

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei intensivstationären  
Patienten und Patientinnen  
mit Pneumonie in Hinblick auf die Mortalität

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Feriŕde Ađaođlu, geb. Ekŕi  
aus Ingolstadt

Datum der Promotion: 05.03.2021

---

## Vorwort

### Männliche Schreibweise mit Inklusionsverweis

In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Allgemeinen ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts. Wird zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht eine explizite Unterscheidung vorgenommen, sind jeweils auch nur das weibliche oder nur das männliche Geschlecht gemeint.

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VII</b>
<b>2 ABSTRACT.....</b>	<b>X</b>
<b>3 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
3.1 EPIDEMIOLOGISCHE BEDEUTUNG DER PNEUMONIE.....	1
3.2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG, FRAGESTELLUNG.....	5
<b>4 PATIENTEN &amp; METHODEN.....</b>	<b>6</b>
4.1 STUDIENDESIGN UND STUDIENPOPULATION.....	6
4.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	7
4.3 DATENERHEBUNG UND STUDIENDATENBANK .....	7
4.3.1 <i>Systematische Datenerhebung</i> .....	7
4.3.2 <i>Patientenspezifische Daten</i> .....	8
4.4 INFESTIONEN UND SOPs .....	10
4.4.1 <i>Evaluation des Infektionsfokus und der antiinfektiven Therapie</i> .....	10
4.4.2 <i>SOPs</i> .....	10
4.4.3 <i>SOP-Abweichungen</i> .....	13
4.4.4 <i>SOP-Adhärenz</i> .....	13
4.4.5 <i>Infektionen und Erreger</i> .....	13
4.4.6 <i>Beatmung</i> .....	14
4.4.7 <i>Intensivmedizinische Scores</i> .....	15
4.4.8 <i>SAPS II</i> .....	15
4.4.9 <i>SOFA</i> .....	16
4.4.10 <i>TISS-28</i> .....	17
4.5 UNTERSUCHUNGSSCHWERPUNKT: PNEUMONIEN.....	18
4.5.1 <i>Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)</i> .....	19
4.5.2 <i>Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP und VAP)</i> .....	22
4.6 ENDPUNKTE .....	28
4.7 STATISTIK .....	28
4.8 ETHIK- UND DATENSCHUTZVOTUM.....	29
<b>5 ERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
5.1 BASISCHARAKTERISTIKA DER EINGESCHLOSSENEN PATIENTEN .....	30
5.2 INFESTIONSVERTEILUNG .....	31

---

5.3	ERREGERSPEKTRUM.....	32
5.4	VERSORGUNGSSTRUKTURELLE UNTERSCHIEDE, SOP-ADHÄRENZ UND ANTIBIOTISCHE THERAPIE BEI BEIDEN GESCHLECHTERN .....	33
5.5	ENDPUNKTE BEHANDLUNGSDAUER, BEATMUNGSDAUER UND MORTALITÄT .....	35
5.6	REGRESSIONSANALYSEN ZUR VALIDIERUNG DES PRIMÄREN ENDPUNKTES MORTALITÄT .....	36
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>40</b>
6.1	BASISCHARAKTERISTIKA UND INFEKTIONSVERTEILUNG.....	40
6.2	ERREGERSPEKTRUM, ANTIINFEKTIVE THERAPIE UND DIAGNOSTIK.....	42
6.3	BEHANDLUNGSDAUER, BEATMUNGSTAGE, MORTALITÄT.....	44
6.4	METHODENKRITIK UND LIMITATIONEN .....	46
6.5	AUSBLICK.....	48
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>51</b>
<b>9</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>60</b>
<b>12</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>62</b>

---

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 STUDIENDESIGN UND ZEITLICHE ABFOLGE.....	6
ABBILDUNG 2 ERFASSTE PATIENTEN UND FINALE STUDIENPOPULATION:.....	7
ABBILDUNG 3 SEITE ZUR FOKUSAUSWAHL AUS DEM „ABx“-PROGRAMM (SCREENSHOT).....	11
ABBILDUNG 4 GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IN HINBLICK AUF DIE INTENSIVSTATIONÄRE MORTALITÄT BEI PATIENTEN UND PATIENTINNEN DER VORLIEGENDEN STUDIE MIT PNEUMONIE.....	38

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: MITHILFE DER ELEKTRONISCHEN PATIENTENDOKUMENTATION ERHOBENE MEDIZINISCHE PARAMETER .....	9
TABELLE 2: SOFA-SCORE .....	16
TABELLE 3: MODIFIZIERTE ATS-KRITERIEN <sup>58</sup> .....	20
TABELLE 4 ERREGERSPEKTRUM DER CAP IN DEUTSCHLAND <sup>52</sup> .....	22
TABELLE 5 DIAGNOSEKRITERIEN FÜR SEPSIS, SCHWERE SEPSIS UND SEPTISCHEN SCHOCK <sup>62</sup> .....	24
TABELLE 6 INFEKTIONSERREGER BEI NOSOKOMIALER PNEUMONIE, PATIENTEN OHNE RISIKOFAKTOREN FÜR MRE <sup>16</sup> .....	25
TABELLE 7: INFEKTIONSERREGER BEI NOSOKOMIALER PNEUMONIE, PATIENTEN MIT RISIKOFAKTOREN FÜR MRE <sup>16</sup> .....	26
TABELLE 8: RISIKOFAKTOREN FÜR INFEKTIONEN MIT MULTIRESISTENTEN ERREGERN <sup>16</sup> .....	26
TABELLE 9: GESCHLECHTERVERTEILUNG .....	30
TABELLE 10: BASISCHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION .....	31
TABELLE 11: VERTEILUNG DER VORERKRANKUNGEN .....	31
TABELLE 12: VERTEILUNG DER PNEUMONIETYPEN (MEHRFACHNENNUNG MÖGLICH) .....	31
TABELLE 13: KOINFEKTIONEN .....	32
TABELLE 14: ERREGERVERTEILUNG IN DER STUDIENPOPULATION .....	32
TABELLE 15: VERSORGUNGSSTRUKTUELLE UNTERSCHIEDE IN HINBLICK AUF DIE ANTIBIOTISCHE THERAPIE, MIKROBIOLOGISCHE UND RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK SOWIE EINHALTUNG DER STANDARDS .....	33
TABELLE 16: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IN DER ANTIBIOTISCHEN THERAPIE .....	34
TABELLE 17: UNTERSCHIEDE BEI DEN FEHLERN ZUR SOP-ADHÄRENZ UND ERREGERANALYSE .....	34
TABELLE 18: ENDPUNKTE - STERBLICHKEIT UND BEHANDLUNGSDAUER AUF DER INTENSIVSTATION, BEATMUNGSHÄUFIGKEIT UND -DAUER. ....	35
TABELLE 19: LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE MIT INTENSIVSTATIONÄRER MORTALITÄT ALS ABHÄNGIGER VARIABLE .....	37
TABELLE 20: MULTIVARIATE ANALYSE II, LOGISTISCHE REGRESSIONSANALYSE MIT INTENSIVSTATIONÄRER MORTALITÄT ALS ABHÄNGIGE GRÖÖE .....	39

# 1 Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome, Akutes Atemnotsyndrom
ABx	Eigennahme der Arbeitsgruppe mit infektiologischem Schwerpunkt von Nachtigall und Kollegen (2008), abgeleitet vom Englischen: Antibiotics (Antibiotika)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome, erworbenes Immundefektsyndrom
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score, Score zur Bewertung der Krankheitsschwere
ATS	American Thoracic Society
BGA	Blutgasanalyse
BSI	Bloodstream Infection, Blutvergiftung/ Sepsis
CAP	Community Acquired Pneumonia, ambulant erworbene Pneumonie
CAPNETZ	Kompetenznetzwerk „Ambulant Erworbene Pneumonie“
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDSS	Clinical Decision Support System, Klinisches Entscheidungsunterstützungssystem
CI	Confidence Interval, Konfidenzintervall
CO <sub>2</sub> -Wert	Kohlendioxid-Wert
COP	Cryptogen Organisierende Pneumonie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant, häufig intensivstationär verwendetes Computerprogramm zur Erfassung von Patientendaten im Verlauf
CPAP	Continuos Positive Air Pressure, Beatmungsform, die die Spontanatmung des Patienten mit einem dauerhaften, während Einatmung und Ausatmung aufrechterhaltenen Überdruck kombiniert
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score, Akronym für ein klinisches Beurteilungssystem für Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie
C(U)RB-65	Confusion, (Urea), Respiratory Rate, Blood Pressure, Age $\geq 65$ , Akronym für ein klinisches Beurteilungssystem für Patienten mit Pneumonie
CT	Computer Tomografie
d	Day(s), Tage
ESBL	Extended-Spectrum-Betalactamase produzierende Erreger
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glaskow Coma Scale, Skala zur Abschätzung einer Bewusstseinsstörung

---

h	Hours, Stunden
HAP	Hospital Acquired Pneumonie, nosokomial (im Krankenhaus) erworbene Pneumonie
HWI	Harnwegsinfektion
HIV	Human Immunodeficiency Virus, Humanes Immundefizienz-Virus
Hospital-LOS	Hospital-Length of stay, Krankenhausverweildauer
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation
ICU-LOS	Verweildauer auf der Intensivstation
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ISS	Injury Severity Score, Traumascore zur klinischen Einteilung anatomischer Verletzungsgrade
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LOS	Length of stay, Verweildauer
MAD	Mittlerer Arterieller Blutdruck
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MedVision	Computer Software zur elektronischen Verarbeitung medizinischer Daten
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MW	Mittelwert
NHAP	Nursing Home-Acquired Pneumonia, im Senioren- oder Pflegeheim erworbene Pneumonie
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis, auch relative Chance, Quotenverhältnis
p	P-Wert
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	s. Horovitz-Index
pH-Wert	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
Q	Quartile
RTS	Revised Trauma Score, Score zur Schweregradeinschätzung bei Trauma
SAPS	Simplified Acute Physiology Score, Score zur Einschätzung des Krankheitsschweregrades eines Patienten
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score, intensivmedizinischer Score zur Einschätzung der Organfunktion eines Patienten
SOPs	Standard Operation Procedures, Standardvorgehensweise
spp.	Species pluralis
TISS	Simplified Therapeutic Intervention Scoring System, Scoring-System zur Quantifizierung des täglichen Pflege- und Therapieaufwandes schwerkranker Patienten

---

UGI	Infektion des oberen Urogenitalsystems
VAP	Ventilator-associated Pneumonia, beatmungsassoziierte Pneumonie
VAP-PIRO	Ventilator-associated Pneumonia, Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction Score, Score zur Schweregradeinteilung der VAP
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Abstract

*English*

**Background:** The influence of gender on infections on ICU is still in controversial discussion with studies providing heterogeneous results, especially for pneumonia. Some studies found an advantage for female gender<sup>1,2,3</sup> where as others found some for male gender<sup>4,5,6,7</sup>. Others did not find any association of gender with mortality<sup>8,9</sup>. Aim of this study was to evaluate gender-related differences in mortality of intensive care unit (ICU) patients with pneumonia.

**Materials and Methods:** A prospective observational clinical trial was performed at the university hospital of Berlin. Inclusion criteria were a diagnosis of pneumonia and a treatment period of >36h on ICU. Finally, 436 mainly postoperative patients were included. Data analysis included adherence to guidelines for community or nosocomial pneumonia.

**Results:** 166 females (38.1%) and 270 males (61.9%) were included. There were significant differences in patient characteristics concerning SOFA on admission, immunosuppression, cardiovascular diseases and incidence of co-infections. In male patients significantly more gram-negative pathogens were observed (45.6% vs. 34.9%,  $p=0.035$ ). Males also received more antibiotic agents per day ( $p=0,028$ ) and the daily costs (in Euro) for applied anti-infective drugs were significantly higher in the group of male patients compared to the female patients group ( $p=0.003$ ).

Mortality on ICU was 34 (20.5%) in females and 39 (14.4%) in males ( $p=0.113$ ). After correcting for differences in patient characteristics using logistic regression analysis female gender showed an increased risk for ICU mortality for patients with pneumonia with an OR of 1.775 (1.029-3.062,  $p=0.039$ ).

**Conclusion:** Female gender is associated with a higher ICU mortality in patients suffering from pneumonia. Neither scoring systems like SOFA score on admission were able to predict this nor are currently used treatment systems adapted to gender differences. It seems that individual medical treatment needs to be adapted to gender, which was not considered while hundreds of years.

*Deutsch*

**Hintergrund:** Der Einfluss des Geschlechts auf Infektionen bei intensivstationären Patienten ist weiterhin Grund für kontroverse Diskussionen. Studien liefern sehr heterogene Ergebnisse insbesondere für die Überlebensrate bei Pneumonien. Verschiedene Autoren fanden einen Geschlechtervorteil für Frauen <sup>1,2,3</sup>, andere für das männliche Geschlecht <sup>4,5,6,7</sup>, wohingegen andere gar keinen Einfluss auf die Mortalität feststellen konnten <sup>8,9</sup>. Ziel dieser Studie war es, den geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Mortalität bei Patienten zu evaluieren, die mit einer Pneumonie auf der Intensivstation behandelt wurden.

**Material und Methoden:** Aus einer prospektiven observationalen Studie auf 5 anästhesiologisch geführten Intensivstationen wurden Patienten mit der Diagnose einer nosokomialen oder ambulant erworbenen Pneumonie und einer Behandlungsperiode >36 Stunden auf der Intensivstation ausgewertet. Zielgröße der Studie war die intensivstationäre Mortalität. Für die Studie liegen die Voten der Ethikkommission (EA1/127/07) und des Datenschutzbeauftragten vor.

**Ergebnisse:** Insgesamt 436 intensivstationäre Patienten konnten eingeschlossen werden, davon 166 Frauen (38.1%) und 270 Männer (61.9%). Es bestanden bei den Basischarakteristika signifikante Unterschiede beim SOFA-Score bei Aufnahme, der Immunsuppression, den kardiovaskulären Vorerkrankungen und der Inzidenz von Koinfektionen. Bei den männlichen Patienten wurden signifikant mehr gram-negative Erreger detektiert (45.6% vs. 34.9%,  $p=0.035$ ). Der tägliche Einsatz von Antibiotika war in der Gruppe der Männer häufiger ( $p=0.028$ ) und auch der summarisch ermittelte Wert der Kosten (in Euro) der applizierten Antiinfektiva lag in dieser Gruppe höher als bei den Frauen ( $p=0.003$ ).

Die Mortalität auf der Intensivstation lag bei 34 (20.5%) für Frauen und 39 (14.4%) bei Männern ( $p=0.113$ ). Nach Korrektur von Störgrößen mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse ergab sich für das weibliche Geschlecht ein erhöhtes Risiko an einer Pneumonie zu versterben mit einer OR von 1.775 (95% Konfidenzintervall 1.029-3.062,  $p=0.039$ ).

**Fazit:** Das weibliche Geschlecht ist bei intensivstationären Patienten mit Pneumonie mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert. Weder vermochten die derzeit genutzten Scoringsysteme wie der SOFA-Score bei Aufnahme dies hinreichend abzubilden, noch sind aktuelle Behandlungsregime auf geschlechtsspezifische Unterschiede hin angepasst. Es scheint, dass die individuelle medizinische Behandlung an das Geschlecht angepasst werden sollte, was über Jahrhunderte hinweg nicht berücksichtigt worden ist.

## 3 Einleitung

### 3.1 Epidemiologische Bedeutung der Pneumonie

Die Pneumonie ist nach Daten der World Health Organisation (WHO) weltweit nach den Durchfallerkrankungen die zweithäufigste Infektion des Menschen <sup>10</sup>.

Als Erreger kommen Bakterien, Viren, Pilze und opportunistische Erreger in Frage, wobei Bakterien mit ca. 90% als Hauptursache für eine Pneumonie gefunden werden. Der Erregernachweis gelingt nur in ca. 32% der Fälle und stellt hiermit eine Schwierigkeit in der Diagnostik der Pneumonie dar <sup>11</sup>.

In Abhängigkeit vom Umfeld, in welchem die Pneumonie erworben wurde, unterscheidet sich das mikrobiologische Erregerspektrum, und damit auch die Diagnostik und die weitergehende Therapie <sup>12</sup>.

Daher differenziert man - vereinfacht dargestellt - die ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) und die nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP).

Als ambulant erworbene Pneumonie (CAP) wird eine außerhalb des Krankenhauses erworbene Pneumonie bei einem nicht hochgradig immunsupprimierten Patienten bezeichnet <sup>13</sup>.

Dazu zählen ebenfalls Pneumonien, die in Senioren- oder Pflegeheimen erworben wurden (nursing home-acquired pneumonia, NHAP). Die NHAP zeigt nur geringfügige Unterschiede im Erregermuster, unterscheidet sich aber hinsichtlich Alter, Prognose, Schweregrad und Komorbidität der Patienten <sup>13</sup>.

Die Letalität der CAP wird bei ambulant behandelten Patienten mit <1% eher als gering eingestuft, bei Patienten mit stationärer Behandlungsnotwendigkeit liegt sie bei 13–14% <sup>15</sup>. Es zeigt sich, dass die CAP häufig ein terminales Ereignis bei schwerer Vorerkrankung ist. <sup>15</sup> Dies wiederum erschwert die Bestimmung der attributablen Mortalität, d.h. dem Sterblichkeitsrisiko, welches allein auf die CAP zurückzuführen und nicht durch zusätzliche Erkrankungen bedingt ist <sup>15,16</sup>.

Die höchste Letalität haben Patienten mit NHAP und Bettlägerigkeit als Korrelat für schlechte Funktionalität <sup>17</sup>.

Das Bundesinstitut für Qualitätssicherung verzeichnet jährlich in Deutschland etwa 200.000 Patienten, die wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie stationär behandelt werden<sup>10</sup>.

Die Gesamthäufigkeit der ambulant erworbenen Pneumonie liegt, bei angenommener Hospitalisierungsrate von 30- 50%, bei 400.000 bis 600.000 Patienten<sup>14,15</sup>.

10% der stationär aufgenommenen Patienten müssen auf der Intensivstation behandelt werden (d. h. ca. 3% aller Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie)<sup>14</sup>.

Die Letalität der Erkrankung nimmt im höheren Lebensalter deutlich zu; sie liegt bei <1,5% bei den bis 39-Jährigen verglichen mit 19,1% in der Gruppe der 80–89-Jährigen<sup>11</sup>.

Der ambulant erworbenen Pneumonie gegenüber lässt sich die im Krankenhaus erworbene, nosokomiale Pneumonie (hospital acquired Pneumonia, HAP) abgrenzen. Diese ist definiert als eine Pneumonie, die später als 48 h nach Krankenhausaufnahme bzw. bei Patienten mit einer vorausgegangenen Hospitalisation innerhalb der letzten 3 Monate entsteht<sup>12</sup>.

