

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich der antiinfektiven Behandlung und Analyse von
Einflussfaktoren auf die intensivstationäre Mortalität in Hinblick auf das
Geschlecht

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniela Zebedies

aus Schwedt/Oder

Datum der Promotion: 25.10.2013

Teilergebnisse dieser Promotion wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses der Charité – Universitätsmedizin Berlin in folgender Originalarbeit veröffentlicht:

I. Nachtigall, S. Tafelski, L. Kaufner, M. Schmidt, A. Tamarkin, A. Rothbart,
M. Kartachov, D. Zebedies, T. Trefzer, KD Wernecke, C. Spies
Gender related outcome difference is related to occurrence of severe infections on mixed ICUs – a prospective, observational clinical study

Crit Care. 2001 Jun 21;15(3):R151

| | |
|---|-----------|
| 1. Abstracts | 5 |
| 2. Abkürzungsverzeichnis | 9 |
| 3. Einleitung | 11 |
| 3.1 Geschlechterforschung | 11 |
| 3.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Medizin | 11 |
| 3.3 Antiinfektive Therapie | 13 |
| 3.4 Ziel der Studie | 14 |
| 4. Patienten und Methoden | 15 |
| 4.1 Studiendesign und Studienpopulation | 15 |
| 4.2 Standardisierte Verfahrensanweisung | 16 |
| 4.3 Datenerhebung | 18 |
| 4.4 Infektionen, SIRS und Sepsis | 21 |
| 4.5 Antibiotika | 23 |
| 4.6 Intensivmedizinische Scores | 23 |
| 4.7 Kontrolle der Daten | 25 |
| 4.8 Zielgrößen | 25 |
| 4.9 Statistik | 25 |
| 5. Ergebnisse | 27 |
| 5.1 Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten | 27 |
| 5.2 Infektionsverteilung | 30 |
| 5.3 Zielgrößen | 30 |
| 5.4 Regressionsanalysen | 34 |
| 5.5 Subgruppenanalyse | 37 |
| 6. Diskussion | 40 |
| 6.1 Basischarakteristika und Infektionsverteilung | 40 |
| 6.2 Mortalität, Krankheitsschwere und Diagnostik | 42 |
| 6.3 Antiinfektive Therapie | 44 |
| 6.4 Regressionsanalysen und Subgruppenanalysen | 45 |
| 6.5 Methodenkritik und Limitationen | 48 |
| 6.6 Ausblick | 50 |
| 7. Zusammenfassung | 51 |
| 8. Literaturverzeichnis | 53 |
| 9. Eidesstattliche Versicherung | 60 |
| 10. Lebenslauf | 61 |

| | |
|--|-----------|
| 11. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen | 62 |
| 12. Danksagung | 63 |

1. Abstracts

Deutsche Version

Einleitung

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich in immer mehr Bereichen der Medizin und sind bislang nicht vollständig untersucht. Umfassende Studien gibt es vor allem im Bereich der Kardiologie. Für Patienten mit Infektionen liegen aktuell einige Studien ohne einheitliche Studienergebnisse vor.

Zur Optimierung der Antibiotikatherapie und zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen wurden Standards etabliert, deren Umsetzung teilweise noch nicht ausreichend erfolgt.

Ziel der Studie ist die Untersuchung eines möglichen Genderaspektes in Bezug auf die Mortalität und die antiinfektive Behandlung.

Methodik

Die Datenerhebung erfolgte auf Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin in zwei mal 90 Tagen in den Jahren 2006 und 2007. Patienten über 18 Lebensjahren mit einer Mindestverweildauer von 36 Stunden auf der ITS wurden eingeschlossen. Die antiinfektive Therapie und die Diagnostik erfolgten nach standardisierten Verfahrensanweisungen, die im ersten Zeitraum auf Papier, im zweiten Zeitraum als computerassistiertes Entscheidungsunterstützungssystem vorlagen. Die Standardeinhaltung wurde nach der Datenerhebung durch ein infektiologisch erfahrenes, intensivmedizinisches Expertenteam überprüft. Verglichen wurden auch die Aufnahmediagnosen, Vorerkrankungen, operative Eingriffe, Beatmungsdauer, SIRS, Sepsis und septischer Schock sowie intensivmedizinische Scores und die Mortalität.

