tage umgerechnet. In den Listen mit den Medikamenten sind Patienten beider Intensivstationen wiedergegeben, jedoch werden die gewonnenen Erkenntnisse im Ergebnisteil, 3. Abschnitt, für jede Station getrennt dargestellt. Bei der Zusammenfassung der Antiinfektivatherapie mit Angabe, wie viele Patienten welches Antiinfektivum erhalten haben, wird jeder Patient nur einmal gezählt, auch wenn er beispielsweise das Antiinfektivum mit einer Unterbrechung von einigen Tagen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erhalten hat. Die Therapien eines Patienten mit dem gleichen Antiinfektivum werden zusammengefasst und als eine Behandlung ausgewertet.

Um herauszufinden, ob auf den Intensivstationen eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion stattgefunden hat und somit Antworten auf die Fragstellung unter 1.6 geben zu können, werden die Dosierungen mit drei Dosierungsvorgaben verglichen. Diese sind bereits unter dem Abschnitt 1.5 im Einzelnen erläutert worden. Zur Ermittlung der Dosierung, wie man sie nach den verschiedenen Vorgaben jeweils auf den Intensivstationen geben würde, wird in den nächsten Abschnitten 2.5.2 bis 2.5.4 genauer eingegangen. Bei diesen Berechnungen wird die Dosierung unabhängig von der verwendeten Dosierungsempfehlung immer auf der Grundlage der aktuellen Nierenfunktion angegeben. Wenn also die Werte für die GFR oder das Kreatinin im Labor nicht vorlagen, so konnte die Dosierung für diesen Tag nicht ermittelt werden und wurde bei der weiteren Datenverarbeitung nicht verwendet. Wenn das Antiinfektivum nicht komplett 24 Stunden am Tag gegeben worden war, sondern nur ein paar Stunden, so wurden diese in 30 Minuten Intervallen genau erfasst und für den Tag zusammengezählt. Wenn die Therapie beispielsweise erst um 16 Uhr begonnen wurde, so erhielt der Patient an diesem Tag das Antiinfektivum nur für acht Stunden. Dieses Vorgehen musste vor allem zu Beginn oder am Ende einer Therapie angewendet werden, da hier die Dauer der Therapie meist kürzer ausfiel. Anhand dieser Berechnung wurde dann die bereits für 24 Stunden ermittelte Dosierung auf die tatsächliche Stundenzahl umgerechnet.

2.5.2 Berechnung der erforderlichen Dosis nach der Gelben Hausliste

Anhand der Dosierungsempfehlungen der Gelben Hausliste [1], auf die in Abschnitt 1.5.1 näher eingegangen wird, wurde für jeden Intensivpatienten der in die Studie eingeschlossen war, die erforderliche Dosierung der angewendeten Antiinfektiva im

Nachhinein ermittelt. Dafür wurden für die relevanten Tage im Untersuchungszeitraum die GFR-Werte sowie das angewendete Nierenersatzverfahren herausgesucht. Anhand der Nierenersatztherapie und der vorliegenden Nierenfunktion kann dann für jedes angewendete Medikament in der Gelben Hausliste die entsprechende Spalte mit der richtigen Dosierung gefunden werden.

Zu Beginn der Therapie mit einem Antiinfektivum wurde zunächst einmalig die Startdosis gegeben, diese ist unabhängig von der Nierenfunktion. Nach dem Abstand von einem Dosierungsintervall, das je nach Nierenfunktion und eingesetzter Nierenersatztherapie aus einer unterschiedlichen Spalte abgelesen werden muss, wird dann die Erhaltungsdosis verabreicht. Für diese muss wie bereits beschrieben ebenfalls die richtige Spalte mit der Dosierung herausgesucht werden. Die Erhaltungstherapie wird dann bis zum Ende der Therapie im Abstand von jeweils einem Dosierungsintervall gegeben. Die Tagesdosis (D_{24}) kann durch die nachfolgende Formel (2) berechnet werden. Sie bildet sich aus dem Quotienten der Erhaltungsdosis (D) dividiert durch das ermittelte Dosierungsintervall (τ) in Stunden, das mit der täglichen Stundenzahl von 24 multipliziert wird.

$$D_{24} = \frac{D}{\tau} * 24 \qquad (2)$$

Wenn die Antiinfektivatherapie am ersten Tag beispielsweise erst abends um 20 Uhr begonnen wurde, so kann es je nach Länge des Dosierungsintervalls dazu kommen, dass nur die Startdosis an diesem Tag verabreicht und die Erhaltungsdosis erst am nächsten Tag gegeben wird. Dies passiert dann, wenn der Wert für das Dosierungsintervall größer als die verbleibenden Tagesstunden ist. Wenn das Medikament zum Beispiel alle zwölf Stunden gegeben wird und das Dosierungsintervall nur acht Stunden beträgt, so wird nach dieser Dosierungsvorgabe die Startdosis und eine Erhaltungsdosis verabreicht.

2.5.3 Berechnung der erforderlichen Dosis nach Dettli

Wie bereits im vorherigen Abschnitt 2.5.2 praktiziert, wird die Dosierung wieder für jedes Antiinfektivum neu berechnet, hier jedoch nach der Dosierungsvorgabe von Dettli [15]. Für die Dosisermittlung wird die zweite der beiden Anpassungsregeln, auf welche schon unter 1.5.2 näher eingegangen wurde verwendet. Nach dieser Variante entspricht die individuelle Arzneimitteldosis (D), wie man auch der nachfolgenden Formel (3)

entnehmen kann, der Normdosierung für Arzneimittel (D_{norm}), also der Dosierung, wie sie bei intakter Nierenfunktion gegeben wird.

$$D = D_{norm} \qquad (3)$$

Diese normale Dosis (Dnorm) und das dazugehörige Dosierungsintervall der einzelnen Antiinfektiva können jeweils der Roten Liste [39], dem Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, entnommen werden. Mit Formel (4) kann das an die Nierenfunktion angepasste Dosierungsintervall (τ) berechnet werden [21].

$$\tau = \tau_{norm} * \frac{T_{1/2}}{T_{1/2norm}} \qquad (4)$$

Das Dosierungsintervall bei normaler Nierenfunktion (τ_{norm}), die Arzneimittel-Halbwertszeit bei gesunder Niere ($T_{1/2norm}$) sowie die Daten für die Halbwertszeit findet man in der Gelben Hausliste. Die individuelle Arzneimittel-Halbwertszeit des Patienten ($T_{1/2}$) wird in einer extra Formel (5) gesondert berechnet [21].

$$T_{1/2} = \frac{T_{1/2norm}}{1 - (1 - \frac{T_{1/2norm}}{T_{1/2fail}})(1 - \frac{GFR}{GFR_{norm}})} \qquad (5)$$

Daten für die Arzneimittel-Halbwertszeit bei fehlender Nierenfunktion ($T_{1/2fail}$) gehen ebenfalls aus der Gelben Hausliste hervor. Die individuellen Werte für die GFR wurden den Laborbefunden des Universitätslabors entnommen, diese werden dort mit der MDRD2-Formel ermittelt. Der Normwert für die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR_{norm}) wurde zur Berechnung auf einen Wert von 100 ml/min festgelegt. Man kann nun auf zwei verschiedene Weisen fortfahren, um das angepassten Dosierungsintervall (τ) zu berechnen. Eine Variante ist folgende, die einzelnen Werte für die Variablen in Formel (5) einzusetzen und aus dem daraus erhaltenen Ergebnis, für die individuelle Arzneimittel-Halbwertszeit des Patienten ($T_{1/2}$), mit der Formel (4) das angepassten Dosierungsintervall (τ) zu ermitteln. Um diesen Zwischenschritt mit der Berechnung des Ergebnisses der Formel (5) zu vermeiden, das dann ja wieder in Formel (4) eingesetzt werden muss, kann man auch einfach die komplette Formel (5) in die erste Formel (4) einsetzen. Werden diese beiden Formeln ineinander eingesetzt, so erhält man die im nachfolgenden angegebene Formel (6).

$$\tau = \frac{\tau_{norm}}{1 - (1 - \frac{T_{1/2norm}}{T_{1/2fail}})(1 - \frac{GFR}{GFR_{norm}})} \qquad (6)$$

In diese Formel (6) können dann in einem Schritt für alle Variablen die Werte eingesetzt werden und man kann so etwas schneller das an die Nierenfunktion angepasste Dosierungsintervall (τ) berechnen.

Im Anschluss an diese Berechnung kann die Tagesdosis nach Dettli (D_{Dettli}) ermittelt werden. Da die individuelle Arzneimitteldosis (D) wie oben bereits erläutert der Normdosierung für Arzneimittel bei intakter Nierenfunktion (D_{norm}) entspricht, kann man aus Dosis und Intervall die Tagesdosis (D_{24}), wie in Abschnitt 2.5.2 erläutert, berechnen. So entspricht beispielsweise die Dosis von 1000 mg, die alle 8 Stunden verabreicht wird einer Tagesdosis von 3000 mg.

2.5.4 Berechnung der erforderlichen Dosis nach Kunin

Die Antiinfektiva-Dosierung wie sie nach den Dosierungsvorschriften von Kunin [28] den Intensivpatienten gegeben worden wäre, wurde folgendermaßen ermittelt. Zunächst wird eine normale Startdosis (D_{start}) gegeben, die man der roten Liste [39] für jedes Antiinfektivum entnehmen kann. Anschließend wird nach einem Dosierungsintervall (τ) die Startdosis durch die Erhaltungsdosis (D) ersetzt. Grundlage für die weiteren Schritte bildet die nachfolgende Formel (7) [23].

$$\frac{D}{\tau} = \frac{\frac{1}{2} * D_{start}}{T_{1/2}} \qquad (7)$$

Dieser ist zu entnehmen, dass die Erhaltungsdosis (D) jeweils der Hälfte der Startdosis (D_{start}) entspricht. Das Dosierungsintervall (τ) wiederum kann mit der individuellen Halbwertszeit ($T_{1/2}$) gleich gesetzt werden und über diese ermittelt werden. Um diese individuelle Halbwertszeit ($T_{1/2}$) berechnen zu können, wird Formel (5) benötigt, die im vorherigen Abschnitt 2.5.3 bereits aufgeführt wurde [21]. Die Werte, die für die Variablen der normalen Halbwertszeit bei intakter Nierenfunktion ($T_{1/2norm}$) sowie für die Halbwertszeit bei Nierenversagen ($T_{1/2fail}$) in Formel (5) eingesetzt werden, sind der Gelben Hausliste entnommen worden. Wie bereits bei der Dosierungsberechnung nach Dettli wurde auch hier der Normwert der Glomerulären Filtrationsrate (GFR_{norm}) auf 100 ml/min festgelegt. Die Werte für die individuelle Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sind wie auch bei Dettli den Befunden des Universitätslabors entnommen worden. Werden die Antiinfektiva mit Startdosis nach diesen Vorgaben gegeben, so kann es schnell zum Erreichen eines erforderlichen Wirkspiegels kommen.

Da nur natürliche Zahlen für das Dosierungsintervall (τ) mit einer regelmäßigen Tagesrhythmik vereinbart werden können, muss bei Zahlen mit einer Dezimalstelle das Intervall zur höheren oder niedrigeren Zahl auf- oder abgerundet werden. Bei einem Ergebnis von 4,8 muss so beispielsweise entschieden werden ob man bereits nach vier Stunden die Erhaltungsdosis gibt (6*****4=24) oder erst nach sechs oder gar acht Stunden (4*****6=3*****8=24). Rundet man auf, wird die Erhaltungsdosis später als vorgesehen gegeben. Die Wirkung des Medikaments könnte durch zu seltene Gabe vermindert sein. Beim Abrunden wird die Dosis zu früh verabreicht und es können höhere Konzentrationen resultieren. Hierdurch kann eine zu geringe Dosierung vermieden werden, es kann jedoch ein Schaden durch zu häufige Gabe von toxischen Medikamenten entstehen. Um beide Zustände möglichst zu vermeiden, wurde für diese Studie festgelegt, dass kaufmännisch gerundet wird.

Nach dem Wechsel von der Startdosis (D_{start}) zur Erhaltungsdosis (D), kann schließlich die Gesamtdosierung eines Tages aus den vorangegangenen Berechnungen ermittelt werden. Sie wird als Tagesdosis (D_{24}) angegeben und wird anhand der Beschreibung in Abschnitt 2.5.2 berechnet. Wenn das Antiinfektivum keine 24 Stunden verabreicht wurde, so wird wie in Abschnitt 2.5.1 beschrieben vorgegangen.

2.5.5 Vergleich tatsächlich gegebener Dosierung mit Dosierungsvorgaben

Um herauszufinden, wie hoch die Antiinfektiva jeweils auf den beiden Intensivstationen dosiert worden sind, wurden die gesammelten Daten zunächst nach dem jeweils angewendeten Antiinfektivum sortiert. Aus den verabreichten Dosierungen wurde dann für jedes Medikament die mittlere Dosierung, angegeben durch den Mittelwert der Daten, berechnet. Zusätzlich wurde für jede der drei Dosierungsvorgaben ermittelt, wie hoch die Dosierung im Einzelnen hätte gegeben werden sollen. Aus diesen Daten konnte dann ebenfalls ein Mittelwert für die Dosierung des Antiinfektivum nach jeder Dosierungsvorgabe berechnet werden. Die daraus folgenden Ergebnisse werden in Tabelle 3 für beide Intensivstationen nebeneinander dargestellt. Durch dieses Vorgehen wird ein Überblick über die mittlere Dosierung eines Antiinfektivum gegeben. Dadurch soll aufgezeigt werden, wie eng oder weit die Dosierungen der Intensivstationen von den Dosierungsvorgaben auseinander lagen und wie groß etwa die Differenz untereinander

war. Hierbei ist zu beachten, dass die angegebenen Mittelwerte nur einen Anhaltspunkt der gegebenen Dosierung darstellen, da sie aus den Daten mehrerer Patienten zusammengefasst wurden. Aufgrund der großen Datenmenge pro Antiinfektivum, die sich aus der Anzahl der Patienten und den Behandlungstagen ergibt, ist die Darstellung der Dosierungen mit konkreten Zahlen nur durch diese Zusammenfassung möglich. Bei der Betrachtung der Ergebnisse aus Tabelle 3 soll davon abgesehen werden, anhand der angegebenen Mittelwerte, vorschnelle Schlüsse bezüglich einer gleich hohen Dosierung zu ziehen. Selbst wenn die Mittelwerte gleich hoch sind, ist nicht unbedingt gegeben, dass die Dosierung bei jedem Patienten und an jedem Tag immer dieselbe gewesen ist. Sie kann durchaus einmal zu hoch und dann wieder zu niedrig gegeben worden sein und sich dann im Gesamten ausgleichen. So kann das Antiinfektivum beispielsweise an einem Tag mit 900 mg und an einem anderen mit 1100 mg dosiert worden sein. Daraus würde sich ein Mittelwert von 1000 mg ergeben und man würde fälschlicherweise annehmen, wenn man nur diesen Wert betrachtet, dass der Patient an jedem der Behandlungstage eine gleiche Dosierung des Antiinfektivum von je 1000 mg erhalten hat.

Wie oft die Dosierung der Antiinfektiva den einzelnen Dosierungsvorgaben entsprach, kann also nicht mit dieser ersten Methode festgestellt werden. Aufgrund dessen wurde ein anderes Vorgehen gewählt. Zunächst erstellte man für jedes Antiinfektivum eine Exceltabelle, in welche die berechneten Tagesdosen nach den Vorgaben der Gelben Hausliste, der zweiten Dettli-Regel und den Dosierungsvorgaben von Kunin für jeden Patienten zusammen mit den Dosierungen der Intensivstationen aufgelistet wurden. Abweichungen der Dosierungen zwischen Vorgabe und der tatsächlich gegebenen Intensivdosierung wurden dann intern mit der Ziffer Eins bewertet und eine Übereinstimmung der Dosierungen mit der Ziffer Null. Im nächsten Schritt wurde der Fokus zunächst auf die Tage mit einer übereinstimmenden Dosierung gelegt und erst im Anschluss daran, wie weiter unten in diesem Kapitel beschrieben, wurden die Tage mit abweichender Dosierung genauer betrachtet. Bei dem Vergleich der Daten wurde unterschieden, ob die Angaben komplett oder nur teilweise gleich waren. Außerdem wurde angegeben, an wie vielen Tagen gleiche Werte für die Dosierung der Antiinfektiva vorlagen. Aus diesen Angaben konnte dann die prozentuale Übereinstimmung der Dosierungen von Intensivstation und jeweiliger Dosierungsvorgabe ermittelt werden. Um die gewonnenen Ergebnisse besser im Gesamtzusammenhang betrachten zu können, wurden sie in eine zusammenfassende Exceltabelle eingefügt, in der alle Antiinfektiva aufgelistet sind.

Damit im Ergebnisteil der Arbeit, im 3. Abschnitt, Antworten auf die Frage von 1.6 gegeben werden können, ob auf den Intensivstationen die Dosierungsvorgaben angewendet werden, wird zunächst überprüft, wie häufig die Medikamente in komplett gleicher Dosierung auf den zwei Stationen gegeben wurden. Hierfür wird für jedes Antiinfektivum zusammengezählt, bei wie vielen Patienten das Medikament eine völlige Übereinstimmung mit der Vorgabe aufweist. Diese Anzahl der Therapien mit komplett gleicher Dosierung wird als absolute Häufigkeit angegeben. Die Medikamente mussten bei diesen Patienten an jedem Tag an dem sie gegeben wurden komplett der Dosierungsempfehlung entsprechen, sonst konnten sie bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt werden. Diese Summe aus diesen insgesamt gleichen Medikamentendosierungen wird durch die Gesamtanzahl der Patienten, die dieses Medikament erhalten haben geteilt, wodurch man aus absoluter Häufigkeit und Fallzahl die relative Häufigkeit berechnet. Multipliziert man das Ergebnis mit hundert, so erhält man die Häufigkeit angegeben in Prozent. Aus dieser Berechnung ergibt sich die prozentuale Übereinstimmung des Antiinfektivum mit der jeweils verglichenen Dosierungsvorgabe. Für jede Vorgabe und jedes Medikament wird dieses Ergebnis ermittelt und dann in eine zusammenfassende Tabelle eingefügt. Aus der Summe der absoluten Häufigkeiten aller Antiinfektiva kann zusammen mit der Fallzahl, der Summe der erfolgten Therapien mit den Medikamenten die relative Häufigkeit in Prozent berechnet werden, wenn das Ergebnis wieder mit hundert multipliziert wurde. Aus diesen Ergebnissen welche für jede Dosierungsempfehlung getrennt berechnet werden, kann eine Gesamtaussage über den Umfang der hundertprozentigen Übereinstimmung der Antiinfektivadosierungen mit den einzelnen Vorgaben gemacht werden.

Da nicht nur von Interesse ist, wie häufig die Dosierung hundertprozentig der Dosierungsvorgabe entspricht, sondern vor allem auch wie groß insgesamt die Übereinstimmung der gegebenen Dosierungen mit den Empfehlungen war, wird diese als nächstes ermittelt. Hierfür wird für jedes Antiinfektivum die Anzahl der Tage an denen eine gleiche Dosierung wie in der Vorgabe verabreicht wurde addiert. Anschließend wird geschaut, an wie vielen Tagen die Medikamente jeweils bei jedem Patienten gegeben worden sind und diese Dauer wird dann zusammengerechnet. Die Summe aus den Tagen mit gleicher Dosierung wird durch die Gesamtsumme der Medikamentendauer geteilt und somit aus der absoluten die relative Häufigkeit berechnet. Das Ergebnis wird mit hundert multipliziert um so die Häufigkeit in Prozent zu erhalten. Die Ergebnisse für die einzelnen Antiinfektiva werden wieder in eine gemeinsame Tabelle eingefügt und aus der Summe der absoluten Häufigkeit aller Antiinfektiva und der Gesamtfallzahl, hier die Summe der

Therapien, kann wieder die relative Häufigkeit für die Übereinstimmung jeder Dosierung der Intensivstation mit der Vorgabe berechnet werden. Durch diese Berechnung erhält man, wie hoch insgesamt die prozentuale Übereinstimmung auf beiden Intensivstationen mit den Dosierungsempfehlungen war.

Wie bereits unter Abschnitt 1.6 beschrieben, soll herausgefunden werden, ob auf den beiden Intensivstationen bei abweichender Dosierung von den Vorgaben die gegebene Medikamentendosis tendenziell zu niedrig oder zu hoch ausfällt. Aus den einzelnen Tabellen der Antiinfektiva, bei denen jeder Tag der Therapie mit der gegebenen Dosierung aufgelistet ist, werden die Tage herausgesucht, an denen die Dosierung nicht den Dosierungsvorgaben entsprach. Dabei wird jeweils nachgeschaut, ob eine zu hohe oder zu niedrige Dosis im Vergleich zu den Dosierungsvorgaben gegeben wurde. Diese Erkenntnisse wurden für jedes Antiinfektivum in eine zusammenfassende Exceltabelle eingetragen, in der alle Antiinfektiva aufgelistet sind. Für die Unterdosierung und Überdosierung wurden jeweils zwei getrennte Spalten mit den absoluten Häufigkeiten der abweichenden Dosierung angelegt. Aus diesen absoluten Häufigkeiten wurde anhand der Anzahl der Tage, an denen eine falsche Dosierung gegeben worden war, für jedes Medikament die relative Häufigkeit berechnet und mit 100 multipliziert, um so die prozentuale Häufigkeit zu erhalten. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 18, die sich im Anhang der Arbeit befindet, zusammengefasst.

Um aus allen Werten der Antiinfektiva ein aussagekräftiges Ergebnis für die relative Häufigkeit von Unter- oder Überdosierung angeben zu können, wurde je nachdem welche Dosierungsvorgabe zur Anwendung kam, die Summe aller absoluten Häufigkeiten gebildet und diese durch die Summe aller Tage geteilt, an denen eine Dosierung verabreicht wurde, die von der Vorgabe abweicht. Das Ergebnis wird mit 100 multipliziert, um so die relative Häufigkeit in Prozent, die für alle Antiinfektiva gilt, zu erhalten. Dieser Wert wurde jeweils für die Unter- und Überdosierung für jede Dosierungsvorgabe getrennt berechnet und die Ergebnisse in Tabelle 9 zusammengefasst, auf die in Abschnitt 3.5 der Arbeit genauer eingegangen wird.

2.6 Statistische Analyse

Die erfassten Daten wurden alle einer deskriptiven und explorativen statistischen Analyse unterzogen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Office Excel 2010.

Zur Bestimmung der Verteilung der Daten, zum Beispiel wie der Anteil der einzelnen Nierenersatzverfahren auf den beiden Intensivstationen war, kam es zur Berechnung von absoluter und relativer Häufigkeit. Die Werte für die relative Häufigkeit werden alle in Prozent angegeben, dafür wurden die Ergebnisse jeweils mit 100 multipliziert. Bei der Beschreibung des Patientenkollektivs wurden beispielsweise das Minimum, das Maximum, die Gesamtsumme und die Spannweite ermittelt. Um die Spannweite angeben zu können, wird das Minimum vom Maximum subtrahiert.

Um einen durchschnittlichen Wert für eine Gruppe aus mehreren Einzelwerten angeben zu können, wurde aus diesen Werten der Mittelwert und seine Standardabweichung gebildet. Zur besseren Beschreibung der Datenverteilung wurden bei Bedarf zusätzliche Lagemaße wie der Median und der Modus berechnet.

Zur Beurteilung wie nah unterschiedliche Ergebnisse beieinander liegen wurde für einige Werte der 95%-Konfidenzbereich ermittelt. Der Konfidenzbereich gibt den Bereich an, in dem mit großer Wahrscheinlichkeit der wahre Wert liegt. Für die Konfidenzwahrscheinlichkeit, die Wahrscheinlichkeit mit der der wahre Wert in dem Konfidenzbereich liegt, wurde 0,95 gewählt.

Für ausgewählte Werte wurde die Signifikanz berechnet. Damit soll ermittelt werden ob die erhaltenen Ergebnisse rein zufällig unterschiedliche Werte aufweisen oder ob ein signifikanter Unterschied vorliegt. Hierfür wurde ein Signifikanzniveau von 0,001 festgelegt. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit wird mit p angegeben. Ergänzend kam bei ausgewählten Werten der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

3 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aus den Patientenbeobachtungen, nach ihrer statistischen Auswertung im Programm Microsoft Office Excel 2010, präsentiert und die wichtigsten Ergebnisse in Form von Diagrammen dargestellt.

3.1 Patientencharakteristika der beiden Intensivstationen

Während des unter Abschnitt 2.1 angegebenen Untersuchungszeitraums konnten insgesamt 57 Patienten beobachtet werden. Hierbei erfüllten 37 Patienten (65 % der insgesamt beobachteten Patienten) der internistischen und 20 Patienten (35 % der insgesamt eingeschlossenen Patienten) der chirurgischen Intensivstation die erforderlichen Einschlusskriterien.

Die Mehrheit der Patienten auf beiden Intensivstationen (43 Patienten) war mit einer relativen Häufigkeit von 75 Prozent männlichen Geschlechts. Acht der 37 internistischen Patienten waren Frauen (22 % der beobachteten internistischen Patienten) und 29 Männer (78 % der beobachteten internistischen Patienten). Zu den 20 Patienten der Chirurgie gehörten sechs Frauen (30 % der beobachteten chirurgischen Patienten) und 14 Männer (70 % der beobachteten chirurgischen Patienten). Das durchschnittliche Alter aller beobachteten Intensivpatienten, angegeben durch den Mittelwert des Alters, betrug 61 Jahre mit einer Standardabweichung von 16 Jahren und einem Median von 62 Jahren. Die Altersverteilung der beobachteten Patienten auf den beiden Intensivstationen wird in Abbildung 1 gezeigt.

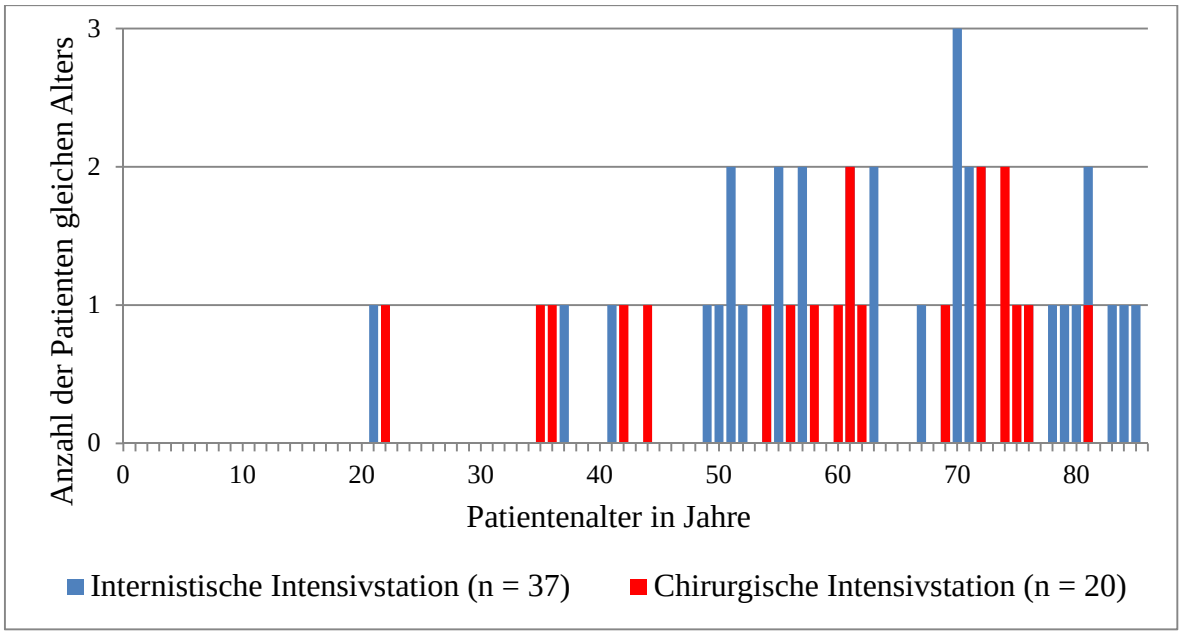

Abbildung 1 Vergleich des Alters der beobachteten Patienten auf den beiden Intensivstationen (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Der Abbildung 1 kann entnommen werden, wie viele Patienten in welchem Lebensalter an der Studie teilgenommen haben. Die Altersspanne reicht dabei auf der internistischen Intensivstation vom jüngsten Patienten mit 21 Jahren bis hin zum ältesten Patienten mit 85 Jahren und umfasst 64 Jahre. Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe, angegeben durch den Mittelwert des Alters, betrug 63 Jahre mit einer Standardabweichung von 16 Jahren. Der Median liegt bei 63 Jahren und der Modus bei 70 Jahren. Aus Abbildung 1 kann man auch die Spannweite des Alters der chirurgischen Intensivstation mit 59 Jahren entnehmen. Der jüngste chirurgische Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 22 Jahre und der älteste 81 Jahre alt. Der Mittelwert des Alters, der das durchschnittliche Alter der beobachteten chirurgischen Patienten angibt, liegt bei 59 Jahren mit einer Standardabweichung von 15 Jahren. Für den Median können 61 Jahre angegeben werden. Die Altersverteilung der beobachteten chirurgischen Patienten zeigt eine multimodale Verteilung. Daher können für den Modus gleich drei Werte angegeben werden, diese sind 61, 72 und 74 Jahre.

