

T. Kibbel  
H. Djonlagic  
G. Taubert  
S. Siefke  
C. Dodt

# Effizienzbewertung der antibiotischen Therapie mittels Kombination von CRP-Dynamik und TISS-Verlauf auf der internistischen Intensivstation

## Welche Bedeutung hat der Erregernachweis?

### Efficiency evaluation of antibiotic therapy by combination of CRP dynamics and TISS course in the medical ICU

#### What is the relevance of positive microbiological cultures?

■ **Summary** Severe bacterial infections represent a major cause of high mortality on intensive care units. In view of the fact that the responsible pathogen is in most cases unknown prior to therapy, the question arises whether the microbiological results are relevant for the outcome of the patients. On the other hand, response to antibiotic ther-

apy has to be reliably evaluated during the treatment and an appropriate objective method needs to be established.

Therefore, we prospectively investigated in a cohort study of 2×20 patients (group A: n=20 with positive cultures; group B: n=20 with negative cultures) the relevance of microbiological results for therapy outcome. The therapy effect was evaluated by the clinical course as well as by CRP changes. At the same time we investigated the intensity of therapy by the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS). The classification of illness severity was documented by the Mortality Probability Model (MPM).

In the course of therapy the CRP together with the necessary TISS workload were significantly reduced ( $p<0.05$ ) within each group from the second to the seventh therapy day. Comparison between the groups did not show relevant differences: decrease of CRP was 75.7% in group A and 64.1% in group B. Therapeutic interventions scored by TISS were reduced by 15% in group A and by 17.5% in group B. The in-hospital mortality was 20% (n=4) in group A and 15% (n=3) in group B, respectively.

The combined monitoring of CRP changes and TISS changes has proved to be a reliable instru-

ment to evaluate and to control the efficiency of antibiotic therapy already during the actual period of intensive care therapy. The study demonstrates that microbiological results did not affect the outcome and the necessary TISS workload in patients who received a calculated antibiotic therapy. Thus, the study underlines the importance of an initial effective therapy prior to the knowledge of the causative pathogen.

#### ■ Key words

Empirical antibiotic therapy – workload – CRP – MPM – TISS – microbiological cultures

■ **Zusammenfassung** Schwere bakterielle Infektionen sind selbst unter intensivmedizinischer Behandlung immer noch mit einer hohen Letalität verbunden. In Anbetracht der Tatsache, dass der verursachende Erreger zu Therapiebeginn meistens nicht bekannt ist, stellt sich die Frage nach der Bedeutung der mikrobiologischen Befunde für den Erfolg der Antibiotikatherapie. Außerdem muss das Ansprechen der Therapie bereits während der Behandlung zuverlässig erfasst werden. Hierzu bedarf es einer durchführbaren objektiven Methode.

Deshalb untersuchten wir in Form einer Kohortenstudie prospektiv an 2×20 Patienten (Grup-

---

Eingegangen: 17. Dezember 2001  
Akzeptiert: 22. Januar 2002

---

Dr. rer. nat. Th. Kibbel (✉)  
Prof. Dr. med. H. Djonlagic · S. Siefke  
Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Dodt  
Universitätsklinikum Lübeck  
Medizinische Klinik I  
Internistische Intensivstation 11a  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck, Germany

Dr. med. Gunnar Taubert  
Herzzentrum Ludwigshafen  
Klinik für Kardiologie  
Bremerstr. 79  
67063 Ludwigshafen, Germany

pe A = 20 Fälle mit Erregernachweis und Gruppe B = 20 Fälle ohne Erregernachweis) die Bedeutung der mikrobiologischen Befunde für das Therapieergebnis. Der Therapieeffekt wurde sowohl durch den klinischen Verlauf als auch durch die CRP-Dynamik bewertet. Gleichzeitig bestimmten wir den Behandlungsaufwand mittels Therapeutic Intervention Scoring System (TISS). Die Schweregradklassifikation erfolgte nach dem Mortality Probability Model (MPM).

Im Verlauf der Therapie waren das CRP und ebenfalls der Aufwand nach TISS innerhalb beider Gruppen vom zweiten bis zum

siebenten Behandlungstag signifikant rückläufig ( $p < 0,05$ ), zwischen den Gruppen A und B bestanden keine relevanten Unterschiede: Das CRP fiel bei A um 75,7% und bei B um 64,1%. Gleichzeitig reduzierte sich der erforderliche Aufwand nach TISS bei A um 15% und bei B um 17,5%. Die Krankenhaus-Letalität betrug in der Gruppe A 20% (4 Patienten) und in der Gruppe B 15% (3 Patienten).

Die Kombination von CRP und TISS im Verlauf stellt ein geeignetes Kontrollinstrument zur Effizienz-Beurteilung der Antibiotikatherapie bereits während der aktuellen Intensivtherapie dar. Die

Studie zeigt auf, dass eine kalkulierte Antibiotikatherapie bei Patienten, bei denen kein Erregernachweis gelingt und damit eine im Therapieverlauf gezielte Antibiose nicht möglich ist, den gleichen Effekt hat wie eine anfänglich kalkulierte Antibiotikatherapie, die nach dem Vorliegen des Erregernachweises gezielt fortgeführt wird. Wesentlich für ein gutes Outcome ist die unabhängig vom Erregernachweis initial eingeleitete effektive Therapie.