Ergebnisse

Männer und Frauen unterschieden sich in Bezug auf Lebensstilfaktoren. Männer hatten häufiger eine schwere Sepsis und wurden länger beatmet. Frauen litten am häufigsten an Harnwegsinfektionen, Männer an Pneumonien. Die Mortalität war nicht verschieden. Bezüglich der antiinfektiven Therapie gab es keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Es zeigte sich, dass eine Standardeinhaltung < 65 %,

das Alter, der TISS-28-Score und das Vorliegen eines septischen Schocks einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten. In der Subgruppenanalyse fand sich eine höhere Mortalität für Frauen, die an einer Sepsis litten. Zwischen dem ersten und zweiten Zeitraum kam es bei beiden Geschlechtern zu einer signifikanten Verbesserung der Standardeinhaltung (♂ 62,1 % auf 92,7 %, $p < 0,01$, ♀ 62,3 % auf 93,6 %, $p < 0,01$).

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie gibt es in Bezug auf die Mortalität keinen spezifischen Gendereffekt. Auch die Patientenversorgung war weitgehend gleich. Für die Patienten mit Sepsis zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei Frauen bei gleicher Behandlungs- und Beatmungsdauer und vergleichbaren Krankheitsschwerescores. In der hier vorliegenden heterogenen Patientenpopulation gibt es nur geringe Unterschiede bei der antiinfektiven Behandlung in Bezug auf das Geschlecht. Weitere Studien mit Schwerpunkt auf Subgruppenanalysen und auch mit einer Erfassung des hormonellen Einflusses sind erforderlich.

Englische Version

Purpose

Impact of gender was shown in several fields of medicine. First of these data were gained in studies in cardiology. For patients with infections there are some limited studies with conflicting results.

To optimize treatment with antibiotics and to avoid antibiotic resistance Standard Operating Procedures (SOPs) were established. On the other hand implementation of SOPs is not adequate at all. This study aims to analyze impact of gender on mortality and anti-infective treatment.

Methods

Data were collected from patients treated on ICUs at Charité university hospital during two 90 day periods in 2006 and 2007. Adults > 18 years with at least 36 hours ICU treatment were included into the study.

SOP included instructions for anti-infective treatment and clinical diagnostics. In the first period paper-based SOPs were used, in the second period SOPs were available as computerised decision support system (CDSS).

SOP adherence was reviewed by medical experts experienced in intensive care and anti-infective treatment. Furthermore we compared admission categories, co-morbidities, surgical interventions, length of ventilation, SIRS, sepsis, a septic shock were compared as well as severity of disease scorings and ICU mortality.

Results

In this study there were differences between men and women in life style factors. Men suffered more often from severe sepsis and were ventilated longer than women. Most frequent infection focus in women was the urogenital system compared with pneumonia in men. There was no difference in mortality between genders.

Parameters like SOP adherence < 65 %, TISS-28 on admission, age and septic shock significantly influenced mortality.

In the sepsis subgroup there was a higher rate of mortality for women suffering from sepsis.

Comparing both periods a higher SOP adherence in both groups was observed (♂ 62,1 % to 92,7 %, $p < 0.01$, ♀ 62,3 % to 93,6 %, $p < 0.01$).

Conclusion

There was no specific gender related effect on ICU mortality. Furthermore, there was no relevant difference in resource allocation between genders. Women in the sepsis subgroup had a higher mortality than men, although equal length of ICU stay and duration of ventilation as well as comparable severity of disease.

In this mixed patient population there were almost no differences in anti-infective treatment between genders. Further studies focussing on subgroup analyses and an enclosure of hormonal influences need to be done.

2. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome (Atemnotsyndrom des Erwachsenen) |
| BSI | Bloodstream infection (Bakteriämie) |
| CDSS | computer assistiertes Entscheidungsunterstützungs-System |
| COPRA | Computer Organized Patient Report Assistant |
| CPAP | Continuous Positive Airway Pressure |
| CT | Computertomografie |
| DAU | Daily antibiotic usage (Anzahl der täglich applizierten antibiotischen Wirkstoffe) |
| EU | Europäische Union |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde |
| HWI | Harnwegsinfektion |
| ICU | Intensiv Care Unit (Intensivstation) |
| ITS | Intensivstation |
| m | männlich |
| MKG | Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie |
| SAPS II first | Simplified acute physiology score II bei Aufnahme |
| SIRS | Systemic Inflammatory Response Syndrome (Generalisierte hyperinflammatorische Reaktion) |
| SOFA first | Sequential organ failure assessment bei Aufnahme |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| spp. | Species pluralis |
| STD | Standardabweichung |
| STEMI | ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Strecken-Hebungs-Myokard-Infarkt) |
| TISS-28 first | Therapeutic intervention scoring system-28 bei Aufnahme |
| u. a. | unter anderem |
| UGI | Infektion des oberen Urogenitalsystems |
| w | weiblich |

| | |
|-----|--|
| WHO | World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation) |
| ZR1 | Zeitraum 1 |
| ZR2 | Zeitraum 2 |

3. Einleitung

3.1 Geschlechterforschung

Geschlechterforschung, auch gender studies genannt, beschäftigt sich mit der Rolle des Geschlechts in Wissenschaft und Gesellschaft. Diese noch junge Wissenschaft fand in den 70er-Jahren Einzug in amerikanische Universitäten und wurde ab Mitte der 80er-Jahre durch die EU gefördert. In den 90er-Jahren begann die WHO, sich mit dieser Thematik zu beschäftigen. (1)

Die Definition von Geschlecht ist die Zuordnung von Individuen zweigeschlechtlicher Spezies zum männlichen oder weiblichen Geschlecht nach unterschiedlichen Kriterien. Beim Menschen sind diese Kriterien chromosomales, gonadales, genitales, psychisches und soziales Geschlecht. (2)

In der Geschlechterforschung wird unterschieden nach dem biologischen Geschlecht „sex“ und dem sozialen Geschlecht „gender“. (3) Unter dem sozialen Geschlecht versteht man dabei die sexuelle Einordnung und Rollenzuweisung durch die Umwelt (u.a. als juristisches Geschlecht). (2)

Eine Disziplin der Geschlechterforschung ist die Gendermedizin. Diese gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung mit dem Ergebnis, dass in neueren Studien vermehrt auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern geachtet wird. Zunächst wurden nur geschlechtstypische Krankheiten des reproduktiven Systems erforscht, heute werden durch die Gendermedizin auch Diskriminanten erfasst, die auf soziale und psychische Prägung zurückzuführen sind. (4)

3.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Medizin

Ausgehend von Studien über die höhere Sterblichkeit von Frauen mit Herzerkrankungen und nach kardiochirurgischen Eingriffen gewannen die geschlechtsspezifischen Unterschiede zunehmend an Relevanz auch für andere Bereiche der Medizin. (5)

Bereits 1998 konnten Goldberg et al. zeigen, dass Frauen und Männer unterschiedliche Symptome im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes beklagen. (6) Spätere Studien belegten, dass weibliche Patienten mit einem akuten STEMI seltener eine Koronarangioplastie erhielten und durch ein höheres Mortalitätsrisiko sowie eine höhere Krankenhaussterblichkeit auffielen. (7)