3.2 Nierenersatztherapie

Die Nierenersatztherapie auf beiden Intensivstationen konnte, wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben wurde, intermittierend oder kontinuierlich durchgeführt werden. Die

intermittierende Therapie erfolgte dabei als Hämodialyse und die kontinuierliche Therapie entweder als Hämodialyse (Citrat-Hämofiltration) oder als Hämofiltration.

3.2.1 Verteilung der unterschiedlichen Nierenersatzverfahren

Es gilt zunächst herauszufinden, wie die Verteilung der eingesetzten Nierenersatzverfahren auf den zwei Intensivstationen war und welche Nierenersatztherapie am häufigsten angewendet wurde. Auf beiden Intensivstationen konnte bei Patienten beobachtet werden, dass während des Intensivaufenthaltes nicht nur ein einziges Nierenersatzverfahren zum Einsatz gekommen war, sondern dass durchaus ein Wechsel unter den einzelnen Verfahren stattgefunden hatte. Aus Abbildung 2 kann entnommen werden, bei wie vielen Patienten während dem Beobachtungszeitraum auf den beiden Intensivstationen ein Wechsel des Nierenersatzverfahrens erfolgt war und welches Verfahren bei den anderen Patienten zur Anwendung kam.

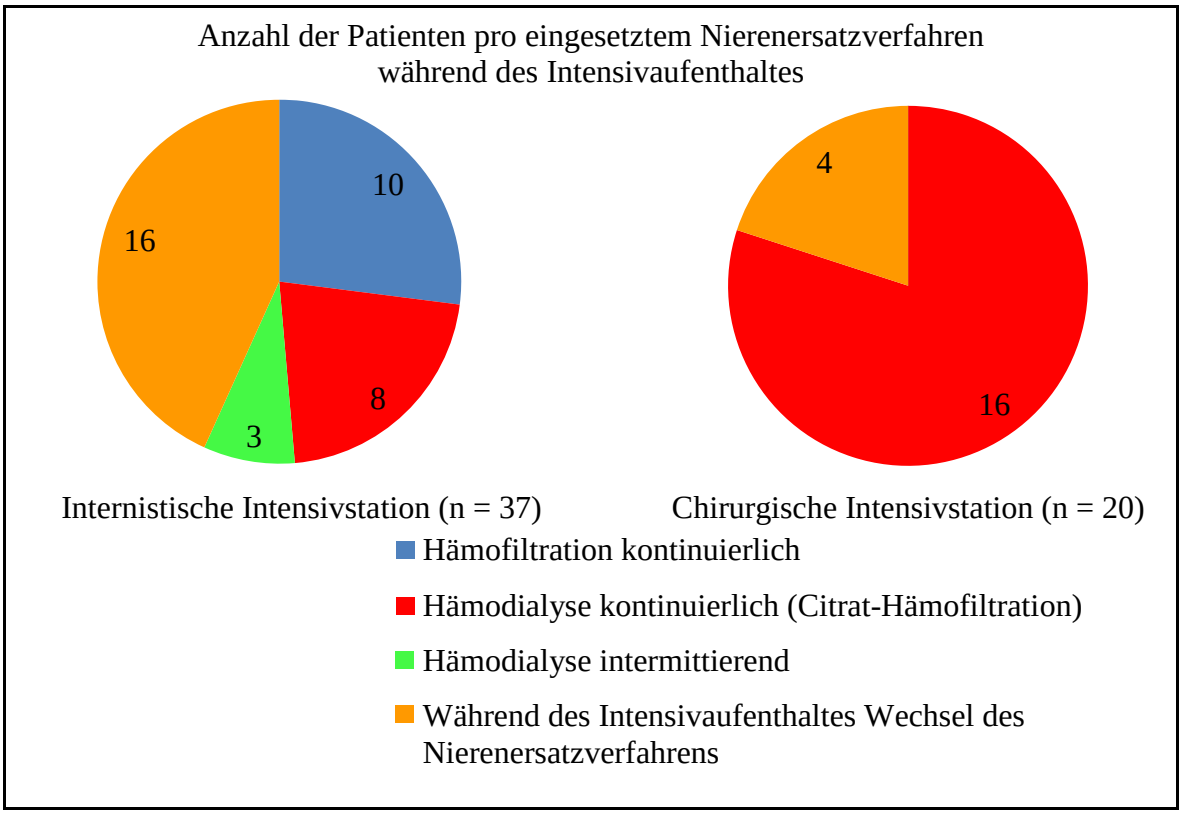

Abbildung 2 Verteilung der Patienten mit nur einem Nierenersatzverfahren, während des Intensivaufenthalts, auf die einzelnen Verfahren und Anzahl der Patienten bei denen die Nierenersatztherapie gewechselt wurde (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, wurde auf der internistischen Intensivstation bei 21 Patienten der insgesamt 37 beobachteten Patienten (relative Häufigkeit = 57 %) während ihres gesamten Intensivaufenthaltes nur ein Nierenersatzverfahren angewendet. Am häufigsten kam hierbei die kontinuierliche Hämofiltration zur Anwendung (10 Patienten), gleich gefolgt von der kontinuierlichen Hämodialyse (Citrat-Hämofiltration) (8 Patienten). Die intermittierende Hämodialyse wurde mit drei Patienten am seltensten angewendet. Diese Verteilung sieht auf der chirurgischen Intensivstation ganz anders aus. Hier wurde bei 16 der insgesamt beobachteten 20 Patienten (relative Häufigkeit = 80 %) eine kontinuierliche Hämodialyse durchgeführt und bei den restlichen Patienten war mehr als ein Nierenersatzverfahren angewendet worden.

Neben diesen Erkenntnissen ist von Interesse, in welchem Ausmaß ein Nierenersatzverfahren insgesamt zum Einsatz kam. Um dies herauszufinden, wurde jede einzelne Therapie mit einem Nierenersatzverfahren eines Patienten erfasst, auch wenn dies bedeutete, dass bei einem Patienten mehr als eine Therapie gezählt wurde. Weiter hat man für jedes Antiinfektivum herausgesucht, an wie vielen Tagen welches der Nierenersatzverfahren zum Einsatz kam. Aus der Summe dieser Tage, an denen eines der oben genannten Verfahren verwendet wurde und aus der Gesamtanzahl aller Tage an denen eine Nierenersatztherapie stattgefunden hatte, konnte die relative Häufigkeit für die einzelnen Nierenersatzverfahren in Bezug auf jedes Antiinfektivum berechnet werden. Die Ergebnisse hierzu finden sich als Tabelle 19 im Anhang. Daraus geht hervor, dass auf der chirurgischen Intensivstation bei 18 von 24 Antiinfektiva (75 %) während der gesamten Therapiezeit ausschließlich die kontinuierliche Hämodialyse (Citrat-Hämofiltration) zur Anwendung kam. Diese wurde bei den internistischen Patienten bei 5 von 31 Antiinfektiva (16 %) während der kompletten Therapie eingesetzt. Ein alleiniger Einsatz der kontinuierlichen Hämofiltration erfolgte nur auf der internistischen Intensivstation bei 2 von 27 Antiinfektiva (7 %).

Wie man ebenfalls aus Tabelle 19 im Anhang entnehmen kann, wurde die intermittierende Hämodialyse insgesamt nur bei einem von 21 Antiinfektiva (5 %) komplett an jedem Tag, an dem bei den internistischen Patienten eine Nierenersatztherapie durchgeführt wurde, eingesetzt. Um angeben zu können, wie die prozentuale Verteilung der drei Nierenersatzverfahren auf den beiden Intensivstationen insgesamt war, wird für jedes Verfahren die relative Häufigkeit in Prozent berechnet. Dafür wird aus den absoluten Häufigkeiten der einzelnen Antiinfektiva für jedes Nierenersatzverfahren die

Gesamtsumme der absoluten Häufigkeit berechnet. Die Ergebnisse dieser Berechnungen finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1 Gesamtsumme der absoluten Häufigkeit der Nierenersatzverfahren (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Summe insgesamt beobachtete Tage	1242 Tage			632 Tage		
Summe der Tage mit einer Nierenersatztherapie (relative Häufigkeit)	934 Tage (75 %)			519 Tage (82 %)		
Nierenersatzverfahren	Kontinuierliche		Intermittierende	Kontinuierliche		Intermittierende
	Hämofiltration	Hämodialyse	Hämodialyse	Hämofiltration	Hämodialyse	Hämodialyse
Absolute Häufigkeit insgesamt	332 Tage	454 Tage	148 Tage	29 Tage	478 Tage	12 Tage

Der Tabelle 1 kann nicht nur die Summe der absoluten Häufigkeiten entnommen werden, sondern auch an wie vielen Tagen insgesamt auf den Intensivstationen eine Nierenersatztherapie durchgeführt wurde. An 934 Tagen von insgesamt 1242 (75 %) beobachteten Tagen, an denen eine Therapie mit Antiinfektiva durchgeführt wurde, erhielten die Patienten der internistischen Intensivstation eine Nierenersatztherapie. Auf der chirurgischen Station kam es mit 519 Tagen von 632 beobachteten Tagen (82 %), insgesamt häufiger als bei den Internisten zum Einsatz eines Nierenersatzverfahrens. Betrachtet man die Summe der absoluten Häufigkeiten in Tabelle 1, so fällt auf, dass auf beiden Intensivstationen am häufigsten die kontinuierliche Hämodialyse (Citrat-Hämofiltration) durchgeführt wurde. Dieses Verfahren ist auf der internistischen Intensivstation insgesamt an 454 Tagen angewendet worden und auf der chirurgischen Station an 478 Tagen. Die kontinuierliche Hämodialyse wurde mit 332 Tagen bei den internistischen Patienten und 29 Tagen bei den chirurgischen Patienten als zweit häufigste Nierenersatztherapie durchgeführt. Im Gegensatz dazu kam es nur an 148 Tagen auf der internistischen und an 12 Tagen auf der chirurgischen Intensivstation zur Durchführung

einer intermittierenden Hämodialyse. Wenn man die Gesamtsumme der absoluten Häufigkeiten durch die Summe der Tage teilt, an denen eine Nierenersatztherapie stattgefunden hat und das Ergebnis mit 100 multipliziert, so erhält man für jedes Nierenersatzverfahren die relative Häufigkeit in Prozent, mit der dieses Verfahren insgesamt eingesetzt wurde. Wie diese prozentuale Verteilung der drei Nierenersatzverfahren auf den beiden Intensivstationen aussah, wird in Abbildung 3 durch Darstellung der relativen Häufigkeit der einzelnen Verfahren aufgezeigt.

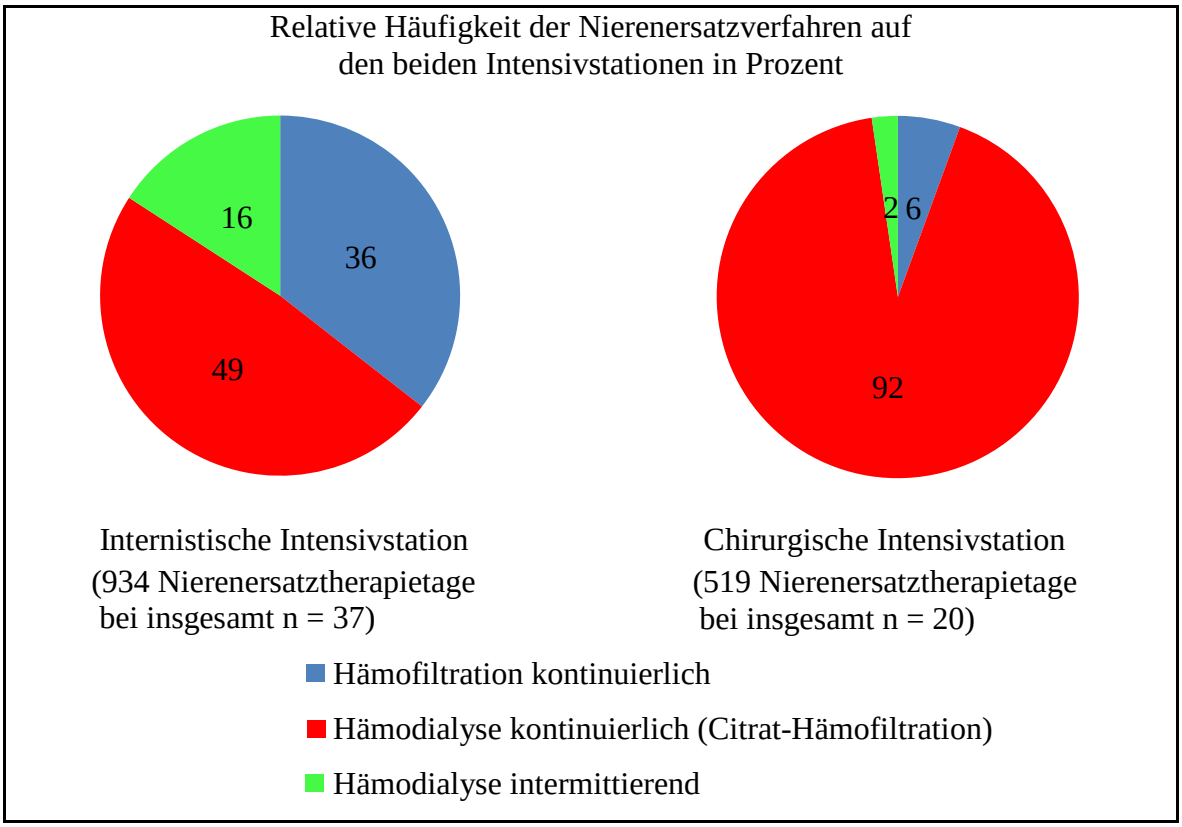

Abbildung 3 Prozentuale Verteilung der Nierenersatzverfahren auf den beiden Intensivstationen (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Aus dieser Abbildung 3 ist das ersichtlich, was sich bereits bei Betrachtung der absoluten Häufigkeiten andeutete, nämlich dass mit einer relativen Häufigkeit von 49 Prozent, die kontinuierliche Hämodialyse als häufigstes Nierenersatzverfahren auf der internistischen Intensivstation zur Anwendung kam. Gleich danach kommt die kontinuierliche Hämofiltration mit einer relativen Häufigkeit von 36 Prozent. Das Verfahren der intermittierenden Hämodialyse wurde bei den internistischen Patienten am seltensten angewandt, hier betrug die relative Häufigkeit 16 Prozent. Wie aus Abbildung 3 hervorgeht, wurde auch auf der chirurgischen Intensivstation die kontinuierliche Hämodialyse als bevorzugtes Nierenersatzverfahren eingesetzt. Mit einer relativen

Häufigkeit von 92 Prozent liegt sie weit vor den anderen beiden Verfahren. Eine kontinuierliche Hämofiltration wurde bei den chirurgischen Patienten mit einer relativen Häufigkeit von nur sechs Prozent durchgeführt und die intermittierende Hämodialyse mit zwei Prozent. Vergleicht man die relativen Häufigkeiten der Nierenersatzverfahren auf den beiden Intensivstationen und schaut sich dazu die absoluten Häufigkeiten aus Tabelle 1 an, so fällt auf, dass auf der chirurgischen Intensivstation insgesamt öfter eine kontinuierliche Hämodialyse verwendet wurde, als dies bei den Internisten der Fall gewesen ist. Die chirurgischen Patienten hatten an 478 Tagen mit einer relativen Häufigkeit von 92 Prozent gegenüber den internistischen Patienten mit 454 Tagen und einer relativen Häufigkeit von 49 Prozent die kontinuierliche Hämodialyse erhalten. Im Gegensatz dazu kam es auf der internistischen Intensivstation häufiger zur Anwendung der kontinuierlichen Hämofiltration und dem intermittierenden Verfahren der Hämodialyse.

3.2.2 Durchschnittliche Dauer der Nierenersatztherapie

Um eine Aussage darüber machen zu können, wie lange die im Abschnitt 1.3 besprochenen Nierenersatzverfahren durchschnittlich auf den beiden Intensivstationen zum Einsatz gekommen sind, wird die Anwendungsdauer pro Tag berechnet. Hierfür wird zusammengetragen, wie viele Stunden diese Verfahren bei jedem Patienten pro Tag durchgeführt wurden. Aus diesen Werten, die auf eine halbe Stunde genau angegeben sind, vergleiche Kapitel 2.5.1, wurde dann für jede Intensivstation der Mittelwert für die Dauer der einzelnen Nierenersatzverfahren pro Tag separat berechnet. Diese Ergebnisse sind für beide Intensivstationen in Abbildung 4 nebeneinander dargestellt worden.

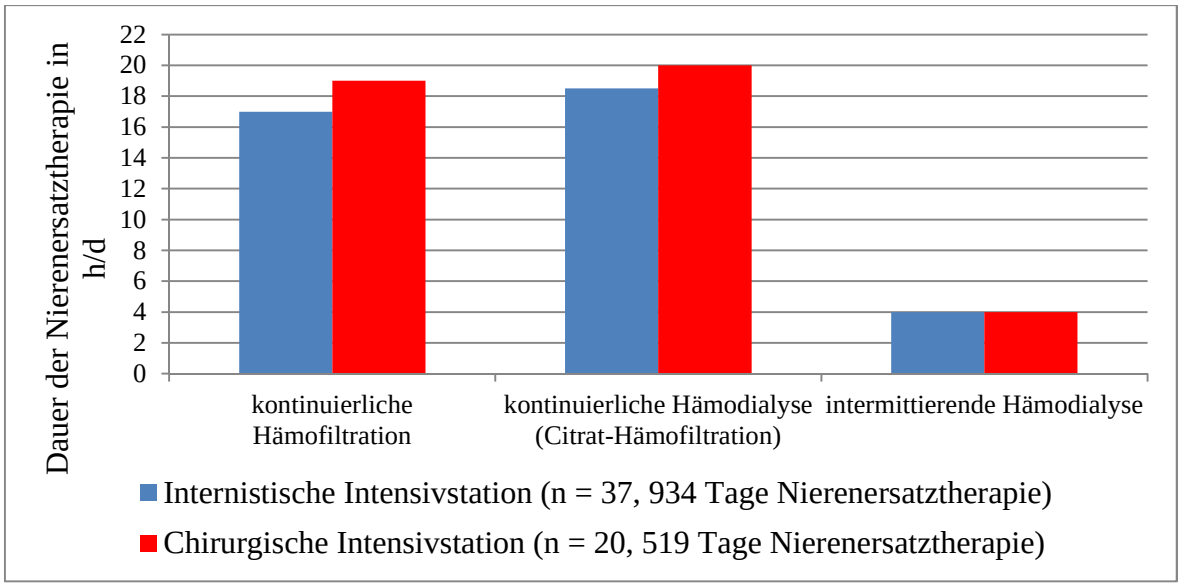

Abbildung 4 Mittelwert der Nierenersatztherapiestunden pro Tag (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

In Abbildung 4 sieht man die Werte für die mittlere Anwendungsdauer der einzelnen Nierenersatzverfahren pro Tag. Die kontinuierliche Hämofiltration wurde bei den internistischen Patienten 17 Stunden pro Tag (Standardabweichung ± 7 Stunden) durchgeführt und bei den chirurgischen Intensivpatienten 19 Stunden (Standardabweichung ± 6 Stunden). Wenn die Hämodialyse als kontinuierliches Verfahren eingesetzt wurde, betrug die Anwendungsdauer auf der internistischen Intensivstation im Durchschnitt 18,5 Stunden pro Tag (Standardabweichung ± 7 Stunden) und auf der chirurgischen Station 20 Stunden (Standardabweichung ± 6 Stunden). Kam es zum Einsatz der intermittierenden Hämodialyse, so lag der Mittelwert für die durchschnittliche Anwendungszeit auf beiden Intensivstationen bei vier Stunden pro Tag (Standardabweichung ± 1 Stunde). Betrachtet man in Abbildung 4 die Verteilung der Mittelwerte der Dauer der Nierenersatztherapie, so fällt auf, dass auf der chirurgischen Intensivstation im Durchschnitt täglich längere Therapiezeiten bei den beiden kontinuierlichen Verfahren zur Anwendung kommen als dies auf der internistischen Intensivstation der Fall ist.

Neben den mittleren Werten für die Anwendungsdauer der einzelnen Nierenersatzverfahren, gilt es auch herauszufinden, wie lange die Dauer der insgesamt durchgeführten Nierenersatztherapie pro angewendetem Verfahren und Intensivstation gewesen ist. Dafür werden bei allen Patienten die Zeiten für die durchgeführte Nierenersatztherapie auf 30 Minuten genau zusammengezählt und daraus dann für jede

Intensivstation die Gesamtsumme gebildet. In der nachfolgenden Abbildung 5, findet man für jedes Nierenersatzverfahren die von allen Patienten einer Intensivstation gebildete Gesamteinsatzzeit in Stunden.

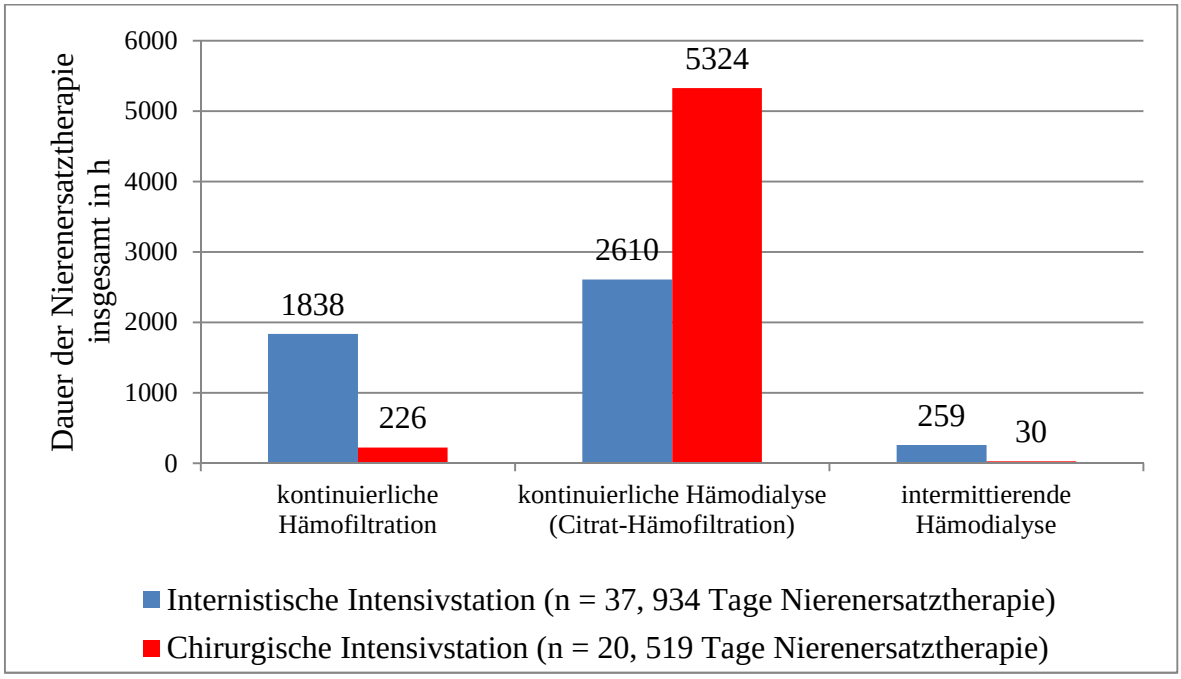

Abbildung 5 Gesamtdauer der Nierenersatzverfahren (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Wie man Abbildung 5 entnehmen kann, wurde die kontinuierliche Hämofiltration auf der internistischen Intensivstation insgesamt 1838 Stunden und auf der chirurgischen Station nur 226 Stunden eingesetzt. Bei der kontinuierlichen Hämodialyse betrugen die Anwendungszeiten der internistischen Patienten insgesamt 2610 Stunden und die der chirurgischen Patienten 5324 Stunden. Die intermittierende Hämodialyse wurde auf der internistischen Intensivstation insgesamt 259 Stunden eingesetzt und auf der chirurgischen 30 Stunden.

3.3 Vergleich der Nierenfunktion

Bei der Datenerfassung auf beiden Intensivstationen wurde die Nierenfunktion, wie bereits in Kapitel 2.4 beschrieben, anhand der Werte für das Serumkreatinin und der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) abgeschätzt. Da die Nierenfunktion sowohl bei akutem als auch bei chronischem Nierenversagen, nähere Erläuterungen hierzu in Kapitel 1.1 und 1.2, anhand der Kreatinin-Clearance oder der GFR eingeteilt werden kann, beschränkte man sich bei

der Einschätzung und Auswertung der Nierenfunktion bei den Intensivpatienten vor allem auf die GFR-Werte. Aufgrund dessen, dass die drei im Kapitel 1.5 beschriebenen Dosierungsvorgaben ihre Empfehlungen für die Dosierung der Antiinfektiva auf der Grundlage der aktuell vorliegenden Nierenfunktion angeben (vergleiche Abschnitt 2.5.1), gilt es herauszufinden, wie hoch bei den Intensivpatienten die einzelnen GFR-Werte während des Beobachtungszeitraums waren. Dafür werden die bei der Datenerfassung für jeden Patienten aufgelisteten Werte für die GFR herangezogen und aus ihnen jeweils der Mittelwert gebildet, um zu zeigen, wie hoch die GFR bei diesem Patienten während der gesamten Antiinfektivatherapie durchschnittlich gewesen ist. Die Mittelwerte der GFR für alle Patienten der internistischen Intensivstation werden in Abbildung 6 dargestellt.

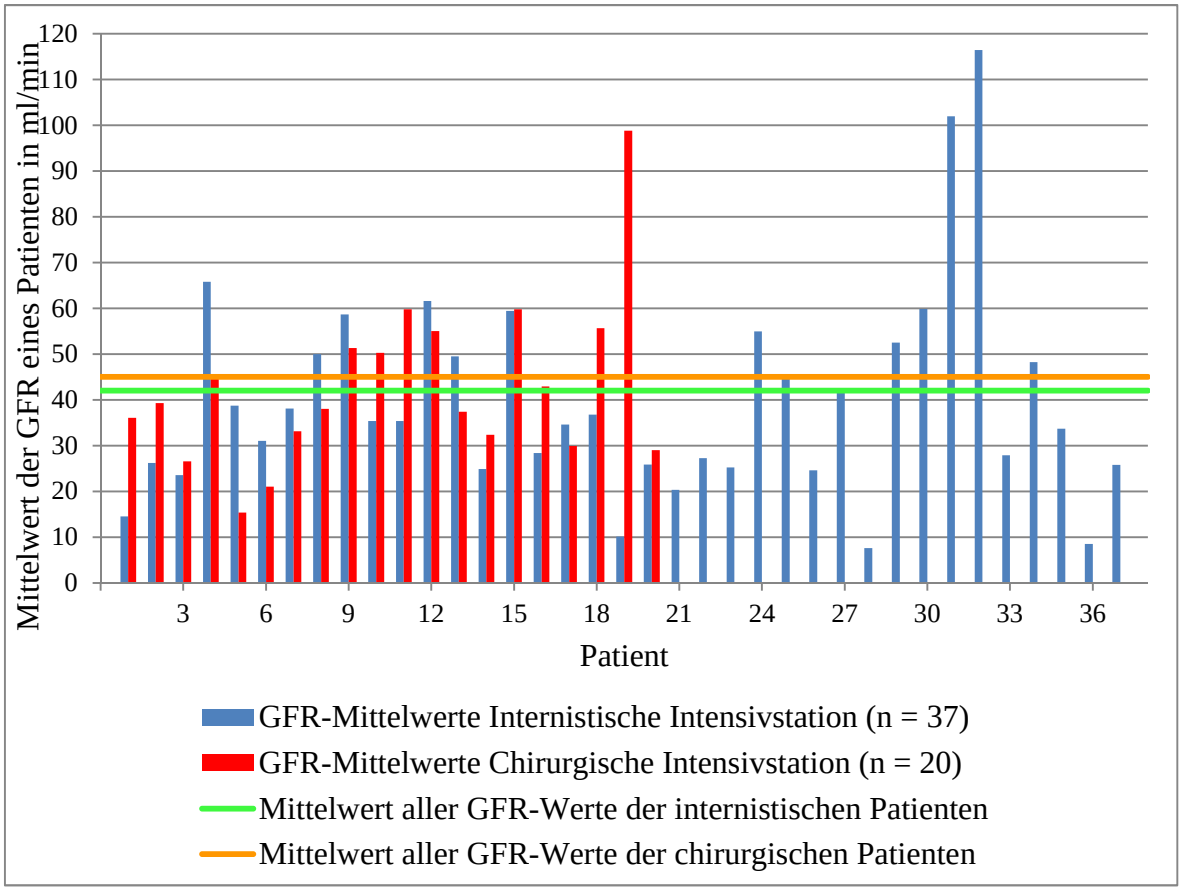

Abbildung 6 Durchschnittliche GFR-Werte auf den beiden Intensivstationen (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Während des gesamten Beobachtungszeitraums lag der niedrigste Wert für die mittlere GFR eines Patienten, angegeben durch den Mittelwert, bei 8 ml/min. In Abbildung 6 war dies bei Patient 28 der Fall. Der höchste Mittelwert der GFR während einer Therapie lag bei 116 ml/min, dieser wurde bei Patient 32 erreicht. Um den Mittelwert aller GFR-Werte der gesamten Intensivpatienten angeben zu können, wurden die einzelnen Werte eines

jeden Patienten addiert und die Gesamtsumme gebildet. Das Ergebnis für diese durchschnittliche GFR die insgesamt aus den Daten aller internistischen Patienten berechnet wurde, ist in Abbildung 6 als Linie mit eingezeichnet. Der Gesamt-GFR-Mittelwert liegt bei 42 ml/min und ist auf der y-Achse des Diagramms abzulesen. Die GFR-Mittelwerte eines jeden chirurgischen Intensivpatienten wurden zum besseren Vergleich ebenfalls in Abbildung 6 dargestellt. Der niedrigste GFR-Mittelwert lag, auf der chirurgischen Intensivstation bei 15 ml/min, siehe Patient fünf, und der höchste bei 99 ml/min (Patient 19). Vergleicht man diese Werte mit denen der internistischen Intensivstation, so fällt auf, dass der schlechteste Wert für die durchschnittliche GFR bei einem internistischen Patienten vorlag. Der durchschnittliche Wert für die Gesamt-GFR aller Intensivpatienten ist auch hier in Abbildung 6 als eine Linie eingetragen worden. Dieser Mittelwert aller GFR-Werte kann auch hier auf der y-Achse des Diagramms abgelesen werden und beträgt bei den chirurgischen Intensivpatienten 45 ml/min. Damit setzt sich die Tendenz aus dem Patienten mit der geringsten GFR bei den internistischen Patienten in dem Gesamt-GFR-Mittelwerte fort. Auch hier haben die chirurgischen Patienten im Durchschnitt bessere GFR-Werte gehabt als die Patienten auf der internistischen Intensivstation.

