

DISSERTATION

Risikoscores zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer  
nosokomialen Infektion auf Intensivstationen

Estimating the likelihood of nosocomial infection in intensive  
care units using risk scores

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Katharina Ginter

Erstbetreuerin: Prof. Dr. med. Christine Geffers

Datum der Promotion: 23.03.2024

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>ii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>4</b>
Pathogenese und Risikofaktoren nosokomialer Infektionen.....	5
Zielsetzung.....	7
<b>2 Methodik.....</b>	<b>8</b>
2.1 Studiendesign und Kohorte.....	8
2.2 Erhobene Parameter.....	8
2.3 Datenverarbeitung.....	12
2.4 Statistische Analyse.....	12
2.5 Ethikvotum.....	14
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>16</b>
3.1 Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation.....	16
3.2 Inzidenzen, Verteilung und Erreger der nosokomialen Infektionen.....	17
3.3 Hauptanalyse: Scorewerte zeigten einen Zusammenhang mit dem täglichen Infektionsrisiko auf ITS.....	20
3.4 Sensitivitätsanalysen: Cox Modelle und Gesamtdatenanalyse.....	22
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>25</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>35</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>41</b>
<b>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....</b>	<b>42</b>
<b>Auszug aus der Journal Summary List.....</b>	<b>43</b>
<b>Druckexemplar der Publikation.....</b>	<b>45</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>54</b>
<b>Komplette Publikationsliste.....</b>	<b>55</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>56</b>

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der in die Hauptanalyse eingeschlossenen ITS-Aufnahmen, stratifiziert nach dem Auftreten von nosokomialen Infektionen und Tod. Modifiziert und ergänzt nach Ginter et al. (40).....	16
Tabelle 2: Charakteristika der in die Gesamtdatenanalyse eingeschlossenen ITS-Aufnahmen. Auszug aus Ginter et al. (40), Additional File 3.....	24
Tabelle 3: Übersicht über die bisherige Literatur zu nosokomialen Infektionen und den vier Scores SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA mittels Ereigniszeitanalyse. Eigene Darstellung.....	27

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung des Abstracts. Eigene Darstellung.....	3
Abbildung 2: Übersicht über die erhobenen Daten. Eigene Darstellung.....	8
Abbildung 3: Risikopopulationen im Fine-and-Gray Modell und im Cox Modell. Eigene Darstellung, modifiziert mit Einverständnis nach Lau et al. (37).....	14
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Darstellung der ein- und ausgeschlossenen ITS-Aufnahmen. Modifiziert nach Ginter et al. (40).....	16
Abbildung 5: Relative Häufigkeit der Ereignisse Entlassung, nosokomiale Infektion und Tod pro Liegetag. Eigene Darstellung.....	17
Abbildung 6: Inzidenzdichten der nosokomialen Infektionen aufgeteilt nach Scoregruppen. Eigene Darstellung.....	19
Abbildung 7: Häufigste bakterielle Erreger der nosokomialen Infektionen. Eigene Darstellung.....	20
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Scores und nosokomiale Infektionsrisiko auf Intensivstation – Modelle nach Fine-and-Gray. Aus Ginter et al., 2023 (40). .....	21
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Scores und nosokomialer Infektionsrate, Todesrate und Rate der Entlassungen – Modelle nach Cox. Eigene, gekürzte Darstellung.....	23

## Abkürzungsverzeichnis

APACHE2	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2
Core-10-TISS	Therapeutic Intervention Scoring System mit 10 Variablen
HWI	Harnwegsinfektion
ITS	Intensivstation
ITS-KISS	Intensivstation - Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
PBSI	Primäre Blutstrominfektion
SAPS2	Simplified Acute Physiology Score 2
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
uAWI	Untere Atemwegsinfektion

## Zusammenfassung

**Hintergrund.** Nosokomiale Infektionen sind ein häufiges Problem auf Intensivstationen, da sie mit einem prolongierten Krankheitsverlauf, einer längeren Liegezeit und einer erhöhten Mortalität einhergehen. Zur Etablierung personalisierter Prävention fehlen bisher geeignete Risikoscores, welche frühzeitig und standardisiert die Erkennung einer hohen Infektionswahrscheinlichkeit ermöglichen. Ziel dieser Dissertation war es, Scores auszuwerten, die bereits zur Quantifizierung der Krankheitsschwere oder des Pflegeaufwandes verwendet werden. Hierfür wurde die Eignung der vier Scores SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA als Indikatoren für eine nosokomiale Infektion auf Intensivstation untersucht.

**Methodik.** Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie analysierte alle Aufenthalte auf 7 Intensivstationen (ITS) der Charité – Universitätsmedizin Berlin der Jahre 2017 und 2018. Eingeschlossen wurden alle ITS Aufenthalte im diesem Zeitraum mit einer Liegedauer von mindestens zwei Tagen. Alle vier Scores wurden routinemäßig durch ärztliches Personal am ITS-Aufnahmetag erhoben und dokumentiert. Zudem überprüfte das Hygienefachpersonal im Rahmen eines validierten Infektionssurveillanceprogramms das Auftreten der drei häufigsten nosokomialen Infektionen: primäre Blutstrominfektionen, untere Atemwegsinfektionen sowie Harnwegsinfektionen. Die statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen Scores und den drei Infektionsarten erfolgte gruppiert und kontinuierlich mittels Ereigniszeitanalysen.

**Ergebnisse.** Insgesamt erfüllten 5.053 Aufenthalte auf Intensivstation die Einschlusskriterien. Während dieser ITS-Aufenthalte traten 235 nosokomiale Infektionen auf. Die Inzidenzdichte betrug 4,73 Infektionen pro 1000 Liegetage, aufgeteilt auf eine Inzidenzdichte von 1,01 für Blutstrominfektionen, 2,69 für untere Atemwegsinfektionen und 1,31 für Harnwegsinfektionen. Die mediane Liegezeit bis zu einer nosokomialen Infektion lag bei 11 Tagen [Interquartilsabstand: 6 – 22]. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich, dass alle vier Aufnahmescores mit einem höheren Infektionsrisiko auf Intensivstation assoziiert waren. Das tägliche Risiko für eine nosokomiale Infektion erhöhte sich pro Scorepunkt zwischen 2% für den SAPS2 und 9% für den SOFA (Subdistributions-Hazardrate [95% Konfidenzintervall]: SAPS2 1,02 [1,01-1,02], APACHE2 1,03 [1,02-1,04], Core-10-TISS 1,04 [1,03-1,05], SOFA 1,09

[1,07-1,12],  $p < 0,01$ ). Zusätzlich zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Scores und jeder der drei separat analysierten Infektionsarten.

**Ausblick.** Diese Studie zeigt, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhtem SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA bei Aufnahme und der späteren Entwicklung von nosokomialen Infektionen besteht. Diese explorative Analyse legt somit die Grundlage zur Untersuchung der Scores als Kriterium für Präventionsmaßnahmen nosokomialer Infektionen.

## Abstract

**Background.** Nosocomial infections are a common issue in intensive care units (ICU). They are associated with a prolonged course of illness, a longer hospital stay and increased mortality. In order to establish personalized prevention, risk scores are needed that allow early and standardized detection of a high probability of infection. The aim of this doctoral thesis and the underlying study was therefore to investigate the suitability of the SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS and SOFA scores as risk indicators of nosocomial infection in intensive care units.

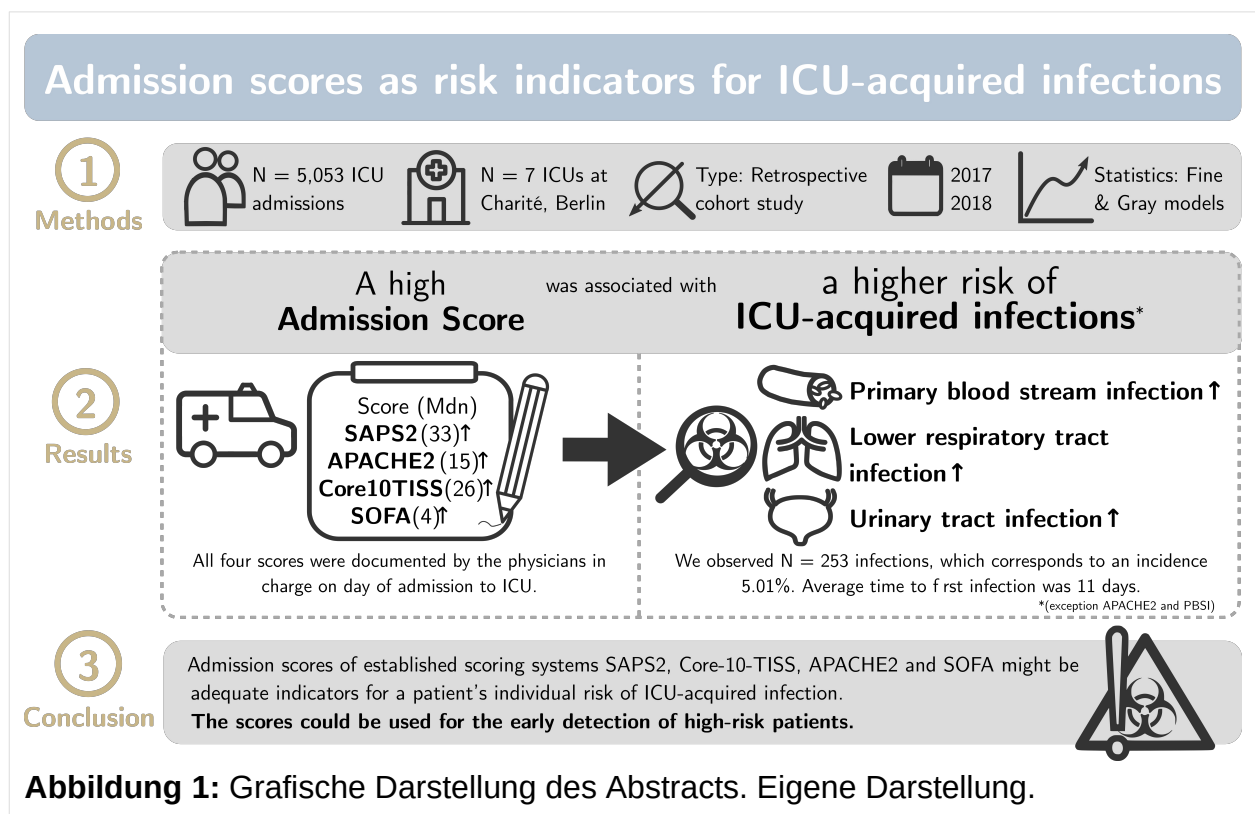
**Methods.** This retrospective cohort study analyzed all stays of two days or more in 7 intensive care units of the Charité - Universitätsmedizin Berlin in 2017 and 2018. All four scores were documented on the day of admission. In addition, as part of an infection surveillance program, infection control staff monitored daily for the occurrence of the three most common infections: lower respiratory tract infections, urinary tract infections, and bloodstream infections. Statistical analysis of the association between the grouped and continuous scores and the three infection types was performed using time-to-event analyses.

**Results.** A total of  $n = 5,053$  ICU stays met the study criteria. 235 nosocomial infections were encountered. The incidence density was 4.73 per 1000 days, divided into an incidence density of 1.01 for bloodstream infections, 2.69 for lower respiratory tract infections, and 1.31 for urinary tract infections. The median length of stay until infection was 11 days [Interquartile Range: 6 - 22]. Time-to-event analysis showed that all four scores were associated with a higher daily infection risk on ICU (Subdistribution-Hazard-Ratio

[95% Confidence Interval]: SAPS2 1.02 [1.01-1.02], APACHE2 1.03 [1.02-1.04], Core-10-TISS 1.04 [1.03-1.05], SOFA 1.09 [1.07-1.12],  $p < 0.01$ ). In addition, there was an association between the scores and each of the three infection types when analyzed separately.

**Outlook.** This study showed that there is an association between elevated SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS, and SOFA on admission and the occurrence of nosocomial infections. This exploratory analysis hereby lays the foundation for investigating the scores as criteria for preventive measures.

### Grafische Zusammenfassung





## 1 Einleitung

Als nosokomial werden Infektionen bezeichnet, wenn sie im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt erworben werden. In einer Prävalenzerhebung wurden in den Jahren 2016/2017 europaweit bei circa 6,5% der untersuchten Patientinnen und Patienten nosokomiale Infektionen festgestellt (1). Sie stellen somit ein relevantes Problem der modernen medizinischen Versorgung dar. Die häufigsten Infektionsarten waren Pneumonien (21,4%), Harnwegsinfektionen (18,9%), Wundinfektionen (18,4%) und Blutstrominfektionen (10,8%) (1). Für die Betroffenen bedeutet eine nosokomiale Infektion meist einen prolongierten Krankheitsverlauf, eine schlechtere Prognose sowie eine durchschnittlich längere Liegezeit (2). Es zeigte sich pro 100,000 Menschen pro Jahr eine erhöhte kumulative Morbidität von 122 Jahren mit gesundheitlicher Einschränkung und eine gesteigerte Mortalität von 380 durch vorzeitigen Tod verlorenen Lebensjahren in Europa (3).

Besonders häufig treten nosokomiale Infektionen auf Intensivstationen auf. Die Prävalenz liegt hier mit 19,2% deutlich höher als auf Normalstation (1). Nosokomial erworbene Infektionen stellen besonders bei vorbestehender schwerer Grunderkrankung eine zusätzliche Belastung dar. Beispielsweise führen Blutstrominfektionen zu einem Anstieg der Mortalität um 5%, was circa 4500 direkt verursachten Todesfällen pro Jahr in Europa entspricht, und zu einer zusätzlichen Liegezeit von durchschnittlich jeweils 14 Tagen (4). Schätzungen zufolge betragen die direkten Kosten einer nosokomialen Infektion beispielsweise durch Medikation, verlängerte Liegezeit und erhöhten Pflegeaufwand in Deutschland zwischen 5.800 und 11.800 Euro pro Person (2). Hinzu kommen indirekte Kosten durch verlängerte Arbeitsunfähigkeit und Folgeerkrankungen. Nosokomialen Infektionen werden zudem zunehmend durch multiresistente Erreger wie beispielsweise Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-resistente *Enterokokken* oder Extended-spectrum-Betalaktamase-produzierende Enterobacterales verursacht (5). Laut einer Studie aus dem Jahr 2016 versterben in Deutschland jährlich über 2000 Menschen an Infektionen mit multiresistenten Erregern (6).

Nosokomiale Infektion sind ein häufiges Problem in Krankenhäusern und besonders auf Intensivstationen. Aufgrund dieser Situation gewinnen Surveillanceprogramme und

Präventionsmaßnahmen zur Eindämmung nosokomialer Infektionen zunehmend an Bedeutung.

Als Surveillanceprogramm für nosokomiale Infektionen ist in Deutschland in zahlreichen Krankenhäusern das Intensivstation – Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (ITS–KISS) der Charité etabliert, das seit 1996 kontinuierlich weiterentwickelt wird. Es konnte gezeigt werden, dass bereits durch die Einführung dieses Surveillanceprogramms eine Reduktion des Auftretens nosokomialer Infektionen erzielt werden konnte (7). Zusätzlich zu Surveillanceprogrammen ist zur Reduktion der Infektionszahlen eine effektive Prävention erforderlich. Klassische Beispiele für Präventionsmaßnahmen sind Basishygiene mittels Handdesinfektion, ein adäquater Umgang mit invasiven Devices (z.B. Zentrale Venenkatheter, Harnwegskatheter, Beatmung), ein Anheben des Personalschlüssels oder die Vermeidung nicht notwendiger invasiver Prozeduren (8). Als mögliche weitere Maßnahmen werden die standardmäßige Unterbringung in Einzelzimmern zur Transmissionsprävention (8) oder dekontaminierende Ganzkörperwaschungen (9) diskutiert. Bei diesen Überlegungen ist der Benefit des Infektionsschutzes jedoch kritisch zu betrachten. Ganzkörperwaschungen reduzieren zwar die Besiedlung mit gramnegativen Bakterien, könnten jedoch auch das Hautmikrobiom beeinflussen (10). Daher sollte bei solchen Maßnahmen eine umfassende Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Sinnvoll erscheint ein gezielter Einsatz von Präventionsmaßnahmen, welche mit Nachteilen verbunden sein könnten, nach klaren Kriterien in geeigneten Fällen wie bei Hochrisikopatientinnen und -patienten. Die Entwicklung eines solchen Kriterienkatalogs, bzw. eines Risikoscores für nosokomiale Infektionen, erfordert eine möglichst lückenlose Identifikation von Risikofaktoren, die frühzeitig auf eine erhöhte Infektionswahrscheinlichkeit hinweisen. Daher wird im folgenden Absatz auf Risikofaktoren und die zugrundeliegenden Pathomechanismen nosokomialer Infektionen eingegangen.