Schmucker und Vessell beschäftigten sich 1994 mit klinischen Studien, die in der Fachzeitschrift „Clinical Pharmacology and Therapeutics“ veröffentlicht wurden. Sie untersuchten, in wieviele Studien (hoher Anteil Phase-I-Studien) weibliche Versuchspersonen eingeschlossen wurden und stellten dabei fest, dass zwischen 1981 und 1990 keine weiblichen Patienten eingeschlossen wurden. (8), (9) Yang et al überprüften Studien in den USA zwischen 2000 und 2002 auf den Anteil weiblicher Probandinnen. Hier zeigte sich trotz Schwankungen abhängig vom untersuchten Jahr, der Phase der Studie und dem Produkttyp eine Verbesserung des Einschlusses von Frauen in medizinische Studien. Dennoch gibt es weiterhin eine signifikante Unterrepräsentation weiblicher Patienten vor allem in Frühphasestudien. (10) Die Ursachen hierfür liegen unter anderem in den Erfahrungen mit dem „Contergan-Skandal“ und der Angst vor Folgeschäden respektive Schadensersatzforderungen, wenn weibliche Probanden eingeschlossen werden. Contergan mit dem Wirkstoff Thalidomid wurde in den 1950er-Jahren rezeptfrei als Sedativum und Schlafmittel auch für Schwangere und als Wirkstoff gegen Schwangerschaftsübelkeit ohne Verschreibungspflicht vertrieben. In dieser Zeit traten gehäuft Organfehlbildungen bei Neugeborenen auf, die initial nicht in Zusammenhang mit dem Wirkstoff Thalidomid gesehen wurden. Erst 1961 wurde nach einem Zeitungsinterview mit dem Hamburger Kinderarzt und Humangenetiker Dr. Widukind Lenz (11) und vorangegangener Information an die Herstellerfirma Grünenthal das Präparat aus dem Handel genommen. Weltweit wurden fast 10.000 Kinder mit schweren Extremitätenfehlbildungen beziehungsweise Organschäden geboren, deren Mütter Thalidomid in der frühen Phase der Schwangerschaft einnahmen.

Auch erwünschte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen unterscheiden sich bei Männern und Frauen. Der Körper der Frau hat im Gegensatz zum männlichen Körper einen höheren Fettanteil und weniger Muskelmasse. Zusätzlich unterliegt der Wasserhaushalt im Körper der Frau zyklusabhängigen Schwankungen. Aus diesem Grund unterscheidet sich das Verteilungsvolumen von Arzneimitteln bei Männern und Frauen. Durch die ebenfalls unterschiedliche Aktivität hormonabhängiger Transport- und Stoffwechsellenzyme kommt es oft zu einer geringeren Arzneimittel-Clearance bei Frauen. Dennoch werden Ergebnisse von Studien, in denen Arzneimittelwirksamkeit und -sicherheit überwiegend an männlichen Probanden ermittelt werden, dann auf weibliche Patienten übertragen. Überprüfende Studien können hier überraschende Ergebnisse liefern. So konnte beispielsweise gezeigt

werden, dass Acetylsalicylsäure bei männlichen Patienten in der Primärprävention von Myokardinfarkten sinnvoll ist, bei Frauen jedoch nur bei Patientinnen über 65 Jahren einen Effekt hatte, während jüngere Patientinnen nicht profitierten. (12)

Weiterhin ziehen geschlechtsspezifische Fragestellungen einen Mehraufwand und höhere Kosten in der Arzneimittelentwicklung nach sich. Auch hierin kann eine mögliche Ursache für die Zurückhaltung in Bezug auf den Einschluss von Frauen in Studien gesehen werden. (13)

Bezogen auf kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen konnten Valentin et al. zeigen, dass sich keine Unterschiede in der Mortalität ergaben, obwohl Männer bei geringerer Krankheitsschwere mehr pflegerische Maßnahmen und invasive Prozeduren erhielten. (14)

Anliegen der Gendermedizin ist es, medizinische „Tatsachen“ dahin gehend zu überprüfen, ob diese für Männer und Frauen gleichermaßen zutreffen. Aktuell stehen diese Bemühungen noch am Anfang und müssen auf viele Gebiete der Medizin ausgedehnt werden. Auch Überlebensvorteile sollen für Männer und Frauen ermittelt werden. So wurde beispielsweise festgestellt, dass Männer nach Hüft-Frakturen ein höheres Risiko für Morbidität und Mortalität haben. (15)

Mithilfe der Gendermedizin soll der Fokus weg von „männlich“ und „weiblich“ besetzten Krankheitsbildern wie Herztod und Osteoporose gelenkt werden. Eine derartige stereotype Verteilung geschlechtsspezifischer Erkrankungen wurde unter anderem auch durch Verner et al. beschrieben. (3) Wünschenswert ist eine auf den Patienten konzentrierte optimale Medizin – für beide Geschlechter.