Die HAP ist gekennzeichnet durch ein verändertes Erregerspektrum im Vergleich zur CAP, das Auftreten von zum Teil multiresistenten Erregern, eine erhöhte Komorbidität der betroffenen Patienten sowie eine deutliche höhere Letalität<sup>18,19,13</sup>.

In Abhängigkeit davon, ob ein invasives Beatmungsverfahren vorausgegangen ist oder nicht, wird aufgrund zusätzlicher Risikofaktoren innerhalb der HAP die beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated Pneumonia, VAP) abgegrenzt<sup>12</sup>.

Die durchschnittliche Pneumonierate beträgt bei Patienten in Deutschland ohne Beatmung 0,6 pro 1000 Patiententage<sup>16</sup>. Bei Patienten mit nichtinvasiver Beatmung liegt sie bei 1,6 pro 1000 nichtinvasive Beatmungstage und bei Patienten mit invasiver Beatmung liegt sie bei 5,4 pro 1000 invasive Beatmungstage<sup>16</sup>.

Geschätzt ergeben sich mindestens 40.000 nosokomiale Pneumonien pro Jahr<sup>16</sup>. Davon werden pro Jahr ca. 15.500 Pneumonien auf deutschen Intensivstationen behandelt<sup>20</sup>. Hinzu kommen die bei nicht beatmeten Patienten zu beobachtenden Pneumonien auf Intensivstationen und anderen Stationen mit einem Anteil von ca. 60% an allen nosokomialen Pneumonien<sup>21</sup>.

Für die beatmungsassoziierte Pneumonie wurde in einer Metaanalyse von Muscedere und Kollegen eine Letalität von insgesamt 16% ermittelt, in verschiedenen Studien wird diese jedoch mit einer Inzidenz von 10–47% sehr heterogen angegeben<sup>19</sup>. Genaue Daten zur Letalität bei nicht-invasiv oder gar nicht beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie liegen nicht vor, insbesondere auch vor dem Hintergrund der oft nicht klaren attributablen Mortalität im Rahmen von relevanten Komorbiditäten.

Die beatmungsassoziierte Pneumonie gilt als die häufigste pulmonale Komplikation nach Trauma, sowie als führende Todesursache im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen<sup>22</sup>.

Nach Schätzungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. geht man insgesamt davon aus, dass in Deutschland jährlich ca. 40.000 bis 50.000 Todesfälle durch schwere Lungenentzündungen verursacht werden<sup>23</sup>.

### **3.2 Geschlechtsspezifische Morbidität und Mortalität in der Intensivmedizin**

Seit einigen Jahren wurden in der Medizin vermehrt potentielle Unterschiede bei bestimmten Krankheitsbildern in Hinblick auf das Geschlecht untersucht<sup>24</sup>.

Im intensivmedizinischen Kontext fanden Gehlot und Kollegen und He und Kollegen heraus, dass die Krankenhaussterblichkeit bei weiblichen Patienten, die nach herzchirurgischen Eingriffen invasiv beatmet werden mussten, signifikant höher war, als die von männlichen Patienten aus der Vergleichsgruppe<sup>25, 26</sup>. Eachempati und Kollegen identifizierten das weibliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für eine höhere Mortalität bei kritisch kranken, chirurgischen Patienten mit nachgewiesener Sepsis<sup>27</sup>. Nachtigall und Kollegen beschrieben eine höhere Mortalität bei intensivstationären Patientinnen mit Sepsis gegenüber der männlichen Vergleichsgruppe. Hierbei wurde auch die Einhaltung von Behandlungsstandards für beide Gruppen überprüft ohne dass sich Hinweise auf signifikante Unterschiede fanden<sup>28</sup>.

Weiter beobachteten Angstwurm und Kollegen, dass bei älteren Patienten mit nachgewiesener Infektion nicht das Geschlecht, sondern ein erhöhter Estradiolspiegel mit einer höheren Mortalität korrelierte<sup>29</sup>. In der Studie von Sperry und Kollegen mit Patienten nach schweren Verletzungen und hämorrhagischem Schock war das männliche Geschlecht mit einer 40% höheren Rate an Multi-Organversagen assoziiert und mit einer 25% höheren Rate an nosokomialen Infektionen gegenüber dem weiblichen Geschlecht<sup>30</sup>. Die signifikant höhere Mortalität beim männlichen Geschlecht war außerdem verbunden mit erhöhten Interleukin-1-Werten<sup>30</sup>.

In einer Studie von Kollef und Kollegen mit über 350 intensivstationären, beatmeten Patienten lag die Krankenhausmortalität bei Frauen höher als bei Männern ( $p=0.016$ )<sup>4</sup>. Beatmungsdauer und intensivstationäre Behandlungsdauer waren bei den weiblichen Patienten ebenfalls signifikant länger als bei den männlichen. Cook, Kollef und Napolitano und Kollegen haben auch das weibliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für eine nosokomiale Pneumonie identifiziert<sup>31,5</sup>. In der Beobachtungsstudie von Napolitano und Kollegen, welche über 18.800 intensivstationäre Patienten nach Trauma einschloss, hatten

Frauen mit Pneumonie ein bis zu 5,6fach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko ( $p < 0.05$ ), obwohl die Inzidenz von Pneumonien in der Gruppe männlichen Geschlechts signifikant höher war als in der weiblichen Patientinnen ( $p < 0.01$ ). Sharpe und Kollegen kamen in ihrer Studie mit über 850 Patienten nach Trauma zu ähnlichen Ergebnissen: Die Mortalität war in der Gruppe der Frauen höher, als in der der Männer ( $p = 0.009$ ), obwohl die Inzidenz von Pneumonien in der Gruppe der Männer höher war ( $p = 0.001$ )<sup>6</sup>.

Mostafa und Kollegen untersuchten 612 mechanisch beatmete Patienten nach Trauma. Das Patientenkollektiv wurde anhand des Alters und anhand des Geschlechts in Subgruppen unterteilt. In der Gruppe der 15 bis 45-Jährigen, hatten männliche Patienten eine höhere Inzidenz für Multi-Organversagen, eine längere intensivstationäre, wie auch eine längere Krankenhaus-Verweildauer sowie eine höhere Mortalität als weibliche ( $p < 0,05$  für alle). Die Inzidenz von Pneumonien unterschied sich nicht geschlechtsspezifisch<sup>1</sup>.

In die Beobachtungsstudie von Croce und Kollegen wurden über 18000 Patienten nach Trauma eingeschlossen und nach Verletzungstyp, Verletzungsschwere, Geschlecht und Alter stratifiziert. Hierbei wurde Frauen anhand ihres Alters in einen prä- sowie postmenopausalen Status unterteilt. Es zeigten sich in der Gesamtmortalität keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Frauen mit Pneumonie hatten jedoch eine signifikant höhere Mortalität als Männer<sup>32</sup>.

Combes und Kollegen untersuchten in einer retrospektiven Studie mit über 5000 Patienten den Einfluss des Merkmals Geschlecht auf Krankheitsverlauf und Mortalität bei kritisch kranken Patienten mit nosokomialen Infektionen auf der Intensivstation. Es fanden sich signifikante Unterschiede in der Mortalität von Frauen mit Pneumonie im Alter  $< 50$  Jahre und solchen, die vor Aufnahme auf die Intensivstation herzchirurgischen Eingriffen unterzogen wurden. Die Mortalität lag hier deutlich über der der Männer<sup>28</sup>.

Anders Caceres und Kollegen, die unter 412 intensivstationären Patienten mit nosokomialer Pneumonie in der Subgruppe der jüngeren, anhand ihres Alters als prämenopausal eingestuft Frauen keine Unterschiede in der 28-Tage-Mortalität fanden. Jedoch zeigte sich eine signifikant verlängerte Behandlungsdauer sowohl für den Behandlungszeitraum auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus insgesamt für diese Frauen unter 50 Jahren ( $p \leq 0.05$ )<sup>33</sup>.

Zusammenfassend wird deutlich, dass das Geschlecht als signifikante Einflussgröße auf die Mortalität bei lebensbedrohlichen Erkrankungen in der Intensivmedizin bereits mehrfach genannt und bestätigt wurde. Die genauen Ursachen, welche diese Signifikanzen hervorrufen, sind bislang nicht ausreichend geklärt und somit weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung.

### **3.2 Ziel der Untersuchung, Fragestellung**

Die Studienlage zur Frage nach dem Einfluss des Geschlechts auf die Mortalität beim Krankheitsbild Pneumonie mit intensivmedizinischer Behandlungsnotwendigkeit zeigt bislang heterogene Ergebnisse. Zum Teil ist ein Vergleich zwischen den Studien schwierig, da in den Studienpopulationen ausgewählte Aspekte heterogen untersucht wurden.

Ob und inwieweit endogene oder exogene Faktoren den Behandlungserfolg beim entsprechenden Geschlecht limitieren oder begünstigen, bleibt weiterhin ungeklärt.

Die vorliegende Arbeit untersucht primär Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen intensivstationär behandelten Patienten mit Pneumonie in Hinblick auf die Mortalität. Sekundär werden auch die Behandlungsdauer, die Dauer der Beatmung sowie die Inzidenz invasiver Beatmung zwischen den Geschlechtern betrachtet.

Hierbei wird auch die eingesetzte antiinfektive Therapie bei beiden Geschlechtern ausgewertet und qualitativ auf Konformität mit klinikinternen Standards, die sich nach nationalen Leitlinien und klinikinternen Resistenzen richten, geprüft.

## 4 Patienten & Methoden

### 4.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine sekundäre Auswertung einer prospektiven Prä-Post interventionellen Studie. Diese schloss 1395 intensivstationäre Patienten ein und umfasste vier Untersuchungszeiträume von 2006 bis 2010, die Gesamtbeobachtungsdauer betrug 320 Tage. Ausgangspunkt der Datenerhebung waren fünf anästhesiologisch geführte Intensivstationen der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die beiden Intensivstationen am Standort Charité Campus Mitte (Stationen 101i und 103i) haben einen kardiochirurgischen und allgemein postoperativen Schwerpunkt in der Patientenversorgung mit insgesamt 22 Intensivplätzen. Am Campus Virchow-Klinikum wurden auf der neurologisch und neurochirurgisch ausgerichteten Intensivstation (Station 1i) in 15 Bettenplätzen Patienten therapiert und bei den anderen beiden Stationen (8i und 14i) in insgesamt 21 Intensivtherapieplätzen. Hier werden insbesondere Patienten aus dem Bereich der Allgemein- und Unfallchirurgie, der Gynäkologie, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie behandelt. Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Behandlung von polytraumatisierten Patienten und Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome).

#### Abbildung 1 Studiendesign und zeitliche Abfolge

In den Jahren von 2006-2010 wurden insgesamt 1395 intensivstationäre Patienten erfasst. Die Datenerhebung erfolgte in vier fraktionierten Untersuchungszeiträumen, von welchen zwei Zeiträume je 90 Tage betragen und zwei je 70 Tage. Die Gesamtbeobachtungsdauer betrug 320 Tage.

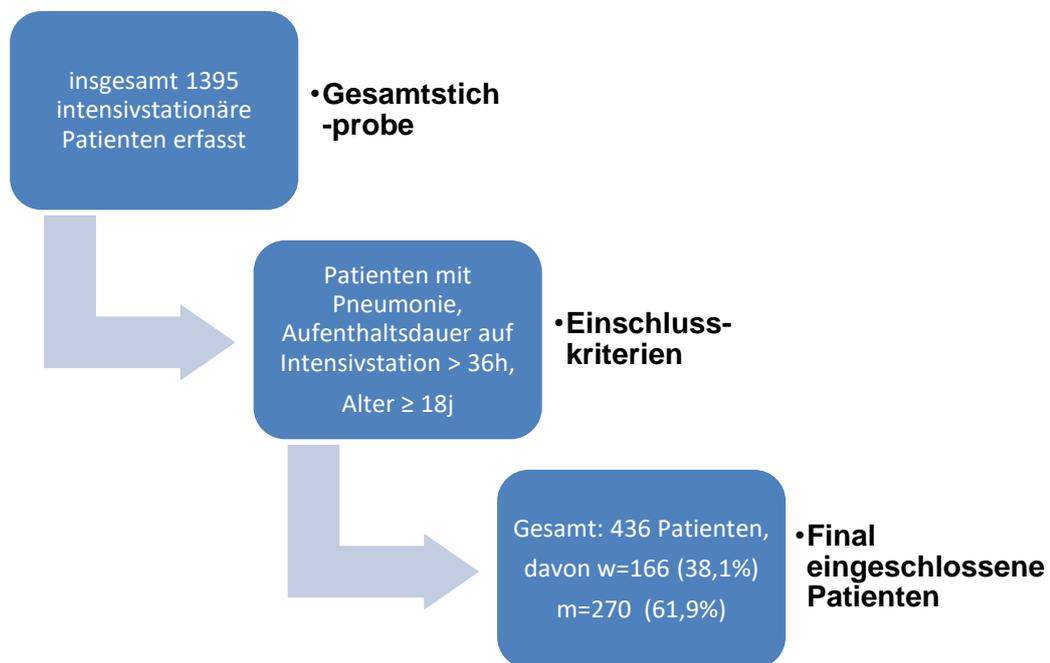


Quelle: eigene Darstellung

## 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Pneumonie diagnostiziert wurde und deren Behandlungsdauer auf der Intensivstation mehr als 36 Stunden betrug. Hierfür wurden alle Fälle, die diese Einschlusskriterien im betreffenden Untersuchungszeitraum erfüllten, aus den medizinischen Datenbanken ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung jünger als 18 Jahre alt waren. Die somit entstandene Studienpopulation wurde anhand des Merkmals Geschlecht in zwei Gruppen unterteilt.

**Abbildung 2 Erfasste Patienten und finale Studienpopulation:**



Quelle: eigene Darstellung

## 4.3 Datenerhebung und Studiendatenbank

### 4.3.1 Systematische Datenerhebung

An der Datenerhebung war ein Team aus mehreren Doktoranden beteiligt, welche zur standardisierten Datenerhebung angeleitet und in die Studiendatenbank eingearbeitet wurden. Sie erhielten eine zertifizierte Schulung zu den Themen Datenerhebung, Datenschutz und Studienplanung in einem „Good Clinical Practice“-Seminar und wurden durch das leitende ärztliche Studienteam supervidiert. Um systematische Fehler auszuschließen, erfolgte ein Rotationssystem, nach dem täglich die Daten von den verschiedenen Intensivstationen durch die Doktoranden erhoben wurden. Hierbei waren je

Universitätsstandort (Charité Campus Mitte und Charité Virchow-Klinikum) mindestens zwei Doktoranden zugeteilt um durch das vier Augen Prinzip Fehler zu vermeiden.

### 4.3.2 Patientenspezifische Daten

Die Erfassung des Krankheitsverlaufs der Patienten erfolgte anhand der vorliegenden Patientendokumentation mit allen zugehörigen Befunden. Bei Rückfragen, die im Rahmen der Datenerhebung auftraten, konnten die behandelnden Stationsärzte und auch das Pflegepersonal angesprochen werden. Die Diagnose, welche zur intensivstationären Aufnahme führte, wurde ebenfalls dokumentiert. Die Aufnahmediagnose wurden wie folgt kategorisiert

- Infektion
- Neoplasie
- Neurologische Erkrankung
- Kardiovaskuläre Erkrankung
- Respiratorische Erkrankung
- Gastrointestinale Erkrankung
- Postoperative intensivstationäre Behandlung
- Sonstige Erkrankung

Zu den Basischarakteristika zählten das Alter der Patienten sowie ihr Geschlecht. Des Weiteren wurde die Anamnese der Vorerkrankungen, Scorewerte (s.u.) sowie Informationen über Immunsuppression erhoben. Immunsuppression wurde definiert als Einnahme von Kortikosteroiden oberhalb der Cushing-Schwelle (Einnahme von > 7,5mg Prednisolon/ Tag) oder anderer immunsuppressiver Medikation, HIV-Infektion, Leukämie oder vorausgegangene Chemotherapie. War der Behandlungsepisode auf der Intensivstation unmittelbar ein Krankenhausaufenthalt und oder eine antibiotische Behandlung vorausgegangen, wurde dies ebenfalls vermerkt. Operationen waren ein weiterer Parameter, der – falls zutreffend - mit Operationsdatum und Eingriffslokalisierung erfasst wurde. Nach Situs wurden die operativen Eingriffe verschiedenen Regionen zugeordnet. Die Zuordnung erfolgte in die hier aufgezählten Bereiche:

- Kopf
- Herz
- Thorax
- Abdomen
- Urogenitaltrakt
- muskuloskelettales System
- Weichteilgewebe

Hämodynamische Parameter, Medikamentengaben, Laborergebnisse sowie weitere patientenbezogene medizinische Daten und Werte wurden aus den Programmen COPRA 5 (Computer Organized Patient Report Assistant, Version 6-10) und MedVision (Version 3.38) täglich erfasst. Einen Auszug zeigt Tabelle 1:

Tabelle 1: Mithilfe der elektronischen Patientendokumentation erhobene medizinische Parameter

<b>Erfasste Parameter</b>	<b>Beispiele</b>
hämodynamische Parameter	Blutdruckwerte aus invasiver oder non-invasiver Messung
Einsatz von Katecholaminen	Adrenalin, Dobutamin, Noradrenalin
Laborwerte	Blutbild, Entzündungsparameter, Elektrolyte
Mikrobiologie	Abstriche oder Blutkulturen mit Erregeranalyse, Resistenzbestimmung
Radiologische Befunde	Übersichtsaufnahmen des Thorax, Computertomografien
Medikamentengaben	Antibiotika, Kortikosteroide, Opiate, Antiemetika
Intensivmedizinische Scores	SAPS, SOFA, TISS
Blutgasanalysen	pH-Wert, paO <sub>2</sub> , pCO <sub>2</sub> , Hb, Glucose, Laktat
Flüssigkeitsbilanzierungen und Nierenersatzverfahren	Ein- und Ausfuhr, Dialyseverfahren
Katheter, Wechsel der Kathetersysteme	Zentralvenöser Zugang, arterieller Zugang, Blasenkatheter, Alter aller Katheter in Tagen
Beatmungsform	invasiv/ non-invasiv
Beatmungsparameter	Horovitz-Index
Beatmungsdauer	Dauer in Stunden und kumulativ

Quelle: eigene Darstellung

Die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung wurde dokumentiert. Am Ende der Behandlung auf der Intensivstation wurde in der Datenerhebung unterschieden zwischen Verlegung (z.B. auf eine andere Intensivstation, Normalstation oder in ein anderes Krankenhaus) und Versterben des Patienten.