#### ■ Schlüsselwörter

Kalkulierte Antibiotikatherapie – Aufwand – CRP – MPM – TISS – Erregernachweis

## Einleitung

Schwere bakterielle, insbesondere nosokomiale Infektionen stellen ein Hauptproblem in der Therapie kritisch kranker Patienten dar. Infektionen, die über die Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion zu einer Sepsis mit Versagen eines oder mehrerer Organsysteme führen, sind immer noch durch eine Letalität von 40–60% charakterisiert (1). Aufgrund der Dynamik dieser Erkrankungen ist in der Behandlung die initial eingeleitete Therapie von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg. So konnten CM Luna et al. (1997) zeigen, dass ein Umsetzen der Antibiose bei Versagen des initialen Therapieansatzes die Prognose der kritisch kranken Patienten nicht verbessert (2). Dies unterstreicht, dass der initiale Einsatz von effektiven Antibiotika/Chemotherapeutika zur Vermeidung eines „Points of no return“ besonders bedeutsam für den therapeutischen Erfolg oder Misserfolg dieser Erkrankungen ist.

Da der verursachende Erreger zu Beginn der antibiotischen Therapie auf der Intensivstation in den meisten Fällen unbekannt ist (3) und der Nachweis auch im Verlauf in nur 30–40% der Fälle gelingt (4), ist eine gezielte, erregerspezifische Initialtherapie in der Regel nicht möglich. Infolgedessen muss eine antiinfektiöse Behandlung empirisch erfolgen, auch mit der Unsicherheit, ob die eingeleitete Therapie den gewünschten Effekt zeigt oder nicht. Um bei einem Nichtansprechen der Antibiose möglichst rasch eine Umstellung/Optimierung vornehmen zu können, ist im klinischen Alltag die Beurteilung des Therapieerfolgs aufgrund leicht zu erhebender Kriterien von besonderer Wichtigkeit.

Gerade in Zeiten abnehmender finanzieller Ressourcen ist aber neben der Erfassung der Effektivität einer Therapie auch die Kenntnis der Effizienz, d. h. des Verhältnisses von Therapieerfolg zu finanziellem Aufwand von Bedeutung. Um eine Bewertung der Güte der antibiotischen Therapie bereits während des Intensivaufenthalts vornehmen zu können, reicht es nicht aus, die bisher häufig benutzten Endpunkt-Zielgrößen wie Liegedauer, Antibiotikakosten und Letalität im Nachhinein zu erheben. Günstiger erscheint es, die Dynamik der Entzündungsaktivität zusammen mit dem Verlauf der notwendig gewordenen Therapieintensität bereits während des Intensiv-aufenthalts zu erfassen.

Unter der Annahme, dass eine erfolgreiche antibiotische Therapie bei Patienten, die wegen schwerer Infektionen auf der Intensivstation behandelt wurden, zu einer Reduktion sowohl des Entzündungsparameters CRP als auch in der Abnahme des therapeutischen Aufwands führt, untersuchten wir prospektiv 40 Krankheitsverläufe. Neben einer CRP-Kontrolle wurde täglich eine standardisierte TISS-Bestimmung (5) durchgeführt, um die Frage zu klären, ob sich der Erfolg einer antibiotischen Therapie auch im Abfall des therapeutischen Aufwands widerspiegelt.

Weiterhin interessierte die Frage, ob die Kenntnis des Erregers im Therapieverlauf zu einem schnelleren Therapieerfolg und einer rascheren Reduktion des Therapieaufwands führt als wenn der Erreger nicht identifiziert wird. Es sollte daher in der Studie überprüft werden, ob eine im Verlauf spezifische einer im gesamten Behandlungszeitraum empirischen Antibiotikatherapie überlegen ist.

## Patienten und Methodik

■ **Studienbeschreibung.** Die Untersuchung wurde als prospektive Kohortenstudie an allen Patienten durchgeführt, die intensivpflichtig waren und wegen einer schweren bakteriellen Infektion einer Antibiotikabehandlung bedurften ( $n=136$ ). Der Untersuchungszeitraum der Studie betrug sechs Monate. Aus der Gesamtheit der in diesem Zeitraum behandelten Patienten wurden  $2 \times 20$  Patienten ausgewertet – 20, bei denen im Therapieverlauf ein Erregernachweis gelungen war (A), und weitere 20, bei denen kein Erregernachweis gelang (B). Die Patientengruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlecht, infektiologischer Diagnosen, Grunderkrankungen und Schweregrad der Erkrankung bei Aufnahme vergleichbar (s. Tabelle 1 und 2). Auch hinsichtlich des Aufnahmemodus (Notarzteinweisung, Verlegung von einer Normalstation der Inneren Medizin, Übernahme aus einer Fremdklinik) bestanden zwischen A und B keine signifikanten Unterschiede.