3.3 Antiinfektive Therapie

Die unangemessene Verwendung von Antibiotika trägt bei zur Entwicklung und Verbreitung von resistenten Erregern sowie zu einem Kostenanstieg. (16) Aus diesem Grund gibt es internationale Richtlinien, z. B. für die Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege. Diese enthalten auch Vorschläge für einen sinnvollen Einsatz von Antibiotika. (17), (18) Die Umsetzung dieser Leitlinien im Klinikalltag erfolgt in unterschiedlichem Ausmaß. (19)

Ein Versuch, das Infektionsmanagement zu optimieren, ist die Einführung computerunterstützter Entscheidungssysteme (CDSS). Tafelski et al. konnten nach Einführung von CDSS eine Verbesserung der Standardeinhaltung um 35 % bei

Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock beschreiben. (20) Gleichzeitig wurde eine verbesserte Diagnostik erzielt.

Die antiinfektive Therapie in unserer Studie erfolgte nach den zum Untersuchungszeitraum gültigen SOPs (Standard Operation Procedures) zur Verabreichung von Antibiotika und zur Infektdiagnostik auf Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Es ist die Frage zu klären, ob Männer und Frauen gleichermaßen von der veränderten Präsentation der SOPs profitieren oder ob sich Unterschiede abzeichnen.

3.4 Ziel der Studie

Bisherige Studien untersuchten den Gendereffekt bei bestimmten Krankheitsbildern in Bezug auf die Outcome-Parameter. (21) Beispielsweise konnten Offner et al. 1999 feststellen, dass das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für postoperative Infektionen darstellt. (22)

Hauptziel der Studie ist die Untersuchung eines möglichen Genderaspektes in Bezug auf die Mortalität während der Behandlung auf der Intensivstation. Zusätzlich werden die Therapie und die Diagnostik von Patienten mit Infektionen getrennt nach Geschlechtern überprüft.

4. Patienten und Methoden

4.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine prospektive klinische Studie mit retrospektivem Expertenaudit.

Erhebungsort und Erhebungszeitraum

Die Datenerhebung fand auf 5 verschiedenen Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt. Am Campus Charité Mitte auf den Stationen 101i und 103i werden an insgesamt 22 Intensivbetten Patienten mit kardiochirurgischem und postoperativem Fokus therapiert. Am Campus Virchow-Klinikum werden auf der Station K1 auf insgesamt 15 intensivstationären Betten Patienten mit neurologischem und neurochirurgischem Schwerpunkt therapiert, auf den Stationen 8i und 14i gibt es insgesamt 24 interdisziplinäre Betten (Unfall- und Allgemein Chirurgie, HNO, MKG sowie ARDS-Versorgung).