## 4.4 Infektionen und SOPs

### 4.4.1 Evaluation des Infektionsfokus und der antiinfektiven Therapie

Um im Nachhinein die durchgeführte antiinfektive Therapie in Hinblick auf Konformität mit den SOPs (s.u.) beurteilen zu können, wurde der Infektionsfokus vermerkt und eine ggf. dem derzeitigen Krankenhausaufenthalt unmittelbar vorangegangene infektiologische Behandlung ebenfalls dokumentiert. Dies konnte eine zuvor in einer anderen Klinik, bzw. einer anderen Abteilung der eigenen Klinik oder eine ambulant erhaltene antibiotische Therapie sein.

Hierbei wurde der Erreger, soweit nachgewiesen mit Nachweisort vermerkt und die zur Behandlung eingesetzten Antiinfektiva mit Wirkstoffnamen festgehalten. Hierunter fielen Antibiotika, Virustatika sowie auch Antimykotika. Ebenso wurde die Therapie klassifiziert in kalkuliert, bei fehlendem Erregernachweis oder gezielt, wenn ein relevanter Erreger vorlag. Nach Abschluss der Datenerhebung wurde die auf der Intensivstation eingesetzte antiinfektive Therapie und die entsprechend vorliegende Infektion pro Patient und Tag durch ein intensivmedizinisch erfahrenes Expertenteam analysiert. Die eingeleiteten Behandlungsmaßnahmen (antibiotische Therapie und Diagnostik) wurden auf SOP-Konformität geprüft. Hierbei wurde jeder einzelne Behandlungstag des Patienten betrachtet und die infektiologische Therapie sowie erforderliche diagnostische Maßnahmen - insofern sie durchgeführt worden wurden - als SOP-konform oder -abweichend bewertet. Grundlage für die Evaluation der Infektionen bildeten die Kriterien der amerikanischen Gesellschaft CDC (Center for Disease Control and Prevention von 1988 <sup>34</sup>), sowie für die therapeutischen Maßnahmen die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt gültigen klinikinternen Behandlungsstandards (SOPs, Standard Operating Procedures).

### 4.4.2 SOPs

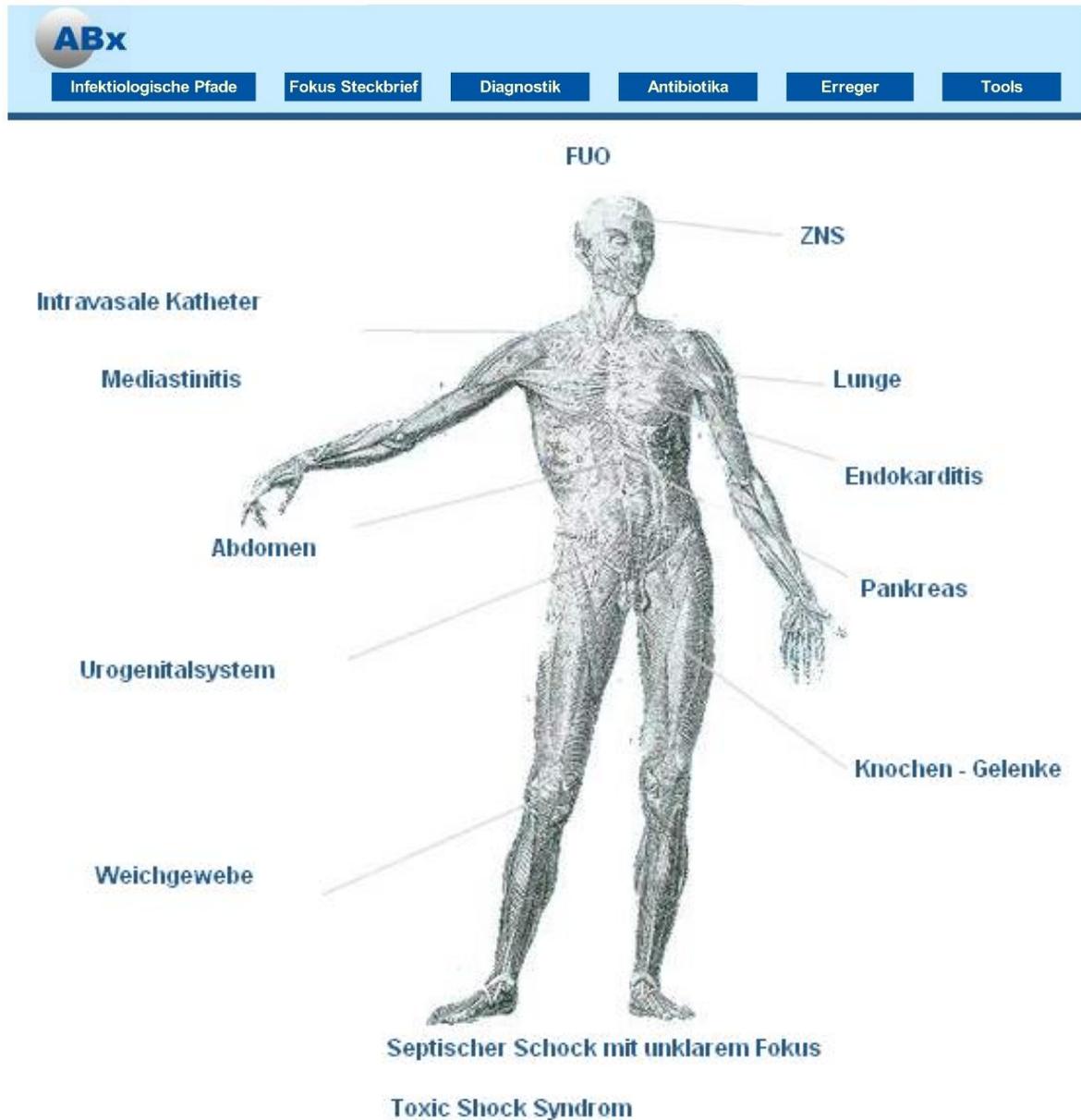
Die SOPs lagen während des ersten Datenerhebungszeitraums in schriftlicher Form festgehalten allen Mitarbeitern der Klinik vor <sup>35</sup>. Ab dem zweiten Datenerhebungszeitraum standen sie neu überarbeitet als computerassistiertes Entscheidungsunterstützungssystem (CDSS, Clinical Decision Support System) allen Mitarbeitern der Klinik in Form des „ABx“-Programms zu Verfügung und sind bei Nachtigall und Kollegen veröffentlicht <sup>36</sup>.

Die SOPs orientieren sich an den zu dem jeweiligen Zeitpunkt gültigen Leitlinien, welche auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin erarbeitet werden, angepasst an die lokale Resistenzsituation.

Die Weiterentwicklung des CDSS „ABx“ ist im Internet unter <http://www.dgai-abx.de/> einsehbar.

Eine Beispielseite der Internetpräsenz des „Abx“-Programms zeigt die untenstehende Abbildung.

**Abbildung 3 Seite zur Fokusauswahl aus dem „ABx“-Programm (Screenshot)**



Hierin finden sich Informationen und Empfehlungen zur antiinfektiven Therapie in Abhängigkeit des Infektfokus, Seiten mit speziellem Wissen zu Erregern und weiteren Kriterien (Entzündungsparameter, Diagnose Kriterien) zur Auswahl der Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie.

Diesen therapeutischen Entscheidungshilfen und Anleitungen entsprechend, konnte die bei den Patienten durchgeführte antiinfektive Behandlung in eine SOP-konforme sowie eine von den SOPs abweichende Behandlung unterschieden werden.

### **Mikrobiologische Untersuchungen und Bildgebende Diagnostik**

Die Vorgehensweise zur mikrobiologischen Diagnostik und zu bildgebenden Verfahren war und ist in den SOPs festgelegt. Beispielsweise wurde zur Sicherung der Diagnose einer beatmungsassoziierten Pneumonie ein Röntgenbild gefordert<sup>37</sup>. Bei uneindeutiger Bildgebung wird eine Verlaufskontrolle zur Sicherung oder Verwerfung der Verdachtsdiagnose „Pneumonie“ innerhalb von 12-24h erforderlich.

Mikrobiologische Proben wurden vom Studienteam mit Ort und Datum sowie gegebenenfalls dem Erregernachweis vermerkt. Hierdurch konnte eine rückwirkende Evaluation der eingeleiteten mikrobiologischen Diagnostik und so auch der durchgeführten antiinfektiven Therapie erfolgen. Die untersuchten und ins mikrobiologische Labor eingeschickten Materialien umfassten:

- Blut (Blutkulturen)
- Serum
- Sputum
- Trachealsekret
- Pleurapunktat
- Aszitespunktat
- intraoperative Biopsien
- Abstriche von unterschiedlichen Geweben und Körperregionen
- Gewebe
- Drainagen
- Katheterspitzen
- Stuhl
- Urin
- Liquor

Auch in der bildgebenden Diagnostik konnte mithilfe der Datenerhebung die Einhaltung der SOPs überprüft und bewertet werden. Das hierfür miteinbezogene Bildmaterial umfasste:

- Übersichtsaufnahmen des Thorax oder Abdomens
- kraniale Computertomografien (CT)
- sonstige CT-Untersuchungen
- MRT-Aufnahmen
- Sonografien
- transösophageale und transthorakale Echokardiografien

### 4.4.3 SOP-Abweichungen

Alle von den SOPs abweichenden Behandlungen wurden als nicht SOP-konform bewertet. Dazu zählten insbesondere folgende Abweichungen betreffend:

- die Verordnung nicht empfohlener Antibiotika oder nicht empfohlener Antibiotika-Kombinationen
- eine zu spät eingeleitete, zu kurz oder zu lange beibehaltene antiinfektive Therapie
- eine Vorbehandlung mit einem Antibiotikum (vor Aufnahme auf die Intensivstation) die bei der Auswahl der initialen kalkulierten antiinfektiven Therapie unberücksichtigt blieb
- Inadäquate oder fehlende Diagnostik

### 4.4.4 SOP-Adhärenz

Als Grenzwert wurde in der Studie eine SOP-Adhärenz von mindestens 70% festgelegt, was dem Qualitätssicherungsziel der Klinik entsprach. Zudem haben Nachtigall und Kollegen gezeigt, dass eine SOP-Adhärenz von über 70% mit einem signifikanten Überlebensvorteil von intensivstationären Patienten assoziiert ist.<sup>36</sup> Demzufolge sollte bei den beobachteten Patienten an mindestens 70% der Tage des gesamten Intensivaufenthalts, die SOPs, auf welche im „ABx“-Programm zugegriffen werden konnte, eingehalten worden sein.

### 4.4.5 Infektionen und Erreger

Aufgetretene Infektionen wurden nach Fokus spezifiziert und in die Datenbank eingetragen. Die dokumentierten Infektionsarten umfassten verschiedene Bereiche, welche nachfolgend dargestellt werden:

- Pneumonie
- Harnwegsinfektion (HWI)
- Knochen-/Gelenkinfektion
- Endokarditis
- Abdominelle Infektion
- Infektion des oberen Urogenitalsystems (UGI)
- Meningitis
- Infektion des Blutes, Bakteriämie (BSI)
- Katheterassoziierte Infektionen
- Infektionen mit unklarem Fokus

Traten bei einem Patienten mehrere Infektionen zeitgleich auf, waren Mehrfachnennungen in der Datenbank möglich und wurden als solche notiert.

In Abhängigkeit der nachgewiesenen Erreger im mikrobiologischen Probenmaterial wurden Infektionen durch grampositive oder gramnegative Erreger sowie Pilzinfektionen unterschieden. Auch Multiresistente Erreger (MRE), die potentiell intrinsische oder erworbene Resistenzmuster gegenüber bestimmten Wirkstoffgruppen aufweisen, wurden erfasst. Nachgewiesene Erreger waren beispielsweise:

- Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Extended-Spectrum-Betalactamase produzierende Erreger (ESBL)
- Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium* (VRE)
- *Pseudomonas* spp. (species pluralis)
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Citrobacter* spp.
- *Escherichia cloacae*
- *Escherichia aecium*
- *Bacillus cereus*

#### **4.4.6 Beatmung**

In der Dokumentation der Beatmungsform wurden zunächst invasive und non-invasive Maßnahmen unterschieden. Hierbei wurde das nasale Highflow und Masken-CPAP als non-invasive Beatmung, Intubation und Beatmung über ein Tracheostoma als invasive Beatmungsform vermerkt. Die Beatmungsdauer wurde ebenfalls erfasst.

#### 4.4.7 Intensivmedizinische Scores

Medizinische Scoringssysteme dienen der Objektivierung z.B. der Krankheitsschwere oder des Pflegeaufwands eines Patienten. In diesen Punktsommensystemen werden in verschiedenen Kategorien Punktwerte für bestimmte Zustände vergeben, welche sich additiv zusammengerechnet innerhalb einer festgelegten Skala bewegen. So wird ein spezieller Krankheitsverlauf anhand der Punktwerte nachvollziehbar und es können Scores zwischen einzelnen Patienten oder Patientengruppen verglichen und eingeordnet werden<sup>38</sup>. In dieser Studie wurden zur Dokumentation als intensivmedizinisch etablierte Scoringssysteme folgende ausgewählt und in den Basischarakteristika mitaufgeführt:

#### 4.4.8 SAPS II

Der Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) ist ein Klassifikationssystem, welches der Einschätzung der Krankheitsschwere dient und für intensivstationäre Patienten ab dem 15. Lebensjahr verwendet werden kann. Le Gall und Kollegen entwickelten und validierten den Score 1993 in einer großen Multicenterstudie mit über 13000 Patienten<sup>39</sup>. Der SAPS II wird einmalig zu Beginn des intensivstationären Aufenthalts berechnet. Hierfür irrelevant ist die Diagnose des Patienten, welche zu diesem Zeitpunkt häufig noch nicht sicher zu stellen ist. Die miteinbezogenen Parameter sind:

- Alter
- Art der Aufnahme (Notoperation, elektive Operation oder internistische Einweisung)
- Grunderkrankung des Patienten (metastasierendes Tumorleiden, hämatologisches Malignom oder AIDS)
- 11 physiologische Parameter (systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Körperkerntemperatur, bei maschineller Beatmung der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , Urinmenge pro Tag, Harnstoffgehalt im Serum, Anzahl der Leukozyten und der Serumgehalt von Kalium, Natrium, Bikarbonat und Bilirubin), wobei die schlechtesten Werte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme verwendet werden

Es können insgesamt zwischen 0 und 163 Punkten vergeben werden, pro Kategorie 0-26 Punkte. Eine detaillierte Anleitung zur Wertung in den einzelnen Kategorien gibt das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation<sup>40</sup>.

Der SAPS II Score wurde vom APACHE II Score<sup>41</sup> abgeleitet und bietet - verglichen mit anderen Scoringssystemen - bei vereinfachter Datenerhebung eine effektive Risikoabschätzung in Bezug auf die Krankenhaussterblichkeit<sup>39</sup>.

#### 4.4.9 SOFA

Der Sepsis-related Organ Failure Assessment Score bewertet die Organfunktion, wobei er sich auf sechs Organsysteme beschränkt <sup>42</sup>. Er wurde zum Sequential Organ Failure Assessment modifiziert. Vincent und Kollegen konnten 1998 zeigen, dass eine Zunahme der Score-Werte für jedes einzelne Organsystem mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist und validierten den SOFA-Score in einer multizentrischen Studie mit über 1400 Patienten <sup>43</sup>. Der SOFA-Score erleichtert die Zuordnung von Patienten zu Hochrisikogruppen und bietet eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine längere Behandlungspflichtigkeit auf der Intensivstation <sup>44</sup>.

Für die Bewertung werden die schlechtesten Labor- und Funktionswerte von Nieren, Leber, Lungen, Herz-Kreislaufsystem, zentralem Nervensystem und die Gerinnungsparameter täglich erhoben und mit einem Punktwert zwischen 0 (normale Funktion) und 4 (deutlich eingeschränkte Funktion/Notwendigkeit von Organersatzverfahren) eingestuft.

Tabelle 2: SOFA-Score

Organsystem	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
<b>Respiration</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	< 400	< 300	maschinelle Beatmung < 200	maschinelle Beatmung < 100
<b>Gerinnung</b> Thrombozyten [Gpt/l]	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Leber</b> Bilirubin [μmol/l]	20 – 32	33 – 101	102 – 204	> 204
<b>Herz-Kreislauf</b> Hypotension, ggf. Katecholaminbedarf [μg/kg/min]	MAD < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 Dobutamin	Dopamin > 5 Adrenalin ≤ 0,1 Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 Adrenalin > 0,1 Noradrenalin > 0,1
<b>Niere</b> Kreatinin [μmol/l]  bzw. Urinmenge [in ml/d]	1.2–1.9  110 – 170	2.0–3.4  171 – 299	3.5–4.9  300 – 440 bzw. < 500	> 5.0  > 440 bzw. < 200
<b>ZNS</b> Glasgow Coma Scale	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6

#### 4.4.10 TISS-28

Das simplified Therapeutic Intervention Scoring System nach Miranda und Kollegen erfasst 28 diagnostische, therapeutische und pflegerische Maßnahmen am Patienten, die einzeln gewertet werden, wobei sich aus der Punktsumme maximal 78 Punkte ergeben <sup>45</sup>. Es handelt sich um eine Weiterentwicklung des früheren TISS-Scores, welcher 76 Maßnahmen in seine Bewertung miteinschloss und ebenfalls eine überarbeitete Version des ursprünglichen TISS darstellte, der von Cullen und Kollegen vorgestellt wurde <sup>46</sup>.

Der Score wird vom Pflegepersonal erhoben und basiert darauf, dass mehr Pflegeaufwand einen höheren Score-Wert mit sich bringt welcher eine Korrelation zur Erkrankungsschwere der Patienten aufweist. Diese Korrelation wurde für den TISS-28 bestätigt <sup>47</sup>.

Über die Bildung eines „Kosten pro TISS Punkt“ Quotienten, stellt der TISS-28 auch ein mögliches Maß für die Behandlungsleistungen dar <sup>48,49</sup>. So ergibt sich ein Zusammenhang - wenn auch mit Einschränkungen bei Betrachtung eines einzelnen Patienten – zwischen der Höhe des TISS-28 und der Höhe der Behandlungskosten, welcher durch Dickie und Kollegen sowie durch Graf und Kollegen untersucht wurde <sup>50,51</sup>.

Hierbei werden die erbrachten Leistungen auf der Intensivstation (bezogen auf den Behandlungszeitraum) in TISS-28 Punkten bewertet und in Relation zu den Gesamtkosten der Therapie (bezogen auf denselben Zeitraum auf der Intensivstation) gesetzt.

## 4.5 Untersuchungsschwerpunkt: Pneumonien

Aus der oben vorgestellten Studiendatenbank, welche im Rahmen des „ABx“-Projektes entstanden war, wurden für die vorliegende Arbeit diejenigen Patienten ausgewählt, welche die Kriterien einer Pneumonie erfüllten.