## Pathogenese und Risikofaktoren nosokomialer Infektionen

Die unterschiedlichen Pathomechanismen, die zur Entstehung nosokomialer Infektionen führen, sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Ätiologisch werden zwei Formen nosokomialer Infektionen unterschieden: Endogene Infektionen werden bei einer Schwächung des Immunsystems von Erregern der eigenen menschlichen Flora

verursacht, exogene Infektionen dagegen durch Keime, welche vom Krankenhauspersonal, von anderen Patientinnen und Patienten oder durch Krankenhausinventar übertragen werden. Als klassische Risikofaktoren gelten die Anwendungsdauer von Kathetern (11), Operationen und invasive Maßnahmen. Sie begünstigen die Umgehung der intakten Haut- und Schleimhautbarriere und bieten somit Erregern eine Eintrittspforte. Besonders auf Intensivstationen werden Katheter sehr häufig eingesetzt. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland pro 100 Liegetage an circa 66 Tagen zentrale Venenkatheter, an circa 38 Tagen Beatmungsgeräte und an circa 82 Tagen Blasenkatheter eingesetzt (12). Neben invasiven Prozeduren wurden auch weitere Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen identifiziert. So zeigten Studien beispielsweise einen Zusammenhang mit notfallmäßiger Aufnahme und einem eingeschränkten Immunsystem (11).

Häufig ist die Ursache für eine Infektion jedoch ein Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren. Bei der Entwicklung eines Risikoscores zur Identifikation von Hochrisikopatientinnen und -patienten sollten daher unterschiedliche bekannte Risikofaktoren berücksichtigt werden.

In der bisherigen Literatur wurden bereits Ideen für Risikoscores publiziert (13–15). Bisher konnte jedoch kein Infektionsscore außerhalb eines Studiensettings flächendeckend etabliert werden. Dies liegt zum einen daran, dass diese Infektionsscores Variablen enthalten, welche bei Aufnahme ins Krankenhaus definitionsgemäß nicht bekannt sind. Zum anderen haben Krankenhäuser selten hinreichend Kapazität, weitere Dokumentationsarbeit zur Berechnung eines zusätzlichen Scores zu leisten.

Die dieser Dissertation zugrunde liegende Studie hat daher zum Ziel, bereits existierende Scores auf ihre Eignung als Risikoscore für nosokomiale Infektionen auf Intensivstation zu untersuchen. Als Scores wurden die vier klinischen Messsysteme SAPS2 (Simplified Acute Physiology Score 2), APACHE2 (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2), Core-10-TISS (Simplified Therapeutic Intervention Scoring System) und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ausgewählt. Sie werden bereits auf zahlreichen Intensivstationen für Abrechnung und Dokumentation verwendet. Zudem enthalten die Scores teilweise Variablen wie Alter, bestimmten Vorerkrankungen, Beatmung und Kreatininwert oder Notwendigkeit der Dialyse, die als Risikofaktoren für eine nosokomiale Infektion gelten (16–19). Dies macht sie für eine Untersuchung als Risikoscore für nosokomiale Infektionen besonders interessant. Die

Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass der Punktwert von SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA bereits bei Aufnahme als Indikator für die Infektionswahrscheinlichkeit während des ITS-Aufenthalts geeignet ist.

Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs stehen mehrere statistische Verfahren zur Verfügung: Eine klassische Methode zur Analyse von Risikofaktoren ist die Logistische Regression, welche die Frage beantwortet, ob eine Infektion während des gesamten Aufenthaltes auf Intensivstation, ungeachtet der Dauer, häufiger auftritt. Um die Verzerrung durch die Liegezeit als eigenständigen Risikofaktor für Infektionen besser zu berücksichtigen (20), wurden in der vorliegenden Studie daher Ereigniszeitanalysen verwendet. Sie beantworten die Frage, wie sich ein Risikofaktor auf das Infektionsrisiko pro Liegetag auswirkt.

Studien der letzten Jahre betrachteten vor allem den SAPS2 (21,22) und den APACHE2 Score (11,23–27). Vorrangig untersuchten sie den Einfluss eines Scores auf eine spezielle Infektionsart oder betrachteten spezielle Kohorten beispielsweise nach Operationen. Mit Ausnahme einer Studie (24) wurden bisherige Studien zudem nur an vergleichsweise kleinen Kohorten durchgeführt. Die niedrige absolute Zahl von Infektionen verkleinert externe Validität.

## Zielsetzung

Das Ziel dieser Dissertation und der dazu durchgeführten Studie war daher, den Zusammenhang zwischen vier Aufnahmescores und nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen zu untersuchen. Hierfür wurden Daten der Charité aus den Jahren 2017 und 2018 in einer retrospektiven Kohortenstudie ausgewertet. Zum einen wurden bestehende Ansätze mit Ereigniszeitanalysen auf weitere Scores wie den Core-10-TISS und den SOFA ausgeweitet. Zum anderen wurde zusätzlich eine Auswertung mehrerer Infektionsarten vorgenommen. Ergänzend wurde hierbei der Anteil der Erreger und die Häufigkeit der Resistenzen betrachtet. Zudem erfolgte eine separate Betrachtung von Scores und Infektionen, um deren Unterschiede und Gemeinsamkeiten darzustellen. In der vorliegenden Studie konnte somit der Zusammenhang des Score-Punktwertes auf das Infektionsgeschehen auf Intensivstation genauer untersucht werden.

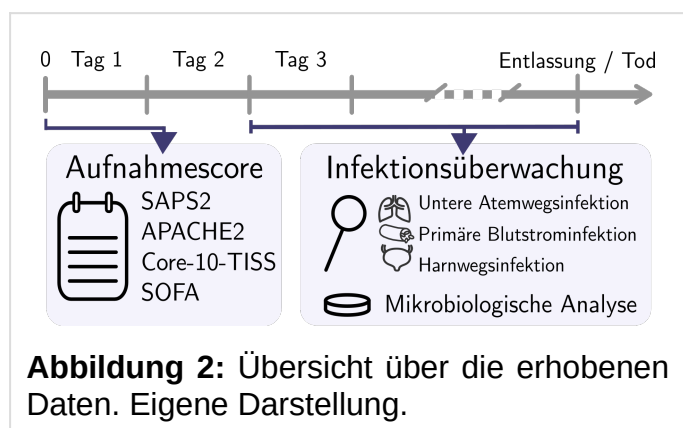
## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign und Kohorte

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurde mit Daten von Aufenthalten auf den Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin zwischen 01.01.2017 und 31.12.2018 durchgeführt. Das Universitätsklinikum wird mit einer Anzahl von ungefähr 3000 Betten als Maximalversorger klassifiziert. Es konnten insgesamt 7 internistische und chirurgische Intensivstationen aus den drei Standorten Berlin Campus Mitte, Campus Benjamin Franklin und Campus Virchow-Klinikum einbezogen werden. Eingeschlossen wurden alle ITS Aufenthalte im betreffenden Zeitraum mit einer Liegedauer von mindestens zwei Kalendertagen. Als erneuter Aufenthalt galt hierbei jede Neuaufnahme nach einer Abwesenheit von der jeweiligen Station von mindestens 24 Stunden. Eine Verlegung auf eine andere Intensivstation galt ebenfalls als Neuaufnahme auf der betreffenden Station. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen die Werte der vier Scores am Aufnahmetag nicht oder nur unvollständig vorlagen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Datenpunkte, bei denen wichtige Informationen fehlten. Daten zu Kindern unter 15 Jahren wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, da der SAPS2-Score erst ab diesem Alter validiert wurde. Zudem wurden ITS Aufenthalte ausgeschlossen, bei welchen keine vollständige Infektionsüberwachung stattgefunden hatte, siehe hierzu auch den Absatz „Definition und Analyse der Nosokomialen Infektionen“, Seite 10.

### 2.2 Erhobene Parameter

Im Rahmen dieser Studie wurden Informationen zu Scores und Infektionen erhoben. Wie in Abbildung 2 dargestellt, wurden hierfür zunächst einmalig am Aufnahmetag die Werte der vier Scores erfasst. Während des folgenden gesamten ITS Aufenthalts



**Abbildung 2:** Übersicht über die erhobenen Daten. Eigene Darstellung.

find im Rahmen der Infektionsüberwachung eine Kontrolle auf nosokomiale Infektionen statt. Zur Erkennung von Störvariablen wurden zudem weitere Charakteristika der

Patientinnen und Patienten erhoben. Details zu den erhobenen Daten werden in den nächsten Absätzen beschrieben.

**Scores.** Die Auswahl der vier Scores SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA für die vorliegende Analyse erfolgte aufgrund ihrer internationalen Bedeutung. Sie gehören weltweit mit zu den am häufigsten verwendeten Quantifizierungsmethoden auf Intensivstationen (28). Alle vier verwendeten Scores evaluieren mit unterschiedlichem Fokus den Zustand eines Patienten oder einer Patientin. Zudem werden unter anderem in Deutschland der SAPS2 und der Core-10-TISS zur Berechnung der Vergütung des Krankenhauses verwendet. Eine breite Anwendung des Scores auf zahlreichen ITS kann daher angenommen werden.

Im Folgenden werden die vier Scores vorgestellt:

- SAPS2 (Simplified Acute Physiology Score 2, (16)). Der SAPS2 wurde zur Quantifizierung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Krankheitsschwere entwickelt. Er berechnet sich hierbei aus verschiedenen Laborwerten sowie physiologischen Parametern wie Temperatur, Blutdruck und Herzfrequenz. Zudem werden beispielsweise Alter, bestimmte chronische Erkrankungen und die Art der Aufnahme berücksichtigt.
- APACHE2 (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2, (17)). Der APACHE2 wird ebenfalls zur Vorhersage der Mortalität auf Intensivstationen verwendet. Er setzt sich hierbei ähnlich wie der SAPS2 aus Laborwerten und physiologischen Parametern (Acute Physiology Score), einer Punkteskala für das Alter sowie einem Score für Gesundheitsstatus und eventuelle Operationen (Chronic Health Score) zusammen.
- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, (18)). Der SOFA wird vor allem zur Beurteilung der Sepsis angewandt. Der Score basiert auf der kumulativen Bewertung von 6 Organsystemen. Hierbei werden Glasgow Coma Scale, Nieren- und Leberfunktion, Blutgerinnung, Herz-Kreislaufsystem sowie Atmungssystem berücksichtigt.
- Core-10-TISS (Simplified Therapeutic Intervention Scoring System, (19)). Der TISS wurde als Maßzahl für den Pflegeaufwand entwickelt. Die Zahl 10 steht hierbei für die gekürzte Version aus nur 10 Parametern, welche die 10 aufwendigsten Merkmale erfassen (analog zu (29)). Es werden Prozeduren mit

erhöhtem Pflegeaufwand wie beispielsweise Beatmung, Katecholamin- und Volumeneinsatz, verschiedene Katheter oder spezielle Interventionen berücksichtigt.

Alle vier Scores wurden bei ITS Aufnahme vom zuständigen ärztlichen Personal erhoben. Pro Parameter wurde hierzu der jeweils schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden verwendet.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte zudem eine Aufteilung der Scores in Subgruppen. Diese basieren auf den jeweiligen Quartilen der Scores, um annähernd gleich große Datengruppen zu erhalten. Zur einfachen klinischen Anwendbarkeit wurden die Quartilwerte jeweils auf- oder abgerundet auf die nächste durch 5 teilbare Zahl. Ausnahme ist hierbei der SOFA, bei welchem aufgrund des geringen Wertebereiches von 0 – 24 (18) die tatsächlichen Quartilsgrenzen verwendet wurden.

**Definition und Analyse der nosokomialen Infektionen.** Nach Bestimmung der vier Scores am Aufnahmetag erfolgte eine Infektionsüberwachung während des gesamten ITS Aufenthalts. Hierbei wurden die Patientinnen und Patienten auf Zeichen einer nosokomialen Infektion untersucht. Dieses Monitoring erfolgte durch spezifisch geschultes Hygienefachpersonal nach den Richtlinien des Moduls ITS-KISS (Intensivstation-Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems) des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance von nosokomialen Infektionen (30). Es wurden ITS Aufenthalte ausgeschlossen, bei denen keine vollständige Überwachung auf Infektionen stattgefunden hatte. Während des Studienzeitraums wurden während 30 der insgesamt 168 Beobachtungsmonate (7 ITS x 12 Beobachtungsmonate x 2 Jahre) keine Überwachung durchgeführt. Eine Analyse dieser nicht überwachten Monate erfolgte daher im Rahmen der Sensitivitätsanalyse als sogenannte Gesamtdatenanalyse.

Die Diagnose von nosokomialen Infektionen erfolgte in der vorliegenden Studie gemäß den KISS-Definitionen. Dabei handelt es sich um modifizierte CDC / NHSN (Center for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network) Definitionen (31). In dieser Studie galten daher alle Infektionen als nosokomial auf der ITS erworben, welche frühestens am dritten Tag nach Aufnahme auf der betreffenden Intensivstation auftraten. Als Infektionsdatum gilt hierbei der Tag mit dem erstmaligen Auftreten von Symptomen oder das erstmalige Untersuchungsergebnis.

Der Fokus dieser Arbeit lag auf drei häufigen und klinisch relevanten nosokomialen Infektionen: Es wurden primäre Blutstrominfektionen, untere Atemwegsinfektionen und Harnwegsinfektionen untersucht. Alle drei mussten laut verwendetem Protokoll obligatorisch erfasst werden. Sie wurden gemäß den Definitionen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems folgendermaßen diagnostiziert (32):

- Primäre Blutstrominfektion. Zum Nachweis einer primären Blutstrominfektion musste entweder
  - bei mindestens einer Blutentnahme pathogene Erreger nachgewiesen werden
  - oder
  - zusätzlich zu bestehender Symptomatik mit entweder Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$ , Schüttelfrost und / oder Hypotonie bei mindestens zwei Blutentnahmen Erreger der üblichen Hautflora nachgewiesen werden.

Die Erreger durften hierbei nicht zu eventuellen weiteren bestehenden Infektionsherden assoziiert sein.

- Untere Atemwegsinfektion. Unter diesem Begriff werden sowohl Bronchitis als auch Pneumonie zusammengefasst. Eine Pneumonie wurde mittels röntgenradiologischen Infiltrats bei typischer klinischer Symptomatik diagnostiziert. Als Bronchitis galt eine Infektion mit typischer Symptomatik, aber nicht ausreichenden Anzeichen für eine Pneumonie. Hierzu musste ein Nachweis von Erregern in Trachealsekret oder bronchoalveolärer Lavage erfolgt sein.
- Harnwegsinfektionen. Symptomatische Harnwegsinfektionen wurden bei typischer klinischer Symptomatik wie beispielsweise Fieber oder Dysurie mittels Urinkultur auf Bakterien diagnostiziert.