■ **Ein- und Ausschlusskriterien.** Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren und auf der internistischen Intensivstation wegen einer nachgewiesenen akuten Infektion behandelt werden mussten. Kriterien für das Vorliegen einer Infektion waren das klinische Bild, Körpertemperatur ( $>38^\circ\text{C}$  oder  $<36^\circ\text{C}$ ), Leukozytenzahl ( $>12000/\mu\text{l}$  oder  $<4000/\mu\text{l}$ ) Atemfrequenz ( $>20/\text{min}$ ), Herzfrequenz ( $>90/\text{min}$ ), Anstieg des CRP ( $>100\text{mg/l}$ ) und der Röntgenbefund. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten, die weniger als fünf Tage auf der Intensivstation lagen oder bei denen die Aufnahme als Folge einer malignen Grunderkrankung zu bewerten war. Eine Veränderung der antimikrobiellen Therapie fand während des Beobachtungszeitraums nicht statt. Um die Homogenität der Vergleichsgruppen noch weiter zu erhöhen, wurden schwerstkranke Patienten mit einem Index nach dem Mortality Probability Model (MPM) 0 (6)  $>85\%$  nicht in die Studie einbezogen. Auch wurden nur Patienten bewertet, die im Rahmen der aktuell zu behandelnden Infektion höchstens einmal antibiotisch vortherapiert waren. Systemische antimykotische und/oder antivirale Therapiekomponenten führten ebenfalls zum Ausschluss.

■ **Schweregradklassifizierung.** Der Schweregrad der Erkrankung eines Patienten wurde nach dem MPM-Index klassifiziert. Dieser stellt ein praktikables und robustes Prognosemodell dar, das bei Aufnahme auf die Intensivstation bzw. nach 24 Stunden Intensivaufenthalt kurzfristig und direkt die wahrscheinliche Krankenhausletalität angibt (7).

■ **Diagnose und Therapie.** Bei der Aufnahme des jeweiligen Patienten wurden neben dem Krankheits-

**Tab. 1** Vergleichende Darstellungen der demographischen Daten sowie des Schweregrads der Erkrankung (MPM 0 und MPM 24) bei Gruppe A (mit Erregernachweis) und Gruppe B (ohne Erregernachweis), jeweils Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und Signifikanzangabe

Demographische Daten	A	B	p-Wert
n	20	20	
Antibiotikatherapie	Initial kalkuliert, im Verlauf gezielt	Kalkuliert	
Alter [Jahre]	$52 \pm 18$	$57 \pm 17$	n. s.
Männlich	11 (55%)	14 (70%)	n. s.
MPM 0	$0,40 \pm 0,31$	$0,38 \pm 0,30$	n. s.
MPM 24	$0,53 \pm 0,29$	$0,38 \pm 0,25$	0,047

**Tab. 2** Übersicht der Grunderkrankungen, der infektiologischen Diagnosen und des Antibiotika-/Chemotherapeutika-Einsatzes der Gruppe A gegenüber B

Grunderkrankungen	A	B
Kardiovaskuläre	2	1
Respiratorische	5	3
Renale	5	5
Hämatologische	1	1
Neurologische	4	4
Hepatische	1	2
Gastroenterologische incl. Pankreas	2	4
Infektiologische Diagnosen	A	B
Nosokomiale Pneumonie	8	9
Sepsis bei unklarem Focus	6	4
Urosepsis	4	2
Intraabdominelle Infektion	2	5
Antibiotika-/Chemotherapeutika-Einsatz	A	B
Imipenem/Cilastatin	5	7
Ceftazidim	3	2
Ceftriaxon	6	3
Piperacillin/Tazobactam	3	2
Ciprofloxacin	1	3
Levofloxacin	2	3
+ Vancomycin	13	11
+ Aminoglykoside	6	4
+ Makrolide	4	2

schweregrad demographische Parameter Alter und Geschlecht, die vorherrschende Grunderkrankung nach Organsystemen (Einteilung nach Knaus, McClish, Klepzig, Noseworthy (8–11)) sowie die Infektionsdiagnose (nosokomiale Pneumonie, Sepsis mit unklarem Focus, Urosepsis oder intraabdominelle Infektion) erfasst. Die Diagnosestellung erfolgt nach den Center of Disease Control (CDC) -Kriterien (12) und unter Hinzuziehen bildgebender Verfahren wie Sonographie und CT.

Initial erhielten alle Patienten beider Gruppen nach dem zu erwartenden Erregerspektrum und in

Kenntnis der örtlichen Resistenzlage gemäß der Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in hoher Dosierung breit wirksame Antibiotika (Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone, Imipenem/Cilastatin oder Piperacillin/Tazobactam) (13). Bei dem Verdacht auf eine nosokomiale grampositive Infektion (z.B. Kathetersepsis) kombinierten wir mit Vancomycin (in beiden Gruppen >50% der Patienten). Auch die vorgenommene Kombination mit Aminoglykosiden oder Makroliden war in beiden Gruppen vergleichbar (s. Tabelle 2).

■ **Mikrobiologisches Untersuchungsmaterial.** Der Versuch der Keimgewinnung erfolgte je nach dem klinischen Bild aus Blutkulturen mindestens zweier Punktionen und aus Urin, Trachealsekret, Sputum, Aspirat oder Abstrich. Die Durchführung erfolgte bei Aufnahme, im Verlauf der Behandlung oder bei besonderem Anlass wie Erhöhung der Körpertemperatur oder Durchführung einer BAL.

■ **Beurteilung des Therapieeffekts.** Als Kriterien eines Therapieerfolgs im Sinne einer Beherrschung der Infektion dienten neben dem klinischen Verlauf, der Körpertemperatur, der Leukozytenzahl und den bildgebenden Verfahren im besonderen

1. ein CRP-Abfall um 35% vom Maximum. Hierzu wurden zunächst das CRP-Maximum und der CRP-Verlauf ermittelt. Die Bewertung der Antibiose „erfolgreich“ (CRP-Abfall  $\geq$  35% vom Maximum) oder „nicht erfolgreich“ (CRP-Abfall um weniger als 35% vom Maximum oder CRP-Anstieg unter Therapie) erfolgte am 4. Behandlungstag. Weiterhin war es für die Zuordnung „erfolgreich“ Voraussetzung, dass das CRP auch noch die nächsten Tage weiter abfiel.
2. Als weitere Zielgrößen verglichen wir die ICU- und die Krankenhaus-Letalität der Gruppen A und B.