### **Pneumoniformen: CAP, HAP und VAP**

Es gibt verschiedene Einteilungen der Pneumonie, wobei die Darstellung sich in diesem Abschnitt auf die Differenzierung zwischen ambulant erworbener, d.h. in der häuslichen Umgebung erworbener Pneumonie (Community Acquired Pneumonia, CAP) und nosokomialer, d.h. im Krankenhaus erworbener Pneumonie (Hospital Acquired Pneumonia, HAP) sowie beatmungsassoziierter Pneumonie (Ventilator-associated Pneumonia, VAP) beschränkt. Die Einteilung beruht im Wesentlichen auf dem unterschiedlichen Erregerspektrum, welches der jeweiligen Pneumonie zugrunde liegt.

### **Symptome und Diagnostik der Pneumonie allgemein**

#### **Definition: Pneumonie**

Als Pneumonie wird eine Infektion der distalen Atemwege und des Alveolarraumes bezeichnet, die durch die Anhäufung von Entzündungszellen in den Alveolen gekennzeichnet ist und eine Beeinträchtigung des Gasaustausches mit sich bringt<sup>52</sup>.

Differenzialdiagnostisch sind u.a. Infektionen der oberen Atemwege, Atelektasen (Sekretverlegung), COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Herzinsuffizienz/ Lungenödem, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine cryptogen organisierende Pneumonie (COP), ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) und Lungenarterienembolien abzugrenzen<sup>15,16,53</sup>.

Die klinische Präsentation einer Pneumonie ist neben den klassischen Zeichen (mit Fieber, Husten, Auswurf und Abgeschlagenheit) beispielsweise bei Vorliegen von Begleiterkrankungen häufig unspezifisch<sup>15</sup>. Initial richtungsweisend in der klinischen Untersuchung ist der lokalisierte Auskultationsbefund über dem Thorax<sup>15</sup>.

Aufgrund der nicht immer eindeutigen Symptomatik kann zwischen dem Vorliegen einer Pneumonie bzw. einer akuten Atemwegsinfektion insbesondere durch die diagnostische Anfertigung einer Röntgenthorax-Aufnahme unterschieden werden, was für die Prognose der Patienten entscheidend ist<sup>15</sup>. Der Befund eines Infiltrates im Röntgenbild stellt ein diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer Pneumonie dar.

### 4.5.1 Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Hierfür wurden die Kriterien der zum Studienzeitpunkt gültigen S-3 Leitlinie <sup>15</sup> und die gemeinsamen Kriterien der American Thoracic Society (ATS) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) <sup>54</sup> zugrunde gelegt, an denen sich auch die nachfolgende Darstellung orientiert:

#### Definition CAP

Es handelt sich um eine akute mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms bei adulten Patienten ohne Abwehrschwäche, die in der häuslichen beziehungsweise ambulanten Umgebung erworben wurde. Ausgeschlossen werden eine im Krankenhaus bzw. innerhalb der ersten vier Wochen nach Entlassung erworbene Pneumonie <sup>13</sup>.

#### Diagnose

Um die Diagnose einer CAP zu stellen, sollten mindestens zwei respiratorische Symptome (Husten, Kurzatmigkeit, purulentes Sputum) vorliegen und eines der folgenden Kriterien erfüllt sein <sup>15</sup>:

- neu aufgetretener, lokalisierbarer Auskultationsbefund über dem Thorax in der körperlichen Untersuchung
- neu aufgetretenes oder progredientes Infiltrat in der diagnostischen Bildgebung
- Symptom einer generalisierten Erkrankung (Schüttelfrost, Fieber, Schwitzen, Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit)

#### CRB-65-Score

Als Entscheidungshilfe zur Objektivierung der Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung des Patienten mit Verdacht auf Pneumonie dient der CRB-65-Score. Abgeleitet vom CURB-65-Score, den Lim und Kollegen 2003 entwickelten <sup>55</sup>, stellten Bont und Kollegen im Jahr 2008 den CRB-65-Score vor <sup>56</sup>. Die Akronyme stehen für confusion, respiratory rate, blood pressure, Age/ Alter  $\geq 65$  Jahre. Es werden folgende Kriterien berücksichtigt, die je mit einem Punktwert bei Vorhandensein additiv gewertet werden:

- neu aufgetretene Bewusstseinsstörung (Verwirrung)
- Atemfrequenz in Ruhe  $>30/\text{min}$
- niedriger systolischer Blutdruck ( $<90 \text{ mmHg}$ ) oder niedriger diastolischer Blutdruck ( $<60 \text{ mmHg}$ )
- Alter  $>65$  Jahre

**Einteilung der CAP:****Leichtgradige CAP (ambulant erworbene CAP, aCAP) mit und ohne Risikofaktoren**

Eine ambulante Behandlung ist möglich, die Entscheidung hierzu sollte unter Zuhilfenahme des CRB-65-Scores erfolgen.

Patienten mit einem CRB-65-Wert von einem Punkt haben bereits ein signifikant erhöhtes Sterblichkeitsrisiko gegenüber der Normalbevölkerung, woraus sich die Empfehlungen zur stationären Behandlung in Abhängigkeit von der ermittelten Score-Werthöhe für den jeweiligen Patienten ergeben <sup>57</sup>. Als Risikofaktoren für eine aCAP gelten eine Antibiotikavorthherapie, chronische internistische und neurologische Begleiterkrankungen oder Herkunft aus einem Pflegeheim.

**Modifizierte ATS-Kriterien**

Die modifizierten ATS-Kriterien bieten eine diagnostische Hilfestellung zur Erkennung einer schwergradigen CAP (s.u.). Ewig und Kollegen identifizierten sogenannte „Minor“- und „Major“-Kriterien im Rahmen der Validierung des zuvor angewandten ATS-Scores und stellten diese als weiter entwickeltes Modell vor <sup>58</sup>.

Die Indikation zur intensivierten Überwachung des Patienten liegt demnach vor, wenn mindestens ein „Major“-Kriterium oder zwei „Minor“-Kriterien positiv sind:

Tabelle 3: Modifizierte ATS-Kriterien <sup>58</sup>

<b>„Major“-Kriterien</b> ( <i>bestimmt bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf</i> )
Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung
Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren >4h (septischer Schock)
<b>„Minor“-Kriterien</b> ( <i>bestimmt bei Aufnahme</i> )
Schwere akute respiratorische Insuffizienz (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250)
Multilobäre Infiltrate in der Röntgenthorax-Aufnahme
Systolischer Blutdruck <90 mmHg

**Mittelschwere CAP (hospitalisierte CAP, hCAP):**

Das Management der hCAP sollte im Krankenhaus auf Normalstation, ggf. auch auf einer Intermediärstation oder Intensivstation erfolgen <sup>13</sup>.

Patienten mit einem CRB-65-Score  $\geq 2$  oder mit mindestens einem „Major“-Kriterium oder zwei „Minor“-Kriterien nach dem modifizierten ATS-Score <sup>58</sup> sollten auf einer Intensivstation behandelt werden.

**Schwergradige CAP (severe CAP, sCAP) mit und ohne Indikation für eine empirische antipseudomonale Therapie:**

Die Behandlung der sCAP erfolgt nach Leitlinienempfehlung im Krankenhaus möglichst auf einer Überwachungs- oder Intensivstation. Die klinische Entscheidung zur intensivmedizinischen Behandlung sollte unter Zuhilfenahme des CRB-65-Scores und des modifizierten ATS-Scores<sup>58</sup> getroffen werden.

Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bedürfen einer speziellen antibakteriellen Behandlung und weisen höhere Resistenzraten gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen auf<sup>59</sup>. Risikofaktoren dafür sind schwere chronische Lungenerkrankungen (wie COPD oder Cystische Fibrose) mit Antibiotikavorthherapie oder vorausgegangener Hospitalisierung in den letzten drei Monaten, sowie das Vorhandensein von Bronchiektasien oder eine bekannte Kolonisation durch *Pseudomonas aeruginosa*.

Innerhalb der ersten 4–8h nach der initialen Schweregradeinschätzung wird eine Reevaluation jedes hospitalisierten Patienten empfohlen. Hierbei sind die frühzeitige Erkennung und Behandlung einer Sepsis von zentraler Bedeutung (s.u.).

**Erregerspektrum der CAP**

Das Erregerspektrum der CAP variiert in Abhängigkeit von regionalen, saisonalen, epidemiologischen und demografischen Faktoren. Weitere Einflüsse entstehen durch klinische und pathophysiologische Parameter. Da die meisten Daten aus dem stationären Bereich stammen, muss von einer zusätzlichen Unsicherheit bezüglich des Erregerspektrums der ambulant erworbenen Pneumonie ausgegangen werden.

Dennoch wurde in Deutschland durch die Daten von CAPNETZ<sup>52</sup> *Streptococcus pneumoniae* als Haupterreger (ursächlich für 40-50%) der CAP gesehen. Infektionen durch *Haemophilus influenzae* (5-20%) und *Mykoplasma pneumoniae* (5-15%) spielen insbesondere bei jüngeren Patienten eine wichtige Rolle. Weitere Erreger sind Enterobacteriaceae, *Legionella* spp. und *Staphylococcus aureus*. Bei Infektionen durch Respiratorische Viren, welche in 5-25% der Fälle nachgewiesen werden können, kommt es (insbesondere bei Influenzaviren) häufig zur Superinfektion durch *Streptococcus pneumoniae* oder andere bakterielle Erreger, was den Krankheitsverlauf komplizieren kann.

Tabelle 4: Erregerspektrum der CAP in Deutschland <sup>52</sup>

Häufigkeit (Prozent)	Erreger
sehr häufig (40–50%)	Streptococcus pneumoniae
gelegentlich (5–10%)	Haemophilus influenzae Mycoplasma pneumoniae Enterobacteriaceae Respiratorische Viren: Respiratorische Synzytial-Viren, Adenoviren, Influenzaviren
selten (< 5%)	Legionella spp. Staphylococcus aureus Chlamydia pneumoniae
sehr selten (<1%)	Pseudomonas aeruginosa
20-25%	Erreger ungeklärt

#### 4.5.2 Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP und VAP)

Die Diagnose der nosokomialen, also der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie mittels Scores ist problematisch, da diese nicht auf randomisierten Studien sondern lediglich auf prospektiven Kohortenanalysen basieren <sup>16</sup>. Die klinische Diagnose orientiert sich an den Richtlinien für Prävention, Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie <sup>60,16</sup> und entspricht den in unserer Studie ebenfalls verwendeten Kriterien.

Aufgrund des Erregerspektrums, welches einer resistenzgerechten antibiotischen Behandlung bedarf sowie der erhöhten Mortalität der nosokomialen Pneumonie, ist bereits die Verdachtsdiagnose einer HAP/ VAP therapie relevant <sup>16</sup>.

##### Definition HAP

Hierbei ist eine nosokomiale Pneumonie gemeint, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt und sich bei Hospitalisation nicht in der Inkubation befand, sich also erst im Verlauf des Aufenthalts im Krankenhaus entwickelt.

Ebenfalls als nosokomiale Pneumonien gewertet werden solche, die in den ersten Wochen bis Monaten nach Krankenhauserlassung auftreten <sup>16</sup>. Die Ursache hierfür liegt darin, dass dann häufig noch eine Kolonisation mit Hospitalerregern nachweisbar ist <sup>16</sup>.

### **Definition VAP**

Eine Pneumonie bei invasiv beatmeten Patienten wird als Ventilator-associated Pneumonia, kurz VAP, bezeichnet und birgt, wie auch die HAP, ein hohes Risiko für eine Infektion mit multiresistenten Erregern.

Der wesentliche Unterschied zur Abgrenzung gegenüber der HAP liegt im Zeitpunkt des Auftretens der Pneumonie, in der vorliegenden Arbeit definiert als 48-72h nach endotrachealer Intubation.

### **Diagnose**

Kriterien bilden - neben den in der Definition der HAP gegebenen zeitlichen Bedingungen (s.o.) - ein neu aufgetretenes oder progredientes Infiltrat in der Röntgenthorax-Aufnahme zusammen mit zwei von drei weiteren:

- Leukozyten  $>10.000$  oder  $<4.000/\mu\text{l}$
- Fieber  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
- purulentes Sekret

Differenzialdiagnostisch sind u.a. Atelektasen (Sekretverlegung), Herzinsuffizienz/Überwässerung, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine cryptogen organisierende Pneumonie (COP), ARDS und Lungenarterienembolien abzugrenzen <sup>16</sup>.

### **Erkennung der pneumogenen Sepsis**

Wie die ambulant erworbene Pneumonie kann die nosokomiale Pneumonie ebenfalls mit einer schweren Sepsis assoziiert sein. Daher kommt der frühzeitigen Erkennung und der Behandlung einer möglichen pneumogenen Sepsis oder eines septischen Schocks aufgrund der hiermit assoziierten hohen Mortalität ein besonderer Stellenwert zu <sup>16</sup>. Von allen Patienten mit schwerer Sepsis weisen nach Engel und Kollegen etwa 63% eine Atemwegsinfektion als Infektfokus auf <sup>61</sup>. Aufgrund seiner engen Verknüpfung zum schweren Verlauf einer Pneumonie und seiner Relevanz bezüglich der Prognose wird daher nachfolgend kurz auf das Krankheitsbild der Sepsis näher eingegangen.

In Anlehnung an die zum Untersuchungszeitraum gültige S2 Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin werden hier die Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock vorgestellt <sup>62</sup>

Tabelle 5: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock <sup>62</sup>

<p><b>I. Nachweis der Infektion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</li> </ul>
<p><b>II. Severe inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>) oder Hypothermie (<math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>• Tachykardie: Herzfrequenz <math>\geq 90</math> /min</li> <li>• Tachypnoe (Frequenz <math>\geq 20</math>/min) o. Hyperventilation (<math>\text{PaCO}_2 \leq 4.3</math> kPa/ <math>\leq 33</math> mmHg)</li> <li>• Leukozytose (<math>\geq 12000/\mu\text{l}</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4000/\mu\text{l}</math>) oder <math>\geq 10\%</math> unreife Neutrophile im Differentialblutbild</li> </ul>
<p><b>III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.</li> <li>• Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24h oder Thrombozytenzahl <math>\leq 100.000/\mu\text{l}</math>. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein</li> <li>• Arterielle Hypoxämie: <math>\text{PaO}_2 \leq 10</math> kPa (<math>\leq 75</math> mmHg) unter Raumluft oder ein <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math>-Verhältnis von <math>\leq 33</math> kPa (<math>\leq 250</math> mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.</li> <li>• Renale Dysfunktion: Eine Diurese von <math>\leq 0.5</math> ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins <math>&gt; 2\times</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</li> <li>• Metabolische Azidose: Base Excess <math>\leq -5</math> mmol/l oder eine Laktatkonzentration <math>&gt; 1,5\times</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</li> </ul>

**Sepsis:** Kriterien I und II

**Schwere Sepsis:** Kriterien I, II und III

**Septischer Schock:** Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck  $\leq 90$  mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck  $\leq 65$  mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg oder den arteriellen Mitteldruck = 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Bei intensivstationären Patienten sollten Scores wie SAPS oder SOFA angewandt werden, da sie den Schweregrad der Organdysfunktionen frühzeitig anzeigen und die Organdysfunktionen wiederum bei schwerer Sepsis mit der Mortalität korrelieren <sup>62, 63</sup>.

So können kritisch kranke Patienten rasch identifiziert und einer adäquaten Behandlung zugeführt werden.

Die Gesamtmortalität von Patienten mit schwerer Sepsis wird in Deutschland mit 55% angegeben (47% ohne und 62% mit Vorliegen eines septischen Schocks)<sup>61</sup>. Ist der Patient bereits im septischen Schock, steigt die Mortalität mit jeder Stunde, um die die Einleitung einer antibiotischen Therapie verzögert wird, signifikant an<sup>64</sup>. Teilweise liegt die Mortalität bei Patienten mit septischem Schock bei über 60%<sup>61</sup>. Neben diesen klinischen Kriterien gilt Procalcitonin bei Verdacht auf pneumogene Sepsis weiterhin als sensitiver Biomarker in der initialen Diagnostik, nicht jedoch für die Diagnose einer Pneumonie als solche<sup>65, 66</sup>.

### Erregerspektrum bei HAP und VAP

Beim Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie stehen Bakterien im Vordergrund, während Pilze und Viren bei immunkompetenten Patienten nur selten als Pneumonieerreger identifiziert werden<sup>16</sup>. Häufig handelt es sich um polymikrobielle bakterielle Infektionen<sup>16</sup>.

Tabelle 6: Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie, Patienten ohne Risikofaktoren für MRE<sup>16</sup>

Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie, Patienten ohne Risikofaktoren für MRE
Enterobacteriaceae
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escherichia coli</li> <li>• Klebsiella spp.</li> <li>• Enterobacter spp.</li> </ul>
Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus (MSSA)
Streptococcus pneumoniae

Die häufigsten gramnegativen Erreger der nosokomialen Pneumonie stellen Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae, Acinetobacter baumannii und Stenotrophomonas maltophilia dar<sup>16</sup>. Zu den häufigsten grampositiven Erregern gehören Staphylococcus aureus und Streptococcus pneumoniae<sup>16, 67, 68, 69</sup>. Eine besondere Problematik im Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie stellen multiresistente Erreger (MRE) dar. Sie zeichnen sich durch ein erweitertes Resistenzmuster gegenüber Antibiotika aus und werden durch unkritischen Einsatz von Breitspektrumantibiotika zusätzlich selektiert<sup>70</sup>. Dies erfordert besondere Aufmerksamkeit bei der Auswahl der Diagnostik, der eingesetzten Antiinfektiva und dem Einsatz von Hygienemaßnahmen<sup>71</sup>.

Tabelle 7: Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie, Patienten mit Risikofaktoren für MRE <sup>16</sup>

<b>Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie, Patienten mit Risikofaktoren für MRE</b>	
Enterobacteriaceae <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escherichia coli</li> <li>• Enterobacter spp.</li> <li>• Klebsiella spp.</li> </ul>	ESBL-bildende Enterobacteriaceae
Haemophilus influenzae	
Staphylococcus aureus (MSSA)	
Methicillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA)	
Streptococcus pneumoniae	
Pseudomonas aeruginosa	
Acinetobacter baumannii	
Stenotrophomonas maltophilia	

Für die Therapieplanung der HAP/VAP ist es deshalb wichtig, das individuelle Risiko für eine Infektion mit MRE zu berücksichtigen, welches von einer Vielzahl von Faktoren abhängt. Eine Auswahl zeigt Tabelle 8.