Im Rahmen der Infektionsüberwachung wurden alle nosokomialen Infektionen standardisiert über eine Online-Plattform erfasst. Zudem erfolgte eine Angabe zum ursächlichen Erreger, falls bekannt, und die Dokumentation des MRE-Status (MRE= multiresistenter Erreger).

**Weitere erhobene Variablen.** Zusätzlich wurden im Rahmen dieser Studie weitere Parameter, unter anderem zur Erkennung von möglichen Störfaktoren, erhoben. Hierzu wurden Informationen zu Alter, Geschlecht, Liegedauer, Beatmungsstatus bei



Aufnahme und ggf. Tod dokumentiert. Zudem wurde die Art der Station, internistisch oder chirurgisch, und eine mögliche Überweisung aus einem externen Krankenhaus berücksichtigt. Der Charlson Comorbidity Index (33), ein Mortalitätsscore, wurde ebenfalls erfasst. Hierbei wurden auch Informationen zu Haupt- und Nebendiagnosen erhoben und in Clustern thematisch zusammengefasst. Alle genannten Parameter wurden entweder direkt als Variablen in die statistischen Modelle einbezogen oder in tabellarischer Form dargestellt.

### 2.3 Datenverarbeitung

Die Datenverarbeitung dieser Studie fand in mehreren Schritten statt. Die Erfassung von Infektionsdaten und Scoredaten erfolgte durch unterschiedliche Berufsgruppen in unterschiedlichen Datenbanken. Alle persönlichen Daten wurden nach der Richtlinie „Pseudonymization techniques and best practices“ (34) mithilfe eines Pythonscripts automatisiert anonymisiert. Vor der Speicherung wurden durch das Skript zusätzlich Informationen zu Stationsname, Aufnahme- und Entlassdatum gelöscht, sodass keine Rückschlüsse auf individuelle Personen möglich waren. Die anonymisierten Datenbanken wurden auf einem internen Server des Universitätsklinikums gespeichert. Auf die separate Zuordnungstabelle hatten nur die an der Studie beteiligten Ärztinnen Zugriff. Die gesamte weitere Datenverarbeitung erfolgte mittels mehrerer Pythonskripte auf Basis von SQLite Datenbanken. Hierbei wurden die Studiendaten auf Plausibilität, Duplikate und Vollständigkeit überprüft. Falls möglich, erfolgte eine Korrektur.

### 2.4 Statistische Analyse

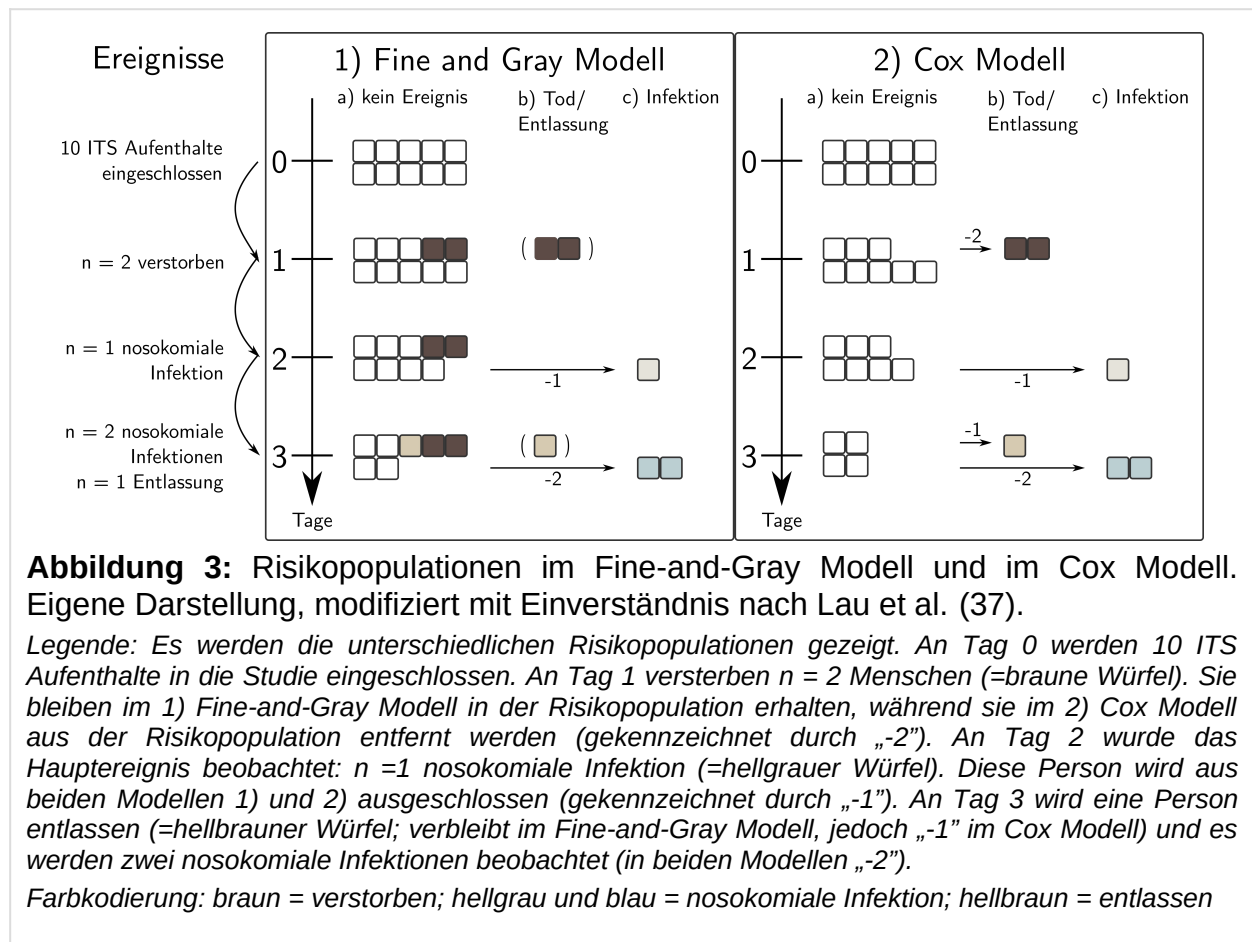
Die statistische Analyse erfolgte mithilfe von deskriptiven (beschreibenden) und induktiven (schließenden) statistischen Methoden.

Zur deskriptiven Analyse wurden die Streu- und Lagemaße mittels nichtparametrischer Methoden bestimmt, da die Daten keiner Normalverteilung folgten. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Median und Interquartilsabstand (IQR) zusammengefasst. Für die weitere induktive statistische Analyse wurden Modelle der Ereigniszeitanalyse verwendet. Sie teilt sich auf in die Hauptanalyse mit dem Fine-and-Gray Modell (35) und in die Sensitivitätsanalysen. Letztere enthalten sowohl eine Analyse der Gesamtdaten als auch die Cox-Regressionmodelle (36). Die zwei verwendeten induktiven Modelle werden in den nächsten Absätzen näher beschrieben.

In der Hauptanalyse wurde zur Analyse des Zusammenhangs zwischen Aufnahmescores und nosokomialen Infektionen das Fine-and-Gray Modell verwendet.

Es beantwortet die Frage nach dem Infektionsrisiko pro Tag unter der Bedingung, dass während des bisherigen Krankenhausaufenthaltes bei dieser Person noch keine nosokomiale Infektion aufgetreten ist. Dies wird als Subdistributions-Hazardrate (sHR) bezeichnet (37). Hierbei wird die Zeit bis zur Infektion als Hauptmerkmal verwendet, weshalb diese Art von Analysen als „Ereigniszeitanalysen“ bezeichnet werden. Alle Modelle in der vorliegenden Studie wurden sowohl mit kontinuierlichen Scores als auch mit gruppierten Scores berechnet. Zudem erfolgte eine separate Analyse jeder Infektionsart. Die Adjustierung erfolgte mit Variablen zu Geschlecht, Stationsart und Art der Aufnahme.

Zusätzlich zur Hauptanalyse wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zum einen wurden in der Gesamtdatenanalyse alle Datensätze mit eingeschlossen, bei denen die Infektionsüberwachung unvollständig war. Hierbei kam analog zur Hauptanalyse das Fine-and-Gray Modell zur Anwendung. Zum anderen wurden die Daten der Hauptanalyse mittels Cox Regressionsmodellen analysiert. Cox Modelle zählen ebenfalls zu den Ereigniszeitanalysen. Die hierdurch berechnete Hazardrate (HR) bezeichnet die tägliche Infektionsrate unter der Annahme, dass zuvor weder eine Infektion auftrat noch der ITS Aufenthalt durch Entlassung oder Tod beendet wurde (38). Wie in Abbildung 3 erkennbar, unterscheidet sich die Berechnung des Cox Modell vom Fine-and-Gray Modell unter anderem in der Menge der täglich analysierten Datenmenge: Während im Cox Modell Datenpunkte nach Entlassung oder Tod ausgeschlossen werden (Abbildung 3.2), werden diese im Fine-and-Gray Modell weiter berücksichtigt (Abbildung 3.1). Für einen prognostischen Ansatz, welcher die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses zu einer Zeit für ein Individuum betrachtet, wird üblicherweise das Fine-and-Gray Modell bevorzugt (38). Durch die Anwendung des Fine-and-Gray Modells in der Hauptanalyse und des Cox Modells in der Sensitivitätsanalyse konnten Unterschiede sichtbar gemacht werden, die eine realitätsnähere Beurteilung des Infektionsrisikos ermöglichen.



**Abbildung 3:** Risikopopulationen im Fine-and-Gray Modell und im Cox Modell. Eigene Darstellung, modifiziert mit Einverständnis nach Lau et al. (37).

*Legende:* Es werden die unterschiedlichen Risikopopulationen gezeigt. An Tag 0 werden 10 ITS Aufenthalte in die Studie eingeschlossen. An Tag 1 versterben n = 2 Menschen (=braune Würfel). Sie bleiben im 1) Fine-and-Gray Modell in der Risikopopulation erhalten, während sie im 2) Cox Modell aus der Risikopopulation entfernt werden (gekennzeichnet durch „-2“). An Tag 2 wurde das Hauptereignis beobachtet: n =1 nosokomiale Infektion (=hellgrauer Würfel). Diese Person wird aus beiden Modellen 1) und 2) ausgeschlossen (gekennzeichnet durch „-1“). An Tag 3 wird eine Person entlassen (=hellbrauner Würfel; verbleibt im Fine-and-Gray Modell, jedoch „-1“ im Cox Modell) und es werden zwei nosokomiale Infektionen beobachtet (in beiden Modellen „-2“).

*Farbkodierung:* braun = verstorben; hellgrau und blau = nosokomiale Infektion; hellbraun = entlassen

Alle statistischen Analysen der vorliegenden Arbeit erfolgten mittels R Version 3.6.3 für Linux (39). Hierbei wurden für die Ereigniszeitanalysen die Pakete „crr()“ aus der Bibliothek „cmprsk“ sowie „coxph()“ aus der Bibliothek „survival“ verwendet. Ein über die Zeit konstantes Hazardverhältnis als Bedingung für diese Analysen wurde angenommen. Der verwendete Programmiercode kann im Anhang, Additional File 1 der Originalpublikation nachgelesen werden (40). Falls nicht anders erwähnt, beziehen sich alle statistischen Auswertungen auf die zeitlich erste nosokomiale Infektion. Eine eventuelle zweite Infektion im Verlauf des ITS-Aufenthaltes wurde nicht berücksichtigt. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie war die Fallzahl auf alle Patienten des Zweijahreszeitraums festgelegt. Alle p-Werte unter 0,05 galten als statistisch signifikant.

## 2.5 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité unter dem Aktenzeichen EA4/145/20 genehmigt. Zur Analyse wurden bereits vorhandene anonymisierte Daten im Rahmen von Routineuntersuchungen und

Infektionsüberwachung verwendet. Es wurden keine neuen Daten erhoben. Eine schriftliche Einwilligung war daher entsprechend des Ethikvotums für diese Datenanalyse nicht notwendig.

### 3 Ergebnisse

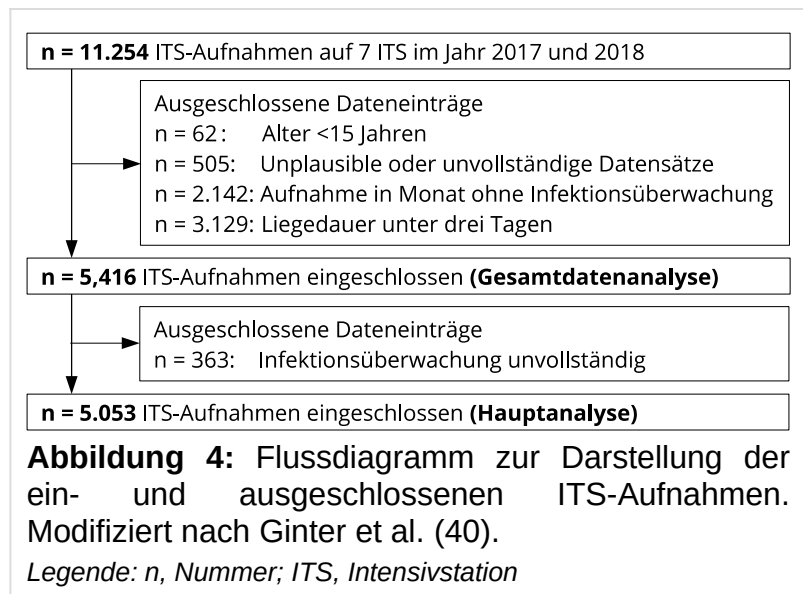
#### 3.1 Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation

In dieser retrospektiven Studie wurde die Eignung der vier Intensivstationsscores SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA als Indikatoren für ein erhöhtes nosokomiales Infektionsrisiko untersucht. Nach der initialen Bearbeitung der Datenbank lagen Daten zu 11.254 ITS-

Aufnahmen aus 2017 und 2018 vor. Eine Übersicht über die ein- und ausgeschlossenen Datenbankeinträge zeigt Abbildung 4.

Gemäß der initial festgelegten Ausschlusskriterien wurden 3.129 Aufnahmen mit einer Aufenthaltsdauer von unter

drei Tagen ausgeschlossen. In der Gesamtdatenanalyse, welche ebenfalls Monate mit unvollständiger Infektionsüberwachung betrachtet, konnten 5.416 ITS-Aufnahmen ausgewertet werden. Für die Hauptanalyse ergab sich damit eine Fallzahl von 5.053 ITS-Aufnahmen. Tabelle 1 stellt die Charakteristika der in die Hauptanalyse eingeschlossenen Kohorte sowie die Lage- und Streumaße der Scores und Infektionen tabellarisch dar.



**Tabelle 1:** Charakteristika der in die Hauptanalyse eingeschlossenen ITS-Aufnahmen, stratifiziert nach dem Auftreten von nosokomialen Infektionen und Tod. Modifiziert und ergänzt nach Ginter et al. (40).