Für den Vergleich beider Gruppen hinsichtlich CRP und TISS wählten wir als Basis (100%) den Behandlungstag 2, da wir an diesem Tag in den meisten Fällen den höchsten CRP-Wert wie auch den größten Behandlungsaufwand nach TISS feststellten.

■ **Bestimmung von Aufwand und Leistung.** Wir bestimmten als Zielgrößen hier

1. eine Reduktion des Leistungsaufwands nach einem modifizierten TISS (67 Variable analog TISS 76) ausgehend von Behandlungstag 2 bis Tag 7 absolut und in %,
2. ICU-Liegedauer und Antibiotikakosten auf der Intensivstation.

Der Leistungsaufwand wurde nach dem an der Therapie orientierten Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) von Keene und Cullen (1983) (5) ge-

messen. Die darin vorgesehene Bewertung der Einzelleistungen mit den Faktoren 1 bis 4 erfolgte für den Zeitraum 0.00–24.00 Uhr am darauf folgenden Tag durch einen im Scoring trainierten Untersucher (insgesamt fünf Personen mit mehrjähriger Intensivpflegeerfahrung). Aufgrund der Strukturverhältnisse auf unserer Intensivstation haben wir den Item-Katalog von 76 auf 67 modifiziert. Maßnahmen, die auf unserer Intensivstation keine Bedeutung mehr besitzen (z.B. intraarterielle Infusion, Peritonealdialyse) oder Spezialeinrichtungen vorbehalten sind (z.B. parenterale Chemotherapie), wurden gestrichen. Demgegenüber wurden pflegerische Tätigkeiten wie das Betten differenziert nach Körpergewicht, das Waschen, die Hilfestellung bei der Nahrungsaufnahme sowie die Blutgas-/Laborbestimmung nach Häufigkeit mitberücksichtigt.

Die TISS-Bestimmung erfolgte täglich und die ermittelten Score-Werte wurden longitudinal absolut und in % (Behandlungstag 7 gegenüber Behandlungstag 2) sowie im Vergleich der Gruppe A vs. B bewertet. Die Summe bis Tag 7 beschreibt als kumulativer TISS den Gesamtaufwand auf der Intensivstation. Bei einer Verlegung vor dem Tag 7 endete die Berechnung des TISS total am Tage der Verlegung. TISS-Punkte nach dem siebenten Tag haben wir für den kumulativen TISS in dieser Studie nicht mitberücksichtigt, da die Patientenzahl ab Tag 8 zu klein war.

Für die Berechnung der Antibiotikakosten (Breitbandantibiotika ggf. in Kombination) wurden die Preise der Apotheke des Universitätsklinikums Lübeck aus dem Jahre 1999 zugrundegelegt. Wenn erforderlich erhöhten sich die Beträge für Kurzinfusionen (NaCl 0,9%/Aqua p.inj.) um 1,- DM und für Infusionssysteme ebenfalls um 1,- DM. Blutspiegelbestimmungen (Vancomycin, Aminoglykoside) wurden mit 28,50 DM angesetzt. Die Bewertung der Kosten war auf den Intensivaufenthalt begrenzt.

---

## Statistik

Die Untersuchung wurde mit 2×20 Patienten als prospektive Kohortenstudie geplant. Die Fallzahl wurde nach Erfahrungswerten festgesetzt. Eine statistisch begründete Fallzahlberechnung war nicht möglich, weil die Varianz bzw. Verteilung der Variablen nicht bekannt war. Die Ergebnisbewertung sah eine Testung nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben (Vergleiche innerhalb einer Gruppe) und nach dem Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben (Vergleiche der Gruppen untereinander) vor. Die Signifikanzberechnung der nominalskalierten Variablen erfolgte mit dem Vierfeldertest. Un-

terschiede wurden dann als signifikant bezeichnet, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  errechnet wurde. Als Wert der zentralen Tendenz bei den ordinalskalierten Parametern diente der arithmetische Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Die graphischen Darstellungen erfolgten in Form von Box-and-Whisker-Plots.

## Ergebnisse

■ **Gruppenvergleich.** Beiden Gruppen waren bei Aufnahme bezogen auf Case-mix und Antibiotikaeinsatz vergleichbar (Tabelle 1 und 2). In beiden Gruppen war die Hälfte der Patienten bei Auswertungsbeginn mit einem Antibiotikum vortherapiert. Auffällig ist, dass in der Gruppe A eine Schweregradverschlechterung nach MPM (im Mittel von 0,40 auf 0,53) innerhalb 24 h eintrat, während dies in der Gruppe B nicht der Fall war. Ebenfalls war eine Tendenz zu höheren TISS-Werten bei A gegenüber B festzustellen.