 Tabelle 8: Risikofaktoren für Infektionen mit multiresistenten Erregern <sup>16</sup>

<b>Risikofaktoren für eine Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE)</b>
Antibiotische Vorbehandlung (in den letzten 90d)
Bekannte Kolonisation mit MRE
Patienten aus Gebieten mit erhöhter Prävalenz von MRE und Kontakt zum Gesundheitssystem
vorangegangener Krankenhausaufenthalt
Invasive Beatmung >4-6 d
Aufenthalt auf der Intensivstation
Unterbringung in einem Pflegeheim
Lebererkrankungen in höheren Stadien (z.B. Leberzirrhose nach Hepatitis)
Malnutrition
Chronische Dialyse
Strukturelle Lungenerkrankung (z.B. schwere COPD, Bronchiektasien, Cystische Fibrose)
Vorhandenes Tracheostoma
Offene Hautwunden

Dass die Dauer des stationären Aufenthaltes bei Patienten ebenfalls einen Einfluss für das Auftreten einer Pneumonie mit besonderen MRE darstellt, hat zu dem Konzept der Differenzierung zwischen einer „early-onset“ und einer „late-onset“ HAP geführt, wobei hier als zeitliche Grenze zwischen beiden Formen 96 Stunden nach Krankenhausaufnahme definiert werden <sup>16</sup>.

Eine weitere Herausforderung stellen Pneumonien bei Patienten mit Immunsuppression dar. Sie sind durch ein besonderes Erregerspektrum charakterisiert, welches auch opportunistische Erreger wie *Pneumocystis jiroveci*, Cytomegalovirus, Schimmelpilze und Mykobakterien umfasst <sup>16</sup>. Daher ergeben sich hier andere diagnostische und therapeutische Konsequenzen als bei immunkompetenten Patienten.

### **Antiinfektiva**

In den meisten Fällen erfolgt die Antibiotikatherapie einer Pneumonie initial in der Regel empirisch. Im weiteren Verlauf sollte sie den Ergebnissen der Diagnostik folgend angepasst und resistenzgerecht deeskaliert werden. Faktoren wie Grunderkrankung, Alter, Antibiotikavorthherapie u.a. sind mit einem gehäuften Auftreten bestimmter Erreger assoziiert, die bei der Auswahl geeigneter Antibiotika berücksichtigt werden sollten.

In der Studiendatenbank wurden alle verabreichten Antibiotika erfasst und im Anschluss an die Datenerhebung wurde die durchgeführte Therapie mit den jeweils geltenden SOPs abgeglichen. Tage ohne Antibiotika-Einsatz, die Anzahl der täglich applizierten Wirkstoffe und der Antibiotikapreis in Euro wurden ebenfalls erfasst. Zur Kostenermittlung der Antibiotika wurde eine Liste mit Wirkstoffpreisen der Charité herangezogen, die die Preise vom 23.12.2005 zeigt. Die Standarddosis/Tag des jeweiligen Antibiotikums bezogen auf einen Standardpatienten mit 70 kg Körpergewicht wurde multipliziert mit dem Listenpreis. Dadurch konnten die Tagestherapiekosten bestimmt und für den Zeitraum der Therapie berechnet werden.

## 4.6 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der vorliegenden Arbeit die geschlechtsspezifische Mortalität auf der Intensivstation festgelegt und untersucht. Sekundäre Endpunkte waren die Verweildauer auf der Intensivstation, die Dauer der Beatmung sowie die Häufigkeitsverteilung von invasiver Beatmung verglichen zwischen den Geschlechtern.

## 4.7 Statistik

Die deskriptive Darstellung von binären Parametern und ihrer Verteilung erfolgt absolut als Anzahl Patienten [n] und relativ als Angabe in Prozent [%]. Nicht normalverteilte metrische oder ordinale Parameter sind mit Median [Median] und 25 %- bzw. 75 %- Quartilen [25-75%Q] angegeben.

Normalverteilte metrische Größen sind im Mittelwert [MW] mit Standardabweichung [ $\pm$ STD] wiedergegeben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Q-Q-Plots und Shapiro-Wilk-Test. Die Signifikanzprüfungen [p-Wert] wurden stets zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von  $p = 0,05$  durchgeführt.

Zur univariaten Analyse binärer Parameter wurde dabei der  $\chi^2$ -Test genutzt.

Nicht normalverteilte metrische oder ordinale Größen wurden mittels nonparametrischer Testverfahren nach Mann-Whitney untersucht, bei normalverteilten metrischen Parametern wurde das Signifikanzniveau per t-Test ermittelt.

Weiterhin wurde der primäre Endpunkt unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes untersucht. Die Entwicklung der Krankheitsschwere-Scores TISS-28, SAPS II und SOFA im klinischen Verlauf wurde mittels einer nichtparametrischen longitudinalen Datenanalyse in einem zweifaktoriellen Design nach Brunner nachvollzogen. Der erste Faktor war hier das Geschlecht, der zweite Faktor die Zeit. Im Rahmen dieser Arbeit sollte der unabhängige Einfluss des Geschlechtes auf die Mortalität auf der Intensivstation herausgearbeitet werden. Hierfür wurde als Methode die logistische Regressionsanalyse angewandt, um mögliche Störgrößen zu berücksichtigen und die Beeinflussung des binären, primären Endpunktes von anderen Größen aufzuzeigen. Mittels univariater logistischer Regression wurden zunächst signifikante Einflussfaktoren auf die Mortalität identifiziert.

Mit diesen Faktoren wurde anschließend eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt und das Geschlecht miteinbezogen. Ausgehend von den hierdurch ermittelten Variablen ließen sich mithilfe der Rückwärtselimination relevante Faktoren für die intensivstationäre Mortalität identifizieren.

So wurde eine zweite multivariate logistische Regressionsanalyse unter Einschluss aller Variablen aus Basischarakteristika und Infektionsparameter durchgeführt, um die zuvor ermittelten Unterschiede der intensivstationären Sterblichkeit nochmals unabhängig vom

ersten Modell zu bestätigen. Um die jeweilige Effektstärke der Parameter einschätzen zu können, wurde die zugehörige Odds Ratio mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall mitangegeben. Die Güte des angewandten Rechenmodells wurde mithilfe des Hosmer-Lemeshow-Tests überprüft.

Die Datenanalyse erfolgte mit PASW® Version 18 (SPSS Inc. 1998-2010, Chicago, Illinois 60606, USA) und mit dem System SAS (Version 9.1, SAS Institute Inc. 2003, Cary, USA).

#### **4.8 Ethik- und Datenschutzvotum**

Die Ethikkommission und der behördliche Datenschutz der Charité genehmigten die Durchführung dieser Studie (Votum der Ethikkommission EA1/127/07).

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten

#### Gesamtstichprobe

Insgesamt wurden 1395 Patienten in der Datenbank erfasst. Nach dem Ausschluss von Patienten ohne Pneumonie, solchen mit einer Behandlungsdauer unter 36 Stunden bzw. von Patienten, die das 18. Lebensjahr nicht vollendet hatten, bestand die Gesamtstichprobe aus 436 Patienten mit Pneumonie.

#### Geschlechterverteilung

Die Aufteilung der Studienpopulation anhand des Merkmals Geschlecht ergab eine Anzahl von 166 Frauen und 270 Männern:

Tabelle 9: Geschlechterverteilung

Geschlecht	Anzahl (N)	Prozent
weiblich	166	38.1%
männlich	270	61.9%

Das Alter der eingeschlossenen Patienten, Score-Werte bei Aufnahme (Initialer SAPS II, SOFA und TISS-28) sowie Vorerkrankungen und Immunstatus sind in den nachfolgenden beiden Tabellen aufgeführt und nach dem Merkmal Geschlecht unterteilt.

Hierbei bestanden zwischen beiden Gruppen Unterschiede in den Werten des SOFA Scores bei Aufnahme, dem Vorhandensein von kardiovaskulären Vorerkrankungen sowie dem Status der Immunsuppression. Die beiden zuerst genannten Variablen lagen in dem ausgewählten Patientenkollektiv mit signifikant höheren Werten in der Gruppe der Männer vor, Immunsuppression hingegen häufiger in der Gruppe der Frauen. In den übrigen Kategorien ergaben sich keine Signifikanzen.

Das durchschnittliche Alter lag in der Gruppe der Frauen bei einem Mittelwert von 65,1 bei den Männern bei 62,4 Jahren. 74,1% der Frauen und 75,9% der Männer waren postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen worden. Die häufigsten Vorerkrankungen waren Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen. Chronische Niereninsuffizienz und pulmonale Vorerkrankungen lagen bei über 20% der Patienten vor.

Tabelle 10: Basischarakteristika der Studienpopulation

Untersuchte Variable	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
Alter MW $\pm$ SD <sup>a</sup> in Jahren	65.1 $\pm$ 14.8	62.4 $\pm$ 15.3	0.116
Median (25-75%Q) <sup>b</sup>	68 (57-77)	67 (52-74)	
Initialer SAPS MW $\pm$ SD	42.8 $\pm$ 18.2	42.2 $\pm$ 15.8	0.899
Median (25-75%Q)	41 (29-54.3)	41 (31-53)	
<b>Initialer SOFA</b> MW $\pm$ SD	5.5 $\pm$ 4	6.5 $\pm$ 4.1	<b>0.011</b>
Median (25-75%Q)	5.5 (2-8)	6 (4-9)	
Initialer TISS MW $\pm$ SD	35.6 $\pm$ 11.1	36.9 $\pm$ 11.1	0.317
Median (25-75%Q)	36 (27.8-44.2)	36.5 (28-44.3)	

<sup>a</sup> MW  $\pm$  SD: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

<sup>b</sup> (25-75%Q): 25. bis 75. Quartile

Tabelle 11: Verteilung der Vorerkrankungen

Vorerkrankungen N (%)	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
<b>Immunsuppression<sup>c</sup></b>	21 (12.7)	18 (6.7)	<b>0.039</b>
<b>Kardiovaskuläre Vorerkrankung</b>	63 (38)	143 (53)	<b>0.003</b>
Pulmonale Vorerkrankung	39 (23.5)	58 (21.5)	0.637
Chronische Lebererkrankung	17 (10.2)	31 (11.5)	0.754
Chronische Niereninsuffizienz	37 (22.3)	68 (25.2)	0.564
Diabetes mellitus	85 (51.2)	114 (42.2)	0.075
Psychiatrische Vorerkrankung	30 (18.1)	47 (17.4)	0.897
Operierte Patienten	123 (74.1)	205 (75.9)	0.732

<sup>c</sup> Faktoren der Immunsuppression sind immunsuppressive Medikamente wie Cortisonpräparate über der Cushingsschwelle, Immunsuppressiva (z.B. Cellcept®, Prograf®, Orthoclone OKT 3®, Simulect®, Sandimmun® etc.), monoklonale Antikörper-Agonisten/Antagonisten (z.B. Humira®, Remicade®) etc. oder Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Wochen oder bekannte Organtransplantation.

## 5.2 Infektionsverteilung

### Pneumonieformen

Die Verteilung der drei Hauptformen der Pneumonie CAP, HAP und VAP war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die nosokomiale Pneumonie (HAP) war mit über 61% bei beiden Geschlechtern die häufigste, gefolgt von der beatmungsassoziierten Pneumonie und der ambulant erworbenen Pneumonie.

Tabelle 12: Verteilung der Pneumonietypen (Mehrfachnennung möglich)

Pneumonietyp N (%)	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
CAP (%)	27 (16.3)	33 (12.2)	0.254
HAP (%)	102 (61.4)	167 (61.9)	>0,999
VAP (%)	48 (28.9)	92 (34.1)	0.291

## Koinfektionen

Bei den Koinfektionen ergaben sich signifikante Unterschiede in drei Variablen: Urogenitalinfektionen traten häufiger bei Frauen auf und machten in dieser Gruppe mit 14,5% Anteil die am häufigsten verzeichnete Koinfektion aus. Bakteriämien und Katheterinfektionen traten beide häufiger in der Gruppe der Männer auf, wobei Bakteriämien mit 17,8% beim männlichen Geschlecht am häufigsten nachgewiesen wurde. In 10,2% der Fälle bei den weiblichen bzw. 8,1% bei den männlichen Patienten war der behandelte Infektfokus ungeklärt.

Tabelle 13: Koinfektionen

Koinfektion N (%) <sup>d</sup>	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
Abdominelle Infektion (%)	12 (7.2)	24 (8.9)	0.595
<b>Urogenitalinfektion (HWI) (%)</b>	24 (14.5)	18 (6.7)	<b>0.01</b>
Knochen-/ Gelenkinfektion (%)	2 (1.2)	11 (4.1)	0.144
Endokarditis (%)	4 (2.4)	8 (3.0)	>0,999
Wund/-Weichteilinfektion (%)	16 (9.6)	39 (14.4)	0.181
Meningitiden (%)	8 (4.8)	8 (3.0)	0.432
<b>Bakteriämie (%)</b>	17 (10.2)	48 (17.8)	<b>0.037</b>
Behandelter Fokus unklar (%)	17 (10.2)	22 (8.1)	0.492
<b>Katheterinfektion (%)</b>	6 (3.6)	23 (8.5)	<b>0.049</b>
Pseudomembranöse Kolitis (%)	4 (2.4)	6 (2.2)	>0,999

<sup>d</sup> Auftreten mehrerer Infektionen als auch mehrere Erregernachweise pro Patient möglich.

## 5.3 Erregerspektrum

Am häufigsten wurden mikrobiologisch in beiden Vergleichsgruppen gramnegative Erreger nachgewiesen. Bei den Männern war dies in 45,6% der Fall, in der Gruppe der Frauen in 34,9% (p=0,035).

An zweiter Stelle traten im mikrobiologischen Analysat Pilze auf und mit ca. 19% waren multiresistente Erreger in beiden Gruppen etwa gleichhäufig vertreten.

Tabelle 14: Erregerverteilung in der Studienpopulation

Erreger N (%)	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
Pilze (%)	57 (34.3)	101 (37.4)	0.539
Erreger m. erhöhtem Resistenzmuster (%) <sup>e</sup>	31 (18.7)	51 (18.9)	>0,999
<b>Gramnegative Erreger (%)</b>	58 (34.9)	123 (45.6)	<b>0.035</b>

<sup>e</sup> Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster schließt Bakterien ein, welche aufgrund intrinsischer oder potentiell akquirierter Resistenz basierend auf den lokalen Resistenzdaten schwerer mit der empirischen Initialtherapie zu erfassen sind (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, ESBL, VRE, Nonfermenter wie *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, oder *Citrobacter* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium* und *Bacillus cereus*).

## 5.4 Versorgungsstrukturelle Unterschiede, SOP-Adhärenz und antibiotische Therapie bei beiden Geschlechtern

Signifikante Unterschiede in der Versorgungsstruktur ergaben sich bei beiden Vergleichsgruppen in zwei Kategorien: Der tägliche Einsatz von Antibiotika war in der Gruppe der Männer häufiger ( $p=0,028$ ) und auch der summarisch ermittelte Wert der Kosten (in Euro) der applizierten Antiinfektiva lag in dieser Gruppe höher als bei den Frauen ( $p=0,003$ ).

Bei der Einhaltung der SOPs, der Anzahl Antibiotika-freier Tage und der Häufigkeit der Durchführung von mikrobiologischer und radiologischer Diagnostik fanden sich zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 15: Versorgungsstrukturelle Unterschiede in Hinblick auf die antibiotische Therapie, mikrobiologische und radiologische Diagnostik sowie Einhaltung der Standards

Untersuchte Variable	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
Standards eingehalten MW $\pm$ SD <sup>a</sup>	63.5 $\pm$ 34.6	67.2 $\pm$ 30.1	0.531
Median (25-75%Q) <sup>b</sup>	70 (40-100)	71 (47-100)	
<b>Täglicher Einsatz von Antibiotika in Agenzien pro Tag MW <math>\pm</math> SD</b>	1.1 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.7	<b>0.028</b>
Median (25-75%Q)	1 (0.6-1.5)	1.2 (0.8-1.8)	
Antibiotika-freie Tage MW $\pm$ SD	33.7 $\pm$ 28.7	28.5 $\pm$ 25.0	0.104
Median (25-75%Q)	30.6 (9.1-50.0)	25.0 (7.3-44.5)	
<b>Antibiotika-Preis (sum.) € MW <math>\pm</math> SD</b>	30.1 $\pm$ 30.1	38.5 $\pm$ 33.1	<b>0.003</b>
Median (25-75%Q)	22.8 (6.1-43.6)	32.6 (10.3-57.8)	
Mikrobiologische Diagnostik durchgeführt (sum.) <sup>f</sup> MW $\pm$ SD	6 $\pm$ 7.3	6.9 $\pm$ 8.3	0.197
Median (25-75%Q)	4 (1-9)	4 (1-11)	
Radiologische Diagnostik durchgeführt (sum.) MW $\pm$ SD	7.4 $\pm$ 6.7	8.4 $\pm$ 7.1	0.077
Median (25-75%Q)	5 (3-9)	6 (3-11)	

<sup>a</sup> MW  $\pm$  SD: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

<sup>b</sup> (25-75%Q): 25. bis 75. Quartile

<sup>f</sup> (sum.): summarisch

Die Inzidenz des Einsatzes einer gezielten antibiotischen Therapie pro Tag bezogen auf die Krankenhausbehandlungsdauer im Mittel, ergab signifikant höhere Werte in der Gruppe männlichen Geschlechts. Im Gegensatz dazu zeigten sich beim Einsatz der kalkulierten antibiotischen Therapie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Tabelle 16: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der antibiotischen Therapie

Untersuchte Variable	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
Kalkulierte Antibiotika-Therapie/ LOS <sup>g</sup> in d <sup>h</sup> , MW ± SD <sup>a</sup>	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.146
Median (25-75%Q) <sup>b</sup>	0.5 (0.3-0.8)	0.4 (0.2-0.7)	
<b>Gezielte Antibiotika-Therapie in Tagen/LOS in d, MW ± SD</b>	0.2 ± 0.3	0.3 ± 0.3	<b>0.016</b>
Median (25-75%Q)	0 (0-0.3)	0.1(0-0.5)	

<sup>a</sup> MW ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>b</sup> (25-75%Q): 25. bis 75. Quartile

<sup>g</sup> LOS: Length of stay, Krankenhausbehandlungsdauer (MW)

<sup>h</sup> d: die, Tage

In Bezug auf die durchgeführte Erregerdiagnostik, die Dauer der antibiotischen Therapie, den initialen Einsatz und die Auswahl des entsprechenden Antibiotikums oder dessen Kombination mit anderen Antibiotika, ergaben keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 17: Unterschiede bei den Fehlern zur SOP-Adhärenz und Erregeranalyse

Untersuchte Variable N (%)	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
Diagnostik falsch oder fehlend (%)	25 (15.1)	43 (15.9)	0.892
Antibiotika-Therapie zu lang (%)	27 (16.3)	31 (11.5)	0.191
Antibiotika-Therapie zu spät (%)	15 (9.0)	23 (8.5)	0.863
falsches Antibiotikum oder falsche Kombination(%)	75 (45.2)	131 (48.5)	0.554

## 5.5 Endpunkte Behandlungsdauer, Beatmungsdauer und Mortalität

Als primärer Endpunkt wurde die Sterblichkeit auf der Intensivstation definiert und ausgewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Behandlungsdauer auf der Intensivstation in Tagen, die Anzahl der invasiv beatmeten Patienten, sowie die Beatmungsdauer in Stunden.