3.4 Angewendete Antiinfektiva

Auf den Intensivstationen kam es zum Einsatz von insgesamt 37 verschiedenen Antiinfektiva, die jedoch nicht alle auf beiden Stationen gegeben wurden, sondern teilweise nur auf einer. Bei den Internisten kam es zur Anwendung von 34 unterschiedlichen Medikamenten (92 % der untersuchten Antiinfektiva) und auf der chirurgischen Intensivstation hatte man 24 Präparate verwendet (65 % der untersuchten Antiinfektiva). Damit wurde auf der internistischen Intensivstation mit einer größeren Anzahl an unterschiedlichen Medikamenten gearbeitet, als dies in der chirurgischen Abteilung gemacht wurde.

Nicht jedes Antiinfektivum das auf der Intensivstation zum Einsatz kam, wurde auch bei jedem der Patienten angewendet. Den Einschlusskriterien aus Abschnitt 2.2 entsprechend wurden die Medikamente mindestens einem Patienten gegeben. In den meisten Fällen erhielten jedoch mehrere Patienten das gleiche Antiinfektivum. Auf der internistischen Intensivstation waren 71 Prozent der Antiinfektiva (24 der 34 Antiinfektiva) bei mehr als

einem Patienten eingesetzt worden und auf der chirurgischen 58 Prozent (14 der 24 Antiinfektiva). Diese Verteilung und die genaue Anzahl der behandelten Patienten pro Antiinfektivum findet man für die beide Intensivstation in Tabelle 11 im Anhang der Arbeit. Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, wurden auf beiden Stationen insgesamt 232 Antiinfektivabehandlungen durchgeführt.

Diese hohe Zahl an Antiinfektivabehandlungen kommt dadurch zustande, dass den Patienten oft mehr als ein Antiinfektivum während des Intensivaufenthaltes verabreicht worden war. Die Gabe der Antiinfektiva erfolgte auch parallel oder im Anschluss an eine vorangegangene Therapie. Für diese Angabe der Antiinfektivabehandlungen wurde die Summe aus der Anzahl der behandelten Patienten pro Antiinfektivum gebildet. Auf der internistischen Intensivstation wurden also 157 Antiinfektivabehandlungen (68 % der Antiinfektivabehandlungen insgesamt) durchgeführt und auf der chirurgischen 75 (32 % der Antiinfektivabehandlungen insgesamt), vergleiche Tabelle 11 im Anhang. Bei der Beurteilung dieser Zahlen muss man beachten, dass auf der internistischen Intensivstation mehr Patienten eingeschlossen waren als auf der chirurgischen. Man muss also die Ergebnisse aus der Summe der Antiinfektivabehandlungen durch die Patientenanzahl der Intensivstation teilen. Für beide Intensivstationen erhält man daraus gerundet vier Antiinfektivabehandlungen pro Patient. Damit ist zwar die Summe der Behandlungen auf der internistischen Station deutlich höher als auf der chirurgischen, verrechnet mit der Patientenanzahl ergibt sich jedoch eine gleiche Anzahl der Antiinfektivabehandlungen pro Patient. Wie viele unterschiedliche Antiinfektiva einem Patienten auf der internistischen Intensivstation während des Untersuchungszeitraums gegeben wurde, kann aus Abbildung 7 entnommen werden.

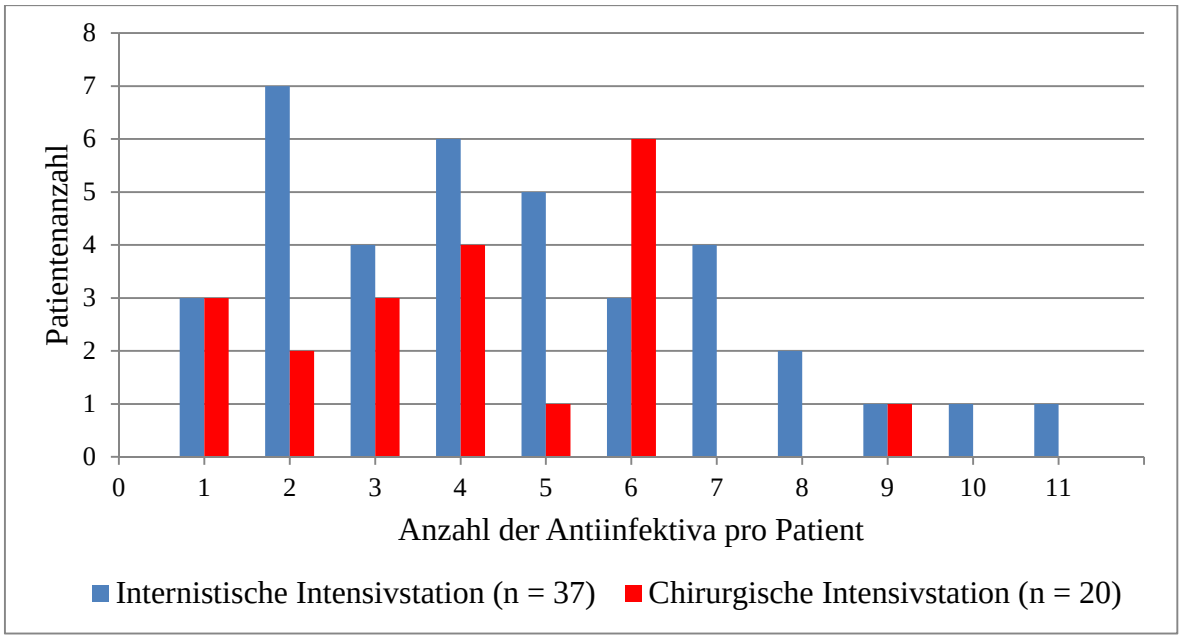

Abbildung 7 Anzahl der verschiedenen Antiinfektiva auf den beiden Intensivstationen (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Aus der Abbildung 7 geht hervor, dass den internistischen Patienten mindestens ein Antiinfektivum und maximal 11 verschiedene Antiinfektiva während ihres Intensivaufenthaltes verabreicht wurden. Berechnet man den Mittelwert, so ergeben sich durchschnittlich fünf Antiinfektiva pro Patient mit einer Standardabweichung von drei Antiinfektiva. Die Daten sind tendenziell eher links verteilt. Der Median beträgt vier und der Modus, welcher den Wert mit der größten Patientenanzahl angibt, liegt auf der internistischen Intensivstation bei zwei Antiinfektiva pro Patient. Die drei höchsten Werte wurden nur bei einem Patienten beobachtet. Die gleiche Auflistung wurde auch für die chirurgische Intensivstation gemacht und in Abbildung 7 dargestellt. Dieser kann man entnehmen, dass bei drei der Patienten nur ein Antiinfektiva gegeben wurde. Der Wert für das Maximum wurde bei nur einem Patienten beobachtet und liegt bei neun verschiedenen Antiinfektiva. Damit wurde auf der chirurgischen Intensivstation den Patienten weniger unterschiedliche Antiinfektiva verabreicht, als dies durch die Internisten geschah. Betrachtet man den Durchschnitt, angegeben durch den Mittelwert der Medikamentenanzahl pro Patient, so erhielten die chirurgischen Patienten vier Antiinfektiva mit einer Standardabweichung von zwei Antiinfektiva. Der Median beträgt wie auf der internistischen Station vier, allerdings findet sich der häufigste Wert, angegeben durch den Modus bei den chirurgischen Patienten bei sechs gegebenen Medikamenten. Im Vergleich mit den internistischen Intensivpatienten erhielt der einzelne

Patient auf der chirurgischen Station im Durchschnitt weniger unterschiedliche Antiinfektiva.

Bei der Betrachtung der Medikamentenverteilung auf den Intensivstationen, die als Tabelle 11 im Anhang zu finden sind, fällt auf, dass auf beiden Stationen insgesamt 21 gleiche Antiinfektiva verabreicht worden sind. Dadurch werden auf der internistischen Intensivstation 13 von 34 (38 %) andere Medikamente gegeben als auf der chirurgischen Intensivstation. Dort kommt es zum Einsatz von drei Präparaten (13 % von 24 Antiinfektiva), die bei den internistischen Patienten keine Anwendung finden. Aus Tabelle 11 des Anhangs geht hervor, dass maximal 15 Patienten das gleiche Antiinfektivum erhalten haben. Im Durchschnitt waren es fünf Personen mit einer Standardabweichung von vier Patienten. Median und Modus können mit drei und einem Patienten angegeben werden. Um die fünf am häufigsten angewendeten Antiinfektiva jeder Intensivstation besser überblicken zu können, wurden diese in der folgenden Abbildung 8 nebeneinander dargestellt.

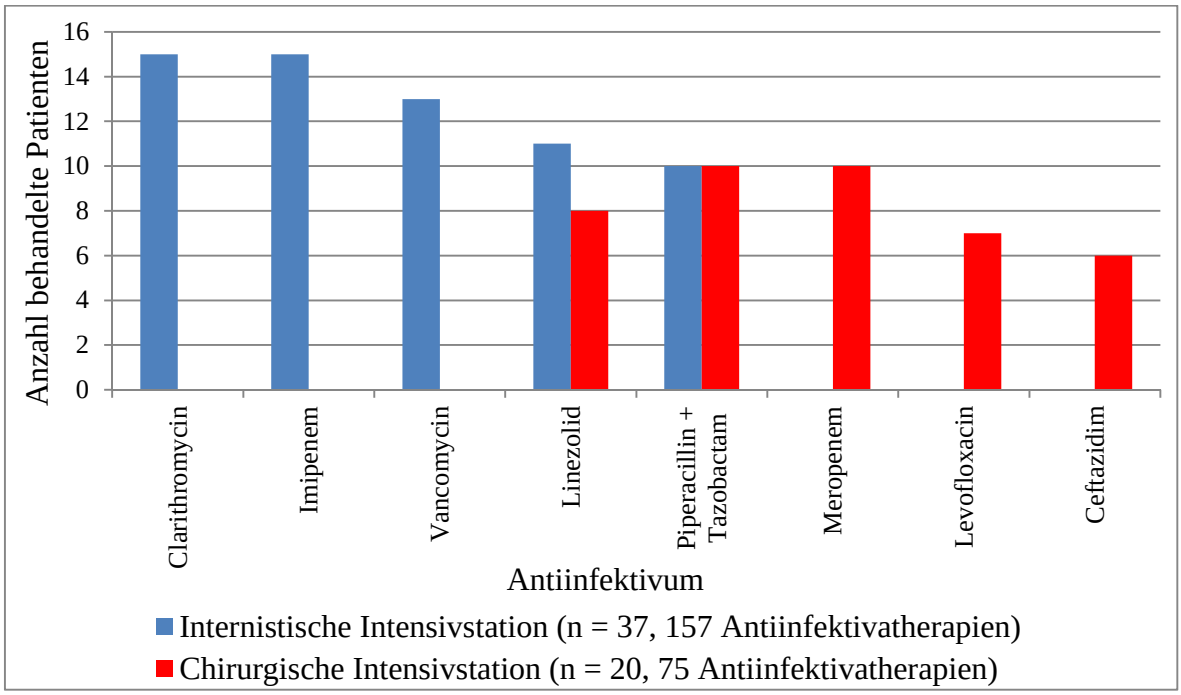

Abbildung 8 Die fünf am häufigsten angewendeten Antiinfektiva jeder Intensivstation (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

In dieser Abbildung 8 sieht man die verschiedenen Antiinfektiva und ihre Häufigkeit auf den beiden Intensivstationen. Diese wird durch die Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhalten haben, angegeben. Wie aus Abbildung 8 ebenfalls ersichtlich ist, wurden Clarithromycin und Imipenem auf der internistischen Intensivstation bei 15

Patienten angewendet und somit am häufigsten eingesetzt. Dies macht jeweils einen Anteil von 41 Prozent (15 von 37) an den gesamten internistischen Patienten aus, der mittels der relativen Häufigkeit berechnet werden konnte. Wie oft jedes angewendete Antiinfektivum bei chirurgischen Patienten eingesetzt wurde, kann mit absoluten Zahlen im Anhang der Arbeit aus Tabelle 11 entnommen werden. Hieraus geht ebenfalls hervor, dass auch bei den chirurgischen Patienten die Antiinfektiva mindestens bei einem und maximal bei 10 Patienten ihre Anwendung fanden. Durchschnittlich erhielten drei Patienten, mit einer Standardabweichung von drei Personen, das gleiche Antiinfektivum. Der Median liegt bei drei Patienten und der Modus bei einer Person. Neben den fünf am häufigsten verwendeten Antiinfektiva der internistischen Patienten sind diese auch für die chirurgische Intensivstation in Abbildung 8 dargestellt. Am häufigsten, mit 10 von insgesamt 20 beobachteten Patienten, wurden Meropenem und die Kombination aus Piperacillin und Tazobactam angewendet, dies entspricht 50 Prozent der chirurgischen Gesamtpatienten.

Vergleicht man die fünf häufigsten angewendeten Antiinfektiva der beiden Intensivstationen aus Abbildung 8 miteinander, so wird ersichtlich, dass sich zwei gleiche Antiinfektiva, Linezolid und die Kombination aus Piperacillin und Tazobactam, in beiden Gruppen finden. Während auf beiden Intensivstationen eine gleiche Patientenanzahl, 10 Patienten, mit der Kombination aus Piperacillin und Tazobactam behandelt wurde, unterscheidet sich diese bei Linezolid. Dieses wurde auf der internistischen Intensivstation bei 11 Patienten (30 % der internistischen Gesamtpatienten) eingesetzt und auf der chirurgischen Intensivstation nur bei 8 Patienten, wobei hier der prozentuale Anteil an den Gesamtpatienten (40 %) aufgrund der weniger beobachteten Patienten (Anzahl der beobachteten Patienten n = 20) höher ist als bei den internistisch betreuten Patienten (n = 38). Des Weiteren kann festgestellt werden, dass die Ränge der beiden Antiinfektiva in den Diagrammen der Intensivstationen unterschiedlich hoch ausfallen. Die Kombination aus Piperacillin und Tazobactam erscheint bei den internistischen Patienten auf Platz vier der häufigsten Antiinfektiva und auf der chirurgischen Intensivstation auf Platz eins. Wie bereits erläutert, wird Linezolid bei den chirurgischen Patienten prozentual häufiger gegeben und macht so einen Platz in der Rangliste der am häufigsten verwendeten Medikamente gut. Während es auf der internistischen Intensivstation noch auf Platz drei ist, klettert Linezolid bei den chirurgischen Patienten auf Platz zwei hoch.

Die Dauer der Antiinfektivatherapie, also wie lange die Antiinfektiva auf den beiden Intensivstationen ohne Unterbrechung am Stück gegeben worden sind, wird für jedes

Medikament in Tabelle 12 und Tabelle 13 im Anhang der Arbeit aufgelistet. Diesen Tabellen kann man auch entnehmen, wie lange die durchschnittliche Therapiedauer bei jedem Antiinfektivum gewesen ist. Diese wird durch den Mittelwert und dessen Standardabweichung angegeben. Zur besseren Übersicht der wichtigsten Ergebnisse bezüglich der Dauer der Antiinfektivagabe aus Tabelle 12 und Tabelle 13 liefert Tabelle 2 eine Zusammenfassung.

Tabelle 2 Dauer der Antiinfektivatherapie (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)	**Chirurgisch** (n = 20)
Minimale Dauer der Antiinfektivatherapie	1 Tag	1 Tag
Maximale Dauer der Antiinfektivatherapie	25 Tage	27 Tage
Durchschnittliche Dauer der Antiinfektivatherapie insgesamt	8 ± 5 Tage	8 ± 5 Tage
Längste durchschnittliche Dauer einer einzelnen Antiinfektivumtherapie	17 Tage (Aciclovir)	26 Tage (Flucloxacillin)

Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, dass auf beiden Intensivstationen die minimale Dauer der Antiinfektivaanwendung mindestens einen Tag betrug. Diese minimale Therapielänge wurde auf der internistischen Station während fünf Therapien, bei vier der 34 Antiinfektiva, angewendet. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von drei Prozent an den insgesamt 157 beobachteten Therapien. Bei den chirurgischen Patienten wurde die minimale Therapiedauer während sechs Therapien mit jeweils unterschiedlichen Antiinfektiva eingesetzt. Auf alle 57 beobachteten Therapien ergibt sich eine relative Häufigkeit, dass ein Patient nur einen Tag das Antiinfektivum erhalten hat von acht Prozent.

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, umfasste die längste Dauer der Antiinfektivatherapie, also die maximale Anzahl an zusammenhängenden Therapietagen, an denen das Medikament verabreicht wurde, bei den internistischen Patienten 25 Tage. Diese Therapiedauer wurde bei drei Therapien mit jeweils unterschiedlichen Antiinfektiva beobachtet. Das macht in Bezug auf alle beobachteten Therapien (157) eine relative Häufigkeit von zwei Prozent aus. Auf der chirurgischen Intensivstation betrug die maximale Dauer der Antiinfektivatherapie 27 Tage. Diese Therapielänge wurde nur bei einer Therapie

gefunden und macht damit, bei 75 Gesamttherapien, eine relative Häufigkeit von nur einem Prozent aus.

Wie man Tabelle 12 des Anhangs entnehmen kann, wurde diese längste Therapiezeit auf der internistischen Intensivstation mit Aciclovir, Caspofungin und Cotrimoxazol beobachtet. Bei den chirurgischen Patienten wurde diese besonders lange Dauer der Medikamentengabe bei Levofloxacin gefunden (Tabelle 13). Je nachdem welches Antiinfektivum angewendet wurde, kam es zu abweichenden Werten für minimale, maximale und durchschnittliche Therapiedauer. Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, dass wenn man ein Antiinfektivum alleine betrachtet, die längste durchschnittliche Therapiedauer hierfür auf der internistischen Intensivstation 17 Tage betrug. Diese Therapiedauer konnte für Aciclovir aus den Daten von drei damit behandelten Patienten ermittelt werden (Tabelle 12).

Auf der chirurgischen Intensivstation betrug dieser durchschnittliche Wert bei einem Patienten sogar 26 Tage. Wie aus Tabelle 13 hervorgeht, wurde sie bei der Behandlung mit Flucloxacillin beobachtet. Für dieses Medikament konnten auf der chirurgischen Intensivstation die Daten von nur einem Patienten gewonnen werden. Berechnet man die Summe aller Therapietage und teilt sie durch die Summe der Anzahl der Antiinfektivatherapien, so erhält man den Wert für die durchschnittliche Dauer der Antiinfektivatherapie in Tagen. Das Ergebnis dieser Berechnung ist in Tabelle 2 für beide Intensivstationen aufgelistet worden. Dabei zeigt sich, dass die Antiinfektivatherapie auf beiden Intensivstationen unabhängig voneinander insgesamt die gleiche durchschnittliche Therapiedauer aufwies. Im Mittel betrug die durchschnittliche Dauer der Antiinfektivatherapie, aus allen Antiinfektivatherapien insgesamt zusammengerechnet, acht Tage mit einer Standardabweichung von fünf Tagen.

3.5 Dosierung der Antiinfektiva

Je nachdem wie lange ein Patient ein Antiinfektivum erhalten hat, fallen auch genauso viele Tagesdosierungen für dieses Medikament an, die man auswerten muss. Wurde dieses Antiinfektivum mehreren Patienten verabreicht, so erhält man je nachdem wie viele Personen behandelt wurden und wie lange die Therapie jeweils angedauert hat, eine enorm große Menge an Daten. Abhängig von dieser Anzahl kann man diese einzelnen Ergebnisse für ein Antiinfektivum gerade noch graphisch darstellen oder auch nicht. In den meisten

Fällen war dies aufgrund der komplexen Datenvielfalt nicht möglich, weshalb die Ergebnisse in dieser Arbeit als Zusammenfassung der Einzelergebnisse präsentiert werden. Um jedoch anschaulich zu zeigen, welche Daten für ein Antiinfektivum konkret zusammengefasst worden sind, werden diese am Beispiel des Antiinfektivum Ampicillin in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

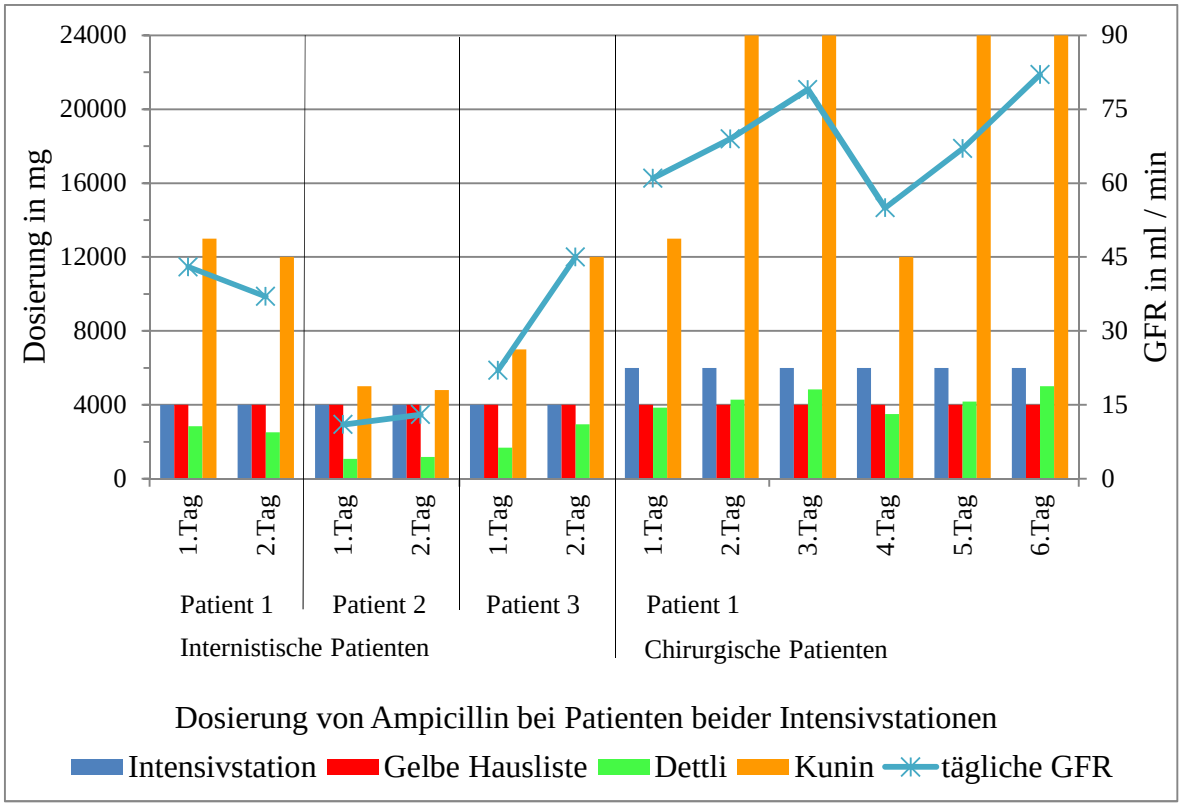

Abbildung 9 Dosierung von Ampicillin auf beiden Intensivstationen (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Im Falle von Ampicillin wurden auf der internistischen Intensivstation drei Patienten mit diesem Antiinfektivum behandelt und auf der chirurgischen ein Patient. Auf der internistischen Intensivstation betrug die Behandlungszeit immer zwei Tage und bei den Chirurgen wurde das Medikament sechs Tage gegeben. Hätte die Behandlungszeit der internistischen Patienten ebenfalls sechs oder mehr Tage betragen, so wären die Dosierungen aufgrund ihrer Anzahl in einem Diagramm nicht mehr gut darstellbar gewesen. Das gleiche Problem würde man auch mit einer größeren Patientenzahl bekommen. Alleine beim Vergleich der Dosierung der Intensivstation mit den Vorgaben und beim gleichzeitigen Betrachten der Nierenfunktion, von welcher die Dosierung abhängig ist, entsteht eine Vielzahl an Daten, die nebeneinander aufgeführt werden muss.

Wie bereits oben erwähnt, ist dies der Grund, weshalb die Daten wenn möglich vereinfacht oder zusammengefasst dargestellt werden.

Schaut man sich in Abbildung 9 die einzelnen Behandlungstage der Patienten an, so sieht man, dass auf der internistischen Intensivstation tatsächlich immer eine Dosierung gegeben wurde, die an jedem Tag der Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste entsprach. Auf der chirurgischen Intensivstation war die verabreichte Dosierung an keinem der Antiinfektivatherapietage mit der Vorgabe nach der Gelben Hausliste gleich. Insgesamt betrachtet, fällt auf, dass auf beiden Intensivstationen die Dosierung nach Kunin immer deutlich höher wäre, als die gegebenen Dosierungen. Dann kommen die Dosierung, welche auf der internistischen Intensivstation gegeben wurde und die nach der Gelben Hausliste und zuletzt die Dosierungsvorgabe nach Dettli. Auf die Dosierung der chirurgischen Intensivstation folgt, wenn man nach dem Mittelwert der Dosierung aus Tabelle 3 geht, zunächst die Vorgabe nach der Gelben Hausliste und dann die nach Dettli. Betrachtet man aber diese Dosierung in Abbildung 9, so sieht man, dass diese bei dem chirurgischen Patienten im Mittel höher ausfällt als nach der Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste. An vier von sechs Tagen wäre mit der Vorgabe nach Dettli eine Dosierung gegeben worden, die sogar höher ist.

Zunächst wird aufgezeigt, wie hoch die Dosierung der Antiinfektiva auf den beiden Intensivstationen bei jedem Antiinfektivum durchschnittlich gewesen ist. Diese Angaben werden im Vergleich mit den erforderlichen Dosierungen nach den drei vorgestellten Dosierungsvorgaben mit absoluten Zahlen dargestellt. Anschließend wird aufgezeigt, wie die Übereinstimmung jeweils gewesen ist und welche der drei Dosierungsempfehlungen am ehesten der Intensivdosierung entsprochen hat. Im Anschluss daran werden die Tage betrachtet, an denen die Dosierung von den Vorgaben abgewichen ist. Ferner wird dargestellt, mit welcher Häufigkeit diese Dosierung kleiner oder größer als die der Vorgabe war.

3.5.1 Dosierung auf der Intensivstation im Vergleich zu den Vorgaben

Wie hoch die Dosierung der Antiinfektiva auf den beiden Intensivstationen durchschnittlich ausgefallen ist, wird jeweils als Mittelwert, der aus den einzelnen Tagesdosierungen der Patienten gebildet wurde, in der nachfolgenden Tabelle 3 für jedes Antiinfektivum aufgelistet.