	Alle ITS-Aufnahmen (n=5053)	Nosokomiale Infektion (n=253)	Verstorben (n=568)
Geschlecht Frauen (vs Männer)	2983 (59,0%)	100 (39,5%)	239 (42,1%)
Alter (in Jahren), Mdn [Q1-Q3]	67 [55-77]	68 [56-77]	72 [59-80]
Überweisung aus externem Krankenhaus	922 (18,2%)	56 (22,1%)	127 (22,4%)
Verstorben während des ITS Aufenthaltes	631 (12,5%)	63 (24,9%)	568 (100%)
Liegedauer (in Tagen), Mdn [Q1-Q3]	6 [4-12]	27 [17-43]	8 [4-14]
Beatmung am Aufnahmetag	3249 (64,3%)	225 (88,9%)	507 (89,3%)
Stationsart internistisch (vs chirurgisch)	2063 (40,8%)	113 (44,7%)	306 (53,9%)

	Alle ITS-Aufnahmen (n=5053)	Nosokomiale Infektion (n=253)	Verstorben (n=568)
<b>Scores</b>			
SAPS2, Mdn [Q1-Q3]	38 [27-52]	44 [32-61]	51 [37-65]
APACHE2, Mdn [Q1-Q3]	17 [11-24]	21 [14-27]	23 [16-30]
Core-10-TISS, Mdn [Q1-Q3]	28 [22-34]	31 [25-36]	33 [26-40]
SOFA, Mdn [Q1-Q3]	5 [3-8]	7 [4-10]	8 [4,75-11]
<b>Komorbiditäten / Charlson Comorbidity Index (CCI)</b>			
Fehlende Datensätze	519 (10,3%)	13,0 (5,1%)	63 (11,1%)
CCI, Mdn [Q1-Q3]	6 [4-9]	7 [4-9]	8 [6-10]
Herzinsuffizienz	1056 (20,9%)	71 (28,1%)	181 (31,9%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	630 (12,5%)	42 (16,6%)	91 (16,0%)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	911 (18,0%)	61 (24,1%)	133 (23,4%)
Chronische Lungenerkrankung	979 (19,4%)	77 (30,4%)	110 (19,4%)
Ulkuskrankheit	165 (3,3%)	14 (5,5%)	15 (2,6%)
Mäßig schwere - schwere Lebererkrankung	373 (7,4%)	36 (14,2%)	128 (22,5%)
Nierenerkrankung	2132 (42,2%)	136 (53,8%)	345 (60,7%)

Legende: Abkürzungen: n, Nummer; SAPS2, Simplified Acute Physiology Score II; Core-10-TISS, Simplified Therapeutic Intervention Scoring System; APACHE2, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; Q1, Erstes Quartil; Q3, Drittes Quartil; Mdn, Median

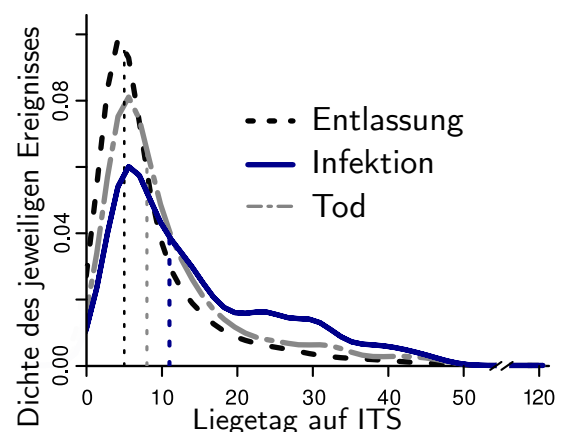
Alle Werte wurden auf eine Dezimalstelle gerundet.

Bei der Stratifizierung nach „Nosokomiale Infektion“ und „Verstorben“ wurde das jeweils erste Ereignis berücksichtigt. Patientinnen und Patienten mit einer Infektion können demnach im weiteren Verlauf ebenfalls verstorben sein.

### 3.2 Inzidenzen, Verteilung und Erreger der nosokomialen Infektionen

Im untersuchten Zweijahreszeitraum konnte bei insgesamt n = 253 Aufenthalten mindestens eine nosokomiale Infektion festgestellt werden.

Abbildung 5 zeigt die zeitliche Verteilung der beobachteten Infektionen pro Liegetag auf Intensivstation. Die mediane Liegezeit bis zur ersten nosokomialen Infektion lag in dieser Studie bei 11 Tagen [Interquartilsabstand: 6 – 22]. Sie ist damit länger als die mediane Zeit bis



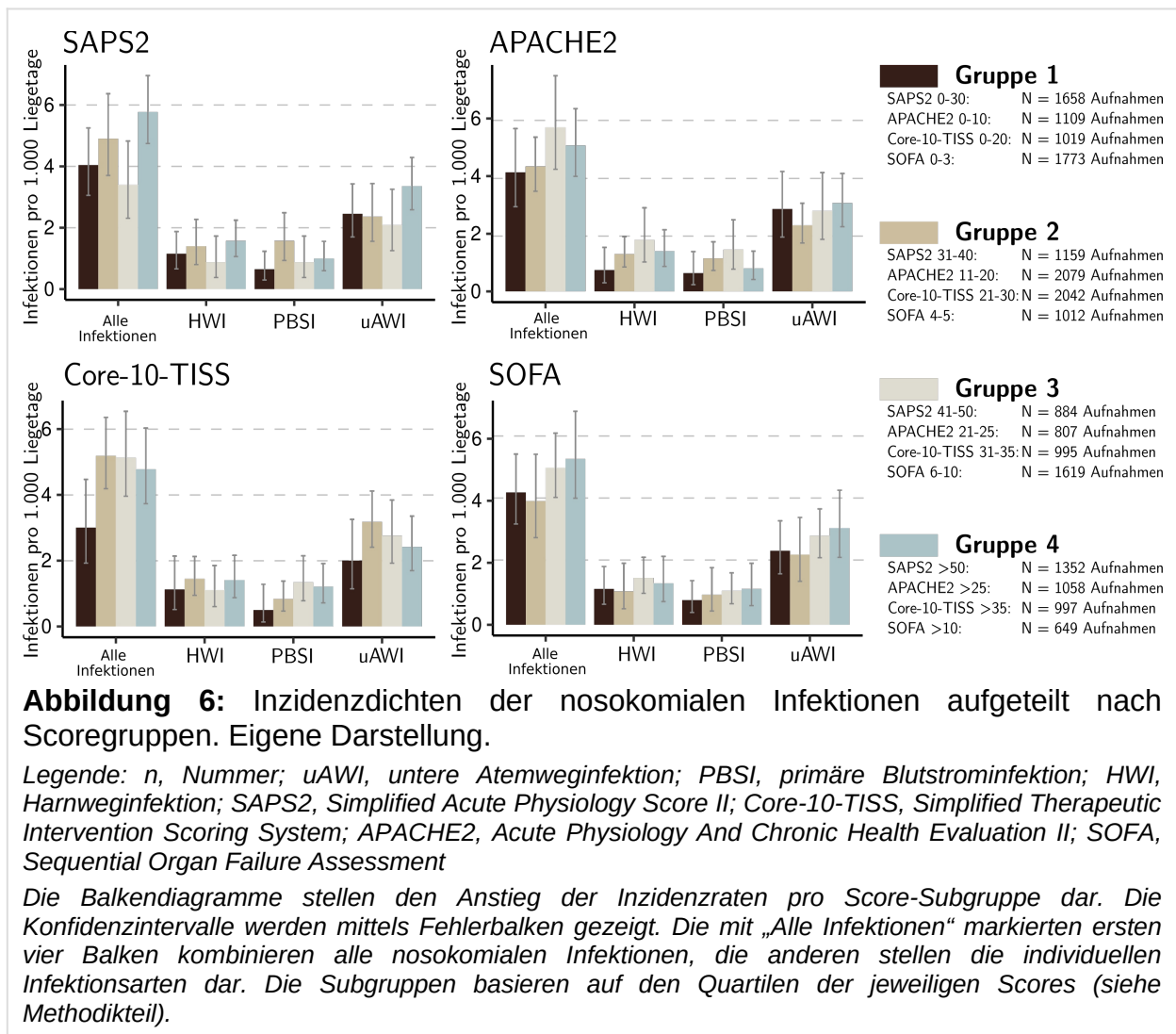
**Abbildung 5:** Relative Häufigkeit der Ereignisse Entlassung, nosokomiale Infektion und Tod pro Liegetag. Eigene Darstellung.

Legende: ITS, Intensivstation

Die gestrichelten vertikalen Linien zeigen den jeweiligen Median. Die Fläche unter der jeweiligen Dichtekurve ergibt in der Summe die Zahl 1.

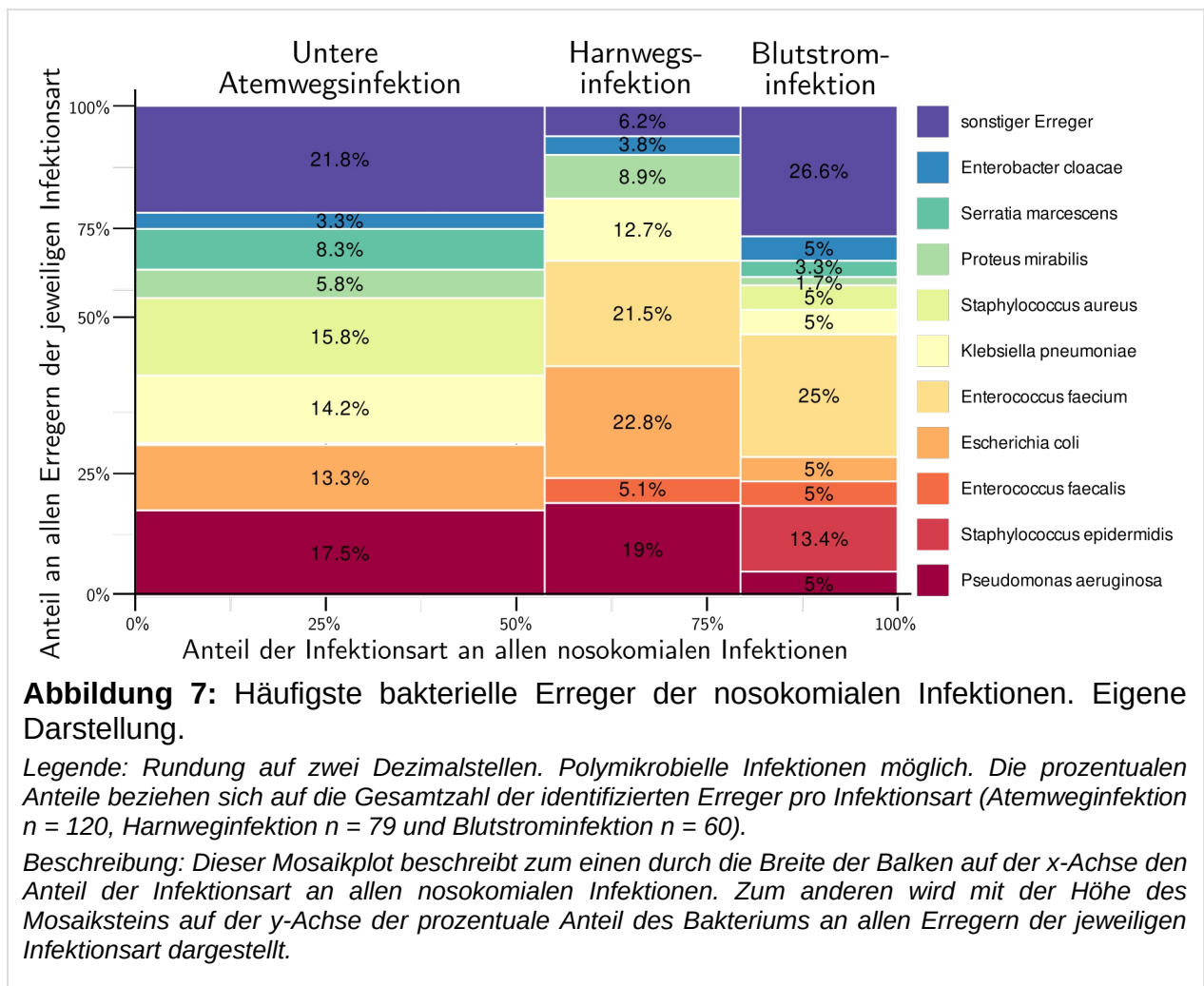
zum Tod von 8 Tagen [4-14] und die mediane Zeit bis zur Entlassung von 5 Tagen [4-10]. Abbildung 5 zeigt damit, dass das Ereignis von Interesse, d.h. die Infektion, durchschnittlich nach Entlassung und Tod liegt, welche definitionsgemäß eine Infektion unmöglich machen.

Die Inzidenzdichte der beobachteten ersten nosokomialen Infektionen lag bei 4.73 Infektionen pro 1000 Liegetage. Mit zuzüglich weiteren 19 zweiten Infektionen im Verlauf des weiteren ITS Aufenthaltes lag die Gesamtzahl aller Infektionen bei  $n = 272$ . Diese teilten sich auf  $n = 54$  primäre Blutstrominfektionen,  $n = 144$  untere Atemwegsinfektionen und  $n = 70$  Harnwegsinfektionen, wobei hier analog jeweils die erste Infektion pro Art gezählt wird. Die entsprechenden Inzidenzdichten lagen bei 1,01 Infektionen pro 1000 Liegetage für Blutstrominfektionen, 2,69 für unteren Atemwegsinfektionen und 1,31 für Harnwegsinfektionen. Abbildung 6 zeigt, separiert nach Score, die ansteigenden Infektionszahlen pro 1.000 Liegetage bei höherem SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA. Eine ergänzende Abbildung der Inzidenzraten, d.h. der Anzahl der Infektionen pro 100 Fälle, ist in Ginter et al. (40) dargestellt.



Bei insgesamt n = 224 (82,4%) der Infektionen konnten bakterielle Erreger identifiziert werden. Bei n = 192 (70,6%) Infektionen wurde hierbei ein und bei n = 32 (11,8%) Infektionen mehrere Erreger festgestellt. Die restlichen n = 48 (17,6%) entfallen auf Atemwegsinfektionen, bei denen kein Bakterium identifiziert werden konnte oder keine Analyse stattfand. Die häufigsten Pathogene werden im Mosaikplot Abbildung 7 dargestellt. Häufigster Erreger der primären Blutstrominfektion war *Enterococcus faecium* (n = 15, 25,0%), der unteren Atemwegsinfektion *Pseudomonas aeruginosa* (n = 21, 17,5%) und häufigster Erreger der Harnwegsinfektion *Echerichia coli* (n = 18, 22,8%).

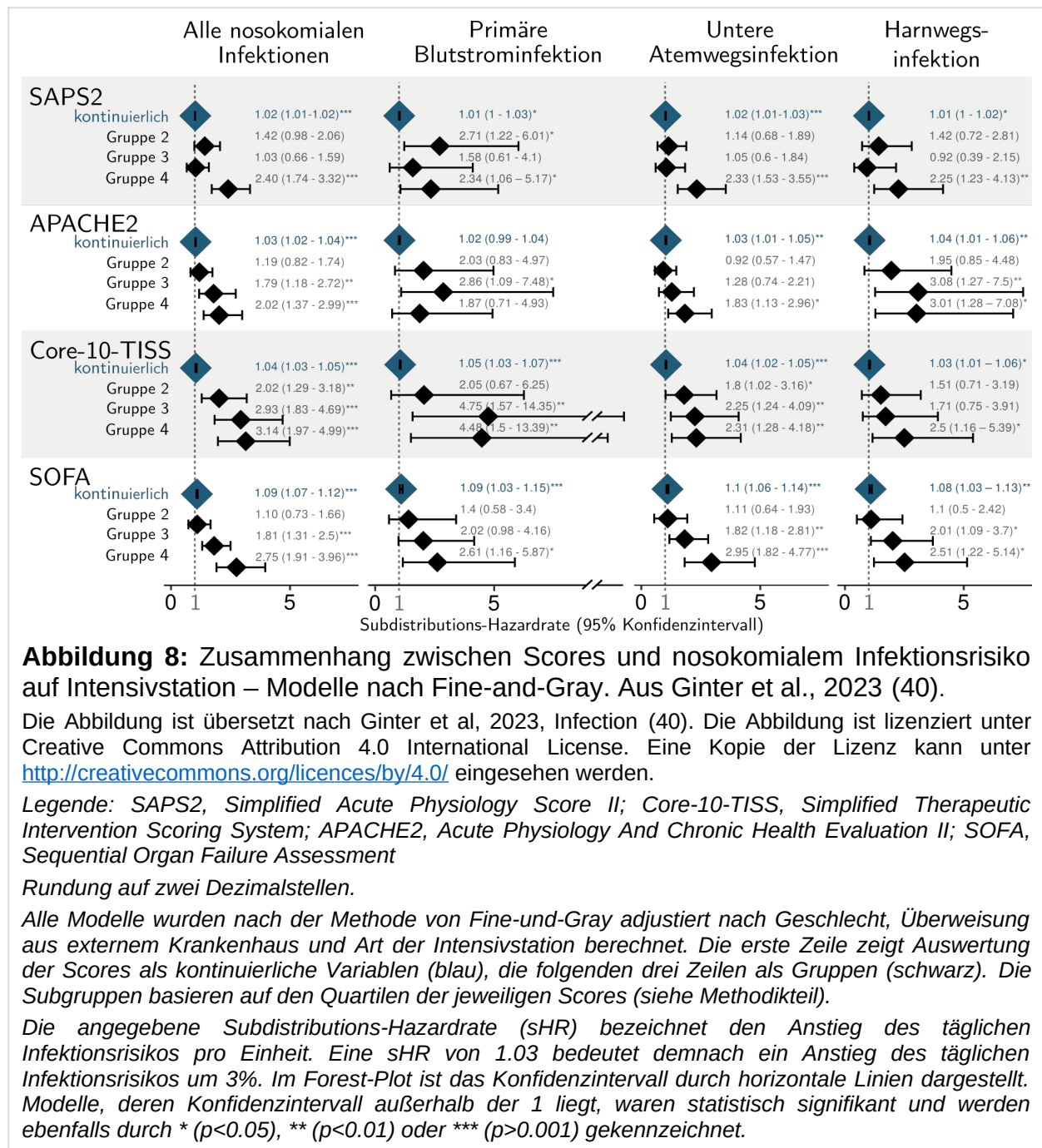




Resistente Erreger waren an 18,8 % (n = 42) der Infektionen beteiligt. Hiervon waren 9,8 % (n = 22) gramnegative Erreger mit einer Multiresistenz gegen drei (n = 20) oder vier (n = 2) Antibiotikaklassen, 6,3 % (n = 14) waren Vancomycin-resistente *Enterokokken* und 2,7 % (n = 6) Methicillin-resistente *Staphylokokci aurei*.