Tabelle 18: Endpunkte - Sterblichkeit und Behandlungsdauer auf der Intensivstation, Beatmungshäufigkeit und -dauer.

Zielgrößen N (%)	Frauen N= 166	Männer N= 270	p-Wert
ICU-Mortalität (%)	34 (20.5)	39 (14.4)	0.113
ICU-Behandlungsdauer in d MW ± SD <sup>a</sup>	17.9 ± 14.4	18.4 ± 15.6	0.891
Median (25-75%Q) <sup>b</sup>	13 (8-25)	14 (7-24)	
Invasive Beatmung (%)	142 (85.5)	252 (93.3)	<b>0.011</b>
Beatmungsdauer in h <sup>i</sup> MW ± SD	295 ± 349	306 ± 489	0.919
Median (25-75%Q)	161 (30-466)	157 (36-392)	

<sup>a</sup> MW ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>b</sup> (25-75%Q): 25. bis 75. Quartile

<sup>i</sup> h: hours, Stunden

## 5.6 Regressionsanalysen zur Validierung des primären Endpunktes Mortalität

### Univariate logistische Regressionsanalyse und Multivariate Analyse I

In der univariaten logistischen Regression (Tabelle 19) zeigte das Alter eine signifikante Assoziation mit der intensivstationären Mortalität. Alle drei Aufnahme-Scores - SAPS II, SOFA und TISS-28 - wiesen ebenfalls eine signifikante Assoziation mit der Mortalität auf. Bei den Erkrankungen hatten pulmonale Vorerkrankungen, unter den Pneumonieförmern die nosokomiale sowie die beatmungsgassoziierte Pneumonie einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Unter den Erregern zeigten hier Pilze sowie multiresistente Erreger eine Assoziation mit der Sterblichkeit.

Zur Darstellung isolierter Effekte auf den primären Endpunkt wurden zusätzlich multivariate Regressionsanalysen durchgeführt. In das erste multivariate Modell wurden alle Parameter eingeschlossen, die eine signifikante Assoziation mit der Mortalität in der univariaten logistischen Regression zeigten. Stellvertretend für die drei Scores zur Krankheitsschwere wurde der SOFA-Score gewählt, da er im intensivmedizinischen Bereich anhand klinischer Untersuchungswerte von sechs Organsystemen eine Einschätzung des Sterblichkeitsrisikos der Patienten ermöglicht. Bereits in der univariaten Analyse unterschied sich der SOFA-Score signifikant zwischen Männern und Frauen (s. Tabelle 10), wonach die Gruppe der Männer eine höhere Krankheitsschwere aufwies als die der Frauen. Zur Beurteilung der Modellanpassung diente der Test nach Hosmer-Lemeshow. In der multivariaten Analyse I zeigten sich ebenfalls signifikante Assoziationen zur intensivstationären Sterblichkeit bei den Parametern Alter, Geschlecht, dem SOFA-Score, sowie pulmonalen Vorerkrankungen.

Tabelle 19: Logistische Regressionsanalyse mit intensivstationärer Mortalität als abhängiger Variable

	Univariate Analyse*		Multivariate Analyse I**	
Variable	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
<b>Ad Geschlecht (♀ vs ♂)</b>	0.655 (0.395-1.088)	0.103	<b>1.775 (1.029-3.062)</b>	<b>0.039</b>
<b>Alter</b>	<b>1,018 (0,0996-1,037)</b>	<b>0.055</b>	<b>1.025 (1.006-1.046)</b>	<b>0.014</b>
<b>Scores bei Aufnahme</b>				
<b>Initialer SAPS</b>	<b>1.033 (1.017-1.049)</b>	<b>&lt;0.001</b>		
<b>Initialer SOFA</b>	<b>1.128 (1.061-1.200)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.139 (1.063-1.220)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Initialer TISS</b>	<b>1.060 (1.034-1.086)</b>	<b>&lt;0.001</b>		
<b>Vorerkrankungen</b>				
Immunsuppression <sup>c</sup>	1.097 (0.464-2.591)	0.833		
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	0.968 (0.585-1.602)	0.900		
<b>Pulmonale Vorerkrankung</b>	<b>1.946 (1.121-3.378)</b>	<b>0.018</b>	1.598 (0.886-2.883)	0.119
Chronische Lebererkrankung	1.563 (0.756-3.230)	0.228		
Chronische Niereninsuffizienz	1.234 (0.699-2.180)	0.468		
Diabetes mellitus	0.916 (0.552-1.520)	0.734		
Psychiatrische Vorerkrankung	1.012 (0.524-1.954)	0.971		
Operierte Patienten	0.781 (0.445-1.368)	0.387		
<b>Aufgetretene Infektionen</b>				
<b>Pneumonie Typ N (%)</b>				
<b>Early und late onset HAP</b>	<b>0.580 (0.350-0.963)</b>	<b>0.0354</b>	0.799 (0.390-1.633)	0.538
SCAP mit u. ohne RF	0.860 (0.403-1.836)	0.697		
<b>VAP</b>	<b>1.974 (1.182-3.297)</b>	<b>0.009</b>	1.431 (0.672-3.048)	0.353
<b>Koinfektionen N (%)</b>				
Abdominelle Infektion	1.750 (0.786-3.896)	0.171		
Urogenitalinfektion (HWI)	0.994 (0.423-2.334)	0.989		
Knochen-/ Gelenkinfektion	1.513 (0.406-5.638)	0.537		
Endokarditis	0.994 (0.213-4.636)	0.994		
<b>Wund/ Weichteilinfektion (%)</b>	<b>1.864 (0.956-3.632)</b>	<b>0.067</b>	1.816 (0.850-3.878)	0.123
Meningitis	0.702 (0.156-3.158)	0.645		
BSI	1.452 (0.755-2.791)	0.264		
Behandelter Fokus unklar	0.896 (0.361-2.222)	0.812		
Katheterinfektion	1.644 (0.675-4.005)	0.274		
Pseudomembran. Kolitis	1.250 (0.260-6.010)	0.781		
<b>Erregerspektrum</b>				
<b>Pilze</b>	<b>1.680 (1.011-2.794)</b>	<b>0.045</b>	1.130 (0.643-1.986)	0.671
<b>Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster (%)</b>	<b>1.675 (0.930-3.020)</b>	<b>0.086</b>	1.145 (0.581-2.258)	0.696
Gramnegative Erreger (%)	1.369 (0.826-2.268)	0.223		
<b>SOP-Adhärenz</b>				
SOP 70 (%)	0.768 (0.464-1.272)	0.305		

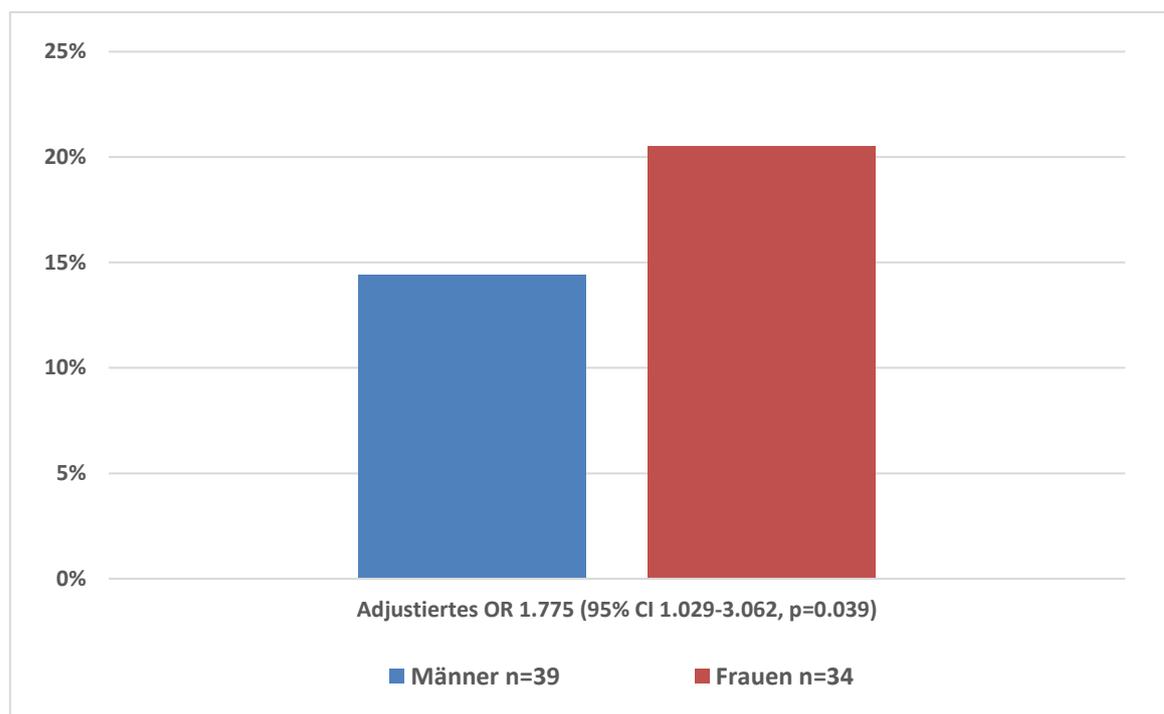
\*Linke Spalte: Univariate logistische Regression zur Darstellung des Einflusses verschiedener Parameter auf die intensivstationäre Mortalität.

\*\*Rechte Spalte: Multivariate logistische Regressionsanalyse. Hierfür eingeschlossen wurden Parameter mit signifikanter ( $p < 0,05$ ) Assoziation zur intensivstationären Sterblichkeit aus der univariaten Regression. Angegeben werden jeweils das Odds ratio (OR) und das Konfidenzintervall (CI). Hosmer-Lemeshow-Test  $p = 0,202$ .

° Faktoren der Immunsuppression sind immunsuppressive Medikamente wie Cortisonpräparate über der Cushingschwelle, Immunsuppressiva (z.B. Cellcept®, Prograf®, Orthoclone OKT 3®, Simulect®, Sandimmun® etc.), monoklonale Antikörper-Agonisten/Antagonisten (z.B. Humira®, Remicade®) etc. oder Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Wochen oder bekannte Organ-Transplantation.

Die Mortalität bei Patienten mit Pneumonie auf der Intensivstation lag bei 20.5% (34) für Frauen und 14.4% (39) bei Männern ( $p = 0.113$ ). Nach Korrektur auf Confounder mithilfe der logistischen Regressionsanalyse ergab sich für das weibliche Geschlecht ein erhöhtes Risiko an einer Pneumonie zu versterben mit einer OR von 1.775 (95% Konfidenzintervall 1.029-3.062,  $p = 0.039$ ).

**Abbildung 4 Geschlechtsspezifische Unterschiede in Hinblick auf die intensivstationäre Mortalität bei Patienten und Patientinnen der vorliegenden Studie mit Pneumonie**



## Multivariate Analyse II

Das Ergebnis wurde mittels Rückwärtselimination erneut überprüft. Dabei wurde zunächst keine Vorabselektion der Variablen vorgenommen, alle in der linken Spalte in Tabelle 18 aufgeführten Variablen wurden eingeschlossen. Das Modell identifizierte nach 21 Eliminationsschritten folgende Variablen als signifikant mit der intensivstationären Mortalität assoziiert: das weibliche Geschlecht, das Alter, den SOFA-Score bei Aufnahme, sowie die nosokomiale Pneumonie.

Tabelle 20: Multivariate Analyse II, Logistische Regressionsanalyse mit intensivstationärer Mortalität als abhängige Größe.

Variable	OR (95% CI)	p-Wert
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1.836 (1.063-3.172)	<b>0.029</b>
<b>Alter</b>	1.026 (1.006-1.046)	<b>0.011</b>
Pulmonale Vorerkrankung	1.713 (0.949-3.093)	0.074
<b>SOFA-Score bei Aufnahme</b>	1.148 (1.072-1.230)	<b>&lt;0.001</b>
CAP	0.465 (0.192-1.122)	0.088
<b>HAP</b>	0.504 (0.279-0.910)	<b>0.023</b>
Wund- und Weichteilinfektion	1.961 (0.961-4.003)	0.064

Dargestellt ist Schritt 21 nach Rückwärtselimination. Hosmer-Lemeshow-Test  $p=0,196$ .

## 6 Diskussion

In der untersuchten Studienpopulation zeigten sich adjustiert signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der intensivstationären Sterblichkeit bei Patienten mit Pneumonie nach Korrektur auf relevante Kofaktoren.

In der antiinfektiven Behandlung und Diagnostik hingegen von männlichen und weiblichen intensivstationären Patienten mit Pneumonie wurden in der vorliegenden Studie hinsichtlich der SOP-Standards keine Unterschiede festgestellt. Es zeigte jedoch, dass Patienten männlichen Geschlechts signifikant mehr Antiinfektiva in Agenzien pro Tag erhielten und auch die finanziellen Ausgaben für Antiinfektiva divergierte entsprechend signifikant in dieser Gruppe. Eine gezielte Antibiotika-Therapie in Tagen bezogen auf Gesamtkrankenhausverweildauer erfolgte ebenfalls signifikant häufiger in der Gruppe Patienten männlichen Geschlechts.

Keine Unterschiede wurden bei der Behandlungsdauer auf der Intensivstation und der Dauer der invasiven Beatmung festgestellt. Die Inzidenz invasiver Beatmung unterschied sich jedoch auch hier signifikant, männliche Patienten wurden häufiger invasiv beatmet als weibliche ( $p=0.011$ ).

### 6.1 Basischarakteristika und Infektionsverteilung

Von den beobachteten Patienten waren 38,1% Frauen und 61,9% Männer. Diese ungleiche Verteilung der Geschlechter spiegelt sich auch in anderen intensivmedizinischen Studien wider: Bei Sharpe und Kollegen<sup>6</sup> lag der Anteil der männlichen Patienten bei 79%, bei Caceres und Kollegen<sup>33</sup> lag dieser bei 65,1% und Kristensen und Kollegen<sup>72</sup>, beschrieben in ihrem Review, welches 25 randomisierte Studien aus der Intensivmedizin untersuchte, einen durchschnittlichen Männeranteil von 63,6%.

Das Patientenalter im Mittel unterschied sich zwischen den Geschlechtern nicht signifikant und war mit 65,1 Jahren für die weiblichen und 62,4 Jahren für die männlichen Patienten vergleichbar mit den Werten aus anderen intensivmedizinischen Untersuchungen von Kollef und Kollegen, Combes und Kollegen, Sharpe und Kollegen, die sich mit dem Einfluss des Geschlechts bei Patienten mit Pneumonie befassten<sup>4, 73, 6</sup>.

Die häufigere Prävalenz von Autoimmunerkrankungen in der Gruppe der Frauen in der vorliegenden Arbeit deckt sich mit Ergebnissen aus rheumatologischen Beobachtungen, welche die Aufmerksamkeit innerhalb der Forschung auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Medizin verstärkt haben<sup>74, 75, 76, 53</sup>.

Die Werte für den SOFA-Score bei Aufnahme, sowie für kardiovaskuläre Vorerkrankungen waren hingegen in dem ausgewählten Patientenkollektiv in der Gruppe der Männer signifikant höher als bei den Frauen ( $p$ -Wert  $<0.05$ ). Vergleichbare Ergebnisse für den

SOFA-Score wiesen auch die intensivmedizinischen Studienpopulationen von Adrie und Kollegen und Nachtigall und Kollegen auf <sup>77, 28</sup>. Die unterschiedliche Verteilung von kardiovaskulären Erkrankungen in der Studienpopulation bestätigt Ergebnisse aus anderen Studien: Kardiovaskuläre Erkrankungen treten durch protektive Effekte der Östrogene bei Frauen etwa 10 bis 15 Jahre später auf als bei Männern, wobei geschlechtsspezifische Einflüsse auch hier weiterhin Gegenstand der Forschung <sup>78, 79, 80, 81, 82, 82</sup>. Da die Funktion des Herz-Kreislaufsystems als Parameter selbst Bestandteil des SOFA-Scores ist, erklärt sich möglicherweise durch die höhere Anzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen in der männlichen Population der Studie auch der Zusammenhang zu den hier höheren SOFA-Werten.

In dem untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit traten Koinfektionen, Bakteriämien und Katheterinfektionen häufiger in der Gruppe der Männer auf. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt darin, dass intensivstationäre Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen und nach Trauma häufiger invasive Zugänge und Katheter erhalten, wodurch sich das Risiko für diese Infektionen erhöht. Da laut Untersuchungen von Lecky und Kollegen und Wick und Kollegen unter diesen Patienten mehr Männer vertreten sind als Frauen <sup>83, 84</sup>, unterschied sich auch das Infektionsmuster möglicherweise geschlechtsspezifisch. Auch könnte sich durch den höheren Anteil an männlichen Patienten unter solchen mit Trauma, der höhere SOFA-Score in der Gruppe der Männer erklären lassen.

Urogenitalinfektionen traten hingegen häufiger bei Frauen auf und machten in dieser Gruppe die am häufigsten verzeichnete Koinfektion aus. Diese Ergebnisse decken sich mit denen langjähriger Beobachtungen aus Urologie und Nephrologie <sup>85</sup> und sind bei adulten Patienten im Wesentlichen anatomisch begründet. Auch bei Combes und Kollegen waren Harnwegsinfektionen in der Gruppe weiblichen Geschlechts häufiger ( $p < 0,001$ ) <sup>73</sup>.

Für alle drei Hauptformen der Pneumonie (CAP, HAP und VAP) war die Verteilung in beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Insgesamt war die untersuchte Studienpopulation mit anderen intensivstationären Patientengruppen vergleichbar und zeigte in den Basischarakteristika wenig signifikante Unterschiede. Der SOFA-Score, welcher die Organfunktion sechs verschiedener Organsysteme berücksichtigt, unterschied sich zwischen den Geschlechtern und war in der Gruppe der Männer signifikant höher.

## 6.2 Erregerspektrum, Antiinfektive Therapie und Diagnostik

### Erregerspektrum

Am häufigsten wurden in den mikrobiologischen Proben in beiden Vergleichsgruppen gramnegative Erreger nachgewiesen. Bei Männern wurden in der vorliegenden Studienpopulation diese jedoch signifikant häufiger gefunden als bei Frauen. Ähnliche Ergebnisse zeigten Kaplan und Kollegen<sup>86</sup>. Die höheren Werte für den SOFA-Score bei Aufnahme als Indikator der Krankheitsschwere, die höhere Anzahl kardiovaskulärer Vorerkrankungen, aufgetretener Bakteriämien sowie Katheterinfektionen in der Gruppe der Männer korreliert mit den Ergebnissen für den Nachweis gramnegativer Erreger.