Tabelle 3 Antiinfektivadosierung der Intensivstationen und nach den drei Dosierungsvorgaben (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensiv-station	**Internistisch** (n = 37)					**Chirurgisch** (n = 20)				
		Mittlere verabreichte / vorgeschlagene Dosierung					Mittlere verabreichte / vorgeschlagene Dosierung			
Anti-infektivum	GFR-Mittel-wert	Intensiv	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin	GFR-Mittel-wert	Intensiv	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin
Aciclovir	64 ml/min	864 mg	789 mg	892 mg	1749 mg					
Amikacin	18 ml/min	938 mg	625 mg	223 mg	1983 mg	34 ml/min	583 mg	583 mg	404 mg	2768 mg
Amoxicillin, Clavulansäure	30 ml/min	3967 mg	4033 mg	1304 mg	4491 mg	33 ml/min	4950 mg	3850 mg	1225 mg	4031 mg
Amphotericin B	26 ml/min	1680 mg	58 mg	1389 mg	854 mg	68 ml/min	30 mg	57 mg	24 mg	23 mg
Ampicillin	29 ml/min	3333 mg	3333 mg	1345 mg	6563 mg	69 ml/min	4667 mg	3333 mg	3169 mg	15833 mg
Anidulafungin	54 ml/min	100 mg	113 mg	87 mg	50 mg	69 ml/min	108 mg	111 mg	92 mg	51 mg
Azithromycin	34 ml/min	83 mg	667 mg	440 mg	256 mg					
Caspofungin	58 ml/min	50 mg	51 mg	47 mg	59 mg	62 ml/min	53 mg	55 mg	47 mg	69 mg
Cefazolin	14 ml/min	2667 mg	2333 mg	341 mg	1611 mg					
Ceftazidim	56 ml/min	2725 mg	2725 mg	2699 mg	5268 mg	57 ml/min	4157 mg	2216 mg	3150 mg	6409 mg
Ceftriaxon	57 ml/min	2316 mg	2000 mg	1317 mg	2315 mg					
Ciprofloxacin	58 ml/min	606 mg	736 mg	535 mg	777 mg	55 ml/min	747 mg	747 mg	552 mg	770 mg
Clarithromycin	26 ml/min	675 mg	590 mg	454 mg	469 mg					
Clindamycin						27 ml/min	1625 mg	2438 mg	2405 mg	3256 mg

Fortsetzung Tabelle 3 auf S. 48

Fortsetzung Tabelle 3 (von S. 47)

Intensiv-station	**Internistisch** (n = 37)					**Chirurgisch** (n = 20)				
		Mittlere verabreichte / vorgeschlagene Dosierung					Mittlere verabreichte / vorgeschlagene Dosierung			
Anti-infektivum	GFR-Mittel-wert	Intensiv	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin	GFR-Mittel-wert	Intensiv	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin
Cotrimoxazol	47 ml/min	1516 mg	1222 mg	1176 mg	697 mg	86 ml/min	2774 mg	3168 mg	1471 mg	931 mg
Daptomycin	46 ml/min	350 mg	371 mg	171 mg	286 mg					
Doripenem	40 ml/min	1317 mg	1333 mg	598 mg	2612 mg					
Flucloxacillin						31 ml/min	8000 mg	3000 mg	1481 mg	7000 mg
Fluconazol	46 ml/min	338 mg	747 mg	204 mg	142 mg	63 ml/min	343 mg	800 mg	275 mg	221 mg
Foscarnet	51 ml/min	6973 mg	3850 mg	6683 mg	6295 mg					
Ganciclovir	128 ml/min	571 mg	314 mg	861 mg	1295 mg					
Gentamicin	34 ml/min	120 mg	120 mg	72 mg	495 mg	54 ml/min	196 mg	120 mg	115 mg	704 mg
Imipenem	41 ml/min	1714 mg	1924 mg	1572 mg	7061 mg	47 ml/min	2109 mg	2031 mg	1586 mg	7289 mg
Levofloxacin	40 ml/min	438 mg	844 mg	388 mg	437 mg	33 ml/min	549 mg	933 mg	426 mg	395 mg
Linezolid	53 ml/min	1097 mg	1105 mg	923 mg	1225 mg	41 ml/min	1026 mg	1021 mg	806 mg	1062 mg
Meropenem	43 ml/min	2088 mg	1800 mg	1226 mg	5134 mg	40 ml/min	2300 mg	1830 mg	1125 mg	4772 mg
Metronidazol	50 ml/min	1014 mg	1036 mg	838 mg	415 mg	29 ml/min	375 mg	375 mg	184 mg	282 mg
Moxifloxacin	29 ml/min	400 mg	400 mg	313 mg	361 mg					

Fortsetzung Tabelle 3 auf S. 49

Fortsetzung Tabelle 3 (von S. 48)

Intensiv-station	**Internistisch** (n = 37)					**Chirurgisch** (n = 20)				
		Mittlere verabreichte / vorgeschlagene Dosierung					Mittlere verabreichte / vorgeschlagene Dosierung			
Anti-infektivum	GFR-Mittel-wert	Intensiv	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin	GFR-Mittel-wert	Intensiv	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin
Penicillin G	59 ml/min	19 mega	15 mega	17 mega	111 mega	31 ml/min	25 mega	13 mega	9 mega	81 mega
Piperacillin, Tazobactam	34 ml/min	8000 mg	7929 mg	4820 mg	18206 mg	38 ml/min	11178 mg	8322 mg	5468 mg	20678 mg
Posaconazol	33 ml/min	620 mg	740 mg	533 mg	136 mg					
Ribavirin	50 ml/min	865 mg	419 mg	695 mg	73 mg					
Rifampicin						30 ml/min	565 mg	565 mg	556 mg	1369 mg
Tigecyclin	98 ml/min	86 mg	93 mg	85 mg	29 mg	51 ml/min	94 mg	117 mg	84 mg	29 mg
Tobramycin	56 ml/min	240 mg	120 mg	112 mg	748 mg					
Vancomycin	49 ml/min	817 mg	634 mg	886 mg	990 mg	43 ml/min	500 mg	1000 mg	302 mg	308 mg
Voriconazol	61 ml/min	533 mg	592 mg	314 mg	252 mg	56 ml/min	665 mg	546 mg	302 mg	240 mg

Aus Tabelle 3 geht ebenfalls hervor, wie hoch die Dosierung im Durchschnitt nach den einzelnen Dosierungsvorgaben hätte sein sollen. Angegeben wird diese vorgeschlagene Dosierung jeweils als Mittelwert. So können die Werte der Intensivstationen direkt mit denen der Dosierungsvorgabe verglichen werden und größere oder kleinere Dosierungsabweichungen aufgedeckt werden. Bei dem Antiinfektivum Linezolid liegen beispielsweise die Werte der mittleren Dosierung der Dosierungsvorgaben relativ nah an den Dosierungen, die von den beiden Intensivstationen verabreicht wurden. Betrachtet man das Medikament Meropenem, so fällt auf, dass diese Mittelwerte bereits weiter auseinander liegen. Vor allem sticht die Höhe der Dosierung nach Kunin im Vergleich zu der Dosierung der Intensivstationen oder den anderen beiden Vorgaben heraus. Ein

Vergleich der Dosierung der beiden Intensivstationen in dieser Tabelle 3 ist prinzipiell möglich, jedoch muss dabei unbedingt die vorliegende Nierenfunktion der Patienten, angegeben durch die GFR, beachtet werden. Streng genommen können diese Werte nur bei gleicher Nierenfunktion direkt miteinander verglichen werden, da die Dosierung je nach Nierenfunktion abweichen kann. Bei unterschiedlicher Nierenfunktion müsste man also die Dosierung entsprechend umrechnen. Insgesamt wurde auf der internistischen Intensivstation bei vier der 34 Antiinfektiva (12 %) eine mittlere Dosierung gegeben, die genau den Werten der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste entspricht, diese sind Ampicillin, Ceftazidim, Gentamicin und Moxifloxacin. Das gleiche Ergebnis wurde auf der chirurgischen Intensivstation bei Amikacin, Ciprofloxacin, Metronidazol und Rifampicin festgestellt, dies entspricht 17 Prozent der dort angewandten Antiinfektiva (4 von 24).

Schaut man sich in Tabelle 3 die Dosierungen von Cefazolin an, so fällt auf, dass die internistische Intensivstation im Vergleich zu allen angegebenen Dosierungsvorgaben die höchste Dosierung verabreicht hat. Die Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste hat nur eine Abweichung von 300 mg jedoch weichen die Mittelwerte der beiden anderen Vorgaben deutlich ab, nach ihnen wäre eine deutlich niedrigere Dosierung gegeben worden. Im Falle der Kombination aus Piperacillin und Tazobactam, würde sich aufgrund der gleichen Patientenanzahl mit jeweils 10 behandelten Patienten auf jeder Intensivstation ein Vergleich der beiden Intensivstationen anbieten, da auch die mittlere GFR ähnlich hoch ist. Die Dosierungen sind auf der chirurgischen Intensivstation etwas höher, wobei man hier wie bereits erwähnt vorsichtig mit einem Vergleich sein muss. Insgesamt fällt jedoch auf, dass die höchste Dosierung auf beiden Intensivstationen nach der Dosierungsvorgabe Kunin gegeben worden wäre. Im Vergleich mit allen anderen Antiinfektiva zeigt diese die größte Differenz, von 10206 mg, zu der gegebenen Intensivdosierung. Der Grund ist der, dass auch bei Niereninsuffizienz die Halbwertszeit von Piperacillin relativ kurz ist. Die nächst höchste ist die Dosierung nach der Gelben Hausliste und am niedrigsten würde die Dosierung nach Dettli ausfallen. Die Mittelwerte beider Stationen liegen zwischen der Gelben Hausliste und Kunin, wobei der Abstand zu der Dosierung nach der Gelben Hausliste deutlich kleiner ist als zu der nach Kunin.

Nach der Betrachtung der Dosierungsmittelwerte, gilt es herauszufinden, wie hoch die Dosierung auf den beiden Intensivstationen im Durchschnitt etwa ausgefallen ist und in welchem Verhältnis diese zu den einzelnen Dosierungsvorgaben steht. Dafür wurden, mit

Ausnahme von Penicillin G bei welchem die Dosierung in einer anderen Einheit angegeben wird, aus allen Antiinfektivadosierungen, die den Patienten auf der jeweiligen Intensivstation verabreicht wurden, Durchschnittswerte für die Dosierung ermittelt. Diese Mittelwerte können aus Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4 Mittlere Dosierung der Antiinfektiva insgesamt (Dosierung von Penicillin G bei der Berechnung, aufgrund der abweichenden Einheit, nicht berücksichtigt) (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensiv-station	Mittelwert der insgesamt verabreichten / vorgeschlagenen Dosierung aller Antiinfektiva (± Standardabweichung)			
	Intensivstation	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Internistisch (n = 37)	1664 ± 2997 mg	1558 ± 1863 mg	1247 ± 1714 mg	2935 ± 5264 mg
Chirurgisch (n = 20)	2927 ± 3751 mg	2195 ± 2547 mg	1579 ± 1949 mg	5035 ± 7371 mg

Vergleicht man die Mittelwerte der Dosierung aus Tabelle 4 miteinander, so fällt auf, dass jeweils die Dosierungsvorgabe nach Kunin den größten Dosierungswert angibt. Dieser liegt auf beiden Intensivstationen deutlich höher als die Dosierung, welche den Patienten dort verabreicht worden ist. Als nächstes folgen die Mittelwerte der Intensivstationen und danach mit einem weniger großen Abstand die Werte der Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste. Diese liegen der Dosierung auf den Intensivstationen am nächsten. Die geringste mittlere Dosierung würde mit der Dosierungsvorgabe nach Dettli gegeben werden. Der Mittelwert der Dosierung welche nach Kunin gegeben werden würde ist mindestens doppelt so hoch wie der nach Dettli.

Auffallend ist weiterhin, dass der Dosierungsmittelwert der chirurgischen Intensivstation höher ist als dieser auf der internistisch betreuten Station. Der höhere Wert für die mittlere Dosierung kann möglicherweise dadurch entstanden sein, dass die Dosierung der Antiinfektiva, die den chirurgischen Patienten gegeben worden sind, generell höher dosiert werden. Anders herum könnte natürlich auch eine geringere Dosierung der Antiinfektiva, welche nur auf der internistischen Intensivstation verabreicht wurden, ausschlaggebend sein. Um herauszufinden, ob die Antiinfektiva, welche nur auf einer Intensivstation gegeben worden sind, die Ursache für die unterschiedlichen Dosierungsmittelwerte der beiden Intensivstationen ist, wurde aus den einzelnen Tagesdosierungen dieser

Antiinfektiva ein Dosierungsmittelwert für jede Intensivstation berechnet. Bei dieser Berechnung wurden nur die Werte der Dosierungsvorgaben herangezogen, da diese von der Dosierung der Intensivstation unabhängig sind und so aufgezeigt werden kann, wie groß die mittlere Dosierung der Antiinfektiva hätte sein sollen. Die Ergebnisse dieser Berechnung finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5 Vergleich der Dosierungsmittelwerte der nur auf einer Intensivstation angewendeten Antiinfektiva (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	GFR-Mittelwert	Gesamtmittelwert der Dosierung der Antiinfektiva die nur auf dieser Intensivstation verabreicht wurden		
		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Internistisch (n = 37)	43 ml / min	1060 mg	1181 mg	1498 mg
Chirurgisch (n = 20)	29 ml / min	2155 mg	1580 mg	4145 mg

Aus Tabelle 5 geht hervor, dass die Antiinfektiva, die nur auf der internistischen Intensivstation eingesetzt worden sind insgesamt geringer dosiert werden würden als die Antiinfektiva welche nur auf der chirurgischen Intensivstation angewendet wurden. Damit ist es möglich, dass die Antiinfektiva welche nur auf einer Intensivstation eingesetzt wurden der Grund für die Abweichung der Dosierungsmittelwerte aus Tabelle 4 sind. Da bei den internistischen Patienten insgesamt eine niedrigere Nierenfunktion vorlag als bei den chirurgischen, könnte aber auch die damit verbundene Dosisanpassung der Grund für die niedrigere Dosierung auf der internistischen Intensivstation sein. Möglicherweise könnte diese Abweichung aber auch dadurch zustande gekommen sein, dass die chirurgische Intensivstation die Antiinfektiva bei ihren Patienten in einer höheren Dosierung verabreicht hat, als dies bei den Patienten der internistischen Intensivstation geschehen ist. Eine weitere Variante ist die, dass es nicht nur eine Ursache für die unterschiedlich hohen Dosierungswerte der Intensivstationen aus Tabelle 4 gibt, sondern alle der aufgezählten Gründe gemeinsam ihren Beitrag geleistet haben.

Da die Gelbe Hausliste insgesamt gesehen am ehesten von den drei Dosierungsvorgaben mit der verabreichten Tagesdosierung der Intensivstationen übereinstimmt, wurde untersucht, wie weit diese jeweils voneinander abweichen. In Tabelle 6 ist aufgelistet, wie hoch die Standarddosis je nach Nierenfunktion nach der Gelben Hausliste bei jedem Antiinfektivum sein sollte. Im Vergleich dazu sieht man die tatsächlich gegebene

Dosierung der Intensivstation und wie hoch diese in Bezug auf die Standarddosis nach der Gelben Hausliste ist.

Tabelle 6 Standarddosis nach der Gelben Hausliste im Vergleich zur mittleren verabreichten Tagesdosis der beiden Intensivstationen (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	Standarddosis eines Tages bei … (Gelbe Hausliste 10.Auflage)			**Internistisch** (n = 37)		**Chirurgisch** (n = 20)	
				Mittlere verabreichte Tagesdosis der Intensivstation			
Anti-infektivum	GFR = 100 ml / min	GFR = 30 ml / min	= … % der Standard-dosis nach der Gelben Hausliste	in mg	= … % der Standard-dosis nach der Gelben Hausliste	in mg	= … % der Standard-dosis nach der Gelben Hausliste
Aciclovir	2250 mg	1000 mg	44 %	864 mg	38 %		
Amikacin	1500 mg	500 mg	33 %	938 mg	63 %	583 mg	39 %
Amoxicillin, Clavulansäure	6600 mg	4400 mg	67 %	3967 mg	60 %	4950 mg	75 %
Amphotericin B	70 mg	70 mg	100 %	1680 mg	2400 %	30 mg	43 %
Ampicillin	6000 mg	4000 mg	67 %	3333 mg	56 %	4667 mg	78 %
Anidulafungin	100 mg	100 mg	100 %	100 mg	100 %	108 mg	108 %
Azithromycin	500 mg	500 mg	100 %	83 mg	17 %		
Caspofungin	50 mg	50 mg	100 %	50 mg	100 %	53 mg	106 %
Cefazolin	6000 mg	4000 mg	67 %	2667 mg	44 %		
Ceftazidim	6000 mg	4000 mg	67 %	2725 mg	45 %	4157 mg	69 %
Ceftriaxon	2000 mg	2000 mg	100 %	2316 mg	116 %		
Ciprofloxacin	800 mg	800 mg	100 %	606 mg	76 %	747 mg	93 %
Clarithromycin	1000 mg	1000 mg	100 %	675 mg	68 %		
Clindamycin	2700 mg	2700 mg	100 %			1625 mg	60 %
Cotrimoxazol	1920 mg	960 mg	50 %	1516 mg	79 %	2774 mg	144 %
Daptomycin	500 mg	250 mg	50 %	350 mg	70 %		
Doripenem	1500 mg	1500 mg	100 %	1317 mg	88 %		
Flucloxacillin	3000 mg	3000 mg	100 %			8000 mg	267 %
Fluconazol	800 mg	400 mg	50 %	338 mg	42 %	343 mg	43 %
Foscarnet	11550 mg	3850 mg	33 %	6973 mg	60 %		
Ganciclovir	800 mg	400 mg	50 %	571 mg	71 %		

Fortsetzung Tabelle 6 auf S. 54

Fortsetzung Tabelle 6 (von S. 53)

Intensivstation	Standarddosis eines Tages bei … (Gelbe Hausliste 10.Auflage)			**Internistisch** (n = 37)		**Chirurgisch** (n = 20)	
				Mittlere verabreichte Tagesdosis der Intensivstation			
Anti-infektivum	GFR = 100 ml / min	GFR = 30 ml / min	= … % der Standard-dosis nach der Gelben Hausliste	in mg	= … % der Standard-dosis nach der Gelben Hausliste	in mg	= … % der Standard-dosis nach der Gelben Hausliste
Gentamicin	240 mg	120 mg	50 %	120 mg	50 %	196 mg	82 %
Imipenem	3000 mg	2000 mg	67 %	1714 mg	57 %	2109 mg	70 %
Levofloxacin	1000 mg	500 mg	50 %	438 mg	44 %	549 mg	55 %
Linezolid	1200 mg	1200 mg	100 %	1097 mg	91 %	1026 mg	86 %
Meropenem	3000 mg	2000 mg	67 %	2088 mg	70 %	2300 mg	77 %
Metronidazol	1500 mg	1000 mg	67 %	1014 mg	68 %	375 mg	25 %
Moxifloxacin	400 mg	400 mg	100 %	400 mg	100 %		
Penicillin G	30 mega	20 mega	67 %	19 mega	63 %	25 mega	83 %
Piperacillin, Tazobactam	13500 mg	9000 mg	67 %	8000 mg	59 %	11178 mg	83 %
Posaconazol	800 mg	800 mg	100 %	620 mg	78 %		
Ribavirin	1200 mg	600 mg	50 %	865 mg	72 %		
Rifampicin	600 mg	600 mg	100 %			565 mg	94 %
Tigecyclin	100 mg	100 mg	100 %	86 mg	86 %	94 mg	94 %
Tobramycin	240 mg	120 mg	50 %	240 mg	100 %		
Vancomycin	2000 mg	1000 mg	50 %	817 mg	41 %	500 mg	25 %
Voriconazol	600 mg	600 mg	100 %	533 mg	89 %	665 mg	111 %
Mittelwert (ohne Penicillin G)			75 ± 24 %		139 ± 400 %		84 ± 48 %

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, wurde bei den Antiinfektiva Anidulafungin, Caspofungin und Moxifloxacin eine mittlere Tagesdosierung verabreicht, die der Vorgabe der Gelben Hausliste entspricht. Die Tagesdosierungen der Intensivstationen weichen teilweise sehr von denen der Gelben Hausliste ab. So wird beim Antiinfektivum Amikacin auf der internistischen Intensivstation eine höhere Dosierung gegeben als man nach der Gelben Hausliste bei einer eingeschränkten Nierenfunktion, mit einer GFR von 30 ml / min, verabreichen würde. Bei Cotrimoxazol liegt die mittlere Tagesdosierung weit über der Standarddosis eines Tages bei normaler Nierenfunktion, ebenso bei Flucloxacillin.

3.5.2 Übereinstimmung der Vorgaben mit der gegebenen Dosierung

Um herauszufinden ob die unter 1.5 besprochenen Dosierungsvorgaben auf den beiden Intensivstationen zum Einsatz gekommen sind und sie damit ihre Anwendung in der Praxis gefunden haben, wie bereits im Abschnitt 1.6 thematisiert, wurde untersucht, bei wie vielen Antiinfektivatherapien die Empfehlungen zu 100 Prozent umgesetzt wurden. Dabei wurde wie im Abschnitt 2.5.5 bereits erläutert vorgegangen und die Übereinstimmung mit der Intensivdosierung für jede Dosierungsvorgabe getrennt berechnet. In Tabelle 14 und Tabelle 15, die man im Anhang findet, werden die Ergebnisse für die absolute und relative Häufigkeit für jedes Antiinfektivum aufgelistet. Aus diesen Tabellen geht hervor, dass die Dosierung der Antiinfektiva auf beiden Intensivstationen vor allem eine genaue Übereinstimmung mit der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste aufweist. Die absolute Häufigkeit der komplett gleich gegebenen Dosierung betrug dabei auf der internistischen Intensivstation maximal 10 Therapien (100 %-Übereinstimmung an 75 Therapietagen) und auf der chirurgischen Intensivstation höchstens sechs Therapien (100 %-Übereinstimmung an 50 Therapietagen). Eine hundertprozentige Dosierung nach Dettli konnte gar nicht gefunden werden und nach Kunin nur vereinzelt. Die absolute Häufigkeit, mit der die Dosierung auf der Intensivstation genau der Vorgabe nach Kunin entsprach, kann für die internistischen als auch für die chirurgischen Patienten mit maximal einer übereinstimmenden Therapie angegeben werden. Aus der Summe der absoluten Häufigkeiten der einzelnen Antiinfektiva konnte, wie bereits in Abschnitt 2.5.5 beschrieben, mittels der Summe der Therapien für beide Intensivstationen die relative Häufigkeit der völligen Übereinstimmung der Dosierungsvorgaben mit den Intensivdosierungen berechnet werden. Diese Ergebnisse kann man aus Tabelle 7 entnehmen.

Tabelle 7 Absolute und relative Häufigkeit mit der, bei Betrachtung aller verabreichten Antiinfektivatherapien, eine hundertprozentige Übereinstimmung von Intensivdosierung und Dosierungsvorgabe vorliegt (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Gesamtsumme aller Antiinfektivatherapien	157 Therapien			75 Therapien		
Dosierungsvorgabe	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Absolute Häufigkeit der Antiinfektivatherapien an denen Dosierung und Vorgabe 100 %-ig übereinstimmen (relative Häufigkeit)	48 Therapien (31 %)	0 Therapien	3 Therapien (2 %)	19 Therapien (25 %)	0 Therapien	2 Therapien (3 %)
95 % - Konfidenzbereich	24–39 %		0-6 %	16-37 %		0-9 %
Absolute Häufigkeit der Antiinfektivatherapietage an denen Dosierung und Vorgabe 100 %-ig übereinstimmen	314 Tage	0 Tage	5 Tage	153 Tage	0 Tage	6 Tage

Durch dieses Vorgehen konnte herausgefunden werden, dass auf der internistischen sowie der chirurgischen Intensivstation vor allem die Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste zur Anwendung kam. Bei der internistischen Intensivstation wurde in 48 von 157 Therapien (314 Therapietage), mit einer relativen Häufigkeit von 31 Prozent, den Patienten eine Dosierung verabreicht, die an jedem Tag hundertprozentig der Vorgabe entsprach. Ähnlich die chirurgische Intensivstation, bei ihr kann eine relative Häufigkeit von 25 Prozent angegeben werden. Dabei hatte man in 19 von 75 Therapien (153 Therapietage) die Dosierung komplett nach den Empfehlungen von der Gelben Hausliste gegeben. Aus den Werten des 95 %-Konfidenzbereichs für die Gelbe Hausliste geht hervor, dass sich die 95 %-Konfidenzbereiche der beiden Intensivstationen überschneiden. Dies deutet darauf hin, dass die ermittelten Ergebnisse relativ nah beieinander liegen. Prüft man die Ergebnisse der beiden Intensivstationen auf ihre Signifikanz, so erhält man, dass diese keinen signifikanten Unterschied aufweisen.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde auf beiden Stationen während des gesamten Therapiezeitraums in keinem Fall eine Dosierung verabreicht, die genau den Dosierungsempfehlungen nach Dettli entsprach. Die Vorgabe nach Kunin wurde auf der internistischen Intensivstation in drei von 157 Therapien (5 Therapietage) an jedem Tag komplett richtig umgesetzt. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von zwei Prozent. Auf der chirurgischen Intensivstation wurden zwei von 75 Therapien (6 Therapietage) genau nach der Vorgabe gegeben. Die relative Häufigkeit einer korrekten Therapie kann mit drei Prozent angegeben werden. Auch hier überschneiden sich die Werte für den 95%-Konfidenzbereich. Daher ist davon auszugehen, dass der Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Intensivstationen nicht groß ist.

Wie aus Tabelle 14 im Anhang zu entnehmen ist, wurde auf der internistischen Station allen Patienten die Ampicillin, Gentamicin und Moxifloxacin erhalten haben die nach der Vorgabe der Gelben Hausliste erforderliche Dosierung verabreicht. Gleiches gilt für Amikacin, Ciprofloxacin, Metronidazol und Rifampicin auf der chirurgischen Intensivstation, die man im Anhang in Tabelle 15 finden kann. Bei diesen Aussagen über die hundertprozentige Übereinstimmung der Vorgaben mit der Intensivdosierung wird darauf hingewiesen, dass man zur Beurteilung des Ergebnisses die Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum beachten muss.

Als nächstes gilt es zu überprüfen, wie die allgemeine Übereinstimmung der Intensivdosierungen mit den Dosierungen der Vorgaben war. Das genaue Vorgehen wurde bereits in Kapitel 2.5.5 erläutert, bei dieser Berechnung der teilweisen Übereinstimmung geht jeder mit der Dosierungsvorgabe gleich dosierte Tag in die Erfassung mit ein. Die Ergebnisse für die teilweise Übereinstimmung mit Angabe der relativen Häufigkeit für jedes Antiinfektivum werden in Tabelle 16 des Anhangs dargestellt. Die relativen Häufigkeiten in Prozent für alle Antiinfektiva wurden, wie in Abschnitt 2.5.5 bereits angegeben, berechnet. Die Ergebnisse aus dieser Berechnung finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8 Absolute und relative Häufigkeit mit der, bei Betrachtung aller Antiinfektivatherapietage, eine teilweise Übereinstimmung von Intensivdosierung und Dosierungsvorgabe vorliegt (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Gesamtsumme aller Antiinfektiva-therapietage	1242 Therapietage			632 Therapietage		
Dosierungsvorgabe	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Absolute Häufigkeit der Antiinfektiva-therapietage an denen Dosierung und Vorgabe übereinstimmen (relative Häufigkeit)	732 Tage (59 %)	61 Tage (5 %)	131 Tage (11 %)	312 Tage (49 %)	81 Tage (13 %)	75 Tage (12 %)

Der Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass auf beiden Intensivstationen wie bereits bei der hundertprozentigen Übereinstimmung auch bei der teilweisen Übereinstimmung der Intensivdosierungen mit den Vorgaben die Dosierungsempfehlung der Gelben Hausliste am häufigsten angewendet wurde. Die Werte für die relative Häufigkeit in Prozent, bei denen jeder korrekt dosierte Tag in die Berechnung mit eingeht, sind hier deutlich höher, ja sogar fast doppelt so hoch wie die für die hundertprozentige Übereinstimmung (vgl. Tabelle 7). Auf der internistischen Intensivstation wurde die Dosierung, wie man Tabelle 8 entnehmen kann, an 732 Tagen von insgesamt 1242 Therapietagen korrekt verabreicht. Daraus ergibt sich eine relative Häufigkeit der Übereinstimmung von Intensivdosierung und der Vorgabe der Gelben Hausliste von 59 Prozent. Bei den chirurgischen Patienten war die Dosierung an 312 von insgesamt 632 beobachteten Tagen gleich. Die relative Häufigkeit der korrekten Therapie beträgt hier 49 Prozent. Aus der Berechnung der Signifikanz für diese Zahlen ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Intensivstationen. Für das Chi-Quadrat ergibt sich ein Wert von 15 und für die Überschreitungswahrscheinlichkeit (p) 0,001.