### 3.3 Hauptanalyse: Scorewerte zeigten einen Zusammenhang mit dem täglichen Infektionsrisiko auf ITS

Zur Analyse des Infektionsrisikos auf ITS wurde im Folgenden eine Analyse der Aufnahmescores und der Infektionen mittels Fine-and-Gray Modellen durchgeführt. Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse in Form von Forest-Plots.



Bei der kontinuierlichen Analyse zeigte sich sowohl für die Gesamtheit der nosokomialen Infektionen als auch für die einzelnen Infektionsarten ein Zusammenhang zwischen Scores und nosokomialen Infektionen. Das tägliche Risiko für eine nosokomiale Infektion auf ITS erhöhte sich pro Scorepunkt um zwischen 2% für den SAPS2 und 9% für den SOFA. Eine Ausnahme stellt hierbei das Modell für den APACHE2 und die Blutstrominfektion dar, in welchem keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

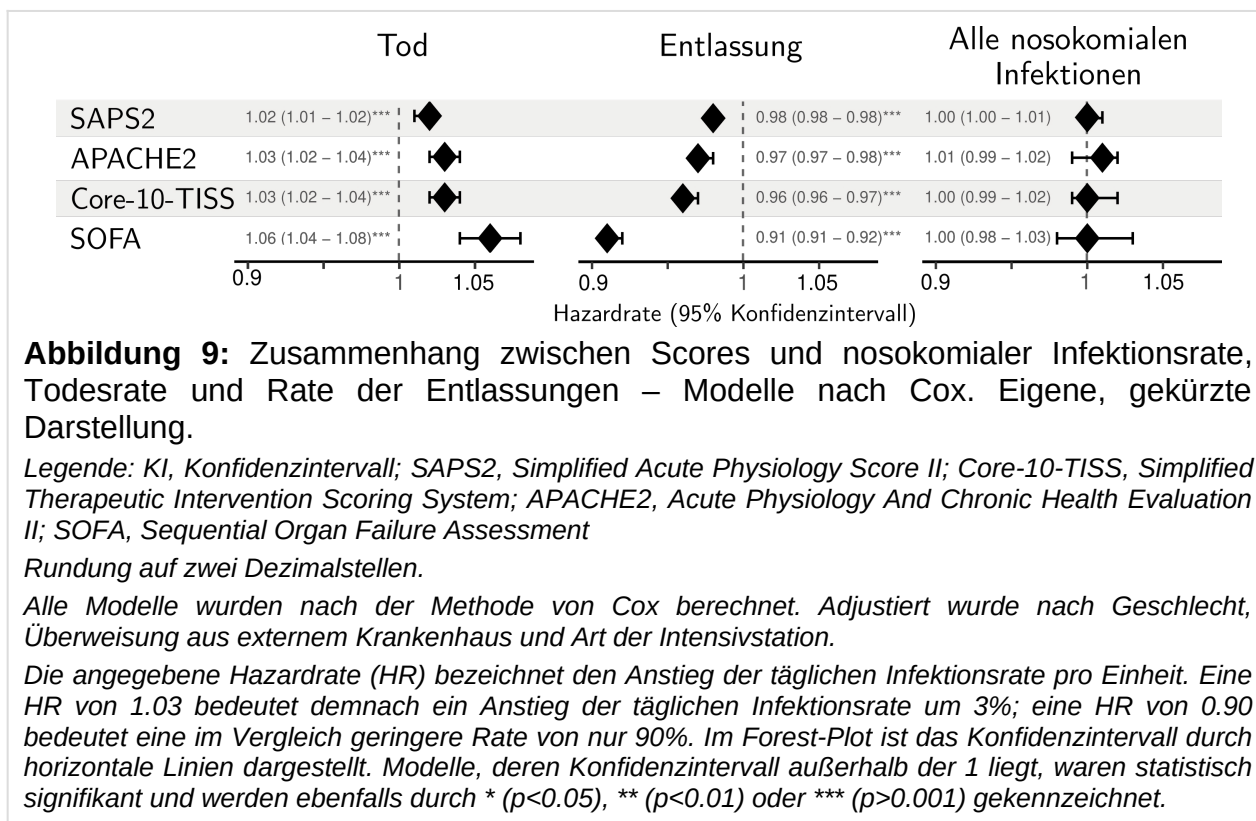
Die Betrachtung der gruppierten Scores zeigt, dass die Hazardrate mit höherem Score im Vergleich zur Referenzgruppe ansteigt. Hier erreichte allerdings der statistische Vergleich mit der niedrigsten oder mittleren Gruppe häufig keine Signifikanz. Besonders deutlich zeigte sich der Effekt zwischen Score und Infektion beim Vergleich der Score-Subgruppe mit dem höchsten und dem niedrigsten Wert. Hier zeigte sich ein 2 bis 3-fach häufigeres Auftreten einer nosokomialen Infektion, wobei die Risikoerhöhung mit 2,02 beim APACHE2 am niedrigsten und mit 3,14 bei Core-10-TISS am höchsten lag. Dies spiegelt sich in der Anzahl der beobachteten Infektionen von  $n = 56$  bei  $n = 1658$  Aufnahmen (3,4%) in der niedrigsten Scoregruppe des SAPS2 und von  $n = 110$  Infektionen bei  $n = 1352$  Aufnahmen (8,1%) in der höchsten Scoregruppe des SAPS2 wieder. Sowohl die berechneten Modelle als auch die absoluten Zahlen legen daher einen Zusammenhang der Scores mit dem Infektionsrisiko auf ITS nahe.

Ebenso wurden Modelle für die Endpunkte Tod und Entlassung berechnet. Sie zeigten, dass bei höherem Score eine höhere Todesrate und eine geringere Entlassrate zu erwarten ist. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden sie hier nicht dargestellt.

### 3.4 Sensitivitätsanalysen: Cox Modelle und Gesamtdatenanalyse

#### 3.4.1 Höhere Scorewerte zeigten in den Cox Modellen keinen Effekt auf die Infektionsrate, jedoch zeigte sich eine höhere Mortalität und geringere Entlassrate

Zur Analyse des Zusammenhangs der Scores und der Infektionsrate erfolgten zudem Analysen mittels Cox Modellen. Abbildung 9 zeigt die gekürzten Ergebnisse der berechneten Cox Modelle. In dieser Studie zeigte sich ein Zusammenhang der untersuchten Scores mit einer erhöhten Todesrate von zwischen 2% für den SAPS2 bis zu 6% für den SOFA. Zudem war die Entlassrate (ohne Tod oder Infektion) mit zwischen -2% für den SAPS2 und -9% pro Tag für den SOFA geringer. Ein Einfluss auf das Infektionsgeschehen konnte jedoch nicht festgestellt werden. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Hauptanalyse. Die Analysen der gruppierten Scores sowie der einzelnen Infektionsarten zeigten ähnliche Ergebnisse und wurden daher hier nicht separat dargestellt, können jedoch Additional File 5 der zugrundeliegenden Publikation von Ginter et al. (40) nachgelesen werden.



### 3.4.2 Die Gesamtdatenanalyse bestätigte den Zusammenhang der Scores mit dem Infektionsrisiko

Zudem erfolgte eine Gesamtdatenanalyse mittels Fine-and-Gray Modellen. Diese zeigte ebenfalls, dass ein erhöhter Wert des SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA mit einem höheren nosokomialen Infektionsrisiko assoziiert war.

Während des Zweijahreszeitraums entstanden aus administrativen Gründen mehrfach auf verschiedenen Stationen zeitliche Lücken bei der Infektionsüberwachung. Die betroffenen  $n = 363$  Datensätze wurden daher zunächst in der Hauptanalyse ausgeschlossen. Zur Vermeidung einer Verzerrung wurden sie hier im Rahmen der Gesamtdatenanalyse ausgewertet. Tabelle 2 zeigt die Basischarakteristika der Kohorte der Gesamtdatenanalyse im Vergleich zur Hauptanalyse. Hierbei zeigten sich unter anderem eine längere Liegedauer, höhere Scorewerte sowie eine höhere Inzidenz nosokomialer Infektionen. Zudem wurde ein häufigeres Auftreten von beispielsweise zerebrovaskulären Erkrankungen (22,0% vs 18,0%,  $p < 0,01$ ) und Ulzera (4,4% vs 2,3%,  $p = 0,04$ ) beobachtet, während in der Kohorte der Hautanalyse häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen (30,5% vs 28,7%,  $p = 0,11$ ) und maligne Erkrankungen (27,8% vs 14,6%,  $p < 0,01$ ) auftraten. (Daten siehe Ginter et al. (40), Additional File 3)

**Tabelle 2:** Charakteristika der in die Gesamtdatenanalyse eingeschlossenen ITS-Aufnahmen. Auszug aus Ginter et al. (40), Additional File 3.

	Hauptanalyse (n = 5.053)	Zusätzliche Daten der Gesamtdatenanalyse (n = 363)	P-Wert
Geschlecht (Referenz: weiblich)	2983 (59.0%)	216 (59.5%)	0.90
Alter (in Jahren), Mdn [Q1-Q3]	67 (55 - 77)	67 (56 - 77)	0.62
Überweisung aus externem Krankenhaus	4131 (81.8%)	266 (73.3%)	< 0.0001
Verstorben während des ITS Aufenthaltes	4422 (87.5%)	294 (81.0%)	0.0005
Liegedauer (in Tagen), Mdn [Q1-Q3]	6 (4 - 12)	22 (10 - 43)	< 0.0001
Beatmung am Aufnahmetag	3249 (64.3%)	296 (81.5%)	< 0.0001
Stationsart (Referenz: internistisch)	2063 (40.8%)	55 (15.2%)	< 0.0001
<b>Scores</b>			
SAPS2, Mdn [Q1-Q3]	38 (27 - 52)	42.0 (30 - 57)	< 0.0001
APACHE2, Mdn [Q1-Q3]	17 (11 - 24)	19.0 (13 - 26)	0.0007
Core-10-TISS, Mdn [Q1-Q3]	28 (22 - 34)	32.0 (27 - 38)	< 0.0001
SOFA, Mdn [Q1-Q3]	5 (3 - 8)	6.0 (3 - 9)	0.0002
<b>Nosokomiale Infektionen</b>			
Jegliche Nosokomiale Infektion	253 (5.0%)	33 (9.1%)	0.001
Primäre Blutstrominfektion	54 (1.1%)	11 (3.0%)	0.002
Untere Atemwegsinfektion	144 (2.8%)	18 (5.0%)	0.034
Harnwegsinfektion	70 (1.4%)	8 (2.2%)	0.30

*Legende: N, Nummer; SAPS2, Simplified Acute Physiology Score II; Core-10-TISS, Simplified Therapeutic Intervention Scoring System; APACHE2, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; Q1, Erstes Quartil; Q3, Drittes Quartil; Mdn, Median*  
*Kontinuierliche Variablen wurden mittels Wilcoxon Rank Test und kategoriale Variablen mittels Chi2 Test ausgewertet. Alle Werte wurden auf eine Dezimalstelle gerundet.*

Die Analyse mittels Fine-and-Gray Modell zeigte einen Zusammenhang zwischen Scorewert bei Aufnahme und dem Risiko für eine nosokomiale Infektion. Die Ergebnisse waren ähnlich zur Hauptanalyse in Abbildung 8 sowohl bei den kontinuierlichen als auch bei den gruppierten Scores. Sie werden daher in diesem Manteltext nicht gezeigt, können jedoch in Additional File 3 in Ginter et al. (40) nachgelesen werden. Die Gesamtdatenanalyse bestätigte damit, trotz unterschiedlicher Basischarakteristika der Kohorten, die Ergebnisse der Hauptanalyse. In beiden Analysen zeigte sich eine erhöhtes Infektionsrisiko bei höherem Score des SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA.

## 4 Diskussion

Nosokomiale Infektionen sind besonders auf Intensivstationen die Ursache längerer Liegezeiten, einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Morbidität. In dieser Studie wurden die Aufnahmewerte häufig genutzter Scores analysiert, um die Wahrscheinlichkeit nosokomialer Infektionen im Verlauf des ITS Aufenthaltes zu untersuchen. Bei 5.053 Aufenthalten auf Intensivstation traten insgesamt 253 erste nosokomiale Infektionen auf. Wir konnten zeigen, dass ein erhöhter Wert des SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für nosokomiale Infektionen einhergeht. Das tägliche Risiko für primäre Blutstrominfektionen erhöhte sich um 2 – 10%, für untere Atemwegsinfektionen um 1 – 8% und für Harnwegsinfektionen um 1 – 9% pro Scorepunkt.

### **Inzidenz und Erregerspektrum nosokomialer Infektionen auf der Intensivstation**

Während des Studienzeitraums traten nosokomiale Infektionen auf Intensivstation mit einer Inzidenz von 4,73 pro 1000 ITS Liegetage auf (1,01 primäre Blutstrominfektionen, 2,60 untere Atemwegsinfektionen, 1,31 Harnwegsinfektionen pro 1000 Liegetage). Die Inzidenz lag bei 5,4 %. Verglichen mit anderen Veröffentlichungen liegt diese damit im niedrigen Bereich (siehe beispielsweise Suetens et al. 19,2% (1), ECDC Surveillance Report 2017 8,3% (41) oder Vincent et al. 20,6% (42)). Zum einen trägt hierzu der Fokus dieser Studie auf drei Infektionsarten primäre Blutstrominfektion, Harnwegsinfektion und untere Atemwegsinfektion bei. Zum anderen wurden in dieser Studie ausschließlich Infektionen berücksichtigt, die nach der Verlegung auf die Intensivstation erworben wurden. Jegliche vorherige Infektionen auf Normalstation wurden gemäß den Einschlusskriterien nicht berücksichtigt. In einer Studie von Schröder et al. (43), welche deutschlandweit ebenfalls mit dem ITS-KISS Protokoll im Jahr 2009 bis 2013 durchgeführt wurde, zeigten sich im Vergleich mit der vorliegenden Studie jedoch sogar niedrigere Inzidenzdichten für nosokomiale Infektionen auf Intensivstation. Der Unterschied ist dadurch erklärbar, dass bei Schröder et al. auch Tag 1 und 2 auf der Intensivstation berücksichtigt wurden, an denen definitionsgemäß noch keine nosokomiale Infektion erworben werden kann (siehe Schröder et al.: 1,90 erste untere Atemwegsinfektionen, 0,75 erste primäre Blutstrominfektionen und 0,77 erste Harnwegsinfektionen pro 1000 Liegetage (43)).