■ **Erregernachweis.** Die Ergebnisse aus den Gruppen A und B lagen annähernd innerhalb des gleichen Untersuchungszeitraums vor, so dass die Quote des vorliegenden Erregernachweises/Antibiogramms in dem ausgewählten Patientenkollektiv ca. 50% beträgt. Des Weiteren lag das mikrobiologische Ergebnis im Falle des gelungenen Keim-Nachweises nach durchschnittlich 2,9 Tagen bezogen auf Materialgewinnung/Therapiebeginn vor. Alle ermittelten Erreger waren gegenüber den zunächst empirisch eingesetzten Antibiotika *in vitro* voll sensibel. Das Erregerspektrum unserer Auswertung (s. Abb. 1) ent-

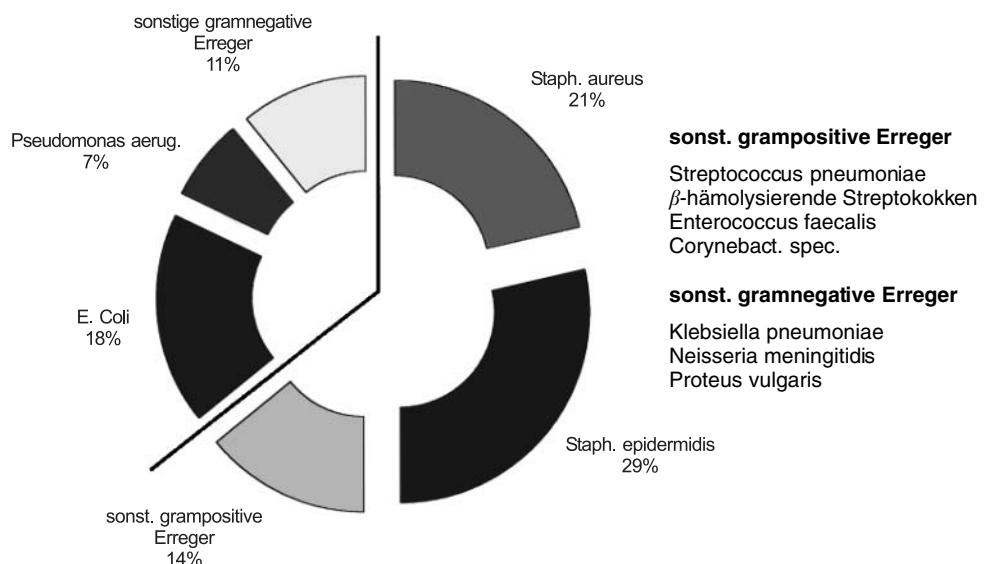
sprach auch weitgehend dem aktuellen Literaturkenntnisstand (14, 15). Staphylokokken (50%) und E. Coli (18%) gefolgt von Pseudomonas aeruginosa (7%) waren die vorherrschenden Erreger. Auch bei uns wurden mit 40 gegenüber 55% eine ähnliche Zahl von Mischinfektionen beobachtet.

■ **Therapieeffekt, Minderung des Aufwands, Outcome und Kosten.** Die Ergebnisse hierzu finden sich zusammengefasst in Tabelle 3. Wenngleich die Response rate auf die Behandlung zwischen den beiden Patientengruppen unterschiedlich war (75% in der Gruppe A gegenüber 55% in der Gruppe B), so wurde jedoch keine statistische Signifikanz festgestellt. In beiden Gruppen konnte im Falle des Ansprechens der antiinfektiösen Therapie eine Normalisierung der Entzündungsparameter (Körpertemperatur, Leukozytenzahl, CRP) erzielt werden.

Im Verlauf der Therapie waren das CRP und der Aufwand nach TISS innerhalb der beiden Gruppen vom Behandlungstag 2 bis zum Behandlungstag 7 signifikant rückläufig ( $p < 0,05$ ), zwischen den Gruppen A und B bestanden weder absolut noch relativ wesentliche Unterschiede (s. Tabelle 3): der CRP-Abfall betrug bei A 165,0 mg/l (75,7%) und bei B 141,71 mg/l (64,1%), die Verringerung des Aufwands nach TISS bei Gruppe A 7,73 Punkte (15%) und bei B 7,51 (17,5%).

Auch die Unterschiede bzgl. der ICU-Antibiotika-Kosten und der ICU-Liegedauer waren nicht relevant. Weiterhin verstarb weder aus A noch aus B ein Patient auf der Intensivstation, die Krankenhaus-Letalität betrug in der Gruppe A 20% (4/20 Patienten) und in der Gruppe B 15% (3/20 Patienten). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Demgegenüber

**Abb. 1** Nachgewiesene Erreger der Gruppe A in %: Bei 20 Patienten lagen insgesamt 28 Erregernachweise vor, 40% der Fälle waren nachgewiesene Mischinfektionen



**Tab. 3** Vergleich der Ergebnisse (Ansprechbarkeit, CRP und TISS, ICU- und Krankenhaus-Letalität, ICU-Liegedauer, ICU-Antibiotikakosten) innerhalb und zwischen den Gruppen A (mit Erregernachweis) und B (ohne Erregernachweis) mit Signifikanzangabe. Responder-Definition: CRP-Abfall um 35% vom Maximum am Behandlungstag 4 mit fortlaufendem Weiterabfall