Durch diese Methode kann auch eine Übereinstimmung der Dosierungen mit der Vorgabe von Dettli gezeigt werden. Bei den internistischen Patienten entsprach an 61 von 1242

Therapietagen die gegebene Dosierung der Empfehlung von Dettli. Das macht eine relative Häufigkeit von fünf Prozent aus. Auf der chirurgischen Intensivstation wurde sogar an 81 der 632 beobachteten Tage eine Dosierung ermittelt, die der Vorgabe nach Dettli entsprach. Damit erhält man eine relative Häufigkeit von 13 Prozent, dass eine Dosierung nach Dettli auf der Intensivstation gegeben wurde.

Die Dosierungsvorgabe nach Kunin wird auf der internistischen Intensivstation, mit einer relativen Häufigkeit von 11 Prozent, mit 131 korrekt dosierten Therapietagen von insgesamt 1242 beobachteten Tagen, korrekt angewendet. Die chirurgischen Patienten erhielten an 75 von insgesamt 632 Therapietagen eine Dosierung, die der Vorgabe nach Kunin entspricht. Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, beträgt die relative Häufigkeit bei der Dosierung und Vorgabe übereinstimmen 12 Prozent. Aufgrund der zum Teil geringen Fallzahl pro Antiinfektivum muss man jedoch bei der Bewertung der Ergebnisse vorsichtig sein.

Betrachtet man jedoch nur die prozentuale Verteilung der Übereinstimmung der Dosierungen, so fällt auf, dass die internistische Intensivstation (59 %) etwas häufiger nach der Gelben Hausliste dosiert hat als die chirurgische Station (49 %). Bei den anderen beiden Dosierungsvorgaben haben jedoch die chirurgischen Patienten eine Dosierung erhalten, die etwas näher an den Empfehlungen von Dettli und Kunin liegt, als es bei den internistischen Patienten der Fall ist.

Zählt man die relativen Häufigkeiten für die internistische Intensivstation zusammen, mit denen die Intensivdosierung den einzelnen Dosierungsvorgaben entspricht, so erhält man eine relative Gesamthäufigkeit von 75 Prozent. Im Umkehrschluss heißt dies, dass mit einer relativen Häufigkeit von 25 Prozent an 319 Therapietagen eine Dosierung verabreicht wurde, die keiner der Dosierungsvorgaben entsprochen hat. Genauso kann man diese Werte für die chirurgische Intensivstation berechnen. Dort beträgt die relative Gesamthäufigkeit, dass eine Dosierung gegeben wurde, die einer der drei Dosierungsvorgaben entspricht 74 Prozent. Damit wird den Patienten also an 164 Tagen mit einer relativen Häufigkeit von 26 Prozent eine von den Vorgaben abweichende Dosierung gegeben.

Wie bereits in Abschnitt 1.6 angedeutet wurde, soll im Folgenden für die Therapietage untersucht werden, ob an diesen Tagen eine Über- oder Unterdosierung erfolgte. Aus den Grunddaten der einzelnen Antiinfektiva wurden, wie in Abschnitt 2.5.5 bereits erläutert,

zunächst die Tage herausgesucht, an denen die Dosierung von den Vorgaben abweicht und aus ihnen relative Häufigkeiten für jedes Medikament in Prozent berechnet. Aus diesen Berechnungen folgen Ergebnisse für die Häufigkeit von Unter- und Überdosierung der beiden Intensivstationen in Bezug auf die Dosierungsvorgaben. Die genauen Ergebnisse für jedes Antiinfektivum finden sich in Tabelle 18 im Anhang der Arbeit.

Eine Tendenz in Bezug auf die Frage, ob die Intensivstation zu niedrig oder zu hoch dosiert hat, kann bereits durch vergleichen der relativen Häufigkeiten der Medikamente untereinander aus Tabelle 18 entnommen werden. So fällt auf, dass auf der internistischen Intensivstation bei 11 von 25 Antiinfektiva (44 %) eine Dosierung gegeben wurde, die an jedem untersuchten Tag, an dem die Dosierung von der Vorgabe nach der Gelben Hausliste abweicht, niedriger ausfällt. Auf der chirurgischen Intensivstation konnte die gleiche Beobachtung bei sieben von 14 Antiinfektiva (50 %) gemacht werden. Betrachtet man im Gegensatz dazu die Überdosierung der Intensivstationen in Bezug auf die Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste, so stellt man fest, dass die internistischen Patienten bei sieben von 20 Antiinfektiva (35 %) immer höher dosiert worden sind und die chirurgischen Patienten bei sechs von 13 Antiinfektiva (46 %). Bei den anderen Dosierungsvorgaben konnten die Medikamente an allen untersuchten Tagen ebenfalls komplett in eine Richtung abweichen. Um eine realistische Einschätzung zu erhalten, ob die Antiinfektiva insgesamt in Hinblick auf die drei verschiedenen Dosierungsvorgaben, welche in Kapitel 1.5 erläutert sind, eher unter- oder überdosiert worden sind, werden die relativen Häufigkeiten, die für alle Antiinfektiva zusammen gelten, berechnet. Das genaue Vorgehen wird in Abschnitt 2.5.5 beschrieben und die Ergebnisse in Tabelle 9 anschaulich zusammengefasst.

Tabelle 9 Relative Häufigkeit insgesamt für Unter- oder Überdosierung auf der Intensivstation (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Internistische Intensivstation (n = 37)						
Gesamtsumme aller Antiinfektivatherapietage			1242 Therapietage			
Dosierungsvorgabe	**Gelbe Hausliste**		**Dettli**		**Kunin**	
Anzahl der Tage mit abweichender Dosierung von der Vorgabe (relative Häufigkeit)	510 Tage (41 %)		1181 Tage (95 %)		1111 Tage (89 %)	
Relative Häufigkeit in Prozent mit der die Intensivstation in Bezug auf die Dosierungsvorgabe …	Niedriger dosiert (Dosierung Intensiv < Gelbe Hausliste)	Höher dosiert (Dosierung Intensiv > Gelbe Hausliste)	Niedriger dosiert	Höher dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert
	56 %	44 %	30 %	70 %	59 %	41 %
Chirurgische Intensivstation (n = 20)						
Gesamtsumme aller Antiinfektivatherapietage			632 Therapietage			
Dosierungsvorgabe	**Gelbe Hausliste**		**Dettli**		**Kunin**	
Anzahl der Tage mit abweichender Dosierung von der Vorgabe (relative Häufigkeit)	320 Tage (51 %)		551 Tage (87 %)		557 Tage (88 %)	
Relative Häufigkeit in Prozent mit der die Intensivstation in Bezug auf die Dosierungsvorgabe …	Niedriger dosiert (Dosierung Intensiv < Gelbe Hausliste)	Höher dosiert (Dosierung Intensiv > Gelbe Hausliste)	Niedriger dosiert	Höher dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert
	33 %	67 %	17 %	83 %	63 %	37 %

Den Daten aus Tabelle 9 ist zu entnehmen, ob an den Tagen, an denen die Dosierung nicht mit der Dosierungsvorgabe übereinstimmte, auf beiden Intensivstationen diese Dosis insgesamt eher niedriger oder höher ausfiel als es die Vorgabe empfiehlt. Die relative Häufigkeit wird sowohl für Über- als auch Unterdosierung im Vergleich zwischen den beiden Intensivstationen angegeben. Wie aus Tabelle 9 abzulesen ist, wird auf der internistischen Intensivstation mit einer relativen Häufigkeit von 56 Prozent eine Dosierung verabreicht, die in Bezug auf die Gelbe Hausliste unterdosiert ist. Diese beträgt bei den chirurgischen Patienten nur 33 Prozent für die Unterdosierung, jedoch wird mit einer relativen Häufigkeit von 67 Prozent überdosiert. Aus der Berechnung der Signifikanz für diese Zahlen ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Intensivstationen. Das Chi-Quadrat beträgt 15 und p 0,001.

Für die Dosierungsabweichung von der Vorgabe nach Dettli erhält man für beide Intensivstationen Werte, die in die gleiche Richtung zeigen. Auf der internistischen Station erfolgt die Überdosierung mit einer relativen Häufigkeit von 70 Prozent und auf der chirurgischen mit 83 Prozent. Nur mit 30 Prozent relativer Häufigkeit bei den internistischen Patienten und 17 Prozent bei den chirurgischen erfolgt eine Dosierung, die im Vergleich zu der Dosierungsvorgabe nach Dettli zu niedrig ausfällt.

Betrachtet man die gegebene Dosierung auf der Intensivstation an den Tagen, die von der Empfehlung nach Kunin abweicht, so stellt man fest, dass beide Intensivstationen eher unterdosiert als überdosiert haben. Auf der internistischen Intensivstation beträgt die relative Häufigkeit für eine Unterdosierung 59 Prozent und auf der chirurgischen Station 63 Prozent.

Im Falle beider Intensivstationen zeigt sich die gleiche Tendenz der Dosierung in Bezug auf die Dosierungsvorgaben von Dettli und Kunin. Diese weicht jedoch hinsichtlich der Dosierung nach der Gelben Hausliste auf beiden Stationen ab. Während auf der internistischen Intensivstation eher unterdosiert (56 %) wird, erfolgt auf der chirurgischen Station tendenziell öfter eine Überdosierung (67 %).

Neben der Angabe der Häufigkeit von Dosierungen die auf den Intensivstationen von den Dosierungsvorgaben abweichen und der prozentualen Verteilung wie oft zu hoch und wie oft zu niedrig dosiert worden war interessiert auch, wie hoch diese Abweichungen jeweils gewesen sind. Bei diesem Vergleich der Dosierungen der beiden Intensivstationen mit denen der Dosierungsvorgaben, muss man jedoch beachten, dass sich je nach vorliegender

Nierenfunktion die Werte für die optimale Dosierung jeden Tag ändern können. Damit wird es schwierig die einzelnen Dosierungen miteinander zu vergleichen. Die Dosierung welche an einem Tag genau der Vorgabe entsprochen hat, kann am darauffolgenden Tag bei geändertem GFR-Wert bereits zu hoch oder zu niedrig dosiert sein. Man könnte auch sagen, dass es für jeden Behandlungstag je nach Dosierungsvorgabe eine bestimmte GFR-angepasste Dosierung gibt, mit dem die Dosierung der Intensivstation verglichen wird.

Aufgrund dessen wurden die auf der Intensivstation gegebenen Tagesdosierungen mit dem GFR-angepassten Wert der jeweiligen Vorgabe dieses Behandlungstages verglichen. Aus diesen beiden Werten wurde dann der prozentuale Anteil der Antiinfektivadosierung der Intensivstation entsprechend der Dosierungsvorgabe ermittelt. In dieser umgewandelten Form, können die Dosierungen der Intensivstation an den einzelnen Behandlungstagen miteinander verglichen werden.

Um herauszufinden, wie viel höher bei einem Antiinfektivum die Intensivstation im Vergleich zur Dosierungsvorgabe dosiert hat, wurden alle Ergebnisse herausgesucht, bei denen der prozentuale Anteil der Dosierung der Intensivstation an der Vorgabe über 100 Prozent liegt. Aus diesen Werten wurde dann der Mittelwert gebildet, welcher angibt, wie hoch die durchschnittliche prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Dosierungsvorgabe war. Diese Berechnung erfolgt für jede Intensivstation und jedes Antiinfektivum getrennt. Der Mittelwert für die durchschnittliche niedrigere Dosierung der Intensivstation in Bezug auf die Dosierungsvorgabe wurde ähnlich ermittelt. Hierbei wurden die Werte verwendet, bei denen der prozentuale Anteil der Dosierung der Intensivstation an der Vorgabe unter 100 Prozent lagen. Wenn dieser Mittelwert beispielsweise einen prozentualen Anteil von 120 Prozent angibt, so war die Dosierung des Antiinfektivum auf der Intensivstation im Durchschnitt 20 Prozent höher als man dieses nach der Dosierungsvorgabe verabreicht hätte. Diese Mittelwerte werden zusammen mit den vorherigen Ergebnissen für die Aufteilung der gegebenen Dosierung in gleich, niedriger oder höher dosiert, als nach der Dosierungsvorgabe, in je einer Tabelle für jede Dosierungsvorgabe aufgelistet. Obwohl diese Tabellen sehr umfangreich sind, werden sie aufgrund ihrer Aussagekraft bewusst in diesem Teil der Arbeit dargestellt. In Tabelle 10 finden sich die Ergebnisse für das Ausmaß der Übereinstimmung und Abweichung der Antiinfektivadosierungen der beiden Intensivstationen von der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste.

Tabelle 10 Ausmaß der Übereinstimmung oder Abweichung der Antiinfektivadosierungen, welche auf den beiden Intensivstationen verabreicht worden sind, mit der vorgeschlagenen Dosierung nach der Gelben Hausliste (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste … (relative Häufigkeit)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste**	
Aciclovir	13 Tage (25 %)	25 Tage (48 %)	14 Tage (27 %)			
		75 %	176 %			
Amikacin	1 Tag (25 %)	0 Tage	3 Tage (75 %)	3 Tage (100 %)		
			167 %			
Amoxicillin, Clavulansäure	19 Tage (51 %)	10 Tage (27 %)	8 Tage (22 %)	4 Tage (50 %)	0 Tage	4 Tage (50 %)
		55 %	163 %			150 %
Amphotericin B	0 Tage		10 Tage (100 %)	0 Tage	3 Tage (100 %)	
			2983 %		53 %	
Ampicillin	6 Tage (100 %)			2 Tage (33 %)		4 Tage (67 %)
						150 %
Anidulafungin	21 Tage (88 %)	3 Tage (12 %)		38 Tage (97 %)	1 Tag (3 %)	
		50 %			50 %	
Azithromycin	0 Tage	3 Tage (100 %)				
		17 %				
Caspofungin	39 Tage (91 %)	3 Tage (8 %)		7 Tag (88 %)	1 Tag (12 %)	
		71 %			71 %	

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste

Fortsetzung Tabelle 10 auf S. 65

Fortsetzung Tabelle 10 (von S. 64)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste … (relative Häufigkeit)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste**	
Cefazolin	2 Tage (67 %)		1 Tag (33 %)			
			133 %			
Ceftazidim	49 Tage (69 %)	11 Tage (16 %)	10 Tage (15 %)	12 Tage (24 %)	1 Tag (2 %)	37 Tage (74 %)
		59 %	182 %		50 %	229 %
Ceftriaxon	14 Tage (74 %)	1 Tag (5 %)	4 Tage (21 %)			
		0 %	200 %			
Ciprofloxacin	48 Tage (68 %)	23 Tage (32 %)		15 Tage (100 %)		
		51 %				
Clarithromycin	63 Tage (65 %)	7 Tage (7 %)	27 Tage (28 %)			
		49 %	198 %			
Clindamycin				0 Tage	25 Tage (100 %)	
					67 %	
Cotrimoxazol	32 Tage (36%)	42 Tage (46 %)	16 Tage (18 %)	0 Tage	3 Tage (30 %)	7 Tage (70 %)
		1 %	300 %		39 %	156 %
Daptomycin	6 Tage (86 %)	1 Tag (14 %)				
		70 %				
Doripenem	30 Tage (97 %)	1 Tag (3 %)				
		67 %				

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste

Fortsetzung Tabelle 10 auf S. 66

Fortsetzung Tabelle 10 (von S. 65)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste … (relative Häufigkeit)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste**	
Flucloxacillin				0 Tage		26 Tage (100 %)
						267 %
Fluconazol	3 Tage (6 %)	51 Tage (94 %)		0 Tage	7 Tage (100 %)	
		44 %			43 %	
Foscarnet	0 Tage	10 Tage (31 %)	22 Tage (69 %)			
		52 %	239 %			
Ganciclovir	1 Tag (11 %)		8 Tage (89 %)			
			200 %			
Gentamicin	4 Tage (100 %)			8 Tage (53 %)	2 Tage (14 %)	5 Tage (33 %)
					67 %	303 %
Imipenem	88 Tage (73 %)	30 Tage (25 %)	3 Tage (2 %)	13 Tage (35 %)	9 Tage (29 %)	11 Tage (36 %)
		58 %	150 %		65 %	150 %
Levofloxacin	4 Tage (25 %)	12 Tage (75 %)		13 Tage (21 %)	47 Tage (77 %)	1 Tag (2 %)
		46 %			49 %	150 %
Linezolid	82 Tage (99 %)	1 Tag (1 %)		57 Tage (97 %)	1 Tag (1,5 %)	1 Tag (1,5 %)
		50 %			50 %	200 %
Meropenem	24 Tage (67 %)		12 Tage (33 %)	53 Tage (52 %)		48 Tage (48 %)
			155 %			153 %

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste

Fortsetzung Tabelle 10 auf S. 67

Fortsetzung Tabelle 10 (von S. 66)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste … (relative Häufigkeit)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste**	
Metronidazol	4 Tage (29 %)	5 Tage (35,5 %)	5 Tage (35,5 %)	4 Tage (100 %)		
		80 %	128 %			
Moxifloxacin	32 Tage (100 %)					
Penicillin G	8 Tage (73 %)		3 Tage (27 %)	0 Tage		6 Tage (100 %)
			172 %			189 %
Piperacillin, Tazobactam	60 Tage (95 %)	1 Tag (2 %)	2 Tage (3 %)	25 Tage (34 %)	1 Tag (1 %)	48 Tage (65 %)
		50 %	175 %		50 %	152 %
Posaconazol	1 Tag (8 %)	11 Tage (92 %)				
		71 %				
Ribavirin	0 Tage	7 Tage (33 %)	14 Tage (67 %)			
		X	X			
Rifampicin				18 Tage (100 %)		
Tigecyclin	6 Tage (86 %)	1 Tag (14 %)		39 Tage (93 %)	3 Tage (7 %)	
		50 %			44 %	
Tobramycin	0 Tage		5 Tage (100 %)			
			200 %			

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste

Fortsetzung Tabelle 10 auf Seite 68

Fortsetzung Tabelle 10 (von S. 67)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach der Gelben Hausliste … (relative Häufigkeit)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von der Gelben Hausliste**	
Vancomycin	45 Tage (45 %)	9 Tage (9 %)	45 Tage (46 %)	0 Tage	1 Tag (100 %)	
		44 %	199 %		50 %	
Voriconazol	27 Tage (49 %)	15 Tage (29 %)	12 Tage (22 %)	1 Tag (8 %)		12 Tage (92 %)
		54 %	120 %			122 %

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste

Aus dieser Tabelle 10 kann man entnehmen, wie viel Prozent der verabreichten Dosierungen auf der jeweiligen Intensivstation genau der Dosierungsvorgabe entsprachen und wie viel Prozent höher oder niedriger dosiert wurden. So geht aus Tabelle 10 für das Antiinfektivum Aciclovir hervor, dass 25 Prozent der gegebenen Tagesdosierungen genau gleich dosiert worden sind wie es die Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste vorgibt, 48 Prozent der Dosierungen niedriger waren und 27 Prozent höher dosiert worden sind als nach der Vorgabe vorgesehen. Wie hoch diese Dosierungen mit abweichenden Werten von der Gelben Hausliste durchschnittlich waren, wird in Tabelle 10 direkt unter der Prozentangabe der Dosierungen die niedriger oder höher als nach der Dosierungsvorgabe vorgesehen dosiert worden sind, abgetrennt durch einen Strich angegeben. Für Aciclovir kann man aus Tabelle 10 entnehmen, dass die Dosierung die niedriger als nach der Dosierungsvorgabe vorgesehen gegeben wurde eine prozentuale Abweichung von der Dosierung der Vorgabe von 75 Prozent aufweist. Damit wurde auf der internistischen Intensivstation bei 48 Prozent der Aciclovir-Tagesdosierungen dem Patienten eine Dosierung verabreicht, welche durchschnittlich 25 Prozent niedriger ausfiel als man diese nach der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste hätte geben müssen.

Der Bestimmung der prozentualen Abweichung der gegebenen Dosierung von der Vorgabe sind bei zu hoch verabreichter Dosierung keine Grenzen gesetzt, die Werte für die prozentuale Abweichung sind dann dementsprechend hoch. Wurde jedoch eine niedrigere Dosierung gegeben, kann rechnerisch nur eine maximale Abweichung bis 100 Prozent ermittelt werden, da danach egal wie hoch die Abweichung tatsächlich war, man durch das Teilen der Dosierung der Intensivstation durch diese der Vorgabe immer nur Null Prozent erhält und die Abweichung daher immer maximal 100 Prozent war.

Die kleinste Abweichung von der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste konnte auf der internistischen Intensivstation bei Metronidazol und Voriconazol gefunden werden. Metronidazol wurde durchschnittlich 20 Prozent (prozentuale Abweichung 80 %) niedriger dosiert und Voriconazol wurde, mit einer prozentualen Abweichung der Dosierungen von 120 Prozent, 20 Prozent höher dosiert als nach der Gelben Hausliste vorgesehen. Für Metronidazol wurde die prozentuale Verteilung der Dosierungen der Intensivstation ausnahmsweise mit der Nachkommastelle fünf angegeben, da wenn man diese Nachkommastelle gerundet hätte man insgesamt 101 Prozent anstelle von 100 Prozent erhalten hätte. Voriconazol wurde auch auf der chirurgischen Intensivstation mit der geringsten Abweichung von der Gelben Hausliste dosiert, hier waren 92 Prozent der Dosierungen um 22 Prozent höher dosiert worden. Das Antiinfektivum mit der geringsten Abweichung bei zu niedrigerer Dosierung war auf der chirurgischen Intensivstation Caspofungin. Hier war die Dosierung auf beiden Intensivstationen 29 Prozent niedriger als nach der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste vorgesehen ist. Die größte Abweichung der durchschnittlichen zu hoch gegebenen Dosierung von der Vorgabe wurde mit einer mittleren prozentualen Abweichung der gegebenen Dosierung von 2983 Prozent bei Amphotericin B auf der internistischen Intensivstation gefunden. Im Gegensatz dazu betrug die maximale Abweichung bei den chirurgischen Patienten 303 Prozent. Bei der zu niedrig gegebenen Dosierung betrug die größte prozentuale Abweichung auf der internistischen Intensivstation Null Prozent, also eine mindestens 100 Prozent niedrigere Dosierung als nach der Vorgabe und auf der chirurgischen betrug die größte prozentuale Abweichung nur 39 Prozent.

Ebenfalls gleich aufgebaut wie Tabelle 10 ist auch Tabelle 20 im Anhang. Hier werden die verabreichten Dosierungen der beiden Intensivstationen mit der vorgeschlagenen Dosierung der Dosierungsvorgabe Dettli verglichen. Aus Tabelle 20 im Anhang geht die Verteilung der gegebenen Antiinfektivadosierungen in Bezug auf die Dosierungsvorgabe

nach Dettli hervor, sowie die durchschnittliche Höhe einer von der Dosierungsvorgabe abweichenden Dosierung. Am geringsten war auf der internistischen Intensivstation die Abweichung der Dosierung von der Vorgabe nach Dettli bei der Kombination Amoxicillin und Clavulansäure. Die drei Prozent der Dosierungen welche niedriger dosiert worden sind, waren durchschnittlich nur ein Prozent niedriger dosiert worden als nach Dettli vorgegeben. Unabhängig von dieser geringen Abweichung geht aus Tabelle 20 ebenfalls hervor, dass die meisten Dosierungen dieses Antiinfektivum deutlich höher gegeben worden sind, als dies nach Dettli vorgesehen ist. Die zu hoch gegebene Dosierung mit der geringsten Abweichung von der Dosierungsvorgabe Dettli wurde bei Posaconazol und Tigecyclin gefunden. Hier betrug die prozentuale Abweichung jeweils 119 Prozent. Die größte Abweichung der Dosierungen wurde bei Azithromycin mit einer prozentualen Abweichung von 17 Prozent und bei Cefazolin mit einer prozentualen Abweichung von 3923 Prozent gefunden.

Auf der chirurgischen Intensivstation war die Dosierung deutlich weiter entfernt als bei den internistischen Patienten. Die geringste abweichende durchschnittliche Dosierung wurde mit einer prozentualen Abweichung von 89 Prozent bei der Kombination aus Piperacillin und Tazobactam gefunden. Bei zu hoher Dosierung betrug diese geringste prozentuale Abweichung 149 Prozent und wurde beim Antiinfektivum Linezolid gefunden. Dosierungen welche niedriger als nach der Dettli-Dosierungsvorgabe gegeben worden sind, waren mindestens 100 Prozent geringer dosiert worden. Sie wurden bei den Antiinfektiva Linezolid, Metronidazol, Rifampicin und Voriconazol gefunden. Die größte abweichende Dosierung von der Dosierungsvorgabe Dettli wurde bei den chirurgischen Patienten gefunden. Hier waren bei 33 Prozent der gegebenen Dosierungen des Antiinfektivum Amikacin Tagesdosierungen verabreicht worden, deren prozentuale Abweichung zur Vorgabe 6818 Prozent beträgt.

In Tabelle 21 im Anhang sind die Antiinfektivadosierungen der beiden Intensivstationen in Bezug auf die Dosierungsvorgabe Kunin angegeben. Die Werte sind ebenfalls wie in Tabelle 10 aufgelistet. Der Tabelle 21 im Anhang ist zu entnehmen, dass das Antiinfektivum Ribavirin auf der internistischen Intensivstation die größte durchschnittliche prozentuale Abweichung der gegebenen Dosierung von der Dosierungsvorgabe nach Kunin mit 6065 Prozent aufweist. Die größte prozentuale Abweichung der Dosierungen auf der chirurgischen Intensivstation wurde beim Antiinfektivum Metronidazol mit 625 Prozent gefunden. Dies ist ebenfalls ein sehr hoher

Wert jedoch weit niedriger als jener auf der internistischen Intensivstation. Auf beiden Intensivstationen wurde eine prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Null Prozent gefunden, das heißt, dass diese Dosierungen mindestens 100 Prozent oder noch niedriger ausgefallen sind als nach der Dosierungsvorgabe vorgesehen.

Die kleinste Abweichung von der Dosierungsvorgabe wurde beim Antiinfektivum Ganciclovir auf der internistischen Intensivstation gefunden. Dort wurde bei 14 Prozent der verabreichten Dosierungen eine Dosis gegeben, die durchschnittlich nur ein Prozent über der Vorgabe laut Kunin liegt. Wie aus Tabelle 21 im Anhang für das Antiinfektivum Voriconazol hervorgeht, lag die prozentuale Abweichung der Dosierung wenn niedriger dosiert worden war, bestenfalls bei 87 Prozent.

Betrachtet man die Werte für die prozentuale Abweichung der Dosierung der chirurgischen Intensivstation von der Dosierungsvorgabe Kunin, so fällt auf, dass wenn eine niedrigere Dosierung gegeben worden war, diese sechs Prozent geringer ausfiel als nach der Vorgabe, was im Gegensatz zu den internistischen Patienten noch sehr nah an der Dosierung nach Kunin liegt. Bei einer höheren Dosierung wurde, wie man bei Flucloxacillin sieht, mindestens 33 Prozent, mehr von dem Antiinfektivum gegeben als es nach Kunin erforderlich wäre.

4 Diskussion

Da es sich bei dieser Doktorarbeit um eine Beobachtungsstudie handelt, deren gesammelte Daten einer deskriptiven und explorativen statistischen Datenanalyse unterzogen worden sind, können aus den gewonnene Ergebnissen nur Hypothesen aufgestellt. Es können daraus keine allgemein gültigen Fakten oder Evidenzen abgeleitet werden. In weiteren Studien mit größeren Fallzahlen und entsprechenden Fragestellungen gilt es diese Hypothesen zu prüfen.

Der wichtigste Befund dieser Studie ist zum Ersten, dass gemessen an der Gelben Hausliste auf der chirurgischen Intensivstation signifikant häufiger überdosiert worden ist als auf der internistischen Intensivstation. Zum Zweiten, dass die totale Kreatinin-Clearance und damit die globale GFR bei den Intensivpatienten mit Nierenersatztherapie im Durchschnitt unerwartet hoch war. Auf der internistischen Intensivstation (n = 37) lag die mittlere GFR bei 42 ml/min, auf der chirurgischen Intensivstation (n = 20) bei 45 ml/min.

4.1 Charakterisierung und Bedeutung des Patienteneinschlusses

Es ist hervorzuheben, dass es sich bei den in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten um Intensivpatienten handelte. Die Gabe des Antiinfektivum erfolgte demnach bei einem Patienten im kritischen klinischen Zustand mit entweder einer bereits dialysepflichtigen Niereninsuffizienz oder einem neu aufgetretenen akutem Nierenversagen mit Dialysepflicht. Dabei spielte es in der vorliegenden Arbeit keine Rolle, ob bei den eingeschlossenen Patienten eine chronische dialysepflichtige Niereninsuffizienz vorlag oder es sich um ein akutes Nierenversagen mit Dialysepflicht handelte. Hervorzuheben ist ebenso die große Menge an Daten und wie aus dem Beispiel in Abbildung 9 hervorgeht, deren erschwerte graphische Darstellung In die Berechnungen der Studie ist als Variable nicht nur die anfallende Tagesdosierung des Antiinfektivum berücksichtigt worden, sondern auch bei wie vielen Patienten dieses Medikament an wie vielen Tagen gegeben worden ist. Je unterschiedlicher die individuelle Antiinfektivatherapie ausgefallen ist, desto schwieriger ist die graphische Umsetzung der Daten.