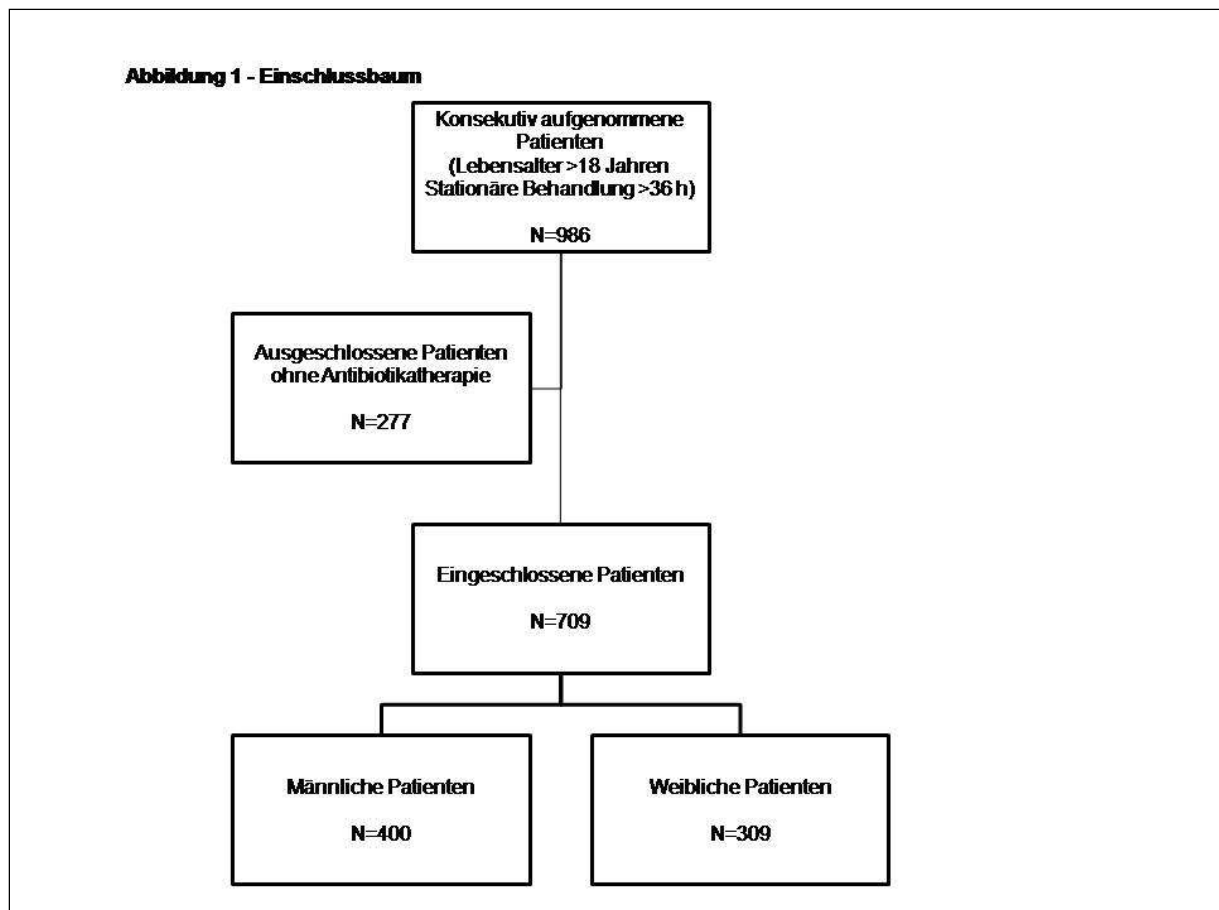
Die Datenerhebungszeiträume betragen zweimal 90 Tage, der erste dauerte vom 01.01.2006 bis zum 31.03.2006 (Zeitraum 1) und der zweite vom 12.02.2007 bis zum 13.05.2007 (Zeitraum 2).

Ethik- und Datenschutzvotum

Die durchgeführte klinische Untersuchung wurde durch die Ethikkommission genehmigt. Der Datenschutzbeauftragte der Charité autorisierte die Erfassung und Speicherung der Daten für die vorliegende Studie.

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Datenerhebung wurden zunächst alle konsekutiv auf eine der angegebenen Intensivstationen aufgenommenen Patienten eingeschlossen, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten und wenigstens 36 Stunden auf einer der Intensivstationen behandelt wurden. In Abbildung 1 wird der Einschlussbaum dargestellt.



4.2 Standardisierte Verfahrensanweisung

Richtlinie für die antiinfektive Behandlung und Infektionsdiagnostik während des ersten Untersuchungszeitraums waren von Frau Professor Dr. Claudia Spies und Herrn Professor Dr. Wolfgang J. Kox erarbeitete standardisierte Verfahrensanweisungen (Standard Operation Procedures – SOPs), die im Buch „Kox, Wolfgang J.; Spies, Claudia Check-up Anästhesiologie. Standards Anästhesie – Intensivmedizin – Schmerztherapie – Notfallmedizin, 2. Auflage“ niedergeschrieben sind. (23) Diese standen allen behandelnden Ärzten auf den Intensivstationen und im OP zur Verfügung. Damit konnte eine SOP-konforme Therapie sofort bei Therapiebeginn durchgeführt werden. (24)

Für den Zeitraum 2 kamen gemäß aktuellen Publikationen überarbeitete Standards zur Anwendung. Die Überarbeitung wurde von Charité-internen Experten aus den Bereichen Intensivmedizin und Mikrobiologie durchgeführt.