Auch das in dieser Studie festgestellte Erregerspektrum ist dem anderer europäischer Intensivstationen ähnlich, wie sich im Surveillance Report des European Centre for Disease Control (ECDC) 2008-2012 zeigte (4). Es wurden im ECDC Report bei primären Blutstrominfektionen etwas häufiger koagulase-negative Staphylokokken festgestellt (4,44), doch zeigte sich eine große Varianz zwischen den Ländern (4). In einigen Studien wurden zudem die Erreger für alle Infektionsarten gemeinsam berichtet, was jedoch aufgrund der Unterschiedlichkeit der Pathogenese und Inzidenzen nur limitiert aussagekräftig ist (1,42).

Eine besondere klinische Herausforderung stellen Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) dar. In der vorliegenden Studie waren diese an 18,8% (n = 42) der Infektionen beteiligt. Auf die Gesamtheit der eingeschlossenen ITS Aufenthalte ergibt sich hierdurch eine Prävalenz für nosokomiale Infektionen mit MRE von 8,3 pro 1000 ITS Aufenthalten mit einer Liegezeit von über zwei Tagen. Sie liegt damit höher als in früheren Publikationen, welche alle Stationsarten beinhalten (6,45), jedoch niedriger als in Publikationen, welche sich auf die ITS beschränken (5). Letzteres erklärt sich vor allem dadurch, dass jegliche Kolonisation mit multiresistenten Erregern eingeschlossen wurde (5), während sich die vorliegende Studie auf nosokomiale Infektionen beschränkt.

### **Scores als Risikoindikatoren für nosokomiale Infektionen**

Die vorliegende Studie analysierte die vier Scores SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA. Die Scores zeichnen sich durch ihre langjährige Verwendung sowie ihre Validierung in Studien (16–19) aus. Der Core-10-TISS und SAPS2 werden zudem in Deutschland zu Abrechnungszwecken verwendet (46), sodass sie in zahlreichen Krankenhäusern erhoben werden. Besonders die standardisierte Erhebung macht die vier Messsysteme interessant für eine epidemiologische Betrachtung.

In der bisherigen Literatur wurden unterschiedliche durchschnittliche Aufnahmewerte der Scores publiziert. So lag in einer Studie beispielsweise der mediane APACHE2 bei 16 (23), während eine andere Studie einen medianen APACHE2 von 25 auf Intensivstationen berechnete (47). Insgesamt zeigten sich die bei uns beobachtete Verteilung der Scorewerte von SAPS2, APACHE2 und SOFA jedoch vergleichbar zu vorhergehenden Studien (48,49). Zum Core-10-TISS gibt es bisher nur wenig publizierte Studien, weshalb ein Vergleich hier schwierig ist.

In der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie zeigte sich, dass ein erhöhter Score mit einem höheren Infektionsrisiko einhergeht (40). Die Werte für die Erhöhung des täglichen Infektionsrisikos lagen zwischen 1 und 10% pro Scorepunkt. Die Steigerung des Infektionsrisikos pro Punkt von 9% für den SOFA im Vergleich zu 2-4% für die anderen Scores, lässt sich vor allem auf die unterschiedliche Punktzahl der Scores zurückführen. So war der maximal beobachtete SOFA Score bei 22 Punkten, während der maximale SAPS2 bei 111 Punkten lag. Dies zeigt sich auch daran, dass sich beim Vergleich der Gruppe mit den höchsten und den niedrigsten SOFA Scores nur ein leicht höheres Risiko (sHR = 2,75) als beim SAPS2 und APACHE2 (sHR = 2,40 und 2,02) und zudem ein geringeres Risiko als beim Core-10-TISS (sHR = 3,14) zeigt. Auch andere bisher publizierte Studien analysierten Infektionsdaten mit Ereigniszeitanalysen (11,21–27). Zu bestehenden Ansätzen ergänzten wir eine separate Betrachtung von drei wichtigen Infektionsarten. Der Grund hierfür war die Überlegung, dass sich Risikofaktoren, Mortalität und Prognose der unteren Atemwegsinfektion, der primären Blutstrominfektion und der Harnwegsinfektion voneinander unterscheiden. Zusätzlich wurden unseres Wissens nach erstmalig auch der Pflegescore Core-10-TISS sowie der SOFA Score bezüglich ihrer Aussagekraft auf die Infektionswahrscheinlichkeit mittels Ereigniszeitanalysen analysiert. Tabelle 3 stellt die Heterogenität der bisherigen Publikationen dar, welche sich mit Teilbereichen der in dieser Studie untersuchten Fragestellung beschäftigten.

**Tabelle 3:** Übersicht über die bisherige Literatur zu nosokomialen Infektionen und den vier Scores SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA mittels Ereigniszeitanalyse. Eigene Darstellung.

Zusammenhang zwischen Score und Infektionen: ja (✓) /nein(✗)				Studie	n	Outcome
SAPS2	APACHE 2	Core-10-TISS	SOFA			
<b>Alle Infektionsarten</b>						
✗	0	0	0	Nourdine et al. (22)*	761	Nosokomiale Infektionen
0	✓	0	0	Fernandez-Crehuet et al. (25)	944	Nosokomiale Infektionen
0	✓	0	0	Stéphan et al. (26)	406	Nosokomiale Infektionen
0	✗	0	0	Hurr et al. (27)	113	Nosokomiale Infektionen
<b>Atemweginfektion</b>						
✗	0	0	0	Wolkewitz et al. (21)	1.876	Nosokomiale Pneumonie
0	✓	0	0	Guzman-Herrador et al. (23)	4.427	Nosokomiale Pneumonie
0	✓	0	0	Van der Kooi et al. (11)	2.644	Beatmungsass. Pneumonie
✗	0	0	0	Nourdine et al. (22)	761	Beatmungsass. Pneumonie



Zusammenhang zwischen Score und Infektionen: ja (✓) /nein(x)				Studie	n	Outcome
SAPS2	APACHE 2	Core-10-TISS	SOFA			
<b>Blutstrominfektion</b>						
o	✓	o	o	Wolkewitz et al. (24)	109.216	Nosokomiale Bakteriämie
o	x	o	o	Van der Kooi et al. (11)	2.644	ZVK-ass. Blutstrominfektion
<b>Harnwegsinfektion</b>						
o	x	o	o	Van der Kooi et al. (11)	2.644	Katheterass. Harnwegsinfektion

Legende: SAPS2, Simplified Acute Physiology Score II; Core-10-TISS, Simplified Therapeutic Intervention Scoring System; APACHE2, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; ZVK: Zentraler Venenkatheter; ass.: assoziiert; n: Nummer der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

✓ statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Score und Infektion

x kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Score und Infektion

\* Einschlusskriterium: Beatmung von mindestens 48h

In den verschiedenen Studien werden teils unterschiedliche Kovariablen in die Modelle eingerechnet. Die hierdurch entstehende Verzerrung wird in dieser Tabelle nicht berücksichtigt. Zudem werden sowohl Studien mit kontinuierlicher als auch gruppierter Analyse der Scores berücksichtigt.

Bei der Betrachtung aller Infektionsarten gemeinsam zeigten einige Publikationen einen Zusammenhang zwischen Score und Infektionswahrscheinlichkeit, andere jedoch nicht. Alle vier Studien (22,25–27) untersuchen eine deutlich geringere Fallzahl (unter 1000) als die vorliegende Studie. Zudem wurden teilweise spezielle Kohorten wie beispielsweise nach Trauma (27), Operation (26) oder ausschließlich mit >48h Beatmung (22) analysiert, was unterschiedliche Ergebnisse erklärt.

Im Folgenden soll auf die Studien zu den einzelnen Scores eingegangen werden:

**SAPS2 und APACHE2.** Für den APACHE2 zeigten einige Studien einen Zusammenhang zum nosokomialen Infektionsrisiko (11,23–26), andere jedoch nicht (11,27). Beim SAPS2 konnte bisher keine Studie einen Effekt zeigen (21,22). Dies überrascht insofern, als dass beide Scores sehr ähnlich aufgebaut sind. Sie zeigten sich auch in anderen Studien bezüglich der Mortalität als ähnlich gut geeignet (50–52). Die unterschiedlichen Ergebnisse sind daher vermutlich zum großen Teil auf Unterschiede der statistischen Modelle und/oder der Kovariablen zurückzuführen. So wird in einigen Modellen die mechanische Beatmung als Kovariable mit einbezogen, in anderen jedoch nicht. Die in der Literatur bereits häufig beschriebene Korrelation zwischen dem SAPS2 und der Mortalität (16) zeigte sich auch in der vorliegenden Studie.

**SOFA.** In der bisherigen Literatur konnten wir im Rahmen dieser Recherche keine vorherigen Studien mit dem SOFA Score und Ereigniszeitanalysen finden. Bisherige

Untersuchungen mit Logistischer Regression zeigte jedoch ebenfalls einen Zusammenhang zwischen SOFA bei Aufnahme und Infektionen (53,54).

**Core-10-TISS.** Der Pflegescore Core-10-TISS beinhaltet direkte Variablen sowohl zu Kathetereinsatz als auch zur Durchführung von speziellen Interventionen, welche als klassische Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen beschrieben wurden (11). Durch den größeren Fokus auf Prozeduren und den damit verbundenen Pflegeaufwand unterscheidet er sich von den drei anderen analysierten Scores. Besonders in Bezug auf extrinsische Infektionen, bei denen eine Erregerübertragung beispielsweise durch Krankenhauspersonal oder im Rahmen von invasiven Maßnahmen stattfindet, erscheint dieser daher besonders relevant. In der vorliegenden Studie lässt sich diese Annahme auch in den statistischen Ergebnissen vermuten: Beim Vergleich der Score-Subgruppe mit dem höchsten und dem niedrigsten Core-10-TISS zeigte sich eine 3,14-fache Erhöhung des Infektionsrisikos pro Tag. Bei den anderen Scores lag dieser Wert bei 2,02 bis 2,75. Der Vergleich des Core-10-TISS mit bisheriger Literatur ist limitiert durch die Tatsache, dass häufig unterschiedliche TISS Varianten mit 10, 28 oder 76 Variablen verwendet wurden. Zudem wurde basierend auf dem TISS28 beispielsweise der Nursing Activity Score (NAS) (55) und der Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score (NEMS) (56) entwickelt. Bei Studien mit Logistischer Regression zeigte sich jedoch auch hier ein Zusammenhang mit dem Auftreten nosokomialer Infektionen und einem erhöhten Pflegescore (57–59).

### **Vergleich mit anderen Scores zur Quantifizierung des Infektionsrisikos**

In der Literatur wurden bereits einige Vorschläge für infektionsspezifische Messsysteme publiziert. Hierbei wurden die meisten speziell für eine Infektionsart oder für besondere Vorerkrankungen entwickelt, wie beispielsweise Schlaganfall (14) oder neurologische Tumoren (15). Dies erschwert definitionsgemäß eine breite klinische Anwendung. Eine allgemeine Betrachtung ermöglicht der Score aus der Publikation von Chang et al. (13), welcher zur Vorhersage des allgemeinen nosokomialen Infektionsrisikos entwickelt wurde. Er enthält insgesamt 7 Variablen zu Kathetern (Magensonde, Foley Katheter, arterieller Katheter, zentraler Venenkatheter), zu Medikamenten (Steroidgabe, Stressulkusprophylaxe) und Hämodialyse. Der Score von Chang et al. ist damit in hohem Maß ähnlich zum Core-10-TISS, in welchem unter anderem Medikamenteneinnahme und Katheter, wenn auch in leicht abgewandelter Form, berücksichtigt werden. Im SAPS2, APACHE2 und SOFA werden dagegen lediglich

indirekt Variablen zur Nierenfunktion einbezogen. In der Publikation von Chang et al. zeigte der Score eine gute Vorhersagekraft bezüglich nosokomialer Infektionen in der internen und externen Validierung mittels Logistischen Regressionsmodellen und Neuronalen Netzen.

Für eine Risikoevaluation bereits bei Aufnahme ist der Score von Chang et al. jedoch weniger geeignet. Einschränkend ist die Verwendung von Variablen, welche bei ITS - Aufnahme üblicherweise noch nicht bestimmbar sind. So sind häufig Katheter und Sonden noch nicht gelegt oder die Verabreichung eines Medikamentes erfolgt erst im Verlauf des stationären Aufenthaltes. Auch andere bisher publizierte Scores werden aufgrund ihrer speziellen Voraussetzungen oder des damit verbundenen zusätzlichen Dokumentationsaufwandes derzeit nicht flächendeckend in der klinischen Praxis angewandt. Sie können jedoch Grundlage für die Erweiterung von SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA um einige wenige infektionsspezifische Variablen sein. Zudem könnte die Prädiktion ohne zusätzlichen Dokumentationsaufwand verbessert werden, indem verschiedene Parameter aus den vier Scores SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA kombiniert werden. Hierbei können bereits publizierte Scores wie beispielsweise der Score von Chang et al. als Orientierung dienen.

### **Vergleich vom täglichem Infektionsrisiko mit täglicher Infektionsrate**

Die folgenden Absätze beleuchten die statistische Methodik der vorliegenden Arbeit.

Hier soll insbesondere auf den Vergleich zwischen den Ergebnissen der Fine-and-Gray und der Cox Modelle näher eingegangen werden. Erstere zeigten, dass das Infektionsrisiko pro Tag mit steigendem Aufnahmescore steigt, während letztere keinen Zusammenhang mit der Infektionsrate zeigen konnten. Dieser scheinbare Unterschied ist vor allem erklärbar durch die unterschiedlichen zugrundeliegenden Kohorten, welche im Methodikteil erläutert wurden (siehe Abbildung 3: Risikopopulationen im Fine-and-Gray Modell und im Cox Modell. Eigene Darstellung, modifiziert mit Einverständnis nach Lau et al. (37)., Seite 14). Hierbei werden im Cox-Modell alle entlassenen Patientinnen und Patienten mit potentiell geringerer Krankheitsschwere und eher niedrigem Scorewert früh ausgeschlossen (mediane Liegezeit bis zur Entlassung: 5 Tage, IQR 4-10). Zudem werden alle früh verstorbenen Patientinnen und Patienten mit hohem Scorewert und hoher Infektionsgefahr ebenfalls nicht mehr berücksichtigt (mediane Liegezeit bis Tod: 8 Tage, IQR 4-14). Für die verbleibenden Fälle konnte daher in dieser Studie keinen Effekt auf die Infektionsrate gezeigt werden. Verzerrend wirkt

zudem die geringe Anzahl von 253 nosokomialen Infektionen im Verhältnis zur Häufigkeit der anderen, sogenannten konkurrierenden Ereignisse „Entlassung“ (n = 4.232) und „Tod“ (n = 568). Letztere verhindern definitionsgemäß eine Infektion.

Mit der Verwendung von Ereigniszeitanalysen unterscheidet sich diese Studie zu früheren Studien mit Logistischen Regressionen. Letztere trifft eine Aussage über das Infektionsrisiko für alle Tage auf Intensivstation zusammen. Studien konnten hiermit eine Assoziation des APACHE2 Scores oder des Core-10-TISS Scores mit dem Infektionsrisiko zeigen (58,59). Die Verwendung der Logistischen Regression ist jedoch aus mehreren Gründen problematisch (20): Zum einen kann angenommen werden, dass das Infektionsrisiko während eines Aufenthaltes nicht jeden Tag konstant ist. Zum anderen wurde die Aufenthaltsdauer ebenfalls als Risikoindikator diskutiert (60).