Betrachtet man das Verhältnis der Anzahl der internistischen zu den chirurgischen Intensivpatienten (37 : 20 Patienten sprich 1,85 : 1), so fällt auf, dass bei den Internisten etwa 85 Prozent mehr Patienten den Einschlusskriterien aus Abschnitt 2.2 entsprochen haben. Wie bereits in Abschnitt 2.1 beschrieben, wurde diese Verteilung durch die Studie weder herbeigeführt noch beeinflusst, sondern entstand alleine durch das vorhandene Patientenklientel auf den beiden Stationen.

4.2 Einschätzung der Nierenersatzverfahren

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde eine Nierenersatztherapie angewendet. Die Beobachtungen zeigen, dass die kontinuierliche Nierenersatztherapie auf beiden Intensivstationen die bevorzugte Methode ist. Diese Tendenz deckt sich mit ähnlichen Ergebnissen aus anderen Studien ([11], [38]), in denen die kontinuierliche Nierenersatztherapie häufiger zur Anwendung kam. Insgesamt betrachtet haben die Patienten auf beiden Intensivstationen eine relativ hohe durchschnittliche Nierenfunktion (GFR 42 bis 45 ml/min) welche einer chronischen Niereninsuffizienz des Stadium 3 entspricht [34]. Grund hierfür kann eine noch vorhandene Restausscheidung der geschädigten Nieren sein, welche zusammen mit der durchgeführten Nierenersatztherapie diese GFR zustande bringt [9]. Der GFR-Unterschied zwischen den beiden Intensivstationen könnte dadurch zustande gekommen sein, dass die chirurgischen Patienten vor Aufnahme auf die Intensivstation wahrscheinlich eher eine bessere Nierenfunktion hatten als die internistischen Patienten.

Bei der Anwendung von Antiinfektiva unter einer Nierenersatztherapie muss man beachten, dass bei schweren Erkrankungen sowie bei einer akuten Nierenschädigung die pharmakokinetischen Eigenschaften der Medikamente beeinflusst werden können [9]. Zudem muss beachtet werden, dass je nachdem welches Antiinfektivum angewendet wird, es durch die Nierenersatztherapie zu einer erheblichen extrakorporalen Clearance kommen kann [8]. Hierbei spielen die Clearance des Antiinfektivum durch die Nierenersatztherapie als Produkt des Siebkoeffizienten und der Ultrafiltrationsrate eine entscheidende Rolle [7]. Durch die Beseitigung des Medikaments aus dem Körper wird eine Dosisanpassung erforderlich [8].

4.3 Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass sowohl auf der chirurgischen als auch auf der internistischen Intensivstation jeweils etwa 90 Prozent der Patienten einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren unterzogen wurden und nur 10 Prozent der intermittierenden Hämodialyse. Die kontinuierliche Nierenersatztherapie gilt für das Management des akuten Nierenversagens bei kreislaufinstabilen Patienten als Behandlungsverfahren der ersten Wahl [36]. Von Seiten der Chirurgie werden kontinuierliche Verfahren mit einer extrakorporalen Citratantikoagulation bei den meist hämodynamisch instabilen Patienten bevorzugt [26]. Die Citrat-Hämofiltration erlaubt es lebensbedrohliche hämorrhagische Komplikationen nach einer Operation zu vermeiden. Bei der Erfassung der Nierenersatztherapie ist auffallend, dass auf der chirurgischen Intensivstation im Durchschnitt längere Therapiezeiten bei den kontinuierlichen Nierenersatzverfahren zur Anwendung kamen als auf der internistischen Seite. Ein Grund für diesen Unterschied könnte möglicherweise das Einsparen von Kosten durch eine kürzere Therapiedauer von Seiten der internistischen Intensivstation sein. Zudem liegen die Mittelwerte für die glomeruläre Filtrationsrate GFR der Patienten auf der chirurgischen Intensivstation höher als die der Patienten auf der internistischen Intensivstation. Möglicherweise ist die längere Therapiezeit auf der chirurgischen Intensivstation für die bessere GFR der Patienten verantwortlich. Andererseits können abweichende Werte zwischen den Intensivstationen aber auch dadurch zustande gekommen sein, dass die chirurgischen Patienten vor der Operation eine bessere Nierenfunktion hatten und bei ihnen meist andere Vorerkrankungen vorliegen als bei den internistischen Patienten, die oft nephrologisch vorgeschädigt sind.

Im Gegensatz dazu ist der Einsatz der antiinfektiven Therapie auf der internistischen Seite sowohl in ihrer Anzahl als auch in der Vielfalt aufgrund des unterschiedlichen Patientenklientels höher als auf der chirurgischen Seite. Im Durchschnitt gesehen, wie aus Abbildung 7 hervorgeht, erhielt der einzelne Patient auf der chirurgischen Intensivstation weniger unterschiedliche Antiinfektiva. Auch bei den fünf am häufigsten angewendeten Antiinfektiva, siehe hierfür Abbildung 8, liegt ein großer Unterschied vor. Gerade einmal zwei der fünf häufigsten Medikamente wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit auf beiden Intensivstationen eingesetzt. Wie man aus Tabelle 2 entnehmen kann, stimmt die durchschnittliche Dauer der Antiinfektivatherapie (8 ± 5 Tage) auf beiden Intensivstationen überein.

Zur Frage der Anwendung von Dosierungsvorgaben zeigen die erhaltenen Ergebnisse erstaunlicherweise, dass nur 12 Prozent der Antiinfektiva auf der internistischen und 17 Prozent der Antiinfektivaanwendungen auf der chirurgischen Seite nach der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste angepasst wurden. Die Anwendung der Dosierungsvorgaben nach Dettli und Kunin auf den genannten Intensivstationen ist aber ebenfalls gering. Aus den Ergebnissen der Tabelle 3 geht hervor, dass man nach Kunin im Vergleich zur Gelben Hausliste teilweise eine bis zu siebenfach höhere Dosierung geben würde. In der Klinik ist die Gabe von Gentamicin- oder Amikacindosierungen nach der Dosierungsvorgabe Kunin zu hoch da die Startdosis zu hoch ausfällt wenn man sich an der einmal täglichen Dosierung orientiert. Ebenso werden auf der chirurgischen Station Vancomycin, Fluconazol oder Anidulafungin im Vergleich zu der Gelben Hausliste bis zu vierfach höher dosiert. Nach den Angaben aus Tabelle 3 für die internistische Intensivstation müsste man nach der Dosierungsvorgabe Kunin bei den Antiinfektiva Meropenem, Imipenem und Gentamicin eine bis zu dreifach höhere Dosierung geben als wenn nach der Gelben Hausliste dosiert werden würde. Bei diesen Medikamenten ist der Abstand der gegebenen Dosierungen auf den jeweiligen Stationen zur Dosierungsvorgabe nach Dettli geringer, das heißt nach Dettli sind die oben genannten Medikamente bei entsprechender Glomerulären Filtrationsrate (GFR) sogar höher dosiert.

Der Tabelle 4 ist ein Mittelwert zu entnehmen, bei dem die Dosierungsvorgabe nach Kunin jeweils auf beiden Intensivstationen die höchste Dosis aufweist. Dementsprechend ist die hundertprozentige Übereinstimmung der verabreichten Dosierung nach Tabelle 7 auf den Intensivstationen nach der Vorgabe der Gelben Hausliste führend. Eine hundertprozentige Dosierung nach Dettli konnte gar nicht gefunden werden und nach Kunin lag jeweils nur eine einzelne übereinstimmende Therapie vor.

Die Beobachtungen zeigen, dass bei 31 Prozent (48 Therapien) aller Therapien eine hundertprozentige Übereinstimmung von Dosierung und Vorgabe auf der internistischen Station vorliegt aber nur bei 25 Prozent (19 Therapien) auf der chirurgischen Station. Die Empfehlungen der drei Dosierungsvorgaben wurden an 75 Prozent der Therapietage auf der internistischen Intensivstation umgesetzt und auf der chirurgischen bei 74 Prozent. Unter den genannten Dosierungsvorgaben stand die Gelbe Hausliste mit einer 59 %-igen Anpassung der Antiinfektivadosierung auf der internistischen Intensivstation ganz vorne. Diese war auf der chirurgischen Intensivstation 49 Prozent. In Hinblick auf die prozentuale Verteilung der Übereinstimmung der Dosierungen hat somit die internistische

Intensivstation signifikant häufiger nach der Gelben Hausliste dosiert als die chirurgische Station (vgl. Kapitel 3.5.2).

An den restlichen Therapietagen (25 % internistische Intensivstation versus 26 % chirurgische) erfolgte die Dosierung abweichend von den Vorgaben. Auf der internistischen Station wurde an 56 Prozent dieser Therapietage, in Bezug auf die Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste unterdosiert. Im Gegensatz dazu wurde auf der chirurgischen Station an den Tagen, mit abweichender Dosierung im Vergleich zu der Gelben Hausliste eher überdosiert (67 % der Therapietage). Dieser Unterschied zwischen den beiden Intensivstationen ist signifikant (vgl. Kapitel 3.5.2). Nach den anderen beiden Dosierungsvorgaben Dettli und Kunin zeigen beide Stationen eine gleiche Tendenz in Richtung Über- oder Unterdosierung. Hierbei zeigt das Antiinfektivum Amphotericin B nach der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste die größte Abweichung.

Wie aus Tabelle 9, 10 und 20 hervorgeht, weichen die tatsächlich gegebenen Dosierungen der Intensivstationen von den einzelnen Dosierungsvorgaben bei einigen Antiinfektiva beträchtlich ab. Diese unterschiedlichen Tagesdosierungen können dadurch zustande gekommen sein, dass auf der Intensivstation eine andere Vorgabe zur Dosisfindung verwendet worden ist. Andererseits kann, bei Verwendung der gleichen Dosierungsvorgabe auch eine nicht an die Nierenfunktion angepasste Dosierung zu solchen Abweichungen führen.

Im direkten Vergleich der Standarddosis nach der Gelben Hausliste bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion mit der mittleren Tagesdosis der Intensivstationen in Tabelle 6 sieht man großteils eine Dosierung, die an die Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste angelehnt ist, jedoch auch vereinzelt wieder größere Ausreißer nach oben und unten. Bei den deutlich zu hohen Dosierungen ist davon auszugehen, dass wahrscheinlich eine andere Dosierungsvorgabe verwendet wurde oder aber ein Anwendungsfehler in Bezug auf die Gelbe Hausliste bestand. Bei den übrigen abweichenden Dosierungen kann nur vermutet werden, weshalb die Tagesdosis von der Vorgabe abweicht. Gründe können eine gar nicht durchgeführte Dosisanpassung an die Nierenfunktion sein, eine fälschlicherweise zu niedrig reduzierte oder zu hohe Dosierung, sowie eine Nierenfunktion, die im Grenzbereich zwischen Normwert, eingeschränkter und hoch eingeschränkter Nierenfunktion liegt und eine korrekte Dosisanpassung somit schwierig macht.

4.4 Anwendung gängiger Dosierungsvorgaben auf der Intensivstation

Durch die Untersuchungen in Abschnitt 3.2.2, in denen die Übereinstimmung der Dosierungsvorgaben mit den Antiinfektivadosierungen der beiden Intensivstationen geprüft wurde, können Antworten auf die Fragestellung aus Abschnitt 1.6 bezüglich der Anwendung von Dosierungsvorgaben auf Intensivstationen gegeben werden. Ob die Antiinfektiva tatsächlich absichtlich nach einer der drei vorgestellten Dosierungsvorgaben dosiert worden sind, lässt sich nicht immer eindeutig beantworten. Eine zufällige Übereinstimmung ist möglich und müsste im Verdachtsfall überprüft und ausgeschlossen werden. Wenn jedoch ein Patient auf der Intensivstation ein Antiinfektivum erhalten hat, bei dem an jedem Behandlungstag genau die angepasste Dosierung verabreicht wurde, wie man nach einer der drei Dosierungsvorgaben gegeben hätte, so spricht das dafür, dass auf dieser Intensivstation die Vorgabe tatsächlich angewendet wurde. Wie aus Tabelle 14 und Tabelle 15 im Anhang und aus der Zusammenfassung in Abschnitt 3.5.2 hervorgeht, wurden bei mehreren Patienten Übereinstimmungen der kompletten Dosierung eines Antiinfektivum mit zwei der drei Dosierungsvorgaben gefunden.

Für die Vorgabe nach der Gelben Hausliste betrug die relative Häufigkeit der Übereinstimmung der Dosierung eines Antiinfektivum mit der Dosierung der internistischen Intensivstation 31 Prozent und auf der chirurgischen 25 Prozent. Eine Übereinstimmung nach der Vorgabe von Kunin wurde mit einer relativen Häufigkeit von zwei Prozent bei den internistischen Patienten und drei Prozent bei den chirurgischen gefunden. Dabei ist auffällig, dass immer wenn die Dosierung der Intensivstation genau der Dosierungsvorgabe nach Kunin entsprochen hat, diese auch eine Übereinstimmung nach der Gelben Hausliste aufzeigt. Anders herum trifft diese Beobachtung nicht zu. In der Tat haben diese beiden Dosierungsvorgaben ein sehr ähnliches Dosierungsschema, bei dem es zu Überschneidungen kommen kann.

Unabhängig davon ist anzunehmen, immer wenn die Dosierung der Intensivstation komplett gleich war wie diese der Dosierungsvorgabe, dass dann bei diesen Patienten genau nach der jeweiligen Dosierungsvorgabe dosiert worden ist. Stimmt diese Vermutung, so ist festzustellen, dass vor allem die Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste auf beiden Intensivstationen bevorzugt zur Anwendung kam. Grund hierfür könnte möglicherweise die Tatsache sein, dass ärztliche Mitarbeiter der Universität Ulm diese Vorgabe mitentwickelt haben und diese als Gelbe Hausliste intern aufgeführt wird. Des Weiteren wäre es möglich, dass die Vorgabe der Gelben Hausliste, mit ihren Listen

zur genauen Dosierung der einzelnen Antiinfektiva, als praktikabler angesehen wird oder gar im Vergleich zu den anderen Dosierungsvorgaben als einfache Therapie ohne Rechenaufwand gilt. Es könnte jedoch auch sein, dass die Dosierungsvorgaben nach Dettli und Kunin deshalb so selten oder gar nicht verwendet worden sind, da sie unter den behandelnden Ärzten der beiden Intensivstationen nicht ausreichend bekannt sind oder vielleicht sogar als nicht geeignet angesehen werden. Eine Umfrage unter Ärzten, die in der Nephrologie arbeiten ergab, dass selbst in dieser Gruppe, die sehr oft mit nierengeschädigten Patienten zu tun hat nur 23 Prozent der Ärzte die Dosierungsvorgabe nach Dettli und 12 Prozent die Vorgabe nach Kunin kennen [31]. Da auf beiden beobachteten Intensivstationen Patienten mit geschädigter Nierenfunktion erfasst werden konnten und diese auf den Stationen nicht als Seltenheit gelten, ist davon auszugehen, dass die behandelnden Ärzte, auch wenn diese auf der chirurgischen Station keine Internisten waren, doch vergleichbares Wissen aufweisen könnten wie die Ärzte in der Umfrage.

Da bei allen drei Dosierungsvorgaben die Dosierung der Antiinfektiva auf der geschätzten Nierenfunktion basiert, wird wenn nötig die Dosis bei Beachtung der Dosierungsregeln angepasst. Wenn auf den Intensivstationen also nach einer der drei Dosierungsvorgaben dosiert worden ist, so ist dies ein Nachweis dafür, dass eine Dosisanpassung der Antiinfektiva an die aktuelle Nierenfunktion stattfindet. Aus Tabelle 8 im Abschnitt 3.5.2 geht hervor, wie oft die einzelnen Tagesdosierungen der Antiinfektiva insgesamt betrachtet den einzelnen Vorgaben entsprachen. So wurde auf der internistischen Intensivstation bei mehr Dosierungen nach der Gelben Hausliste dosiert, als dies auf der chirurgischen Station geschah. Insgesamt betrachtet wurden etwa auf beiden Intensivstationen gleich viele Dosierungen nach einer Dosierungsvorgabe gegeben, somit gibt es auch in Bezug auf die Anzahl der abweichenden Dosierungen zwischen den beiden Intensivstationen keine großen Unterschiede.

Würde man annehmen, dass nur die Dosierungen welche man nach der Gelben Hausliste gegeben hat die alleinig korrekten darstellen, so hätten die Ärzte der internistischen Intensivstation häufiger die richtige Dosierung gefunden als diese der chirurgischen. Damit wäre auf der internistisch betreuten Station bei 59 Prozent der gegebenen Dosierungen eine korrekte Dosisanpassung an die Nierenfunktion vorgenommen worden. Würde man auch für die beiden anderen Dosierungsvorgaben jeweils annehmen, dass nur eine der Vorgaben korrekt ist, so wäre auf beiden Intensivstationen nur bei sehr wenigen Patienten eine richtige Dosierung gefunden worden und in den meisten Fällen falsch dosiert worden. Da

in dieser Studie jedoch die einzelnen Dosierungsvorgaben nicht als richtig oder falsch bewertet werden und man damit die gegebenen Dosierungen unvoreingenommen mit den Vorgaben vergleicht, schließen sich solche Feststellungen aus.

Wenn man alle drei Dosierungsvorgaben als richtig gelten lässt, bedeutet das, dass auf der internistischen Intensivstation im besten Fall 75 Prozent der gegebenen Dosierungen korrekt dosiert worden sind und auf der chirurgischen 74 Prozent. Damit hat auch beim gleichen Anteil eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion stattgefunden und somit ergibt sich als Antwort auf die Fragestellung aus Abschnitt 1.6, dass die Dosierungsempfehlungen aus der Fachliteratur tatsächlich auf den beiden Intensivstationen umgesetzt worden sind. Dass jedoch nicht immer genau nach der Dosierungsvorgabe dosiert worden ist und man sich auf den beiden Intensivstationen damit nicht immer an die Fachliteratur gehalten hat, passt zu den Ergebnissen einer Umfrage unter Nephrologen aus Deutschland und Österreich [31]. Obwohl 97 Prozent der befragten Ärzte die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz für wichtig erachten, besteht Uneinigkeit bei welchen Medikamenten eine Anpassung der Dosis stattfinden soll. Nur 28 Prozent dieser befragten Ärzte würden laut dieser Umfrage die Fachinformationen zur Dosisanpassung verwenden. Insgesamt betrachtet benötige man vor allem auf Intensivstationen mehr Informationen bezüglich der Dosierung von Antiinfektiva bei Niereninsuffizienz, da dort die größten Dosierungsprobleme bei der Anwendung dieser Medikamente auftreten.

Abweichende Dosierungen zu den Dosierungsvorgaben um mindestens 25 Prozent auf beiden in dieser Studie beobachteten Intensivstationen, haben wahrscheinlich ähnliche Ursachen. Durch wechselndes Personal mit unterschiedlicher Erfahrung, Ansichten und Weiterbildung im Umgang mit Antiinfektiva bei Nierenschädigung könnte es beispielsweise zu höheren oder niedrigeren Dosierungen gekommen sein. Häufig ist nicht ganz klar, bei welchen Medikamenten eine Dosisanpassung erforderlich ist und bei welchen nicht [5]. Man geht davon aus, dass bei der Hälfte der Medikamente die nicht nephrotoxisch sind und nicht akkumulieren, es keine Angaben zu der Dosierung bei Nierenschädigung von Seiten des Herstellers gibt. Unterschiedliche Dosierungen können aber auch dann auftreten, wenn man bei einem Patienten versäumt hat die Dosis an die neue Nierenfunktion anzupassen.

Aus der Betrachtung der verabreichten mittleren Dosierung auf den beiden Intensivstationen in Tabelle 4 im Abschnitt 3.5.1 geht hervor, dass auf der chirurgischen Intensivstation durchschnittlich eine höhere Dosierung gegeben wurde als es die

internistischen Kollegen bei ihren Patienten getan haben. Diese mittlere Dosierung war dabei fast doppelt so hoch wie die der internistischen Patienten, lag jedoch auf beiden Intensivstationen deutlich unter der Dosierung nach Kunin. Die Dosierungen nach der Gelben Hausliste sind ähnlich hoch wie die der beiden Intensivstationen. Am geringsten würde man nach Dettli dosieren, die mittlere Dosierung entspricht etwa der Hälfte der Dosierung nach der Vorgabe Kunin.

Bei abweichender Dosierung im Vergleich zu den Dosierungsvorgaben nach Dettli und Kunin zeigen beide Intensivstationen den gleichen Trend. Im Vergleich zu der Vorgabe nach Dettli wurde bei den Intensivpatienten vermehrt zu hoch dosiert und in Bezug auf die Dosierung nach Kunin haben beide Intensivstationen eher niedriger dosiert als vorgegeben wird. Nach der Vorgabe der Gelben Hausliste wurden am häufigsten vergleichbare Dosierungen gegeben. Hier weichen die Dosierungen der Intensivstationen jedoch voneinander ab. Wenn abweichend von dieser Vorgabe dosiert worden war, dann wurde auf der internistischen Intensivstation tendenziell eher unterdosiert, also eine zu geringe Dosierung verabreicht. Bei den chirurgischen Patienten wurde jedoch bei zwei Drittel der abweichenden Dosierungen zu hoch dosiert, also überdosiert. Unter internistisch tätigen Ärzten scheint die Überdosierung mehr gefürchtet zu sein als die Unterdosierung [31], was die Dosierung der internistischen Intensivstation erklären würde. Durch dieses Vorgehen wird jedoch die Gefahr, die von einer subtherapeutischen Unterdosierung ausgeht unterschätzt, da ein daraus resultierendes Therapieversagen gerade auf einer Intensivstation als größeres Problem gilt [14]. Man darf jedoch nicht vergessen, dass auch eine zu hoch gegebene Dosierung dem Patienten schaden kann [17]. Obwohl das Problem der Überdosierung von Medikamenten, die an die Nierenfunktion angepasst werden müssen, bekannt ist [5], findet sich auf Intensivstationen eine erhöhte Prävalenz von Nephrotoxizität. Durch entsprechende Informationen bezüglich der Dosisanpassung an die Nierenfunktion kann die Höhe einer Überdosierung und ihr Auftreten verringert werden.

4.5 Limitation der Aussagen bezüglich der Antiinfektivadosierung und ihres Therapieeffekts

Bei der Beurteilung von Auswirkungen der Therapie mit Antiinfektiva auf den Krankheitsverlauf des Patienten stößt die Studie an ihre Grenzen. Aufgrund der großen Datenmengen die pro Patient analysiert werden müssten mit dem Mangel an eindeutigen

Hinweisen, die dafür sprechen, dass alleinig die verabreichte Antiinfektivadosierung Ursache für ein Therapieversagen, einer Komplikation oder Nebenwirkung ist, können darüber leider keine verlässlichen Aussagen gemacht werden. Genauso wenig kann aufgedeckt werden, ob die verabreichte Therapie therapeutisch wirksam war oder nicht, sondern es kann nur festgestellt werden, wie hoch die einzelnen Tagesdosierungen im Vergleich zu den drei Dosierungsvorgaben gewesen sind. Selbst wenn eine Komplikation direkt nach oder unter der Antiinfektivatherapie aufgedeckt werden kann, muss zunächst geklärt werden, welche Ursachen hierfür vorliegen könnten und welche davon am ehesten zutrifft. Nicht nur eine zu hoch oder zu niedrig gegebene Dosierung könnte zu einer Komplikation und Nebenwirkungen geführt haben, sondern auch bisher unbekannte Nebendiagnosen, durchgeführte Interventionen, Komedikation, fehlender oder falscher Erregernachweis, bereits vorhandene Resistenzen gegen das Antiinfektivum und weitere bisher nicht bedachte Einflüsse. Wenn man eine dieser möglichen Ursachen eingegrenzt hat, bleibt immer noch offen, ob man nicht doch einen zusätzlich einflussnehmenden Faktor übersehen hat, der möglicherweise mehr Einfluss auf das Entstehen dieser Komplikationen oder Nebenwirkungen hat.

Beispielsweise könnte ein Temperaturanstieg, unter der Antiinfektivatherapie, Anzeichen für eine unzureichende und damit subtherapeutische Dosierung sein oder aber auch dadurch zustande gekommen sein, dass das gegebene Medikament nicht gegen den verursachenden Keim sensibel ist, da dieser resistent oder bisher nicht gefunden wurde. Eine durch die Dosierung des Antiinfektivum ausgelöste Komplikation könnte aber auch übersehen werden, wenn die analgesierende Komedikation gleichzeitig eine antipyretische Wirkung aufweist und somit eine Temperaturerhöhung unterdrückt wird. Um Auswirkungen der Antiinfektivadosierung auf den Krankheitsverlauf feststellen zu können, müsste man alle Einflussfaktoren genau kennen. Da es sich bei dieser Studie um eine Beobachtungsstudie bei teils multimorbiden Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen auf der Intensivstation handelt, wird davon ausgegangen, dass nicht mit absoluter Sicherheit alle relevanten einflussnehmenden Aspekte bedacht und aufgedeckt werden können. Hierfür wären sicherlich zusätzliche Standardisierungen zum Beispiel der Therapie, sowie konstante einheitliche Erfassung von Vitalparametern und entsprechend eingeschränkte Auswahl der Patienten nötig.

4.6 Schlussfolgerung der Arbeit

Auf beiden Intensivstationen ist es zu unterschiedlichen Dosierungen der Antiinfektiva gekommen. Ursachen für diese Abweichungen können am ehesten das Vorliegen von Unwissenheit sein, welches auf fehlenden oder unzureichenden Informationen basiert. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass ursächlich für diese Abweichungen nicht die Anwendung von grundsätzlich unterschiedlichen Vorgaben war, vielmehr fällt auf, dass insgesamt gesehen die Anwendung der Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste dominierte. Wurde eine unangepasste Dosierung gegeben, so konnte dies einerseits durch das Abweichen von den Dosierungsvorgaben auffallen. Andererseits jedoch, wenn zu niedrige oder zu hohe Dosen gegeben wurden, sind leider Rückschlüsse auf das Auftreten eines Therapieversagens oder zusätzlich entstandener Komplikationen in der vorliegenden Arbeit nicht zu überprüfen gewesen. Bei Intensivpatienten fällt es sehr schwer, den genauen Grund für Toxizität oder Therapieversagen festzustellen, da nicht nur die Dosierung dafür verantwortlich sein kann sondern auch viele andere Einflüsse. Man kann eher durch das Fehlen von Nebenwirkungen und einem komplikationslosem Verlauf der Therapie Rückschlüsse auf eine erfolgreiche Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenersatztherapie ziehen.

Die Kernaussage der vorliegenden Ergebnisse liegt darin, dass tagtäglich eine Dosisanpassung der Antiinfektiva auf Intensivstationen erfolgen muss. Dabei ist bei der Anwendung von Dosierungsvorgaben die aktuelle glomeruläre Filtrationsrate GFR zu beachten. Folglich soll die Antiinfektivadosierung in der Praxis an jedem Tag eGFR-basiert verabreicht werden. Gerade bei der deutlich eingeschränkten Nierenfunktion der Patienten auf den beiden Intensivstationen wird deutlich, wie enorm wichtig die richtige Dosierung und ausreichende Nierenersatztherapie ist. Wichtig ist auch der Befund für die totale GFR bei Intensivpatienten mit Nierenersatztherapie, welche in dieser Studie überraschend hoch ausgefallen ist. Eine eGFR von 42 bis 45 ml/min entspricht laut der Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative einer chronischen Niereninsuffizienz des Stadium 3 [34].

In der Handhabung der Arzneimitteldosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz im kritisch klinischen Zustand ist in Hinblick auf diese Ergebnisse davon auszugehen, dass der Kenntnisstand vieler ärztlicher Kollegen Defizite bezüglich der Dosisanpassung der Antiinfektiva aufweist. Benötigt werden daher interdisziplinäre Untersuchungen mit dem

Ziel allgemeingültige, eindeutige und leicht zugängliche Dosierungsangaben insbesondere bei Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht zu entwickeln.

5 Zusammenfassung

In einem Untersuchungszeitraum von 10 Monaten wurden ab November 2010 Patientendaten zur Antiinfektivadosierung auf der internistischen sowie der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm gesammelt. Dabei konnten insgesamt 57 Patienten (37 internistische, 20 chirurgische Patienten) eingeschlossen werden, die neben der Antiinfektivatherapie auch eine Nierenersatztherapie erhielten. Um zu erfassen ob auf den Intensivstationen eine allgemein gültige Dosierungsvorgabe angewendet wird, wurden die auf den beiden Intensivstationen verabreichten Antiinfektivadosierungen mit der Dosierungsvorgabe der Universitätsklinik Ulm, der „Gelben Hausliste“ sowie den Dosierungsvorgaben nach Dettli und Kunin verglichen.