Die Auswertung ergab, dass männliche Patienten in dieser Untersuchung häufiger eine gezielte antibiotische Therapie erhielten als weibliche. Dies hängt vermutlich mit dem höheren Anteil an nachgewiesenen Erregern zusammen, da für diese im Verlauf eine gezielte, dem Resistenzmuster angepasste, Therapie gewählt werden konnte. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang zu den Ergebnissen von Valentin und Kollegen<sup>87</sup>, wonach männliche Patienten signifikant häufiger invasive diagnostische Maßnahmen auf der Intensivstation erhielten als weibliche<sup>87</sup>. Beim Einsatz der kalkulierten antibiotischen Therapie zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, was nicht im Widerspruch zum vorherigen Sachverhalt stehen muss, sondern eher verdeutlicht, dass die Behandlungsstandards sich zwischen den Geschlechtern nicht unterschieden.

Anders als bei Nachtigall und Kollegen<sup>28</sup> war der tägliche Einsatz von Antibiotika sowie die summarisch ermittelten Kosten (in Euro) der applizierten Antiinfektiva in der Gruppe der Männer höher als in der der Frauen.

Kollef und Kollegen<sup>88</sup> zeigten, dass die Versorgungskosten für Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie, welche häufig durch gramnegative Erreger verursacht werden, bei angepasster Antibiotikatherapie höher liegen als bei inadäquater, oder dem Resistenzmuster der Erreger nicht angepasster Therapie. Insofern sind die bezüglich der Antibiotikatherapie und der Kosten derselben errechneten Unterschiede in sich konsistent und passen zu dem Ergebnis, dass männliche Patienten in dieser Studienpopulation häufiger Infektionen durch gramnegative Erreger aufwiesen als weibliche.

### Antiinfektive Therapie und Diagnostik

Nachtigall und Kollegen<sup>36</sup> konnten zeigen, dass Patienten, die eine infektiologische Behandlung (Diagnostik und Therapie mitumfassend) mit einer SOP-Adhärenz von >70% auf der Intensivstation erhalten hatten, eine signifikant geringere Mortalität im Vergleich zu solchen Patienten aufwiesen, deren therapeutische und diagnostische Regime eine niedrigere SOP-Adhärenz aufwiesen: 5,8% gegenüber 19,8%.

Nach der Implementierung des „ABx“-Programmes konnte an den teilnehmenden Stationen der Studie dieses Ziel nachweislich erreicht und eingehalten werden. Nachtigall und Kollegen <sup>36</sup> konnten für Patienten, die unter diesen Bedingungen behandelt wurden, eine Assoziation mit einem Überlebensvorteil belegen.

Insgesamt konnten folglich für die vorliegende Arbeit Patienten ausgewählt werden, welche ungeachtet dessen, ob ein männliches oder ein weibliches Geschlecht vorlag, SOP-konform behandelt wurden. Unterschiede in der Behandlung hinsichtlich der SOP-Standards lagen demnach nicht vor und die Qualitätssicherungsziele wurden eingehalten. Dies entspricht nicht den in der Literatur häufig beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Behandlung bei intensivstationären Patienten (Schopper und Kollegen <sup>89</sup>, Dorner und Kollegen <sup>90</sup>; Reiter und Kollegen <sup>91</sup>). Beispielsweise verzeichnen Schwartz und Kollegen <sup>92</sup>, sowie auch Epstein und Vuong <sup>9</sup> eine signifikant häufigere Fehlpositionierung des endotrachealen Tubus bei Frauen als bei Männern, Valentin und Kollegen <sup>87</sup> beschrieben außerdem in ihrer Studie mit über 25000 intensivstationären Patienten, dass Männer trotz geringerer Krankheitschwere signifikant häufiger invasive Maßnahmen erhielten als Frauen. Ähnliche Ergebnisse zeigten Shen und Kollegen <sup>93</sup>.

Bei der Einhaltung der SOPs, der Anzahl Antibiotika-freier Tage und der Häufigkeit der Durchführung von mikrobiologischer und radiologischer Diagnostik fanden sich zwischen den Geschlechtern der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede. In Bezug auf die durchgeführte Erregerdiagnostik, die Dauer der antibiotischen Therapie, den initialen Einsatz und die Auswahl des entsprechenden Antibiotikums oder dessen Kombination mit anderen, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Hieraus wird deutlich, dass die Versorgungsstruktur und die Behandlungsstandards zwischen den Geschlechtern sich nicht unterschieden und demzufolge nicht als Störgröße bei der Suche nach geschlechtsspezifischen Differenzen in Hinblick auf die intensivstationäre Mortalität gewirkt haben dürften. Entsprechend liegt eine hervorragende Grundlage für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen männlichen und weiblichen Patienten vor. Anmerkung: Dies setzt allerdings voraus, dass die Behandlungsstandards selbst in Hinblick auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern keine Limitationen aufweisen bzw. diese berücksichtigen.

## 6.3 Behandlungsdauer, Beatmungstage, Mortalität

### Behandlungsdauer

Bezüglich der Behandlungsdauer auf der Intensivstation zeigten sich in der Literaturrecherche sehr inkonsistente Ergebnisse für das jeweilige Geschlecht. In dieser Arbeit fanden sich keine geschlechtsspezifischen Differenzen. Dies verhält sich kongruent zu Daten von Epstein und Vuong<sup>9</sup>, Combes und Kollegen<sup>73</sup> und Sharpe und Kollegen<sup>6</sup>. Längere intensivstationäre Behandlungszeiträume für Patienten weiblichen Geschlechts verzeichneten in ihrer Studie Kollef und Kollegen insgesamt<sup>4</sup>, Arnold und Kollegen<sup>7</sup>, Caceres und Kollegen<sup>33</sup> in der Subgruppe der Frauen unter 50 Jahren. Mostafa und Kollegen<sup>1</sup> fanden längere intensivstationäre Behandlungszeiten in der Gruppe von Patienten männlichen Geschlechts.

### Beatmungstage

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Epstein & Vuong<sup>9</sup>, Combes und Kollegen<sup>73</sup>, Caceres und Kollegen<sup>33</sup> und Sharpe und Kollegen<sup>6</sup> wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern für die Dauer der invasiven Beatmung festgestellt. Jedoch existieren auch hier unterschiedliche Ergebnisse in anderen Studien (Mostafa und Kollegen<sup>1</sup>; Caceres und Kollegen<sup>33</sup>).

Die Häufigkeit des Einsatzes invasiver Beatmung unterschied sich jedoch signifikant, männliche Patienten wurden häufiger invasiv beatmet als weibliche ( $p=0.011$ ). Wird hierzu der höhere SOFA-Score bei Aufnahme in den Basischarakteriska in der Gruppe der Männer betrachtet, sowie die Annahme, dass unter Patienten nach Trauma, sowie solchen nach kardiochirurgischen Eingriffen, mehr Männer als Frauen vertreten sind, so könnte dieses Ergebnis dadurch erklärt werden. Wie und ob diese verschiedenen Aspekte miteinander zusammenhängen, konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter untersucht werden, da es sich bei der Datenauswertung um eine retrospektive Analyse handelt und etwaige Kausalitäten nicht mehr geklärt werden konnten.

### Mortalität

Vincent und Kollegen<sup>43</sup> haben bei steigenden Werten für den SOFA-Score eine erhöhte Assoziation mit der Mortalität in ihrer Studie gezeigt und der SOFA-Score wurde mehrfach in großen, multizentrischen Studien als aussagekräftiges Maß für die Krankheitsschwere und die damit assoziierte Mortalität von intensivstationären Patienten validiert<sup>43, 42</sup>. Aufgrund der höheren Werte für den SOFA-Score in den Basischarakteristika in der Gruppe der Männer hätte für diese entsprechend eine höhere Mortalität sowie eine längere Behandlungsdauer auf der Intensivstation erwartet werden können.

In der untersuchten Studienpopulation zeigten sich zunächst in der univariaten Analyse keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezogen auf die intensivstationäre Sterblichkeit bei Patienten mit Pneumonie.

Die ungleiche Verteilung der Werte für den SOFA-Score zwischen den Geschlechtern könnte eine Störgröße dargestellt haben, welche die Aufdeckung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Mortalität erschwert hat. Die Ursache dafür kann die höhere Krankheitsschwere bei den männlichen Patienten dieser Studienpopulation sein, abgebildet durch die initialen Scores bei Aufnahme (SAPS II, SOFA und TISS-28), sodass das weibliche Geschlecht erst nach Anwendung der multivariaten Analyse als unabhängiger mit der intensivstationären Mortalität assoziierter Faktor erkannt wurde.

In mehreren logistischen Regressionsanalysen wurden für diese Studie die Merkmale weibliches Geschlecht, das Alter der Patienten, der SOFA-Score bei Aufnahme sowie die beatmungsassoziierte Pneumonie als unabhängige mit der intensivstationären Mortalität assoziierte Variablen identifiziert, obwohl in der univariaten Analyse das Merkmal Geschlecht nicht als solche angezeigt wurde.

Epstein und Vuong schlossen in ihre Beobachtungsstudie 580 intensivstationäre und mechanisch beatmete Patienten ein und identifizierten das Merkmal Geschlecht nicht als unabhängigen Risikofaktor für Mortalität, auch nicht in der Betrachtung sekundärer Endpunkte wie der Krankenhausverweildauer oder der Dauer der Beatmung ( $p > 0.2$  für alle)<sup>9</sup>. Gannon und Kollegen beschrieben in ihrer Studie mit über 30.200 Patienten nach Trauma ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Differenzen bezüglich der Mortalität bei Patienten mit Pneumonie<sup>8</sup>. Anders Mostafa und Kollegen<sup>1</sup> und Reade und Kollegen<sup>2</sup>, welche eine höhere Mortalität für Männer als für Frauen ermittelten. Bei Reade und Kollegen<sup>2</sup> unterschieden sich die Todesursachen bei Männern und Frauen: Männer starben häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen und Tumorerkrankungen, wohingegen Frauen häufiger an chronischen unteren Atemwegserkrankungen verstarben. Die Studie von Reade und Kollegen schloss jedoch ausschließlich Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ein und war daher keine rein intensivmedizinische Studie<sup>2</sup>. Alsawas und Kollegen zeigten kürzlich eine höhere Mortalität bei Patienten mit Pneumonie in der Gruppe männlichen Geschlechts<sup>3</sup>.

Bei Croce und Kollegen<sup>32</sup> hatten Patientinnen mit Pneumonie eine höhere Mortalität als Männer. Combes und Kollegen<sup>73</sup>, die ebenfalls intensivstationäre Patienten und Patientinnen mit nosokomialen Pneumonien untersuchten, zeigte sich beim weiblichen Geschlecht in Subgruppen eine höhere Mortalität als beim männlichen.

Eine höhere Sterblichkeit für Frauen insgesamt unter den Patienten mit Pneumonie verzeichneten Kollef und Kollegen<sup>4</sup>, Napolitano und Kollegen<sup>5</sup>, Arnold und Kollegen<sup>7</sup> und Sharpe und Kollegen<sup>6</sup>. Bei letzteren hatten Frauen mit beatmungsassoziiertes Pneumonie

eine signifikant höhere Mortalität (15% vs. 24%,  $p=0.009$ ) und eine höhere Anzahl von schweren Verläufen als Männer (49% vs. 61%,  $p=0.005$ ). Sharpe und Kollegen<sup>23</sup> identifizierten das Auftreten einer „frühen“ beatmungsassoziierten Pneumonie (innerhalb von 7 Tagen) als unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Frauen (OR 9.97;  $p = 0.001$ ), sowie ebenfalls das Alter. Der Base excess bei Aufnahme und erhaltene Transfusionen innerhalb der ersten 24h wurden bei Sharpe und Kollegen<sup>23</sup> als weitere Faktoren identifiziert.

Für das männliche Geschlecht fanden Sharpe und Kollegen<sup>23</sup> die beatmungsassoziierte Pneumonie durch multiresistente Erreger, polymikrobielle Infektionen und die beatmungsassoziierte Pneumonie mit rückwirkend als inadäquat erkannter empirischer Antibiotika-Therapie als unabhängige mit der Mortalität assoziierte Faktoren.

Kollef und Kollegen<sup>20</sup> identifizierten das Auftreten eines ARDS, die Anzahl von Organdysfunktionen und die Höhe des APACHE II Scores als Prädiktoren für Mortalität. Ebenso wurde das Alter der Patienten als unabhängiger mit der Mortalität assoziierter Faktor identifiziert. Die Anzahl der Organdysfunktionen stellte hierbei zu Beginn der Beatmung mit 54% Aussagekraft den wichtigsten unabhängigen Faktor für die Krankenhausmortalität dar. Das Geschlecht (mit hatte bei dieser Betrachtung den geringsten Stellenwert mit 5% Aussagekraft, wurde jedoch ebenfalls als ausschlaggebend identifiziert.

Zusammenfassend, ergeben sich Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit der Studien unter anderem deswegen, weil die intensivstationären Patientenkohorten zum Teil aus medizinisch unterschiedlichen Versorgungsbereichen und Fachgebieten kamen, sie verschieden eingeteilt wurden und nicht zuletzt, weil mit dem Begriff Mortalität manchmal die 28-, 30- Tages- oder Gesamtmortalität im Krankenhaus gemeint war. In der vorliegenden Studie wurde einzig die intensivstationäre Mortalität untersucht.

Zusammenfassend bestätigt diese Untersuchung eine Assoziation der intensivstationären Sterblichkeit mit dem weiblichen Geschlecht bei Patienten mit Pneumonie.

## 6.4 Methodenkritik und Limitationen

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt da es um eine geschlechtsspezifische Fragestellung ging, und daher ein randomisiertes oder verblindetes Studiendesign nicht anwendbar war. Dies hat zur Folge, dass das Geschlecht selbst als mögliche Störgröße in der Behandlung, der Interaktion mit den Behandelnden oder dem Therapieerfolg nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Um diesen Umstand weitestgehend zu entkräften, wurden die Behandlungsstandards in Hinblick auf die antiinfektive Therapie, welche im Falle einer schweren Infektion eine entscheidende

Rolle einnimmt (Kumar und Kollegen <sup>64</sup>), für beide Geschlechter geprüft und miteinander verglichen. Dennoch können Effekte durch das Geschlecht, welche den Krankheitsverlauf beeinflusst haben mögen, vorhanden gewesen sein, ohne dass sie in dieser Arbeit erfasst wurden.

Die hier erhobenen Patientendaten stammen zudem aus vier unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen zwischen denen jeweils etwa ein Jahr lag. Jahreszeitlich bedingte Verzerrungen der Daten sowie therapeutenabhängige, individuelle Unterschiede in der Interaktion mit den Patienten, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Da die SOP-Adhärenz von über 70% in der Behandlung der Patienten aber mituntersucht worden ist und diese sich nicht zwischen den Geschlechtern unterschieden, sind durch oben genannte Aspekte keine relevanten Verzerrungen in Hinblick auf die Studienergebnisse zu erwarten. Insgesamt liegt mit 436 Patienten mit Pneumonie eine eingeschränkte aber für die Fragestellung ausreichende Fallzahl vor.

Des Weiteren fand in der vorliegenden Studie keine Differenzierung bei Frauen hinsichtlich ihres prä- oder postmenopausalen Status statt, weder anhand des Alters, noch auf Grundlage von Hormonmessungen. Auf die Methode der Einteilung der Frauen anhand ihres Alters wurde bewusst verzichtet, da sie in Studien unterschiedlich gehandhabt wird und individuelle hormonelle Muster mitberücksichtigen werden (Bines und Kollegen <sup>94</sup>; Cooper und Kollegen <sup>95</sup>), welche dem Studienteam nicht vorlagen. Somit wären mehr Ungenauigkeiten in die Ergebnisse mit eingeflossen, die die Zuverlässigkeit der Auswertung eingeschränkt hätten. Der Einfluss von Sexualhormonen auf den Krankheitsverlauf bei intensivstationären Patienten mit Pneumonie könnte jedoch einen Untersuchungsschwerpunkt in zukünftigen Studien bilden.

Von den Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurden in der vorliegenden Arbeit nur diejenigen mit intensivstationärem Verlauf erfasst, sodass der ambulant behandelte Teil der Patienten mit Pneumonie in der Untersuchung nicht abgebildet wurde. Möglicherweise würden sich bei Betrachtung aller Patienten mit Pneumonie andere Ergebnisse zeigen, etwa wie bei Reade und Kollegen <sup>2</sup>. Dass die vorliegende Arbeit sich ausschließlich mit intensivstationären Patienten befasst hat, bietet jedoch den Vorteil eines klar umschriebenen Untersuchungsfeldes, welches repräsentativ für andere intensivmedizinische Patientengruppen sein sollte.

Der definierte primäre Endpunkt umfasst lediglich die Mortalität auf der Intensivstation. Durch diese Betrachtungsweise wurde einerseits der Blick auf das intensivstationäre Behandlungsfeld fokussiert, gleichzeitig entfallen hierdurch jedoch Informationen über die Mortalität im weiteren Verlauf nach Verlegung oder Entlassung der Patienten.

Der Umstand, dass unterschiedliche Krankheitsbilder und Behandlungsschwerpunkte auf den fünf Intensivstationen vertreten waren, deren Patienten in die Studie eingeschlossen

wurden, ergibt eine sehr gemischte Patientenpopulation. Bedingt durch zusätzlich vorliegende Erkrankungen und den großen Anteil an postoperativen Patienten resultieren mögliche weitere Einflussfaktoren, die nicht näher betrachtet wurden. Die Selektion der Patienten nach dem Krankheitsbild Pneumonie sorgte an dieser Stelle jedoch für klare Kriterien für Einschluss bzw. Ausschluss aus der Studienpopulation.

## 6.5 Ausblick

Bedeutend an den vorliegenden Ergebnissen ist, dass sich geschlechtsspezifische Unterschiede in Hinblick auf die Mortalität bei intensivstationären Patienten mit Pneumonie ergeben haben, obwohl sich die Behandlungsstandards zwischen den Geschlechtern nicht unterschieden.

Um den Einfluss des Merkmals Geschlecht auf die Mortalität bei intensivstationären Patienten mit Pneumonie zu bestimmen, bedarf es demnach weiterer Untersuchungen. Hierzu sollten zusätzliche Faktoren in die weitere Forschung miteinbezogen werden: So könnte die Erfassung des endokrinologischen Status mithilfe von Messungen der Sexual- und Stresshormone bei Patienten weitere Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in Hinblick auf Krankheitsverlauf und Mortalität liefern. Aber auch physiologische Einflussgrößen wie etwa das Lungenvolumen, welches abhängig ist von der Größe des Patienten, sowie der Beatmungsdruck und das eingestellte Atemzugvolumen bei Beatmung, werfen Fragen nach deren Stellenwert in Hinblick auf Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Pneumoniepatienten auf, die in dieser Studie nicht beantwortet werden konnten. Diese und andere Größen - wie etwa der BMI oder der relative Körperfettanteil - bieten jedoch möglicherweise weitere Erklärungsansätze für geschlechtsspezifisch unterschiedliche Ergebnisse bei beatmungsassoziierten Pneumonien, die auch durch konstitutionell bedingte Differenzen erklärt werden könnten. Des Weiteren sollten verwendete Antiinfektiva und deren Pharmakokinetik unter dem Aspekt geschlechtsspezifischer Differenzen ebenfalls in Zukunft berücksichtigt und genauer untersucht werden. Verteilungsvolumen von Arzneimitteln sowie die Aktivität hormonabhängiger Transport- und Stoffwechsellenzyme unterscheiden sich bei Männern und Frauen. Der Einfluss dieser Unterschiede ist jedoch nicht ausreichend untersucht. Die zur Medikamentenwirkung und -metabolisierung bislang vorliegenden Studien sind zudem vorwiegend solche, die an männlichen Patienten durchgeführt wurden <sup>96</sup>.