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie Ereigniszeitanalysen verwendet, welche die Möglichkeit bieten, Unterschiede zwischen Gruppen pro Tag zu analysieren. Die vorliegende explorativen Arbeit ermöglicht so durch die Darstellung des täglichen Infektionsrisikos und der täglichen Infektionsrate einen genaueren Überblick, wie die vier Scores und das Infektionsgeschehen zusammenhängen.

### **Limitationen**

Im Rahmen der dieser Dissertationsschrift zugrundeliegenden retrospektiven Studie erfolgte eine Analyse von Datenbanken. Eine Limitation ist die mögliche fehlerhafte Zuordnung von Informationen nach erfolgter Pseudonymisierung. Zudem wurden die Daten im Rahmen der Infektionssurveillance durch geschultes Personal erhoben, sodass in dieser Studie Verzerrungen durch eine zu geringe Meldung von Infektionen entstehen könnten. Hier gibt es bereits verschiedene Ansätze, beobachtete Infektionszahlen mit einem Faktor als Maßzahl für die übersehenen Infektionen zu multiplizieren (61) oder die Überwachungsdaten mit anderen Datensätzen wie Labordaten, Daten der Notaufnahme und Entlassdaten zu kombinieren (62).

In der vorliegenden Studie wurden alle ITS Aufenthalte im Zweijahreszeitraum 2017 und 2018 eingeschlossen. Hierdurch konnten die Daten von n = 5053 ITS Aufenthalten ausgewertet werden. Trotz der Berücksichtigung mehrerer Standorte und unterschiedlicher Intensivstationen wurden alle Daten an einem Universitätsklinikum erhoben. Analog zur Studie von Wolkewitz et al. mit Daten aus spanischen Intensivstationen (24), kann eine auf dieser Studie aufbauende Analyse an

unterschiedlichen Zentren und größeren Kohorten, möglichst länderübergreifend, die Aussagekraft der erhobenen Daten verbessern.

Zudem wurden, wie oben genannt, in dieser Studie 363 ITS Aufenthalte von der Hauptanalyse ausgeschlossen, da aus administrativen Gründen keine kontinuierliche Infektionsüberwachung erfolgt war. Dies betrifft statistisch wahrscheinlicher Krankenhausaufenthalte mit längerer Liegezeit. Diese lag bei den ausgeschlossenen ITS Aufenthalten bei 22 Tagen (IQR: 10 – 34), in der Hauptkohorte bei 6 Tagen (4-12). Zudem wurden bei allen Scores am Aufnahmetag signifikant höhere Werte und ein signifikant höheres Auftreten von nosokomialen Infektionen (Ausnahme Harnwegsinfektion, siehe Tabelle 2) beobachtet. Durch den Ausschluss dieser 363 Aufenthalte aus der Hauptanalyse wurden dementsprechend vor allem Patientinnen und Patienten mit einer höheren Krankheitsschwere weniger berücksichtigt. Die aus diesem Grund durchgeführte Gesamtdatenanalyse bestätigte dennoch die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Der Fokus dieser Studie war die Analyse der vier Scores am Aufnahmetag. Eine eventuelle Veränderung der Scores im Verlauf des Aufenthaltes auf Intensivstation wurde daher nicht berücksichtigt. Bei SAPS2 und APACHE2 ist die Hauptdiagnose bei Aufnahme, bzw. die Art der Aufnahme, Teil des Scores, weshalb sich diese weniger gut als Verlaufsscore eignen (63). Jedoch gibt es Ansätze, beispielsweise den APACHE2 Score erst am 3. Tag zu erheben (64). Eine Betrachtung im Verlauf des Aufenthaltes könnte vor allem für den SOFA und den Core-10-TISS interessant sein. Für den SOFA wurden bereits Studien veröffentlicht, bei denen die Veränderungen über die Zeit einbezogen wurden (65,66). Auch beim TISS28 gibt es Studien welche beispielsweise den mittleren TISS vor einer nosokomialen Infektion berücksichtigen (58). Auf dieser Studie aufbauende Analysen könnten mit einer Betrachtung des Scoreverlaufs klinische Veränderungen auf Intensivstation besser darstellen – die Ergebnisse eignen sich jedoch nicht zur Prädiktion der Infektionswahrscheinlichkeit am Aufnahmetag, wie sie in der vorliegenden Studie untersucht werden sollten.

### **Ausblick**

Die vorliegende Studie beschäftigte sich explorativ mit standardisierten Scores als Risikoindikatoren für nosokomiale Infektionen. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA bei Aufnahme und einem erhöhten Risiko für nosokomiale Infektionen auf Intensivstation gezeigt werden. Als

primär theoretisch-epidemiologisch orientierte Arbeit kann sie Grundlage für die Untersuchung weiterer Fragestellungen sein. Mögliche Anwendungsfelder sind Infektionsüberwachung, Klinik und epidemiologische Forschung.

Im Rahmen der Qualitätssicherung ist an zahlreichen Krankenhäusern eine kontinuierliche systematische Erfassung von nosokomialen Infektionen etabliert. Üblicherweise werden hierbei die Infektionsraten verschiedener Stationen oder Krankenhäuser miteinander verglichen. Ein häufiger Kritikpunkt an diesem Vergleich ist jedoch, dass die besondere Situation von Stationen mit überdurchschnittlich vielen älteren oder besonders vulnerablen Menschen nicht ausreichend berücksichtigt wird (67). Daher wird im Bereich des Infektionsmonitorings seit längerem über die Korrektur der Infektionshäufigkeiten mittels Scores diskutiert (67,68). Die Idee hierbei ist, dass ein erhöhter Score bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsschwere ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine Infektion anzeigt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen eine solche Schlussfolgerung nahe. Für eine korrekte Bewertung dieses Korrekturansatzes sind allerdings weitergehende statistische Analysen notwendig. Interessant kann hier, wie oben erwähnt, auch eine Evaluation der täglichen Scores anstelle eines Aufnahmescores sein, um ein realitätsnäheres Bild der Infektionsraten ermöglichen.

Aufgrund der hohen Inzidenz von nosokomialen Infektionen haben im klinischen Alltag zudem rational eingesetzte evidenzbasierte Präventionsmaßnahmen einen hohen Stellenwert. Diese Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Scores SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA ein mögliches Kriterium für den differenzierten Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen sein könnten. Der geringe zusätzliche personelle und finanzielle Aufwand der bereits weltweit etablierten Messsysteme erleichtert hierbei die klinische Anwendung. Diese Studie legt mit ihren Ergebnissen die Grundlage für folgende Interventionsstudien, welche die hier analysierten Scores als standardisiertes Kriterium für Präventionsmaßnahmen untersuchen.

Neben der Durchführung von klinischen Studien ist ein weiteres Ziel der gegenwärtigen Forschung ein grundlegendes Verständnis und eine optimale statistische Auswertung von Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen. In der vorliegenden Studie wurden hierzu zwei Arten von Ereigniszeitanalysen angewandt und deren Unterschiede beleuchtet. Zudem wurden bisherige statistische Ansätze auf weitere Variablen ausgeweitet. Nachfolgende Studien an mehreren Zentren könnten analog zu Wolkewitz et al. (24) durch Mehrebenenanalysen zusätzlich die Effekte unterschiedlicher

Umgebungen auf verschiedenen Intensivstationen zeigen. Bereits jetzt gibt es zudem auch den Ansatz, ähnliche, wenn auch sinnvollerweise umfangreichere, Surveillancedaten mit Algorithmen des maschinellen Lernens auszuwerten. Es zeigte sich bereits in mehreren Studien eine Überlegenheit von Algorithmen des maschinellen Lernens gegenüber den klassischen Scores bezüglich der Mortalität auf Intensivstation (69,70). Zur Infektionsprädiktion könnten beispielsweise Support Vector Machines analog zu Barchitta et al. (71) zum Einsatz kommen.

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Studie, dass Aufnahmescores als Indikatoren für ein erhöhtes nosokomiales Infektionsrisiko auf Intensivstation geeignet sind. Diese Ergebnisse können als Grundlage für weitergehende theoretische und praktische Studien verwendet werden. Sie finden so Anwendung im Bereich der Forschung zu Risikofaktoren, der Infektionsüberwachung oder als Kriterium für Präventionsmaßnahmen und können zur Reduktion nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen beitragen.

### Zusammenfassung

- Nosokomiale Infektionen sind ein häufiges Problem auf Intensivstationen. Bisher fehlt die Verfügbarkeit einfacher Kriterien zur Risikoabschätzung und als Grundlage personalisierter Präventionsmaßnahmen. Die Verwendung bereits etablierter Scores wie SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS und SOFA als Entscheidungshilfe ist daher Gegenstand aktueller Forschung.
- In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Wert des SAPS2, APACHE2, Core-10-TISS oder SOFA bei Aufnahme ein erhöhtes Risiko von nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen anzeigt.
- Diese Arbeit legt damit unter anderem die Grundlage für eine mögliche Analyse der Scores im Bereich der Infektionsüberwachung, der Forschung zu Risikofaktoren oder als Kriterium für individualisierte Präventionsmaßnahmen.

## Literaturverzeichnis

1. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance*. 2018 Nov 15;23(46):1800516.
2. Arefian H, Hagel S, Heublein S, Rissner F, Scherag A, Brunkhorst FM, et al. Extra length of stay and costs because of health care-associated infections at a German university hospital. *Am J Infect Control*. 2016 Feb;44(2):160–6.
3. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Sin MA, Blank HP, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLOS Med*. 2016 Oct 18;13(10):e1002150.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008-2012. *Eur Cent Dis Prev Control* [Internet]. 2018 May 3 [cited 2020 Mar 19]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-report-HAI-Net-ICU-mortality-2008-2012.pdf>
5. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Feb;108(6):87–93.
6. Neubeiser A, Bonsignore M, Tafelski S, Alefelder C, Schwegmann K, Rüden H, et al. Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals. *J Infect Public Health*. 2020 Feb;13(2):204–10.
7. Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, Zuschneid I, Sohr D, Schwab F, et al. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect*. 2006 Sep 1;64(1):16–22.
8. Curtis LT. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *J Hosp Infect*. 2008 Jul;69(3):204–19.
9. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of Daily Chlorhexidine Bathing on Hospital-Acquired Infection. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):533–42.
10. Cassir N, Papazian L, Fournier PE, Raoult D, La Scola B. Insights into bacterial colonization of intensive care patients' skin: the effect of chlorhexidine daily bathing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2015 May;34(5):999–1004.
11. van der Kooij TII, de Boer AS, Manniën J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality



- at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med.* 2007 Feb;33(2):271.
12. Geffers C, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P. No increase of device associated infections in German intensive care units during the start of the COVID-19 pandemic in 2020. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022 May 7;11(1):67.
  13. Chang YJ, Yeh ML, Li YC, Hsu CY, Lin CC, Hsu MS, et al. Predicting hospital-acquired infections by scoring system with simple parameters. *PLoS One.* 2011;6(8):e23137.
  14. Friedant AJ, Gouse BM, Boehme AK, Siegler JE, Albright KC, Monlezun DJ, et al. A Simple Prediction Score for Developing a Hospital-Acquired Infection after Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2015 Mar;24(3):680–6.
  15. Lohmann S, Brix T, Varghese J, Warneke N, Schwake M, Molina ES, et al. Development and validation of prediction scores for nosocomial infections, reoperations, and adverse events in the daily clinical setting of neurosurgical patients with cerebral and spinal tumors. *J Neurosurg.* 2020 Mar 20;134(4):1226–36.
  16. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
  17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818–29.
  18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996 Jul 1;22(7):707–10.
  19. Reis Miranda D, Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items - Results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996 Jan 1;24:64–73.
  20. Pierce RA, Lessler J, Milstone AM. Expanding the statistical toolbox: Analytic approaches for cohort studies with healthcare-associated infectious outcomes. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Aug;28(4):384–91.
  21. Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Bärwolff S, et al. Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(2):R44.
  22. Nouridine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med.* 1999 Jun;25(6):567–73.
  23. Guzmán-Herrador B, Molina CD, Allam MF, Navajas RFC. Independent risk factors associated with hospital-acquired pneumonia in an adult ICU: 4-year prospective

- cohort study in a university reference hospital. *J Public Health*. 2016 Jun;38(2):378–83.
24. Wolkewitz M, Cooper BS, Palomar-Martinez M, Alvarez-Lerma F, Olaechea-Astigarraga P, Barnett AG, et al. Multilevel competing risk models to evaluate the risk of nosocomial infection. *Crit Care*. 2014;18(2):R64.
  25. Fernandez-Crehuet R, Diaz-Molina C, Irala J de, Martinez-Concha D, Salcedo-Leal I, Masa-Calles J. Nosocomial Infection in an Intensive-Care Unit Identification of Risk Factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997 Dec;18(12):825–30.
  26. Stéphan F. Nosocomial Infections and Outcome of Critically Ill Elderly Patients after Surgery. 2001;94(3):8.
  27. Hurr H, Hawley HB, Czachor JS, Markert RJ, McCarthy MC. APACHE II and ISS scores as predictors of nosocomial infections in trauma patients. *Am J Infect Control*. 1999 Apr;27(2):79–83.
  28. Strand K, Flaatten H. Severity scoring in the ICU: a review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(4):467–78.
  29. Dokumentationsvorgaben zur Erfassung der Intensivmedizinischen Komplexbehandlung [Internet]. [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/downloads/deutsch/ops-anleitung-intensivmedizin-8009.pdf>
  30. Kerwat K, Geffers C, Gastmeier P, Wulf H. Krankenhaushygiene--Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). In: *AINS-Anästhesiologie-Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2010. p. 562–3.
  31. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309–32.
  32. RKI - Nosokomiale Infektionen: Definition und Berichte - Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen) 6/2017 [Internet]. [cited 2022 Aug 28]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale\\_Infektionen/Downloads/RKI\\_Definitionen\\_nosokomialer\\_Infektionen\\_E-Book.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale_Infektionen/Downloads/RKI_Definitionen_nosokomialer_Infektionen_E-Book.html)
  33. Me C, P P, Kl A, Cr M. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited 2022 Aug 28];40(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
  34. Meiko Jensen, Cedric Drogkains, Konstantinos Limniotis. Pseudonymisation techniques and best practices [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 19]. Available from: <https://www.enisa.europa.eu/publications/pseudonymisation-techniques-and-best-practices>
  35. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496–509.

36. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1972;34(2):187–220.
37. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing Risk Regression Models for Epidemiologic Data. *Am J Epidemiol.* 2009 Jul 15;170(2):244–56.
38. Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013 Nov;28(11):2670–7.
39. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing; 2018. Available from: <https://www.R-project.org/>
40. Ginter K, Schwab F, Behnke M, Wolkewitz M, Gastmeier P, Geffers C, et al. SAPS2, APACHE2, SOFA, and Core-10-TISS upon admission as risk indicators for ICU-acquired infections: a retrospective cohort study. *Infection.* 2023 Jan 13;
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections in intensive care units - Annual Epidemiological Report for 2017. *Eur Cent Dis Prev Control* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2020 Mar 19]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-1>
42. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA.* 1995 Aug 23;274(8):639–44.
43. Schröder C, Schwab F, Behnke M, Breier AC, Maechler F, Piening B, et al. Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol IJMM.* 2015 Oct;305(7):799–806.
44. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999 May;27(5):887–92.
45. Ott E, Saathoff S, Graf K, Schwab F, Chaberny IF. The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital: an observational study. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2013 Aug;110(31–32):533–40.
46. DIMDI - OPS Version 2018 [Internet]. [cited 2023 Jan 22]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2018/zusatz-06-anh-aufwandspunkte-intensivmedizin-erwachsene.htm>
47. Kądziołka I, Świstek R, Borowska K, Tyszecki P, Serednicki W. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(2):107–11.