Den Patienten auf der chirurgischen Intensivstation wurde insgesamt betrachtet im Durchschnitt eine höhere Antiinfektivadosierung verabreicht, als dies auf der internistischen Intensivstation passiert ist. Offen bleibt dabei jedoch, ob diese höhere Dosierung dadurch zustande kam, dass die Dosis nicht ausreichend angepasst worden war oder sich daraus ergibt, dass auf der chirurgischen Intensivstation grundsätzlich eine höhere Antiinfektivadosierung verabreicht wird. Im Vergleich zu den drei Dosierungsvorgaben waren diese Dosierungen niedriger als man nach der Vorgabe Kunin geben würde, jedoch höher als nach der Gelben Hausliste und Dettli. Die geringste Dosierung hätte man nach der Dosierungsvorgabe Dettli verabreicht, welche oft weniger als der Hälfte der Dosierung nach Kunin entspricht.

Die Dosierungsvorgabe der Gelben Hausliste wurde auf beiden Intensivstationen offensichtlich als bevorzugte Dosierungsstrategie bei der Dosierung von Antiinfektiva bei Patienten mit Nierenschädigung benutzt. Dabei hat die internistische Intensivstation häufiger eine Dosierung gegeben, die der Vorgabe entsprach. Die relative Häufigkeit hierfür lag bei 59 Prozent der gegebenen Dosierungen. Wurde eine von dieser Vorgabe abweichende Dosierung gegeben, so hat man auf der Intensivstation bei den internistischen Patienten tendenziell eher unterdosiert. Dagegen wurde bei den chirurgischen Patienten bei zwei Drittel der abweichenden Dosierungen überdosiert.

Beim Vergleich der gegebenen Antiinfektivadosierungen auf den beiden Intensivstationen mit den einzelnen Dosierungsvorgaben fällt auf, dass die mittlere Dosierung nach diesen Vorgaben untereinander und von der tatsächlich verabreichten Dosierung teilweise erheblich abweichen. Dies deutet darauf hin, dass die behandelnden Ärzte nicht immer die

richtige Dosierung gefunden haben. Die genauen Umstände warum abweichend dosiert worden war, sind nur schwer zu erfassen. Grund hierfür könnte sein, dass die Notwendigkeit zur Dosisanpassung nicht erkannt wird, die bestehenden Dosierungsvorgaben nicht genügend verbreitet sind und daher nicht zur Anwendung kommen oder aber die Dosierung nach diesen Vorgaben nicht eindeutig genug beschrieben ist.

Man möchte folgern, dass vor allem auf den Intensivstationen bei der Therapie mit Antiinfektiva bei Patienten mit einer Nierenschädigung eine einheitliche, allgemeingültige Dosierungsvorgabe benötigt wird, an die sich die Ärzte halten können. Gerade Ärzte, die nur selten Patienten mit einer Nierenschädigung betreuen und bei diesen eine Antiinfektivatherapie einleiten, sollte der Zugang zu einer korrekten Dosierungsvorgabe erleichtert werden. Vor allem weil davon auszugehen ist, dass diese Ärzte nicht genügend Erfahrung besitzen um aus den drei Dosierungsvorgaben für ihre Patienten und das angewendete Antiinfektivum die passende Dosierungsvorgabe auszuwählen. Hierfür würde sich, wie bereits in der Gelben Hausliste vorgegeben, eine Liste eignen, in der Antiinfektiva mit der genauen Dosierung je nach Nierenfunktion unmissverständlich aufgelistet werden. Diese Liste sollte von Experten erstellt werden, möglichst einfach zu finden und allgemein zugängig sein. Vor allem auf Intensivstationen sollte sie gut propagiert und am besten international verbreitet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission des Universitätsklinikums Ulm: Antiinfektiva Leitlinien für die Therapie und Prophylaxe: 11. Aufl.: 141–147 (2013).
2. Bagshaw S M, George C, Dinu I, Bellomo R: A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 23: 1203–1210 (2008).
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, Mehta R L, Palevsky P: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8: R204-212 (2004).
4. Bellomo R, Ronco C: Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. Intensive Care Med 25: 781–789 (1999).
5. Bertsche T, Fleischer M, Pfaff J, Encke J, Czock D, Haefeli W E: Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. Eur J Clin Pharmacol 65: 823–829 (2009).
6. Bouman, C S C: Dosing of antimicrobial agents in critically-ill patients with acute kindey injury and continuous venvenous haemofiltration. Acta Clin Belg Suppl 62: 365–370 (2007).
7. Bouman, Catherine S C, van Kan, Hendrikus J M, Koopmans R P, Korevaar J C, Schultz M J, Vroom M B: Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. Intensive Care Med 32: 2013–2019 (2006).
8. Bouman, Catherine S C: Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration. Curr Opin Crit Care 14: 654–659 (2008).
9. Chen S: Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. J Am Soc Nephrol 24: 877–888 (2013).
10. Chijioke A, Makusidi A M, Rafiu M O: Factors influencing hemodialysis and outcome in severe acute renal failure from Ilorin, Nigeria. Saudi J Kidney Dis Transpl 23: 391–396 (2012).

11. Choi G, Gomersall C D, Tian Q, Joynt G M, Li, Alexander M M Y, Lipman J: Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. Blood Purif. 30: 195–212 (2010).

12. Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16: 31–41 (1976).

13. Coresh J, Selvin E, Stevens L A, Manzi J, Kusek J W, Eggers P, van Lente F, Levey A S: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. Journal of the American Medical Association 298: 2038–2047 (2007).

14. Czock D, Keller F, Paar W D, Thalhammer F: Nierenersatztherapie beim kritisch Kranken. Soll man Antibiotika bei kontinuierlicher Hämofiltration anders dosieren? Intensiv- und Notfallbehandlung 33: 169–183 (2008).

15. Dettli L: Drug dosage in renal disease. Clin Pharmacokinet 1: 126–134 (1976).

16. Eggimann P, Pittet D: Infection control in the ICU. Chest 120: 2059–2093 (2001).

17. Erler A, Beyer M, Petersen J J, Saal K, Rath T, Rochon J, Haefeli W E, Gerlach F M: How to improve drug dosing for patients with renal impairment in primary care - a cluster-randomized controlled trial. BMC Fam Pract 13: 91 (2012).

18. Fissell W H: Antimicrobial Dosing in Acute Renal Replacement. Adv Chronic Kidney Dis 20: 85–93 (2013).

19. Graves J W: Diagnosis and management of chronic kidney disease. Mayo Clin Proc 83: 1064–1069 (2008).

20. Hakim R M, Wingard R L, Parker R A: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med 331: 1338–1342 (1994).

21. Hartmann B, Czock D, Keller F: Drug therapy in patients with chronic renal failure. Dtsch Arztebl Int 107: 647-655 (2010).

22. Honore P M, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Regt J de, Boer W, Waele E de, Collin V, Spapen H D: Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. Ann Intensive Care 1: 32 (2011).

23. Keller F, Czock D, Giehl M, Zellner D: Pharmacokinetic & -dynamic Drug Information and Dosage Adjustment System Pharmdis. In: Brause R, Hanisch E (Hrsg.) Medical Data Analysis. Springer Berlin Heidelberg 1933: 218–224 (2000).

24. Keller F: http://www.uni-ulm.de/nephrologie/: (01.05.2014), (2014).

25. Keller F: NEPHarm. http://www.uni-ulm.de/nepharm/: (16.12.2013), (2010).

26. Kindgen-Milles D: Akute Nierenfunktionsstörung im perioperativen Umfeld. Med Klin Intensivmed Notfmed. 109: 324-330 (2014).

27. Kunin C M, Rees S B, Merrill J P, Finland M: Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. I. Tetracycline and chlortetracycline. J Clin Invest 38: 1487–1497 (1959).

28. Kunin C M: A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. A table of recommended doses and factors governing serum levels. Ann Intern Med 67: 151–158 (1967).

29. Levey A S, Coresh J, Balk E, Kausz A T, Levin A, Steffes M W, Hogg R J, Perrone R D, Lau J, Eknoyan G: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 139: 137–147 (2003).

30. Matzke G R, Aronoff G R, Atkinson A J, Bennett W M, Decker B S, Eckardt K-U, Golper T, Grabe D W, Kasiske B, Keller F, Kielstein J T, Mehta R, Mueller B A, Pasko D A, Schaefer F, Sica D A, Inker L A, Umans J G, Murray P: Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 80: 1122–1137 (2011).

31. Maus S, Holch C, Czock D, Thalhammer F, Keller F, Hartmann B: Umfrage zur Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz unter nephrologisch tätigen Arzten. Wien Klin Wochenschr 122: 479–485 (2010).

32. McKenzie C: Antibiotic dosing in critical illness. J Antimicrob Chemother 66: ii25-31 (2011).

33. Medve L, Antek C, Paloczi B, Kocsi S, Gartner B, Marjanek Z, Bencsik G, Kanizsai P, Gondos T: Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. BMC Nephrol 12: 43 (2011).

34. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification:. Am J Kidney Dis 39: 1–266 (2002).

35. Pannu N, Gibney R N: Renal replacement therapy in the intensive care unit. Ther Clin Risk Manag 1: 141–150 (2005).

36. Prowle J R, Bellomo R: Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. Nat Rev Nephrol 6: 521–529 (2010).

37. Prowle J R, Schneider A, Bellomo R: Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. Crit Care 15: 207 (2011).

38. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, Felice R de, Rossi S, Bolgan I, Bonello M, Zamperetti N, Petras D, Salvatori G, Dan M, Piccinni P: Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. Nephrol Dial Transplant 21: 690–696 (2006).

39. Rote Liste Service GmbH: Rote Liste. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). http://online.rote-liste.de/: (16.12.2013), (2013).

40. Schrier R W, Wang W, Poole B, Mitra A: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 114: 5–14 (2004).

41. Singbartl K, Kellum J A: AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. Kidney Int 81: 819–825 (2012).

42. Slee A D: Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease. Nutr Metab (Lond) 9: 36 (2012).

43. Szamosfalvi B, Yee J: Considerations in the Critically Ill ESRD Patient. Adv Chronic Kidney Dis 20: 102–109 (2013).

44. Trotman R L, Williamson J C, Shoemaker D M, Salzer W L: Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. Clin Infect Dis 41: 1159–1166 (2005).

45. Tsagalis G: Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. Hippokratia 15: 53–68 (2011).

46. Uchino S, Kellum J A, Bellomo R, Doig G S, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. Journal of the American Medical Association 294: 813–818 (2005).

47. Verbeeck R K, Musuamba F T: Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 65: 757–773 (2009).

Anhang

Tabelle 11 Anzahl der behandelten Patienten pro Antiinfektivum auf den beiden Intensivstationen (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)	**Chirurgisch** (n = 20)
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum**	
Aciclovir	3 Therapien	0 Therapien
Amikacin	2 Therapien	1 Therapie
Amoxicillin, Clavulansäure	6 Therapien	1 Therapie
Amphotericin B	1 Therapie	1 Therapie
Ampicillin	3 Therapien	1 Therapie
Anidulafungin	3 Therapien	4 Therapien
Azithromycin	1 Therapie	0 Therapien
Caspofungin	3 Therapien	2 Therapien
Cefazolin	1 Therapie	0 Therapien
Ceftazidim	8 Therapien	6 Therapien
Ceftriaxon	4 Therapien	0 Therapien
Ciprofloxacin	9 Therapien	1 Therapie
Clarithromycin	15 Therapien	0 Therapien
Clindamycin	0 Therapien	3 Therapien
Cotrimoxazol	7 Therapien	2 Therapien
Daptomycin	1 Therapie	0 Therapien
Doripenem	5 Therapien	0 Therapien
Flucloxacillin	0 Therapien	1 Therapie
Fluconazol	7 Therapien	2 Therapien
Foscarnet	2 Therapien	0 Therapien
Ganciclovir	1 Therapie	0 Therapien
Gentamicin	1 Therapie	2 Therapien
Imipenem	15 Therapien	3 Therapien
Levofloxacin	3 Therapien	7 Therapien
Linezolid	11 Therapien	8 Therapien
Meropenem	4 Therapien	10 Therapien
Metronidazol	3 Therapien	2 Therapien
Moxifloxacin	4 Therapien	0 Therapien
Penicillin G	1 Therapie	1 Therapie
Piperacillin, Tazobactam	10 Therapien	10 Therapien
Posaconazol	1 Therapie	0 Therapien
Ribavirin	2 Therapien	0 Therapien
Rifampicin	0 Therapien	1 Therapie

Fortsetzung Tabelle 11 auf S. 92

Fortsetzung Tabelle 11 (von S. 91)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)	**Chirurgisch** (n = 20)
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum**	
Tigecyclin	1 Therapie	4 Therapien
Tobramycin	1 Therapie	0 Therapien
Vancomycin	13 Therapien	1 Therapie
Voriconazol	5 Therapien	1 Therapie
Summe	157 Therapien	75 Therapien

Tabelle 12 Dauer der Antiinfektivatherapie auf der internistischen Intensivstation (n = 37) (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Antiinfektivum	Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum	Minimale Dauer der Antiinfektiva-therapie	Maximale Dauer der Antiinfektiva-therapie	Mittelwert der Dauer der Antiinfektiva-therapie
Aciclovir	3 Therapien	12 Tage	25 Tage	17 ± 6 Tage
Amikacin	2 Therapien	1 Tag	3 Tage	2 ± 1 Tage
Amoxicillin, Clavulansäure	6 Therapien	2 Tage	10 Tage	6 ± 3 Tage
Amphotericin B	1 Therapie	10 Tage	10 Tage	10 ± 0 Tage
Ampicillin	3 Therapien	2 Tage	2 Tage	2 ± 0 Tage
Anidulafungin	3 Therapien	2 Tage	15 Tage	8 ± 5 Tage
Azithromycin	1 Therapie	3 Tage	3 Tage	3 ± 0 Tage
Caspofungin	3 Therapien	3 Tage	25 Tage	14 ± 9 Tage
Cefazolin	1 Therapie	3 Tage	3 Tage	3 ± 0 Tage
Ceftazidim	8 Therapien	3 Tage	14 Tage	8 ± 4 Tage
Ceftriaxon	4 Therapien	2 Tage	8 Tage	5 ± 3 Tage
Ciprofloxacin	9 Therapien	3 Tage	14 Tage	8 ± 4 Tage
Clarithromycin	15 Therapien	1 Tag	15 Tage	6 ± 4 Tage
Clindamycin	0 Therapien			
Cotrimoxazol	7 Therapien	3 Tage	25 Tage	13 ± 7 Tage
Daptomycin	1 Therapie	7 Tage	7 Tage	7 ± 0 Tage
Doripenem	5 Therapien	3 Tage	8 Tage	6 ± 2 Tage
Flucloxacillin	0 Therapien			
Fluconazol	7 Therapien	2 Tage	12 Tage	8 ± 4 Tage
Foscarnet	2 Therapien	11 Tage	21 Tage	16 ± 5 Tage
Ganciclovir	1 Therapie	9 Tage	9 Tage	9 ± 0 Tage
Gentamicin	1 Therapie	4 Tage	4 Tage	4 ± 0 Tage
Imipenem	15 Therapien	1 Tag	13 Tage	8 ± 3 Tage
Levofloxacin	3 Therapien	3 Tage	7 Tage	5 ± 2 Tage
Linezolid	11 Therapien	2 Tage	15 Tage	7 ± 4 Tage
Meropenem	4 Therapien	7 Tage	12 Tage	9 ± 2 Tage
Metronidazol	3 Therapien	3 Tage	7 Tage	5 ± 2 Tage
Moxifloxacin	4 Therapien	4 Tage	14 Tage	8 ± 4 Tage
Penicillin G	1 Therapie	11 Tage	11 Tage	11 ± 0 Tage
Piperacillin, Tazobactam	10 Therapien	1 Tag	12 Tage	6 ± 3 Tage
Posaconazol	1 Therapie	12 Tage	12 Tage	12 ± 0 Tage

Fortsetzung Tabelle 12 auf S.94

Fortsetzung Tabelle 12 (von S. 93)

Antiinfektivum	Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum	Minimale Dauer der Antiinfektiva-therapie	Maximale Dauer der Antiinfektiva-therapie	Mittelwert der Dauer der Antiinfektiva-therapie
Ribavirin	2 Therapien	7 Tage	14 Tage	11 ± 4 Tage
Rifampicin	0 Therapien			
Tigecyclin	1 Therapie	7 Tage	7 Tage	7 ± 0 Tage
Tobramycin	1 Therapie	5 Tage	5 Tage	5 ± 0 Tage
Vancomycin	13 Therapien	3 Tage	13 Tage	8 ± 4 Tage
Voriconazol	5 Therapien	3 Tage	16 Tage	11 ± 4 Tage
Mittelwert	5 ± 4 Therapien	5 ± 3 Tage	12 ± 6 Tage	8 ± 4 Tage

Tabelle 13 Dauer der Antiinfektivatherapie auf der chirurgischen Intensivstation (n = 20) (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Antiinfektivum	Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum	Minimale Dauer der Antiinfektiva-therapie	Maximale Dauer der Antiinfektiva-therapie	Mittelwert der Dauer der Antiinfektiva-therapie
Aciclovir	0 Therapien			
Amikacin	1 Therapie	3 Tage	3 Tage	3 ± 0 Tage
Amoxicillin, Clavulansäure	1 Therapie	8 Tage	8 Tage	8 ± 0 Tage
Amphotericin B	1 Therapie	3 Tage	3 Tage	3 ± 0 Tage
Ampicillin	1 Therapie	6 Tage	6 Tage	6 ± 0 Tage
Anidulafungin	4 Therapien	2 Tage	13 Tage	10 ± 4 Tage
Azithromycin	0 Therapien			
Caspofungin	2 Therapien	3 Tage	5 Tage	4 ± 1 Tage
Cefazolin	0 Therapien			
Ceftazidim	6 Therapien	1 Tag	11 Tage	8 ± 3 Tage
Ceftriaxon	0 Therapien			
Ciprofloxacin	1 Therapie	15 Tage	15 Tage	15 ± 0 Tage
Clarithromycin	0 Therapien			
Clindamycin	3 Therapien	1 Tag	16 Tage	8 ± 6 Tage
Cotrimoxazol	2 Therapien	2 Tage	8 Tage	5 ± 3 Tage
Daptomycin	0 Therapien			
Doripenem	0 Therapien			
Flucloxacillin	1 Therapie	26 Tage	26 Tage	26 ± 0 Tage
Fluconazol	2 Therapien	1 Tag	6 Tage	4 ± 3 Tage
Foscarnet	0 Therapien			
Ganciclovir	0 Therapien			
Gentamicin	2 Therapien	3 Tage	12 Tage	8 ± 5 Tage
Imipenem	3 Therapien	1 Tag	12 Tage	8 ± 5 Tage
Levofloxacin	7 Therapien	3 Tage	27 Tage	9 ± 8 Tage
Linezolid	8 Therapien	2 Tage	13 Tage	7 ± 4 Tage
Meropenem	10 Therapien	4 Tage	18 Tage	10 ± 4 Tage
Metronidazol	2 Therapien	2 Tage	2 Tage	2 ± 0 Tage
Moxifloxacin	0 Therapien			
Penicillin G	1 Therapie	6 Tage	6 Tage	6 ± 0 Tage
Piperacillin, Tazobactam	10 Therapien	1 Tag	14 Tage	7 ± 4 Tage
Posaconazol	0 Therapien			

Fortsetzung Tabelle 13 auf S. 96

Fortsetzung Tabelle 13 (von S. 95)

Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum**	**Minimale Dauer der Antiinfektiva-therapie**	**Maximale Dauer der Antiinfektiva-therapie**	**Mittelwert der Dauer der Antiinfektiva-therapie**
Ribavirin	0 Therapien			
Rifampicin	1 Therapie	18 Tage	18 Tage	18 ± 0 Tage
Tigecyclin	4 Therapien	8 Tage	11 Tage	9 ± 1 Tage
Tobramycin	0 Therapien			
Vancomycin	1 Therapie	1 Tag	1 Tag	1 ± 0 Tag
Voriconazol	1 Therapie	13 Tage	13 Tage	13 ± 0 Tage
Mittelwert	3 ± 3 Therapien	6 ± 6 Tage	11 ± 7 Tage	8 ± 5 Tage

Tabelle 14 Hundertprozentige Übereinstimmung der Dosierung auf der internistischen Intensivstation (n = 37) mit den einzelnen Dosierungsvorgaben angegeben durch ihre absolute und relative Häufigkeit (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin
Anti-infektivum	**Anzahl der Therapien pro Anti-infektivum**	**Absolute Häufigkeit der Antiinfektivatherapien an denen Dosierung und Vorgabe 100 %-ig übereinstimmen (100 %-ig übereinstimmende Therapietage)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapien mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapien)**		
Aciclovir	3 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Amikacin	2 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Amoxicillin, Clavulansäure	6 Therapien	2 Therapien (10 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	33 %	0 %	0 %
Amphotericin B	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Ampicillin	3 Therapien	3 Therapien (6 Tage)	0 Therapien	1 Therapie (2 Tage)	100 %	0 %	33 %
Anidulafungin	3 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Azithromycin	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Caspofungin	3 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Cefazolin	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Ceftazidim	8 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Ceftriaxon	4 Therapien	2 Therapien (4 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	50 %	0 %	0 %
Ciprofloxacin	9 Therapien	4 Therapien (35 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	44 %	0 %	0 %
Clarithromycin	15 Therapien	1 Therapie (1 Tag)	0 Therapien	1 Therapie (1 Tag)	7 %	0 %	7 %
Clindamycin	0 Therapien						
Cotrimoxazol	7 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Daptomycin	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Doripenem	5 Therapien	4 Therapien (23 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	80 %	0 %	0 %
Flucloxacillin	0 Therapien						
Fluconazol	7 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Foscarnet	2 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Ganciclovir	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %

Fortsetzung von Tabelle 14 auf S. 98

Fortsetzung Tabelle 14 (von S. 97)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin
Anti-infektivum	**Anzahl der Therapien pro Anti-infektivum**	**Absolute Häufigkeit der Antiinfektivatherapien an denen Dosierung und Vorgabe 100 %-ig übereinstimmen (100 %-ig übereinstimmende Therapietage)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapien mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapien)**		
Gentamicin	1 Therapie	1 Therapie (4 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	100 %	0 %	0 %
Imipenem	15 Therapien	6 Therapien (41 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	40 %	0 %	0 %
Levofloxacin	3 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Linezolid	11 Therapien	10 Therapien (75 Tage)	0 Therapien	1 Therapie (2 Tage)	91 %	0 %	9 %
Meropenem	4 Therapien	2 Therapien (15 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	50 %	0 %	0 %
Metronidazol	3 Therapien	1 Therapie (4 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	33 %	0 %	0 %
Moxifloxacin	4 Therapien	4 Therapien (32 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	100 %	0 %	0 %
Penicillin G	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Piperacillin, Tazobactam	10 Therapien	7 Therapien (45 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	70 %	0 %	0 %
Posaconazol	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Ribavirin	2 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Rifampicin	0 Therapien						
Tigecyclin	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Tobramycin	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Vancomycin	13 Therapien	1 Therapie (3 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	8 %	0 %	0 %
Voriconazol	5 Therapien	1 Therapie (16 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	20 %	0 %	0 %
Mittelwert	5 ± 4 Therapien	1 ± 2 Therapien	0 ± 0 Therapien	0 ± 0 Therapien			

Tabelle 15 Hundertprozentige Übereinstimmung der Dosierung auf der chirurgischen Intensivstation (n = 20) mit den einzelnen Dosierungsvorgaben angegeben durch ihre absoluter und relativer Häufigkeit (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Anti-infektivum**	**Absolute Häufigkeit der Antiinfektivatherapien an denen Dosierung und Vorgabe 100 %-ig übereinstimmen (100 %-ig übereinstimmende Therapietage)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapien mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapien)**		
Aciclovir	0 Therapien						
Amikacin	1 Therapie	1 Therapie (3 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	100 %	0 %	0 %
Amoxicillin, Clavulansäure	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Amphotericin B	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Ampicillin	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Anidulafungin	4 Therapien	3 Therapien (27 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	75 %	0 %	0 %
Azithromycin	0 Therapien						
Caspofungin	2 Therapien	1 Therapie (3 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	50 %	0 %	0 %
Cefazolin	0 Therapien						
Ceftazidim	6 Therapien	1 Therapie (9 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	17 %	0 %	0 %
Ceftriaxon	0 Therapien						
Ciprofloxacin	1 Therapie	1 Therapie (15 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	100 %	0 %	0 %
Clarithromycin	0 Therapien						
Clindamycin	3 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Cotrimoxazol	2 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Daptomycin	0 Therapien						
Doripenem	0 Therapien						
Flucloxacillin	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Fluconazol	2 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	1 Therapie	0 %	0 %	50 %
Foscarnet	0 Therapien						
Ganciclovir	0 Therapien						

Fortsetzung Tabelle 15 auf S. 100

Fortsetzung Tabelle 15 (von S. 99)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Haus-liste	Dettli	Kunin
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Anti-infektivum**	**Absolute Häufigkeit der Antiinfektivatherapien an denen Dosierung und Vorgabe 100 %-ig übereinstimmen (100 %-ig übereinstimmende Therapietage)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapien mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapien)**		
Gentamicin	2 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Imipenem	3 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Levofloxacin	7 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Linezolid	8 Therapien	6 Therapien (50 Tage)	0 Therapien	1 Therapie	75 %	0 %	13 %
Meropenem	10 Therapien	1 Therapie (11 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	10 %	0 %	0 %
Metronidazol	2 Therapien	2 Therapien (4 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	100 %	0 %	0 %
Moxifloxacin	0 Therapien						
Penicillin G	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Piperacillin, Tazobactam	10 Therapien	1 Therapie (2 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	10 %	0 %	0 %
Posaconazol	0 Therapien						
Ribavirin	0 Therapien						
Rifampicin	1 Therapie	1 Therapie (18 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	100 %	0 %	0 %
Tigecyclin	4 Therapien	1 Therapie (11 Tage)	0 Therapien	0 Therapien	25 %	0 %	0 %
Tobramycin	0 Therapien						
Vancomycin	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Voriconazol	1 Therapie	0 Therapien	0 Therapien	0 Therapien	0 %	0 %	0 %
Mittelwert	3 ± 3 Therapien	1 ± 1 Therapien	0 ± 0 Therapien	0 ± 0 Therapien			

Tabelle 16 Teilweise Übereinstimmung der Dosierung auf der internistischen Intensivstation (n = 37) mit den einzelnen Dosierungsvorgaben angegeben durch ihre absoluter und relativer Häufigkeit (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum**	**Absolute Häufigkeit (Anzahl der Therapietage mit einem Antiinfektivum, die 100 % mit der Dosierungsvorgabe übereinstimmen)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapietage mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapietagen)**		
Aciclovir	3 Therapien	13 Tage	0 Tage	0 Tage	25 %	0 %	0 %
Amikacin	2 Therapien	1 Tag	0 Tage	0 Tage	25 %	0 %	0 %
Amoxicillin, Clavulansäure	6 Therapien	19 Tage	0 Tage	0 Tage	51 %	0 %	0 %
Amphotericin B	1 Therapie	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %
Ampicillin	3 Therapien	6 Tag	0 Tage	2 Tage	100 %	0 %	33 %
Anidulafungin	3 Therapien	21 Tage	18 Tage	3 Tage	88 %	75 %	13 %
Azithromycin	1 Therapie	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %
Caspofungin	3 Therapien	39 Tage	37 Tage	2 Tage	91 %	86 %	5 %
Cefazolin	1 Therapie	2 Tage	0 Tage	1 Tag	67 %	0 %	33 %
Ceftazidim	8 Therapien	49 Tage	0 Tage	2 Tage	69 %	0 %	3 %
Ceftriaxon	4 Therapien	14 Tage	0 Tage	2 Tage	74 %	0 %	11 %
Ciprofloxacin	9 Therapien	48 Tage	0 Tage	7 Tage	68 %	0 %	10 %
Clarithromycin	15 Therapien	63 Tage	0 Tage	21 Tage	65 %	0 %	22 %
Clindamycin	0 Therapien						
Cotrimoxazol	7 Therapien	32 Tage	0 Tage	2 Tage	36 %	0 %	2 %
Daptomycin	1 Therapie	6 Tage	0 Tage	0 Tage	86 %	0 %	0 %
Doripenem	5 Therapien	30 Tage	0 Tage	4 Tage	97 %	0 %	13 %
Flucloxacillin	0 Therapien						
Fluconazol	7 Therapien	3 Tage	0 Tage	2 Tage	6 %	0 %	4 %
Foscarnet	2 Therapien	0 Tage	0 Tage	1 Tag	0 %	0 %	3 %
Ganciclovir	1 Therapie	1 Tag	0 Tage	0 Tage	11 %	0 %	0 %
Gentamicin	1 Therapie	4 Tage	0 Tage	0 Tage	100 %	0 %	0 %
Imipenem	15 Therapien	88 Tage	0 Tage	2 Tage	72 %	0 %	2 %
Levofloxacin	3 Therapien	4 Tage	0 Tage	3 Tage	25 %	0 %	19 %
Linezolid	11 Therapien	82 Tage	0 Tage	51 Tage	99 %	0 %	61 %
Meropenem	4 Therapien	24 Tage	0 Tage	1 Tag	67 %	0 %	3 %
Metronidazol	3 Therapien	4 Tage	0 Tage	1 Tag	29 %	0 %	7 %