Ergebnisse	A	B	p-Wert
Responder gemäß Definition	15 (75%)	11 (55%)	n. s.
CRP Tag 2	218,90 ± 70,84	221,20 ± 119,23	n. s.
CRP Tag 4	120,45 ± 71,89	164,65 ± 103,01	n. s.
CRP Tag 7	53,20 ± 56,75	79,47 ± 65,51	n. s.
CRP Tag 2 – CRP Tag 7	165,70 (75,7%)	141,71 (64,1%)	n. s.
p-Wert CRP Tag 2 vs. Tag 7	<0,0001	<0,0001	
TISS Tag 2	51,30 ± 10,03	42,40 ± 10,21	0,008
TISS Tag 4	46,50 ± 7,35	39,75 ± 8,99	0,015
TISS Tag 7	43,57 ± 7,23	35,0 ± 7,51	0,009
TISS Tag 2 – TISS Tag 7	7,73 (15%)	7,40 (17,5%)	n. s.
p-Wert TISS Tag 2 vs. Tag 7	0,034	0,045	
TISS Tag 1 bis Tag 7	312,05 ± 62,98	255,30 ± 58,94	0,006
TISS Tag 1 bis Tag 7 bei MPM 24=0,4 bis 0,6	309,60 ± 19,32	298,0 ± 27,40	n. s.
ICU-Letalität	0	0	
Krankenhaus-Letalität	4 (20%)	3 (15%)	n. s.
ICU-Liegedauer [Tage]	8,6 ± 3,3	7,4 ± 1,9	n. s.
ICU-Antibiotikakosten [DM]	849,55 ± 505,40	735,45 ± 262,28	n. s.

wurde sowohl bei den täglich ermittelten TISS-Werten als auch im kumulativen TISS bis Tag 7 zwischen A und B Signifikanzniveau erreicht. Der Aufwand nach TISS war in der Gruppe A höher. MPM 24 selektiert (hier 0,4–0,6) reduzierte sich aber die Differenz selbst beim kumulativen TISS unter die Signifikanzgrenze (s. Tabelle 3).

### Diskussion

Es wird immer mehr erforderlich, ein valides und praktikables Instrument in der Hand zu haben, mit dem die Antibiotikatherapie bereits während des Intensivaufenthalts bewertet werden kann. Da im Klinikalltag weder eine detaillierte Erfassung aller Leistungen noch die Erhebung weitreichender Laboruntersuchungen praktikabel ist, stellen wir hier eine einfache und schnell durchzuführende Alternative in der Bewertung von Therapieergebnissen einschließlich der entstandenen Kosten dar.

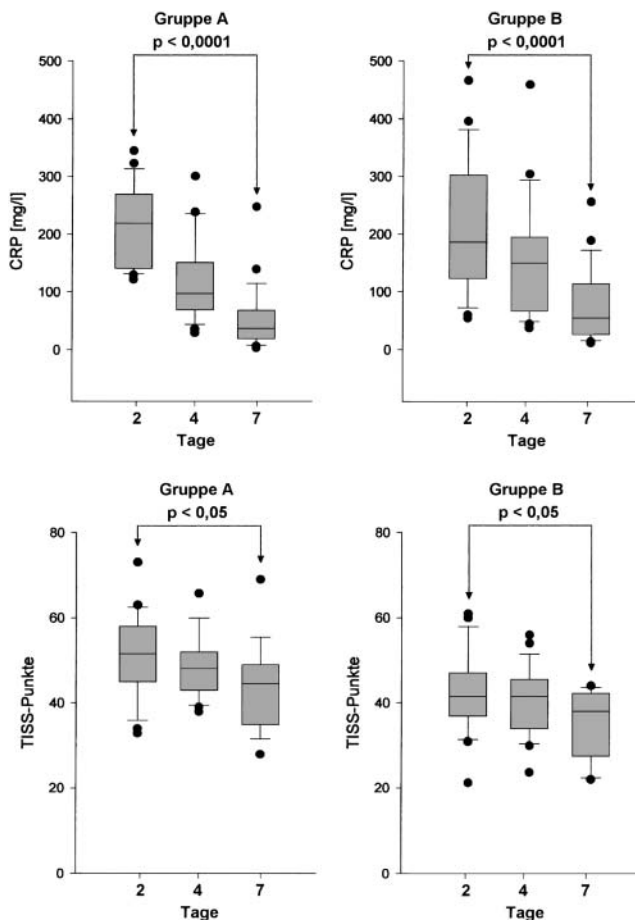
Um eine Vergleichbarkeit sicherzustellen, müssen bei der Durchführung von Studien die Patientenkollektive nicht nur hinsichtlich der demographischen Daten, der infektiologischen Diagnosen und des Spektrums der Grunderkrankungen, sondern auch im Hinblick auf den Schweregrad der Erkrankung unter Hinzuziehung von Score-Systemen überprüft und beschrieben werden (16). Für diese Bemessung existieren mehrere global evaluierte Scoring-Systeme, die als grundsätzlich gleichwertig anzusehen sind (17, 18). Wir benutzten den MPM-Index und konnten so insgesamt die Strukturäquivalenz der Gruppen dokumentieren.

Die Effektivität einer Antibiotikatherapie kann aufgrund klinischer Kriterien und Laborparametern

im Verlauf erfasst werden. Da z. Zt. darüber Konsens besteht, dass das CRP den bestuntersuchtsten Laborparameter zur Verlaufbeurteilung einer antibiotischen Therapie darstellt (19–23), definierten wir in unserer Studie den Therapieerfolg als Verringerung des CRPs um mindestens 35% am Behandlungstag 4 plus kontinuierlichen Weiterabfall.