48. Soo A, Zuege DJ, Fick GH, Niven DJ, Berthiaume LR, Stelfox HT, et al. Describing organ dysfunction in the intensive care unit: a cohort study of 20,000 patients. *Crit Care*. 2019 May 23;23:186.
49. Timsit JF, Fosse JP, Troché G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. *Intensive Care Med*. 2001 Jun;27(6):1012–21.
50. Aminiahidashti H, Bozorgi F, Montazer SH, Baboli M, Firouzian A. Comparison of APACHE II and SAPS II Scoring Systems in Prediction of Critically Ill Patients' Outcome. *Emergency*. 2017;5(1):e4.
51. Czajka S, Ziębińska K, Marczenko K, Posmyk B, Szczepańska AJ, Krzych ŁJ. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2020 Dec 2;20(1):296.
52. McNelis J, Marini C, Kalimi R, Jurkiewicz A, Ritter G, Nathan I. A comparison of predictive outcomes of APACHE II and SAPS II in a surgical intensive care unit. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual*. 2001;16(5):161–5.
53. Mihaly V, Orsolya B, Monica O, Anna PA, Hajna K, Maria CS, et al. The Incidence and Risk Factors of Nosocomial Infections in ICU. *Acta Marisiensis - Ser Medica*. 2016 Sep 1;62(3):304–8.
54. Huang J, Ren J, Brakert L, Jiao J, Liu Q, Wang G, et al. A New Scoring System to Predict Blood Stream Infections in Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections: Experience from a Tertiary Referral Hospital in China. *Surg Infect*. 2018 May 1;19(4):459–66.
55. Miranda DR, Nap R, de Rijk A, Schaufeli W, Iapichino G, TISS Working Group. Therapeutic Intervention Scoring System. Nursing activities score. *Crit Care Med*. 2003 Feb;31(2):374–82.
56. Rothen HU, Küng V, Ryser DH, Zürcher R, Regli B. Validation of “nine equivalents of nursing manpower use score” on an independent data sample. *Intensive Care Med*. 1999 Jun;25(6):606–11.
57. Daud-Gallotti RM, Costa SF, Guimarães T, Padilha KG, Inoue EN, Vasconcelos TN, et al. Nursing Workload as a Risk Factor for Healthcare Associated Infections in ICU: A Prospective Study. *PLOS ONE*. 2012 Dec 27;7(12):e52342.
58. Gastmeier P, Menzel K, Sohr D, Rüden H. Usefulness of severity-of-illness scores based on admission data only in nosocomial infection surveillance systems. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Apr;28(4):453–8.
59. Bueno-Cavanillas A, Rodríguez-Contreras R, López-Luque A, Delgado-Rodríguez M, Gálves-Vargas R. Usefulness of severity indices in intensive care medicine as a predictor of nosocomial infection risk. *Intensive Care Med*. 1991;17(6):336–9.

60. Jeon CY, Neidell M, Jia H, Sinisi M, Larson E. On the Role of Length of Stay in Healthcare-Associated Bloodstream Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* 2012 Dec;33(12):1213–8.
61. Gibbons CL, Mangen MJJ, Plass D, Havelaar AH, Brooke RJ, Kramarz P, et al. Measuring underreporting and under-ascertainment in infectious disease datasets: a comparison of methods. *BMC Public Health.* 2014 Feb 11;14(1):147.
62. Gagliotti C, Buttazzi R, Ricciardi A, Ricchizzi E, Lanciotti G, Moro ML. Use of health databases to deal with underreporting of surgical site infections due to suboptimal post-discharge follow-up. *J Hosp Infect.* 2020 Feb 1;104(2):239–42.
63. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care.* 2010 Mar 26;14(2):207.
64. Tian Y, Yao Y, Zhou J, Diao X, Chen H, Cai K, et al. Dynamic APACHE II Score to Predict the Outcome of Intensive Care Unit Patients. *Front Med [Internet].* 2022 [cited 2023 Jan 24];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.744907>
65. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
66. Cabré L, Mancebo J, Solsona JF, Saura P, Gich I, Blanch L, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med.* 2005 Jul 1;31(7):927–33.
67. Sax H, Pittet D, Swiss-NOSO Network. Interhospital differences in nosocomial infection rates: importance of case-mix adjustment. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 25;162(21):2437–42.
68. Keita-Perse O, Gaynes RP. Severity of illness scoring systems to adjust nosocomial infection rates: A review and commentary. *Am J Infect Control.* 1996 Dec 1;24(6):429–34.
69. Choi MH, Kim D, Choi EJ, Jung YJ, Choi YJ, Cho JH, et al. Mortality prediction of patients in intensive care units using machine learning algorithms based on electronic health records. *Sci Rep.* 2022 May 3;12(1):7180.
70. Kim S, Kim W, Park RW. A Comparison of Intensive Care Unit Mortality Prediction Models through the Use of Data Mining Techniques. *Healthc Inform Res.* 2011 Dec 31;17(4):232–43.
71. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Riela PM, Gallo G, Mura I, et al. A machine learning approach to predict healthcare-associated infections at intensive care unit admission: findings from the SPIN-UTI project. *J Hosp Infect.* 2021 Jun 1;112:77–86.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Ginter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risikoscores zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer nosokomialen Infektion auf Intensivstationen“, bzw. „Estimating the likelihood of nosocomial infection in intensive care unites using risk scores“, 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, 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

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Katharina Ginter hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** *Ginter K, Schwab F, Behnke M, Wolkewitz M, Gastmeier P, Geffers C, Maechler F, SAPS2, APACHE2, SOFA, and Core-10-TISS upon admission as risk indicators for ICU-acquired infections: a retrospective cohort study, Infection, 2023*

Beitrag im Einzelnen: Als Beitrag zu dieser Publikation erstellte, pflegte und korrigierte ich die Datenbanken, führte die statistische Auswertung durch und erstellte das Manuskript inklusive aller Abbildungen und Tabellen.

Nach Studienkonzeption durch Prof. Dr. Geffers sowie Prof. Dr. Gastmeier beinhaltete meine Aufgabe zunächst die Organisation und strukturierte Darstellung der Daten mittels mehrerer Python und SQL Skripte. Hierbei wurden alle Schritte von mir schriftlich dokumentiert. Die anschließende Kontrolle der Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität sowie die statistische Auswertung erfolgte durch mich mittels eines R Skripts. Hierbei berieten mich Dr. Schwab, die statistische Beratung der Charité sowie Prof. Dr. Wolkewitz. Prof. Dr. Wolkewitz überprüfte hierbei Anteile des verwendeten Codes sowie die im Manuskript verwendeten statistischen Formulierungen. Alle Teile des Manuskripts wurden von mir verfasst, wobei mich hier meine Betreuerinnen Dr. Maechler und Prof Dr. Geffers beratend unterstützten. Sämtliche Abbildungen und Tabellen (Abbildung 1-3, Tabelle 1, Additional File 3 Tabelle 5+6, Additional File 4 Tabelle 7, Additional File 5 Tabelle 8) wurden von mir selbstständig konzipiert und mit den Daten meiner statistischen Auswertung erstellt. Ausgenommen sind hierbei die Berechnungstabellen der Scores (Additional File 1 Tabelle 1-4), deren Daten aus den Originalpublikationen entnommen wurden. Die Korrektur des Manuskripts erfolgte durch alle Koautorinnen und Koautoren, wobei alle Anmerkungen durch mich eingearbeitet wurden. Alle Koautorinnen und Koautoren gaben das Manuskript zur Veröffentlichung frei.

---

Unterschrift der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"INFECTIOUS DISEASES"** Selected Category  
 Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 95 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	Lancet Microbe	3,096	86.208	0.00740
2	LANCET INFECTIOUS DISEASES	52,835	71.421	0.11048
3	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	6,380	39.194	0.01202
4	JOURNAL OF INFECTION	21,526	38.637	0.03687
5	Eurosurveillance	18,833	21.286	0.04279
6	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	115,949	20.999	0.15413
7	Travel Medicine and Infectious Disease	5,860	20.441	0.00989
8	Emerging Microbes & Infections	11,995	19.568	0.02532
9	EMERGING INFECTIOUS DISEASES	48,544	16.126	0.05877
10	Lancet HIV	5,595	16.070	0.02036
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS	21,098	15.441	0.02309
12	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	30,884	13.310	0.03420
13	INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	26,024	12.074	0.04179
14	Infectious Diseases of Poverty	4,838	10.485	0.00950
15	JOURNAL OF MICROBIOLOGY IMMUNOLOGY AND INFECTION	5,841	10.273	0.00696
16	MICROBES AND INFECTION	8,631	9.570	0.00468
17	One Health	1,759	9.000	0.00274
18	JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION	14,491	8.944	0.01578



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
19	JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	58,677	7.759	0.06077
20	Journal of Infection and Public Health	6,717	7.537	0.01006
21	INFECTION	6,277	7.455	0.00763
22	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH	9,087	7.401	0.00829
23	Journal of the International AIDS Society	7,331	6.707	0.01888
24	INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY	14,794	6.520	0.01612
25	Antimicrobial Resistance and Infection Control	5,465	6.454	0.00938
26	Infectious Diseases and Therapy	1,936	6.119	0.00392
27	MEDECINE ET MALADIES INFECTIEUSES	2,312	5.965	0.00307
28	AIDS PATIENT CARE AND STDS	4,026	5.944	0.00433
29	INFECTIOUS DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	4,337	5.905	0.00461
30	Expert Review of Anti-Infective Therapy	6,348	5.854	0.00589
31	Infectious Diseases	2,446	5.838	0.00477
32	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	40,176	5.758	0.03462
33	Influenza and Other Respiratory Viruses	4,100	5.606	0.00681
34	ACS Infectious Diseases	5,660	5.578	0.01022
35	Current HIV/AIDS Reports	2,526	5.495	0.00475
36	Virulence	6,725	5.428	0.00636
37	Epidemics	1,951	5.324	0.00412
38	Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	2,794	5.235	0.00602

## Druckexemplar der Publikation

Ginter K, Schwab F, Behnke M, Wolkewitz M, Gastmeier P, Geffers C, Maechler F. **SAPS2, APACHE2, SOFA, and Core-10-TISS upon admission as risk indicators for ICU-acquired infections: a retrospective cohort study.** Infection. 2023 Aug;51(4):993-1001. doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01972-y> Epub 2023 Jan 13.

## Lebenslauf

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

## Komplette Publikationsliste

### Publikationen als Erstautorin:

[1] **Ginter K**, Schwab F, Behnke M, Wolkewitz M, Gastmeier P, Geffers C, Maechler F. SAPS2, APACHE2, SOFA, and Core-10-TISS upon admission as risk indicators for ICU-acquired infections: a retrospective cohort study. *Infection*. 2023 Jan 13;

*Journal Impact Factor: 7.455*

[2] **Ginter K**, Ashan D, Bizjak M, Krause K, Maurer M, Altrichter S, Terhorst–Molawi D. Cryoglobulins, Cryofibrinogens, and Cold Agglutinins in Cold Urticaria: Literature Review, Retrospective Patient Analysis, and Observational Study in 49 Patients. *Frontiers Immunology*, 2021 May 25;12:675451. doi: 10.3389/fimmu.2021.675451.

*Journal Impact Factor: 7.561*

### Publikation als Koautorin:

[3] Terhorst–Molawi D, Lohse K, **Ginter K**, Puhl V, Metz M, Hu M, Maurer M, Altrichter S. Mast cells and tryptase are linked to itch and disease severity in mycosis fungoides: Results of a pilot study. *Frontiers Immunology*, 2022 August 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930979>.

*Journal Impact Factor: 8.786*

### Konferenzbeiträge als Erstautorin:

[zu 2] ePoster und Vortrag: **Ginter K**, Ashan D, Bizjak M, Krause K, Maurer M, Altrichter S, Terhorst–Molawi D. Cryoproteins in Cold Urticaria. GA2LEN Global Urticaria Forum, Dezember 2020

[zu 1] ePoster: **Ginter K**, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Maechler F. SAPS2, APACHE2, SOFA and TISS28 upon admission as risk indicators for ICU-acquired infections: a retrospective cohort study, 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Juni 2021

Journal Impact Faktoren laut Journal Citations Reports, Edition SCIE, SSCI, jeweils zum Jahr der Einreichung.

## Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst meinen beiden Betreuerinnen Prof. Dr. Christine Geffers und Dr. Friederike Maechler. Prof. Dr. Geffers danke ich für die Überlassung des Themas, die schnelle Erreichbarkeit und die Bereicherung der Arbeit durch ihre langjährige wissenschaftliche Erfahrung. Dr. Maechler danke ich für den kontinuierlichen Austausch, die konstruktive Kritik, und die Sicherstellung eines kohärenten Leseflusses im Manuskript. Ihre fachliche und persönliche Unterstützung war ein wichtiger Faktor zum Gelingen dieser Arbeit. Zudem möchte ich Direktorin Prof. Dr. Gastmeier für die Möglichkeit danken, meine Doktorarbeit in einem respektvollen, freundlichen und kompetenten Arbeitsumfeld schreiben zu dürfen. Mit ihrem Wissen zum Forschungskontext merkte sie wichtige Inhalte im Manuskript an.

Zudem danke ich allen, die mich bei der statistischen Analyse unterstützte haben. Ich danke dem Institut für Biometrie für ein initiales statistisches Beratungsgespräch. Ferner danke ich Dr. Schwab für die Beratung und die Ermutigung, statt zahlreicher Kleinstanalysen den Blick aufs Wesentliche zu behalten. Prof. Dr. Wolkewitz danke ich besonders für die Möglichkeit, mehrfach meine Arbeit seiner Arbeitsgruppe vorstellen zu dürfen und hierbei wichtige Rückmeldungen zu erhalten.

Ferner möchte ich allen Menschen danken, die diese Datenanalyse ermöglicht haben. Besonders danken möchte ich hier den Hygienefachkräften und dem ärztlichen Personal für die zeitaufwendige Datenerfassung. Danken möchte ich in diesem Zusammenhang ebenfalls Nobert Thoma, welcher mich bei der Bearbeitung der Datenbanken mit SQL und Python bei verschiedensten Fragen unterstützte. Ich danke der Lektorin Dr. Kerstin Minnich für konstruktive Anmerkungen zum Manteltext.

Danken möchte ich ebenfalls allen Menschen und Organisationen, die mich während meines Studiums gefordert und gefördert haben. Ich danke meiner Mentorin PD Dr. Dorothea Terhorst-Molawi, welche mir durch meine erste Konferenzteilnahme und mein erstes Erstautorenpaper erste wissenschaftliche Erfahrungen ermöglichte. Ich danke ebenfalls dem Deutschlandstipendium der Charité, dem Stipendium des Cusanuswerks sowie dem Ingeborg Rapoport Fellowship der Charité. Die ideelle Förderung, die Inspiration durch die Mitstipendiatinnen und Mitstipendiaten sowie die regelmäßige Ermutigung zur Teilnahme an Workshops und Weiterbildungen ermöglichten mir einen breiten Blick auf Wissenschaft und Medizin.

Ebenso gilt der Dank meinen Eltern, Martin und Claudia Ginter, sowie meiner Schwester, Myriam Jahns, für ihre Bereitschaft, mir bei all meinen Entscheidungen den Rücken zu stärken. Meinem Partner, Dr. Rafael Arndt, möchte ich für seine Ruhe und den Rückhalt danken. Für offene Ohren, aufmunternde Worte und die Korrektur der Publikation und/oder des Manteltextes danke ich ebenfalls herzlich meinen Freundinnen und Freunden Dr. Katharina Lüke, Dr. Fabienne Albrecht, Lucie Yuanting Li, Dezhi Rong und Alexandra Petukhova-Greenstein.