## 7 Zusammenfassung

Bisherige Studien aus der Intensivmedizin liefern heterogene Erkenntnisse bei der Frage nach dem Einfluss des Geschlechts auf den Krankheitsverlauf und das Überleben von Patienten mit Pneumonie.

Während einige Studien überhaupt keine Assoziation zwischen Geschlecht und Mortalität feststellen<sup>9, 8</sup>, finden andere eine erhöhte Mortalität in Assoziation mit dem weiblichen<sup>4; 5; 7, 6</sup> oder aber auch mit dem männlichen Geschlecht<sup>1; 2, 3</sup>.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, geschlechtsspezifische Unterschiede bezogen auf die intensivstationäre Mortalität an intensivmedizinischen Patienten mit Pneumonie zu identifizieren. Hierbei wurde unter anderem auf die Einhaltung einer standardisierten, leitliniengerechten Therapie geachtet. In diese prospektiv angelegte Beobachtungsstudie wurden insgesamt 436 vorwiegend postoperative Patienten eingeschlossen, die eine intensivstationäre Behandlungszeit von über 36 Stunden aufwiesen und wegen einer ambulant oder nosokomial erworbenen Pneumonie behandelt wurden.

In der untersuchten Studienpopulation war die Krankheitsschwere, abgebildet durch den SOFA-Score, zwischen den Geschlechtern signifikant unterschiedlich, sie war bei den männlichen Patienten höher als bei den weiblichen. Bei der Behandlungsdauer auf der Intensivstation und der Dauer der invasiven Beatmungstherapie wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt. Männliche Patienten wurden jedoch häufiger invasiv beatmet als weibliche.

Als zentrales Ergebnis wurden in mehreren logistischen Regressionsanalysen das weibliche Geschlecht, das Alter der Patienten, der SOFA-Score bei Aufnahme sowie die nosokomiale Pneumonie als unabhängige mit der intensivstationären Mortalität assoziierte Faktoren bestätigt.

Abschließend zeigen sich Ähnlichkeiten in dieser Studie zu den Ergebnissen anderer Beobachtungen aus dem intensivstationären Bereich; die vorliegende Studie hat jedoch die Behandlungsstandards der eingeschlossenen Patienten Tag für Tag mituntersucht und dadurch Einflüssen, die aus Mangel an gleichen Behandlungsbedingungen entstehen könnten, vorgebeugt.

Jedoch bedarf es bei eingeschränkter Vergleichbarkeit der Studien weiterer Untersuchungen, um den Einfluss des Geschlechts bei Patienten mit Pneumonie zu bestimmen und die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse in größeren Untersuchungen einzuordnen.

Des Weiteren muss erwähnt werden, dass intensivstationär behandelte Frauen mit Pneumonie in dieser Studie eine signifikant höhere Mortalität hatten, trotz günstigerer Scorewerte. Demnach scheint die Krankheitsschwere weiblicher Patientinnen initial

geringer eingeschätzt zu werden als sie es in Wirklichkeit ist, selbst wenn alle Behandlungsstandards im intensivstationären Verlauf eingehalten werden. Eine Anpassung der intensivmedizinischen Scoring-Systeme, welche bislang das Geschlecht der Patienten unbeachtet lassen, könnte eine weiterführende Entwicklung darstellen, welche sich einer individualisierten und risikoadaptierten Medizin nähert.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Mostafa G, Huynh T, Sing RF, Miles WS, Norton HJ, Thomason MH. Gender-related outcomes in trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2002;53(3):430-435.
2. Reade MC, Yende S, D'Angelo G. Differences in immune response may explain lower survival among older men with pneumonia. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1655.
3. Alsawas M, Wang Z, Murad MH, Yousufuddin M. Gender disparities among hospitalised patients with acute myocardial infarction, acute decompensated heart failure or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(1):e022782.
4. Kollef MH, O'brien JD, Silver P. The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest.* 1997;111(2):434-441.
5. Napolitano LM, Greco ME, Rodriguez A, Kufera JA, West RS, Scalea TM. Gender differences in adverse outcomes after blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2001;50(2):274-280.
6. Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA. Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: identifying risk factors for mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(1):161-165.
7. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Mirsaeidi M, Ramirez JA. Outcomes in females hospitalised with community-acquired pneumonia are worse than in males. *Eur Respir J.* 2013;41(5):1135-1140.
8. Gannon CJ, Pasquale M, Tracy JK, McCarter RJ, Napolitano LM. Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia. *Shock.* 2004;21(5):410-414.
9. Epstein SK, Vuong V. Lack of influence of gender on outcomes of mechanically ventilated medical ICU patients. *Chest.* 1999;116(3):732-739.
10. Kroegel C, Costabel U. *Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk Für Klinik Und Praxis.* Georg Thieme Verlag; 2013.
11. Pletz MW, Rohde G, Schütte H, Bals R, von Baum H, Welte T. Epidemiologie und Erreger bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2011;136(15):775-780.
12. Society AT, American IDSA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388.
13. Ewig S, Höffken G, Kern W V. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention—Update 2016. *Pneumologie.* 2016;70(03):151-200.

14. Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K, Raspe H, Schäfer T, Group CS. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J Infect.* 2007;55(3):233-239.
15. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie–Update 2009. *Pneumologie.* 2009;63(10):e1-e68.
16. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Epidemiologie, Diagnostik und tTherapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie.* 2012;66(12):707-765.
17. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax.* 2012;67(2):132-138.
18. Lynch III JP. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest.* 2001;119(2):373S-384S.
19. Muscedere JG, Day A, Heyland1 DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(Supplement\_1):S120-S125.
20. Meyer E, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. New identification of outliers and ventilator-associated pneumonia rates from 2005 to 2007 within the German Nosocomial Infection Surveillance System. *J Hosp Infect.* 2009;73(3):246-252.
21. Gastmeier P, Bräuer H, Forster D, Dietz E, Daschner F, Rüden H. A quality management project in 8 selected hospitals to reduce nosocomial infections: a prospective, controlled study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(2):91-97.
22. Harris JR, Joshi M, Morton PG, Soeken KL. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *AACN Adv Crit Care.* 2000;11(2):198-231.
23. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. DGP/Lungenärzte im Netz/Lungenentzündung/Prongose. <https://www.lungenaerzte-im-netz.de/krankheiten/lungenentzuendung/prognose/>.
24. Rieder A, Lohff B. Gender Medizin: geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis. 2009.
25. Gehlot AS, Santamaria JD, White AL, Ford GC, Ervine KL, Wilson AC. Current status of coronary artery bypass grafting in patients 70 years of age and older. *Aust N Z J Surg.* 1995;65(3):177-181.
26. He G-W, Acuff TE, Ryan WH, He Y-H, Mack MJ. Determinants of operative mortality in reoperative coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(4):971-978.

27. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg.* 1999;134(12):1342-1347.
28. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Crit care.* 2011;15(3):R151.
29. Angstwurm MWA, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2786-2793.
30. Sperry JL, Friese RS, Frankel HL, Male gender is associated with excessive IL-6 expression following severe injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2008;64(3):572-579.
31. Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *Jama.* 1998;279(20):1605-1606.
32. Croce MA, Fabian TC, Malhotra AK, Bee TK, Miller PR. Does gender difference influence outcome? *J Trauma Acute Care Surg.* 2002;53(5):889-894.
33. Caceres F, Welch VL, Kett DH, Absence of gender-based differences in outcome of patients with hospital-acquired pneumonia. *J Women's Heal.* 2013;22(12):1069-1075.
34. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-140.
35. Kox WJ, Spies CD. *Check-up Anästhesiologie: Standards Anästhesie-Intensivmedizin-Schmerztherapie-Notfallmedizin.* Springer-Verlag; 2005.
36. Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. *J Int Med Res.* 2008;36(3):438-459.
37. Wunderink RG. Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2000;117:188S-190S.
38. Fleig V, Brenck F, Wolff M, Weigand MA. Scoring-Systeme in der Intensivmedizin. *Anaesthesist.* 2011;60(10):963.
39. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama.* 1993;270(24):2957-2963.
40. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation. [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de), zuletzt abgerufen am 01.04.2020.
41. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
42. Moreno R, Vincent J-L, Matos R, The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):686-696.

43. Vincent J-L, De Mendonça A, Cantraine F, Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-1800.
44. Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Application of SOFA score to trauma patients. *Intensive Care Med.* 1999;25(4):389-394.
45. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24(1):64-73.
46. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* 1974;2(2):57-60.
47. Lefering R, Zart M, Neugebauer EAM. Retrospective evaluation of the simplified Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000;26(12):1794-1802.
48. Muhl E, Hansen M, Brandt J, Bruch H-P. Neue Nutzung alter Scores APACHE-II-Score und TISS zur Erfassung der Leistungsentwicklung einer operativen Intensivstation. *Intensivmed und Notfallmedizin.* 2001;38(8):654-663.
49. Martin J, Schleppers A, Fischer K, Der Kerndatensatz Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed.* 2004;45:207-216.
50. Dickie H, Vedio A, Dundas R, Treacher DF, Leach RM. Relationship between TISS and ICU cost. *Intensive Care Med.* 1998;24(10):1009-1017.
51. Graf J, Graf C, Koch K-C, Hanrath P, Janssens U. Kostenanalyse und Prognoseabschätzung internistischer Intensivpatienten mittels des "Therapeutic Intervention Scoring System"(TISS und TISS-28). *Med Klin.* 2003;98(3):123-132.
52. Welte T, Marre R, Suttorp N. Das Kompetenznetzwerk „Ambulant erworbene Pneumonie“(CAPNETZ). *Internist (Berl).* 2004;45(4):393-401.
53. Herold G. *Innere Medizin: Eine Vorlesungsorientierte Darstellung; Unter Berücksichtigung Des Gegenstandskataloges Für Die Ärztliche Prüfung; Mit ICD 10-Schlüssel Im Text Und Stichwortverzeichnis.* Eigenverl.; 2012.
54. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Supplement\_2):S27-S72.
55. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-382.

56. Bont J, Hak E, Hoes AW, Macfarlane JT, Verheij TJM. Predicting death in elderly patients with community-acquired pneumonia: a prospective validation study reevaluating the CRB-65 severity assessment tool. *Arch Intern Med.* 2008;168(13):1465-1468.
57. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, Group CS. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2006;260(1):93-101.
58. Ewig S, Ruiz M, Mensa J. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1102-1108.
59. Antibiotika Resistenz Surveillance, RKI. <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>. zuletzt abgerufen am 12.05.2020
60. Lorenz J, Bodmann K-F, Bauer TT, Ewig S, Trautmann M, Vogel F. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Pneumologie.* 2003;57(09):532-545.
61. Engel C, Brunkhorst FM, Löffler M, Reinhart K. Diagnose und Epidemiologie der Sepsis. *Med Welt.* 2007;58:307-310.
62. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G, Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis: Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft eV (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)(Leitlinien und Empfehlungen). *Anaesthesist.* 2010;59(4):347-370.
63. Combes A, Luyt C-E, Fagon J-Y, Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2007;35(1):146-154.
64. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-1596.
65. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1996-2003.
66. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock.* 2009;31(6):587-592.
67. Trouillet J-L, Chastre J, Vuagnat A, Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):531-539.

68. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury: incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):188-198.
69. Rello J, Torres A, Ricart M, Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6):1545-1549.
70. Noll I, Barger A, Heckenbach K, Eckmanns T. Zur Surveillance der Antibiotikaresistenz in Deutschland. *Der Mikrobiol.* 2008;18:19-23.
71. Cornely OA, Nitschmann S. Problemkeime auf Intensivstationen. *Internist (Berl).* 2012;53(6):768-770.
72. Kristensen ML, Vestergaard TR, BÜLOW H. Gender differences in randomised, controlled trials in intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(7):788-793.
73. Combes A, Luyt C-E, Trouillet J-L, Nieszkowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2506-2511.
74. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2001;2(9):777.
75. Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease. *Handb Syst autoimmune Dis.* 2005;4:3-10.
76. Voskuhl R. Sex differences in autoimmune diseases. *Biol Sex Differ.* 2011;2(1):1.
77. Adrie C, Azoulay E, Francois A, Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest.* 2007;132(6):1786-1793.
78. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease: why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation.* 1997;95(1):252-264.
79. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1801-1811.
80. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science (80- ).* 2005;308(5728):1583-1587.
81. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation.* 2000;102(25):3137-3147.
82. Härtel U. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der kardiologischen Rehabilitation. 2008.

83. Lecky FE, Bouamra O, Woodford M, Alexandrescu R, O'Brien SJ. Epidemiology of polytrauma. In: *Damage Control Management in the Polytrauma Patient*. Springer, New York, NY; 2010:13-24.
84. Wick M, Ekkernkamp A, Muhr G. Epidemiologie des polytraumas. *Der Chir.* 1997;68(11):1053-1058.
85. Gräbe A. Harnwegsinfektionen. In: *Angewandte Arzneimitteltherapie*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2001:691-709.
86. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age-and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):766-772.
87. Valentin A, Jordan B, Lang T, Hiesmayr M, Metnitz PGH. Gender-related differences in intensive care: a multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1901-1907.
88. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest.* 2008;134(2):281-287.
89. Schopper M, Bäumlner PI, Fleckenstein J, Irnich D. Gender-Aspekte in der Anästhesie Gender aspects in anesthesia. *Anaesthesist.* 2012;61(4):288-298.
90. Dorner T, Knopp A, Stettner H, Freidl W. Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Aufnahmezeiten auf Intensivstationen, Aufenthaltsdauer und durchgeführten intensivmedizinischen Maßnahmen bei Personen im Alter ab 75 Jahren in einer Österreichischen Region. *Das Gesundheitswes.* 2010;72(02):e72-e75.
91. Reiter A, Metnitz PGH, Zimpfer M. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Intensivmedizin. In: *Gender Medizin*. Springer; 2008:331-341.
92. Schwartz DE, Lieberman JA, Cohen NH. Women are at greater risk than men for malpositioning of the endotracheal tube after emergent intubation. *Crit Care Med.* 1994;22(7):1127-1131.
93. Shen H-N, Lu C-L, Yang H-H. Women receive more trials of noninvasive ventilation for acute respiratory failure than men: a nationwide population-based study. *Crit care.* 2011;15(4):R174.
94. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1718-1729.
95. Cooper GS, Baird DD, Rebecca Darden F. Measures of menopausal status in

- relation to demographic, reproductive, and behavioral characteristics in a population-based study of women aged 35–49 years. *Am J Epidemiol.* 2001;153(12):1159-1165.
96. Thürmann PA. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und-dynamik von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz.* 2005;48(5):536-540.

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Feriřde Ađaođlu, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Geschlechtsspezifische Unterschiede bei intensivstationären Patienten und Patientinnen mit Pneumonie in Hinblick auf die Mortalität“ ( „Gender–related differences in mortality of intensive care unit patients with pneumonia“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, Prof. Dr. Irit Nachtigall, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

---

---

---

## 10 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Sarah Feriřde Ađaođlu hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Vorstellung und Präsentation eines Posters zur vorliegenden Arbeit beim Deutschen Ärztinnen Kongress im Oktober 2017 in Berlin.

“Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Mortalität bei intensivstationären Patienten und Patientinnen mit Pneumonie”

Beitrag im Einzelnen: Vollständige Datenerhebung und Auswertung der Daten, Statistikberechnung, Beteiligung an der Manuskriptvorbereitung, Layout. Veröffentlicht wurden in gleichem Wortlaut der Abstract, Abbildung 4 und Teilergebnisse der Arbeit.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift der Doktorandin

# 11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 12 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Frau PD. Dr. med. Irit Nachtigall für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe, ihre fortwährende Unterstützung, sowie die freundliche Überlassung dieses spannenden Themas. Fast noch bedeutender für mich in diesem Zusammenhang war und ist ihre stets vorhandene Zuversicht, mit der sie mich ermutigte, über mich hinaus zu wachsen, und die Tatsache, dass sie mich für die Anästhesiologie begeistert und gewonnen hat.

An dieser Stelle möchte ich mich ebenso bei meiner Chefin und Klinikleitung Frau Professor Dr. med. Claudia Spies ganz herzlich bedanken für die Möglichkeit, diese Arbeit innerhalb der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Campus Virchow Klinikum Berlin anfertigen zu können.

Für die umfassende Betreuung möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Sascha Tafelski bedanken. Er gab mir stets neue Impulse, weiter nach vorne zu gehen und forderte mich zu wissenschaftlichem Denken heraus. Insbesondere sein Beistand und seine Anleitung bei der statistischen Auswertung waren entscheidend, um die Dissertation fertig zu stellen. Danke für Ruhe, Geduld und Witz, danke für alles.

Meinen Mitdoktoranden danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung beim Erheben und Auswerten der Daten. Speziellen Dank an meinen Kollegen und Freund Dr. med. Kwaku Ofofu, der mich in verzweifelten Momenten unterstützt hat und mir geholfen hat, einen kühlen Kopf zu bewahren, wie auch Dr. med. Julia Werner, die mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke an Dr. med. Mareike Körber, die mir in der Endüberarbeitung nochmal kräftig Anschub verliehen hat:)

Danke auch an meine Freunde Julia Henning und Jan Paul, die mich unterstützt und mir die Datenerhebung für die Studie in den Semesterferien damals überhaupt erst mit ermöglicht haben.

---

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank der Liebe und Unterstützung, die ich durch meine Familie erfahren habe: Meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Ehemann. Sie alle haben mir ideell, finanziell und mit viel Zeit und Tatkraft den Rücken freigehalten, haben auf meine kleinen, inzwischen größeren Schätze aufgepasst und mir immer wieder Kraft geschenkt, mein Ziel verfolgen zu können. Danke Mami, dass Du immer an mich geglaubt hast. Wie zwei Phoenixe aus der Asche sind wir aus einer dunklen Vergangenheit in ein Leben hierher nach Berlin gezogen, mit viel Kraft und Anstrengung, auf der Suche nach Wahrheit und Aufrichtigkeit, nach Wissen, nach Toleranz und Liebe. Danke, dass Du uns diesen Weg ausgesucht und ermöglicht hast, danke, dass Du mich und uns nie aufgegeben hast.