Wir konnten zeigen, dass beim initialen Einsatz einer Omnispektrumtherapie das CRP im Mittel vom Behandlungstag 2 bis zum Behandlungstag 7 in beiden Gruppen signifikant abfiel (mittlerer prozentualer Rückgang bei A: 75,7%, und bei B: 64,1%). Die Unterschiede des CRP-Rückgangs zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant. Dies Ergebnis bestätigt die Feststellung von CM Luna et al. (1997), nach der es bei Patienten mit einer schweren Infektion vorrangig ist, dass die initiale Interventionstherapie greift (2). Damit kann festgehalten werden, dass der in beiden Gruppen gleichermaßen durch den CRP-Abfall dargestellte Therapieerfolg auch bei uns einer früh eingesetzten breit wirksamen Antibiotikatherapie zuzurechnen ist.

Wie verschiedene Autoren festgehalten haben, können die erforderlichen Interventionsmaßnahmen (Diagnostik, Therapie und Pflege) und die damit verbundenen Kosten durch den Therapiemarker TISS valide zugeordnet werden (24, 25). So konnten wir 1998 mit dem kumulativen TISS nachweisen, dass Patienten, die auf der Intensivstation wegen einer schweren bakteriellen Infektion einer Behandlung bedürfen, eine längere Liegedauer und einen höheren kumulativen TISS aufweisen als Patienten ohne antimikrobielle Therapie (26). Hinzu kommt, dass von den Krankenhauskosten 1993 für Personal 68% und für Arzneimittel 4% ausgegeben wurden (27). Von letzteren hatten Antibiotika/Chemotherapeutika 1998 in Wien einen Anteil von 23% (28).



**Abb. 2–5** Graphische Darstellung in Form von Box-and-Whisker-Plots: CRP- und TISS-Abfall jeweils innerhalb der Gruppen A (mit Erregernachweis) und B (ohne Erregernachweis) im Verlauf der Behandlungstage 2, 4 und 7

Vor dem Hintergrund des größeren Einsparungspotenzials auf dem Personalsektor haben wir mittels des einfach zu erhebenden Scoring-Systems TISS eine Aufwandsbewertung der Antibiotikatherapie vorgenommen. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung wird deutlich, dass der Aufwand, den der Patient verursacht, signifikant sinkt, sofern die interventionelle Antibiotikatherapie rasch greift (Reduktion des täglich erhobenen und des kumulativen TISS).

Dies bedeutet auch, dass die Effizienz der Antibiotikabehandlung bewertet werden kann, wenn man die Bestimmung des CRP mit der Ermittlung des notwendig gewordenen Therapieaufwands nach TISS kombiniert. Wir konnten mit der Studie aufzeigen, dass sich dieses Instrument zur Therapiekontrolle gut bewährt, da auch die CRP-Dynamik den Aufwand der antibiotischen Therapie gut repräsentiert. So konnten wir vom Behandlungstag 2 bis zum Behandlungstag 7 eine signifikante Minderung des erforderlichen Aufwands (mittlere prozentuale Änderung bei A: 17,5% und bei B: 15%) errechnen. Das

Ansprechen, d.h. die Effektivität der eingeleiteten Behandlung ist durch das gleichgerichtete Verhalten des CRPs belegt (s. Abb. 2–5).

Die Anwendung des von uns vorgelegten Instruments belegt in der Folge, dass durch den entschlossenen Einsatz von effektiven Antibiotika/Chemotherapeutika nicht nur das Outcome wie bekannt (29), sondern auch der Therapieaufwand und damit die Gesamtbehandlungskosten gesenkt werden können. Dafür ist es bezeichnend, dass sich CRP-Dynamik und TISS-Verlauf in beiden Kollektiven gleichgerichtet verhalten.

Der signifikant höhere Aufwand in der Gruppe A gegenüber B kann mit einem seit der Aufnahme angestiegenen mittleren Krankheitsschweregrad in der Gruppe A erklärt werden (MPM 24 bei A=0,53 gegenüber bei B=0,38). Inwieweit aber hieraus geschlossen werden darf, dass ein positiver Erregernachweis einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, muss Untersuchungen mit größeren Fallzahlen vorbehalten bleiben. Einen Hinweis in diese Richtung liefert die Arbeit von GW Waterer und RG Wunderink (2001) (30).

Hinsichtlich der Bedeutung der mikrobiologischen Befunde konnten wir mit unserer Untersuchung zeigen, dass die Erregerkenntnis und das Antibiotogramm sowohl für den Therapieerfolg als auch für den erforderlichen Behandlungsaufwand nicht primär entscheidend sind. Vielmehr ist für eine gute Effektivität/Effizienz der frühzeitige Einsatz einer breiten empirischen Interventionstherapie ausschlaggebend.

## Schlussfolgerung

Auf der Intensivstation erfordern schwerste Infektionen den sofortigen Einsatz einer breiten und effizienten antibiotischen Interventionstherapie. Nach Gewinnung des Untersuchungsmaterials für die Mikrobiologie hat die antibiotische Therapie unverzüglich kalkuliert zu beginnen. Nicht nur der Effekt der Antibiotikabehandlung bei Patienten mit schwerer Infektion kann durch den CRP-Verlauf gut beurteilt werden, sondern auch die Effizienz (Aufwand, Leistung) durch die gleichzeitige Reduktion der TISS-Punkte. Die Kombination beider Parameter stellt ein geeignetes Kontrollinstrument zu Verlaufbeurteilung der Antibiotikatherapie dar. Angestrebt werden sollte über einen möglichst raschen CRP-Abfall für eine Verkürzung der Intensivpflichtigkeit, d.h. der ICU-Liegedauer zu sorgen. Über die gleichzeitige Reduktion des Behandlungsaufwands nach TISS lassen sich bereits auf der Intensivstation die Therapiekosten erkennen und bei bestmöglichem Outcome minimieren.