Fortsetzung Tabelle 16 auf S. 102

Fortsetzung Tabelle 16 (von S. 101)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum**	**Absolute Häufigkeit (Anzahl der Therapietage mit einem Antiinfektivum, die 100 % mit der Dosierungsvorgabe übereinstimmen)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapietage mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapietagen)**		
Moxifloxacin	4 Therapien	32 Tage	0 Tage	4 Tage	100 %	0 %	13 %
Penicillin G	1 Therapie	8 Tage	1 Tag	0 Tage	73 %	9 %	0 %
Piperacillin, Tazobactam	10 Therapien	60 Tage	0 Tage	3 Tage	95 %	0 %	5 %
Posaconazol	1 Therapie	1 Tag	0 Tage	1 Tag	8 %	0 %	8 %
Ribavirin	2 Therapien	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %
Rifampicin	0 Therapien						
Tigecyclin	1 Therapie	6 Tage	5 Tage	1 Tag	86 %	71 %	14 %
Tobramycin	1 Therapie	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %
Vancomycin	13 Therapien	45 Tage	0 Tage	15 Tage	45 %	0 %	15 %
Voriconazol	5 Therapien	27 Tage	0 Tage	0 Tage	49 %	0 %	0 %
Mittelwert	5 ± 4 Therapien	22 ± 24 Tage	2 ± 7 Tage	4 ± 9 Tage			

Tabelle 17 Teilweise Übereinstimmung der Dosierung auf der chirurgischen Intensivstation (n = 20) mit den einzelnen Dosierungsvorgaben angegeben durch ihre absolute und relative Häufigkeit (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum**	**Absolute Häufigkeit (Anzahl der Therapietage mit einem Antiinfektivum, die 100 % mit der Dosierungsvorgabe übereinstimmen)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapietage mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapien)**		
Aciclovir	0 Therapien						
Amikacin	1 Therapie	3 Tage	0 Tage	0 Tage	100 %	0 %	0 %
Amoxicillin, Clavulansäure	1 Therapie	4 Tage	0 Tage	0 Tage	50 %	0 %	0 %
Amphotericin B	1 Therapie	0 Tage	1 Tag	0 Tage	0 %	33 %	0 %
Ampicillin	1 Therapie	2 Tage	0 Tage	0 Tage	33 %	0 %	0 %
Anidulafungin	4 Therapien	38 Tage	32 Tage	1 Tag	97 %	82 %	3 %
Azithromycin	0 Therapien						
Caspofungin	2 Therapien	7 Tage	1 Tag	0 Tage	88 %	13 %	0 %
Cefazolin	0 Therapien						
Ceftazidim	6 Therapien	12 Tage	0 Tage	9 Tage	24 %	0 %	18 %
Ceftriaxon	0 Therapien						
Ciprofloxacin	1 Therapie	15 Tage	0 Tage	7 Tage	100 %	0 %	47 %
Clarithromycin	0 Therapien						
Clindamycin	3 Therapien	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %
Cotrimoxazol	2 Therapien	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %
Daptomycin	0 Therapien						
Doripenem	0 Therapien						
Flucloxacillin	1 Therapie	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %

Fortsetzung Tabelle 16 auf S. 104

Fortsetzung Tabelle 17 (von S. 103)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum**	**Absolute Häufigkeit (Anzahl der Therapietage mit einem Antiinfektivum, die 100 % mit der Dosierungsvorgabe übereinstimmen)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapietage mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapien)**		
Fluconazol	2 Therapien	0 Tage	0 Tage	2 Tage	0 %	0 %	29 %
Foscarnet	0 Therapien						
Ganciclovir	0 Therapien						
Gentamicin	2 Therapien	8 Tage	0 Tage	0 Tage	53 %	0 %	0 %
Imipenem	3 Therapien	13 Tage	0 Tage	0 Tage	35 %	0 %	0 %
Levofloxacin	7 Therapien	13 Tage	0 Tage	8 Tage	21 %	0 %	13 %
Linezolid	8 Therapien	57 Tage	0 Tage	36 Tage	97 %	0 %	61 %
Meropenem	10 Therapien	53 Tage	0 Tage	3 Tage	52 %	0 %	3 %
Metronidazol	2 Therapien	4 Tage	0 Tage	2 Tage	100 %	0 %	50 %
Moxifloxacin	0 Therapien						
Penicillin G	1 Therapie	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %
Piperacillin, Tazobactam	10 Therapien	25 Tage	0 Tage	6 Tage	34 %	0 %	8 %
Posaconazol	0 Therapien						
Ribavirin	0 Therapien						
Rifampicin	1 Therapie	18 Tage	15 Tage	0 Tage	100 %	83 %	0 %
Tigecyclin	4 Therapien	39 Tage	32 Tage	1 Tag	93 %	76 %	2 %
Tobramycin	0 Therapien						
Vancomycin	1 Therapie	0 Tage	0 Tage	0 Tage	0 %	0 %	0 %

Fortsetzung Tabelle 16 auf S. 105

Fortsetzung Tabelle 17 (von S. 104)

Dosierungsvorgabe		Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin	Gelbe Hausliste	Dettli	Kunin
Antiinfektivum	**Anzahl der Therapien pro Antiinfektivum**	**Absolute Häufigkeit (Anzahl der Therapietage mit einem Antiinfektivum, die 100 % mit der Dosierungsvorgabe übereinstimmen)**			**Relative Häufigkeit (Anteil der Therapietage mit 100 % übereinstimmender Dosierungsvorgabe an den Gesamttherapien)**		
Voriconazol	1 Therapie	1 Tag	0 Tage	0 Tage	8 %	0 %	0 %
Mittelwert	3 ± 3 Therapien	13 ± 17 Tage	3 ± 9 Tage	3 ± 7 Tage			

Tabelle 18 Relative Häufigkeit für Unter- oder Überdosierung der Intensivdosierung gegenüber den Dosierungsvorgaben (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)						**Chirurgisch** (n = 20)					
Dosierungsvorgabe	Gelbe Hausliste		Dettli		Kunin		Gelbe Hausliste		Dettli		Kunin	
	Relative Häufigkeit, dass Dosierung der Intensivstation im Vergleich zur Dosierungsvorgabe …											
Antiinfektivum	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch
Aciclovir	64 %	36 %	41 %	59 %	75 %	25 %						
Amikacin		100 %		100 %	100 %				67 %	33 %	100 %	
Amoxicillin, Clavulansäure	56 %	44 %	3 %	97 %	56 %	44 %		100 %		100 %	37,5 %	62,5 %
Amphotericin B		100 %		100 %	10 %	90 %	100 %		50 %	50 %	33 %	67 %
Ampicillin				100 %	100 %			100 %		100 %	100 %	
Anidulafungin	100 %			100 %		100 %	100 %			100 %		100 %
Azithromycin	100 %		100 %		67 %	33 %						
Caspofungin	100 %			100 %	95 %	5 %	100 %		43 %	57 %	62,5 %	37,5 %
Cefazolin		100 %		100 %		100 %						
Ceftazidim	52 %	48 %	36 %	64 %	88 %	12 %	3 %	97 %	35 %	65 %	86 %	14 %
Ceftriaxon	20 %	80 %	26 %	74 %	47 %	53 %						
Ciprofloxacin	100 %		36 %	64 %	71 %	29 %				100 %	62,5 %	37,5 %
Clarithromycin	21 %	79 %	28 %	72 %	21 %	79 %						
Clindamycin							100 %		96 %	4 %	100 %	

Fortsetzung Tabelle 18 auf S. 107

Fortsetzung Tabelle 18 (von S. 106)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)						**Chirurgisch** (n = 20)					
Dosierungsvorgabe	Gelbe Hausliste		Dettli		Kunin		Gelbe Hausliste		Dettli		Kunin	
	Relative Häufigkeit, dass Dosierung der Intensivstation im Vergleich zur Dosierungsvorgabe …											
Antiinfektivum	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch
Cotrimoxazol	72 %	28 %	76 %	24 %	49 %	51 %	30 %	70 %		100 %		100 %
Daptomycin	100 %			100 %		100 %						
Doripenem	100 %			100 %	93 %	7 %						
Flucloxacillin								100 %		100 %	17 %	83 %
Fluconazol	100 %		9 %	91 %	10 %	90 %	100 %		29 %	71 %		100 %
Foscarnet	31 %	69 %	48 %	52 %	50 %	50 %						
Ganciclovir		100 %	71 %	29 %	86 %	14 %						
Gentamicin				100 %	100 %		29 %	71 %	60 %	40 %	87 %	13 %
Imipenem	91 %	9 %	32 %	68 %	100 %		45 %	55 %	19 %	81 %	100 %	
Levofloxacin	100 %		33 %	67 %	42 %	58 %	98 %	2 %	25 %	75 %	19 %	81 %
Linezolid	100 %		11 %	89 %	80 %	20 %	50 %	50 %	2 %	98 %	77 %	23 %
Meropenem		100 %	14 %	86 %	97 %	3 %		100 %	7 %	93 %	93 %	7 %
Metronidazol	50 %	50 %	50 %	50 %		100 %			25 %	75 %	50 %	50 %
Moxifloxacin				100 %	4 %	96 %						
Penicillin G		100 %	60 %	40 %	100 %			100 %		100 %	100 %	

Fortsetzung Tabelle 18 auf S. 108

Fortsetzung Tabelle 18 (von S. 107)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)						**Chirurgisch** (n = 20)					
Dosierungsvorgabe	Gelbe Hausliste		Dettli		Kunin		Gelbe Hausliste		Dettli		Kunin	
	Relative Häufigkeit, dass Dosierung der Intensivstation im Vergleich zur Dosierungsvorgabe …											
Antiinfektivum	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch	Zu niedrig	Zu hoch
Piperacillin, Tazobactam	33 %	67 %	8 %	92 %	93 %	7 %	2 %	98 %	3 %	97 %	99 %	1 %
Posaconazol	100 %		8 %	92 %		100 %						
Ribavirin	33 %	67 %	33 %	67 %	24 %	76 %						
Rifampicin									50 %	50 %	100 %	
Tigecyclin	100 %		50 %	50 %		100 %	100 %			100 %		100 %
Tobramycin		100 %		100 %	100 %							
Vancomycin	17 %	83 %	52 %	48 %	61 %	39 %	100 %			100 %		100 %
Voriconazol	56 %	44 %	20 %	80 %	2 %	98 %		100 %	8 %	92 %	8 %	92 %
Mittelwert	71 ± 31 %	70 ± 28 %	37 ± 24 %	77 ± 23 %	65 ± 33 %	56 ± 36 %	68 ± 38 %	80 ± 29 %	35 ± 26 %	78 ± 26 %	70 ± 32 %	59 ± 36 %

Tabelle 19 Relative Häufigkeit der Nierenersatzverfahren pro Antiinfektivum (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
	Kontinuierliche		Intermittierende	Kontinuierliche		Intermittierende
Nierenersatzverfahren	Hämo-filtration	Hämo-dialyse	Hämodialyse	Hämo-filtration	Hämo-dialyse	Hämodialyse
Antiinfektivum	**Relative Häufigkeit des Nierenersatzverfahrens**					
Aciclovir	20 %	78 %	2 %			
Amikacin	25 %	75 %			100 %	
Amoxicillin + Clavulansäure	19 %	48 %	33 %		100 %	
Amphotericin B		14 %	86 %		100 %	
Ampicillin	40 %	60 %			100 %	
Anidulafungin	33 %	40 %	27 %		100 %	
Azithromycin		100 %				
Caspofungin	24 %	76 %			100 %	
Cefazolin			100 %			
Ceftazidim	27 %	62 %	11 %		100 %	
Ceftriaxon	44 %	38 %	19 %			
Ciprofloxacin	49 %	34 %	17 %		100 %	
Clarithromycin	28 %	46 %	25 %			
Clindamycin					100 %	
Cotrimoxazol	52 %	48 %			100 %	
Daptomycin	25 %	75 %				
Doripenem	18 %	50 %	32 %			
Flucloxacillin				50 %	46 %	4 %
Fluconazol	58 %	40 %	2 %		100 %	
Foscarnet	100 %					
Ganciclovir	100 %					
Gentamicin		100 %			100 %	
Imipenem	44 %	39 %	17 %		91 %	9 %
Levofloxacin	33 %	33 %	33 %	21 %	74 %	5 %
Linezolid	40 %	29 %	31 %		100 %	
Meropenem	13 %	75 %	13 %		96 %	4 %
Metronidazol		100 %			100 %	
Moxifloxacin	23 %	36 %	41 %			
Penicillin G		100 %			100 %	
Piperacillin + Tazobactam	18 %	71 %	12 %		100 %	
Posaconazol	36 %	36 %	27 %			

Fortsetzung Tabelle 19 auf S. 110

Fortsetzung Tabelle 19 (von S. 109)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
	Kontinuierliche		Intermittierende	Kontinuierliche		Intermittierende
Nierenersatzverfahren	Hämo-filtration	Hämo-dialyse	Hämodialyse	Hämo-filtration	Hämo-dialyse	Hämodialyse
Antiinfektivum	**Relative Häufigkeit des Nierenersatzverfahrens**					
Ribavirin	67 %	17 %	17 %			
Rifampicin				29 %	71 %	
Tigecyclin	57 %	43 %			100 %	
Tobramycin		100 %				
Vancomycin	36 %	50 %	14 %		100 %	
Voriconazol	50 %	23 %	27 %		70 %	30 %

Tabelle 20 Ausmaß der Übereinstimmung oder Abweichung der Antiinfektivadosierungen, welche auf den beiden Intensivstationen verabreicht worden sind, mit der vorgeschlagenen Dosierung nach Dettli (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Dettli … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli**	
Aciclovir	0 Tage	21 Tage (41 %)	30 Tage (59 %)			
		40 %	272 %			
Amikacin	0 Tage		4 Tage (100 %)	0 Tage	2 Tage (67 %)	1 Tag (33 %)
			571 %		85 %	6818 %
Amoxicillin, Clavulansäure	0 Tage	1 Tag (3 %)	35 Tage (97 %)	0 Tage		8 Tage (100 %)
		99 %	499 %			448 %
Amphotericin B	0 Tage		10 Tage (100 %)	1 Tag (33 %)	1 Tag (33,5 %)	1 Tag (33,5 %)
			123 %		71 %	438 %
Ampicillin	0 Tage		6 Tage (100 %)	0 Tage		6 Tage (100 %)
			459 %			158 %
Anidulafungin	18 Tage (75 %)		6 Tage (25 %)	32 Tage (82 %)		7 Tage (18 %)
			564 %			385 %
Azithromycin	0 Tage	3 Tage (100 %)				
		17 %				
Caspofungin	37 Tage (86 %)		5 Tage (14 %)	1 Tag (13 %)	3 Tage (37 %)	4 Tage (50 %)
			488 %		71 %	251 %

Fortsetzung Tabelle 20 auf S. 112

Fortsetzung von Tabelle 20 (von S. 111)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Dettli … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli**	
Cefazolin	0 Tage		3 Tage (100 %)			
			3923 %			
Ceftazidim	0 Tage	25 Tage (36 %)	44 Tage (64 %)	0 Tage	18 Tage (35 %)	33 Tage (65 %)
		66 %	204 %		71 %	213 %
Ceftriaxon	0 Tage	5 Tage (26 %)	14 Tage (74 %)			
		62 %	307 %			
Ciprofloxacin	0 Tage	25 Tage (36 %)	44 Tage (64 %)	0 Tage		15 Tage (100 %)
		73 %	154 %			161 %
Clarithromycin	0 Tage	27 Tage (28 %)	70 Tage (72 %)			
		81 %	234 %			
Clindamycin				0 Tage	23 Tage (96 %)	1 Tag (4 %)
					67 %	267 %
Cotrimoxazol	0 Tage	67 Tage (76 %)	21 Tage (24 %)	0 Tage		10 Tage (100 %)
		30 %	513 %			242 %
Daptomycin	0 Tage		7 Tage (100 %)			
			296 %			
Doripenem	0 Tage		31 Tage (100 %)			
			337 %			

Fortsetzung Tabelle 20 auf S. 113

Fortsetzung von Tabelle 20 (von S. 112)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Dettli … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli**	
Flucloxacillin				0 Tage		24 Tage (100 %)
						553 %
Fluconazol	0 Tage	5 Tage (9 %)	48 Tage (91 %)	0 Tage	2 Tage (29 %)	5 Tage (71 %)
		69 %	208 %		72 %	165 %
Foscarnet	0 Tage	15 Tage (48 %)	16 Tage (52 %)			
		48 %	216 %			
Ganciclovir	0 Tage	5 Tage (71 %)	2 Tage (29 %)			
		60 %	269 %			
Gentamicin	0 Tage		4 Tage (100 %)	0 Tage	9 Tage (60 %)	6 Tage (40 %)
			183 %		74 %	611 %
Imipenem	0 Tage	38 Tage (32 %)	81 Tage (68 %)	0 Tage	6 Tage (19 %)	26 Tage (81 %)
		76 %	228 %		75 %	181 %
Linezolid	0 Tage	9 Tage (11 %)	72 Tage (89 %)	0 Tage	1 Tag (2 %)	56 Tage (98 %)
		83 %	131 %		0 %	149 %
Levofloxacin	0 Tage	5 Tage (33 %)	10 Tage (67 %)	0 Tage	14 Tage (25 %)	42 Tage (75 %)
		53 %	226 %		74 %	179 %
Meropenem	0 Tage	5 Tage (14 %)	30 Tage (86 %)	0 Tage	7 Tage (7 %)	93 Tage (93 %)
		75 %	238 %		81 %	294 %

Fortsetzung Tabelle 20 auf S. 114

Fortsetzung von Tabelle 20 (von S. 113)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Dettli … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli**	
Metronidazol	0 Tage	7 Tage (50 %)	7 Tage (50 %)	0 Tage	1 Tag (25 %)	3 Tage (75 %)
		88 %	226 %		0 %	244 %
Moxifloxacin	0 Tage		32 Tage (100 %)			
			145 %			
Penicillin G	1 Tag (9 %)	6 Tage (60 %)	4 Tage (40 %)	0 Tage		6 Tage (100 %)
		80 %	179 %			294 %
Piperacillin, Tazobactam	0 Tage	5 Tage (8 %)	58 Tage (92 %)	0 Tage	2 Tage (3 %)	71 Tage (97 %)
		73 %	283 %		89 %	262 %
Posaconazol	0 Tage	1 Tag (8 %)	11 Tage (92 %)			
		60 %	119 %			
Ribavirin	0 Tage	7 Tage (33 %)	14 Tage (67 %)			
		42 %	172 %			
Rifampicin				15 Tage (83 %)	1 Tag (8,5 %)	1 Tag (8,5 %)
					0 %	267 %
Tigecyclin	5 Tage (71 %)	1 Tag (14,5 %)	1 Tag (14,5 %)	32 Tage (76 %)		10 Tage (100 %)
		89 %	119 %			476 %
Tobramycin	0 Tage		5 Tage (100 %)			
			239 %			

Fortsetzung Tabelle 20 auf S. 115

Fortsetzung von Tabelle 20 (von S. 114)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
	Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Dettli … (mittlere Verteilung in Prozent)					
Antiinfektivum	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**	**Identisch dosiert**	**Niedriger dosiert**	**Höher dosiert**
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Dettli**	
Vancomycin	0 Tage	51 Tage (52 %)	48 Tage (48 %)	0 Tage		1 Tag (100 %)
		62 %	250 %			166 %
Voriconazol	0 Tage	10 Tage (20 %)	41 Tage (80 %)	0 Tage	1 Tag (8 %)	12 Tage (92 %)
		98 %	223 %		0 %	238 %

Tabelle 21 Ausmaß der Übereinstimmung oder Abweichung der Antiinfektivadosierungen, welche auf den beiden Intensivstationen verabreicht worden sind, mit der vorgeschlagenen Dosierung nach Kunin (Universitätsklinikum Ulm, Daten der Intensivstationen von November 2010 bis August 2011)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Kunin … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin**	
Aciclovir	0 Tage	38 Tage (75 %)	13 Tage (25 %)			
		39 %	131 %			
Amikacin	0 Tage	4 Tage (100 %)		0 Tage	3 Tage (100 %)	
		48 %			28 %	
Amoxicillin, Clavulansäure	0 Tage	20 Tage (56 %)	16 Tage (44 %)	0 Tage	3 Tage (37,5 %)	5 Tage (62,5 %)
		68 %	141 %		94 %	147 %
Amphotericin B	0 Tage	1 Tag (10 %)	9 Tage (90 %)	0 Tage	1 Tag (33 %)	2 Tage (67 %)
		60 %	239 %		90 %	175 %
Ampicillin	2 Tage (33 %)	4 Tage (67 %)		0 Tage	6 Tage (100 %)	
		44 %			33 %	
Anidulafungin	3 Tage (13 %)		21 Tage (87 %)	1 Tag (3 %)		38 Tage (97 %)
			249 %			221 %
Azithromycin	0 Tage	2 Tage (67 %)	1 Tag (33 %)			
		0 %	167 %			
Caspofungin	2 Tage (5 %)	38 Tage (90 %)	2 Tage (5 %)	0 Tage	5 Tage (62,5 %)	3 Tage (37,5 %)
		83 %	103 %		62 %	136 %

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste Fortsetzung Tabelle 21 auf S. 117

Fortsetzung Tabelle 21 (von S. 116)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Kunin … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin**	
Cefazolin	1 Tag (33 %)		2 Tage (67 %)			
			220 %			
Ceftazidim	2 Tage (3 %)	58 Tage (85 %)	8 Tage (12 %)	9 Tage (18 %)	36 Tage (71 %)	6 Tage (11 %)
		50 %	120 %		53 %	136 %
Ceftriaxon	2 Tage (11 %)	8 Tage (42 %)	9 Tage (47 %)			
		57 %	173 %			
Ciprofloxacin	7 Tage (10 %)	44 Tage (64 %)	18 Tage (26 %)	7 Tage (47 %)	5 Tage (33 %)	3 Tage (20 %)
		62 %	123 %		83 %	156 %
Clarithromycin	21 Tage (22 %)	16 Tage (16 %)	60 Tage (62 %)			
		80 %	198 %			
Clindamycin				0 Tage	24 Tage (100 %)	
					51 %	
Cotrimoxazol	2 Tage (2 %)	42 Tage (48 %)	43 Tage (50 %)	0 Tage		10 Tage (100 %)
		1 %	456 %			316 %
Daptomycin	0 Tage		7 Tage (100 %)			
			176 %			
Doripenem	4 Tage (13 %)	25 Tage (81 %)	2 Tage (6 %)			
		55 %	118 %			

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste Fortsetzung Tabelle 21 auf S. 118

Fortsetzung Tabelle 21 (von S. 117)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Kunin … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin**	
Flucloxacillin				0 Tage	4 Tage (17 %)	20 Tage (83 %)
					67 %	133 %
Fluconazol	2 Tage (4 %)	5 Tage (10 %)	46 Tage (86 %)	2 Tage (29 %)		5 Tage (71 %)
		45 %	352 %			210 %
Foscarnet	1 Tag (3 %)	15 Tage (48,5 %)	15 Tage (48,5 %)			
		46 %	208 %			
Ganciclovir	0 Tage	6 Tage (86 %)	1 Tag (14 %)			
		51 %	101 %			
Gentamicin	0 Tage	4 Tage (100 %)		0 Tage	13 Tage (87 %)	2 Tage (13 %)
		29 %			25 %	148 %
Imipenem	2 Tage (2 %)	117 Tage (82 %)		0 Tage	32 Tage (100 %)	
		26 %			32 %	
Levofloxacin	3 Tage (19 %)	5 Tage (34 %)	7 Tage (47 %)	8 Tage (13 %)	9 Tage (17 %)	39 Tage (70 %)
		47 %	194 %		74 %	178 %
Linezolid	51 Tage (61%)	24 Tage (31 %)	6 Tage (8 %)	36 Tage (61 %)	10 Tage (30 %)	3 Tage (9 %)
		65 %	128 %		63 %	200 %
Meropenem	1 Tag (3 %)	33 Tage (94 %)	1 Tag (3 %)	3 Tage (3 %)	90 Tage (90 %)	7 Tage (7 %)
		43 %	125 %		52 %	134 %

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste Fortsetzung Tabelle 21 auf S. 119

Fortsetzung Tabelle 21 (von S. 118)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Kunin … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin**	
Metronidazol	1 Tag (7 %)		13 Tage (93 %)	2 Tage (50 %)	1 Tag (25 %)	1 Tag (25 %)
			293 %		0 %	625 %
Moxifloxacin	4 Tage (13 %)	1 Tag (3 %)	27 Tage (84 %)			
		43 %	121 %			
Penicillin G	0 Tage	11 Tage (100 %)		0 Tage	6 Tage (100 %)	
		17 %			36 %	
Piperacillin, Tazobactam	3 Tage (5 %)	56 Tage (88 %)	4 Tag (7 %)	6 Tage (8 %)	66 Tage (91 %)	1 Tag (1 %)
		49 %	645 %		57 %	600 %
Posaconazol	1 Tag (8 %)		11 Tage (92 %)			
			X			
Ribavirin	0 Tage	5 Tage (24 %)	16 Tage (76 %)			
		28 %	6065 %			
Rifampicin				0 Tage	17 Tage (100 %)	
					40 %	
Tigecyclin	1 Tag (14 %)		6 Tage (86 %)	1 Tag (2 %)		41 Tage (98 %)
			364 %			412 %
Tobramycin	0 Tage	5 Tage (100 %)				
		34 %				

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste

Fortsetzung Tabelle 21 auf S. 120

Fortsetzung Tabelle 21 (von S. 119)

Intensivstation	**Internistisch** (n = 37)			**Chirurgisch** (n = 20)		
Antiinfektivum	**Antiinfektivadosierung der Intensivstation wurde im Vergleich zur Dosierungsvorgabe nach Kunin … (mittlere Verteilung in Prozent)**					
	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert	Identisch dosiert	Niedriger dosiert	Höher dosiert
		Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin			**Mittlere prozentuale Abweichung der Dosierung der Intensivstation von Kunin**	
Vancomycin	15 Tage (15 %)	51 Tage (52 %)	33 Tage (33 %)	0 Tage		1 Tag (100 %)
		59 %	188 %			162 %
Voriconazol	0 Tage	1 Tag (2 %)	50 Tage (98 %)	0 Tage	1 Tag (8 %)	12 Tage (92 %)
		87 %	221 %		0 %	283 %

X = keine Angabe möglich, da durch Null dividiert werden müsste

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Jasmin Caroline Frick
Geburtstag	24.10.1985
Geburtsort	Bietigheim-Bissingen, Deutschland
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Religionszugehörigkeit	katholisch

Schulbildung

1996-2005	Friedrich-Schiller-Gymnasium Marbach/N.
22.06.2005	Abitur

Freiwilliges Soziales Jahr

01.08.2005 - 31.07.2006	DRK Ludwigsburg, Bereich Krankentransport / Rettungsdienst
	Ausbildung zur Rettungshelferin und -sanitäterin

Studium

WS 2006 - SS 2009	Humanmedizin Universität Pécs, Ungarn
27.05.2009	1. Abschnitt Ärztliche Prüfung
	(Ungarn, keine Note vom Landesprüfungsamt)
WS 2008 – SS 2009	Humanmedizin Universität Ulm, Beurlaubung
WS 2009 - WS 2013	Humanmedizin Universität Ulm

27.08.2012 – 28.07.2013	Praktisches Jahr am Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart
14.11.2013	2. Abschnitt Ärztliche Prüfung Note: Gut
WS 2013 - SS 2014	Promotionsstudentin Universität Ulm

Praktisches Jahr

27.08.2012 – 21.10.2012	Innere Klinik I: Gastroenterologie-Hepatologie, Onkologie-Palliativmedizin, Diabetologie und Infektiologie
22.10.2012 – 16.12.2012	Innere Klinik II: Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
17.12.2012 – 27.01.2013	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
28.01.2013 – 10.02.2013	Klinik für Hand-, Plastische und Mikrochirurgie
11.02.2013 – 07.04.2013	Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
08.04.2013 – 28.07.2013	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Wahlfach)

Berufserfahrung

Seit Juni 2014	Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin – Fachrichtung Innere Medizin, Klinikverbund Südwest, Klinikum Sindelfingen-Böblingen, Medizinische Kliniken