## Literatur

1. Bodmann KF, Vogel F (2001) Antimikrobielle Therapie in der Sepsis. *Chemotherapie Journal* 10:43–55
2. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111:676–685
3. Vogel F (1995) Mit hochdosierter Initialtherapie zum raschen klinischen Erfolg. *Krankenhaus Arzt* 68:350–353
4. Oud L, Krimerman S, Srugo I (1998) Incidence, antimicrobial resistance and mortality in bloodstream infections in the critically ill. *Harefuah* 134:15–22
5. Keene AR, Cullen DJ (1983) Therapeutic Intervention Scoring System: Update 1983. *Crit Care Med* 11:1–3
6. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Spitz Avrunin J, Gehlbach SH, Rapoport J (1993) Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 270:2478–2486
7. Taubert G, Dessert C, Potratz J, Diederich KW, Djonlagic H (1996) Ist die Intensivstation der Normalstation überlegen? – Vergleich der Letalität zwischen internistischer Intensivstation und Normalstation. *Intensivmed* 33:448–453
8. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper DA, Lawrence DE (1981) APACHE – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9:591–597
9. McClish DK, Russo A, Franklin C, Jackson DL, Lewandowski W, Alcover I (1985) Profile of medical ICU vs. ward patients in an acute care hospital. *Crit Care Med* 13:381–386
10. Klepzig H, Thierolf C, Hampel R, Müller O, Sanders S (1994) Behandlungskosten auf einer Medizinischen Intensivstation. *Intensivmed* 31:120–126
11. Noseworthy TW, Konopad E, Shustack A, Johnston R, Grace M (1996) Cost accounting of adult intensive care. *Crit Care Med* 24:1168–1172
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 16:128–140
13. Vogel F, Stille W, Tauchnitz C, Stolpmann R (1996) Positionspapier zur Antibiotikatherapie in der Klinik – Consensus-Konferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Frankfurt am Main, 24. bis 25. November 1995. *Chemother J* 5:23–27
14. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH et al (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 274:639–644
15. Focht J, Vogel F (2001) Sepsis – Erregerhäufigkeit und Resistenzsituation 1996 und 1998. *Krankenhauspharmazie* 22:194–198
16. Riem L (1995) Therapiekonzepte bei der Behandlung septischer Krankheitsbilder. *International Journal of Experimental and Clinical Chemotherapy* 7(Suppl 1):23–33
17. Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A et al (1995) A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: Results of a multicenter, multinational study. *Crit Care Med* 23:1327–1332
18. Lemeshow S, LeGall JR (1994) Modeling the severity of illness of ICU patients – A system update. *JAMA* 272:1049–1055
19. Stuart J, Whicher JT (1988) Test for detecting and monitoring the acute phase response. *Arch Dis Child* 63:115–117
20. Vogel F, Stille W, Seewald M, Lüth A (1996) Ceftriaxon – Eine Standortbestimmung unter klinischen und pharmakoökonomischen Gesichtspunkten. *Chemotherapie Journal* 5:209–222
21. Lewejohann JC, Düpree HJ, Lewejohann S, Muhl E, Bruch HP (1999) Procalcitonin und konventionelle Infektionsparameter zur Diagnose oder zum Ausschluss einer Infektion bei Patienten auf der Intensivstation. *Intensivmed* 36:575
22. Brunkhorst R, Brunkhorst F (2000) Procalcitonin und C3a: Nützlich zur Prognose und Verlaufsbeurteilung der Sepsis? *Intensivmed* 37:449–451
23. Ravizza A, Taiocchi D, Allevi R, Merisio I, Schmidt W, Raboni M, Di Mauro G, Borelli M (2000) Relative role of C-reactive protein (CRP) in the identification of septic patients in ICU. *Intensive Care Med* 26(Suppl 3):258
24. Schuster HP, Assel RJ, Weilemann LS (1986) Aussagekraft des „Therapeutic Intervention Scoring System“ (TISS) bei kritisch Kranken einer internen Intensivstation. *Medizinische Klinik* 81:117–121
25. Lefering R, Zart M, Neugebauer E (1997) Effektivkosten der Intensivtherapie: TISS und TISS 28 zur Evaluation einer Intensivstation. *Langenbecks Arch Chir (Suppl 2)*:1393–1395
26. Struck J, Taubert G, Düker P, Schreiber R, Dodt C, Djonlagic H (1998) Bedeutung von Subpopulationsanalysen bei der Erfassung des Leistungsaufwandes internistischer Intensivpatienten mittels TISS-Score – Das Patientenkollektiv mit Antibiotikabehandlung zeigte höchste TISS-Werte. *Intensivmed* 35:476
27. Vogel F (1999) Neue Aspekte der Gesundheits- und Pharmakoökonomie am Beispiel der antiinfektiven Therapie. *Medizin im Dialog* 1/1999:1–7
28. Gerold W, Zwiefeler A (1998) Arzneimittelversorgung in Wien. In: *Gesundheitsbericht Wien* 253–274
29. Berendt G, Schneider S, Brodt HR, Just-Nübling G et al (1999) Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. *J Chemother* 11:173–186
30. Waterer GW, Wunderink RG (2001) The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 95:78–82