Eine Neuerung zwischen dem ersten und zweiten Datenerhebungszeitraum ist die Präsentation der SOPs. Lagen diese während des ersten Zeitraums in schriftlicher Form auf Papier vor, konnten während des zweiten Zeitraums die SOPs als

computerassistiertes Entscheidungsunterstützungssystem (CDSS) genutzt werden. Diese Programme standen auf allen Stationen bereit und waren ständig verfügbar. Es war nun möglich, computergestützt therapeutische und diagnostische Maßnahmen zu konzipieren. Für die einzelnen infektiologischen Fokuse wurden Flussdiagramme auf Basis der SOPs erarbeitet, mit deren Hilfe differenzialdiagnostische Überlegungen und Therapievorschläge angeboten werden.

SOP-Einhaltung

Jeweils nach Ende eines Datenerhebungszeitraums wurde durch ein infektiologisch erfahrenes, intensivmedizinisches Expertenteam eine Analyse der SOP-Konformität durchgeführt. Dazu wurde für jeden Patienten an jedem Behandlungstag die zugrunde liegende Infektion ermittelt, und die diagnostischen Maßnahmen sowie die durchgeführte antiinfektive Therapie wurden mit den jeweils gültigen Standards abgeglichen. Die Durchführung der Auswertung orientierte sich an den Kriterien, die Nchtigall et al. 2008 veröffentlichten, diese sind in Tabelle 1 wiedergegeben. (24) Bereits vor der Veröffentlichung wurden diese Charité-intern genutzt.

Tabelle 1 – Kriterien für die Auswertung der antiinfektiven Therapie (24)

Infektion

- Vorliegen einer Infektion (25)
- Fokussuche
- Infektiologische Diagnostik

Antibiotikatherapie

- Vorangegangene antiinfektive Therapie beachtet
- Suffiziente Diagnostik
- Richtige Kombination von Präparaten
- Einsatz aller sinnvollen Kombinationspräparate
- Infektion gegeben

SOP-Konformität

- Nichteinhaltung einer Empfehlung zur Diagnostik oder eines Antibiotikums bedeutet: keine SOP-Konformität
- Therapieabweichungen bei auf den Patienten zugeschnittener Therapie bei Antibiotikaresistenzen/Grunderkrankungen, die nicht in den SOPs erfasst sind, bedeutet: SOP-Konformität

Auf der Basis dieses Evaluationsprozesses wurde für jeden intensivstationären Behandlungstag die (Nicht-)Einhaltung komplexer standardisierter Verfahrensanweisungen überprüft. Zu den Abweichungen zählten die Applikation nicht empfohlener Antibiotika oder Antibiotikakombinationen, zu spät begonnene antibiotische Therapien, zu lange durchgeführte antiinfektive Therapien, bei der empirischen Initialtherapie nicht beachtete vorherige Antibiotikagaben, zu kurz durchgeführte Therapien und inadäquate bzw. fehlende Diagnostik.

Von einer relevanten Einhaltung der SOPs kann ausgegangen werden, wenn bezogen auf die gesamte intensivstationäre Verweildauer eines Patienten an wenigstens 70 % der Behandlungstage eine SOP-konforme Behandlung erfolgte. (24)

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde die 70 %-Grenze als internes Qualitätssicherungsziel für die an der Studie teilnehmenden Stationen festgelegt. Nach Abschluss der Datenerhebung konnte diese Grenze durch Nachtigall et al. bestätigt und beschrieben werden.

4.3 Datenerhebung

Arbeitsgrundlage der Datenerhebung war eine Access-Datenbank, in welche die für die Studie relevanten Informationen täglich für die vorangegangenen 24 Stunden eingetragen wurden. Zurückgegriffen wurde hierbei auf sämtliche dokumentierte Daten aus dem elektronischen Patientenmanagementsystem COPRA – Computer Organized Patient Report Assistant (COPRA System GmbH, 77887 Sasbachwalden, Deutschland) auf den Stationen sowie auf schriftliche Befunde aus den Krankenakten der Patienten. Unklarheiten in der Dokumentation wurden mit dem Stationsteam aus Ärzten und Pflegekräften vor Ort geklärt. Die Datenerfassung erfolgte durch ein Team von Doktoranden und wurde durch das ärztliche Studienteam begleitet. Zur Vermeidung systematischer Fehler erfolgte die Erfassung mit mindestens zwei Personen im Rotationsverfahren.

Patientenspezifische Daten

Die Basischarakteristika wurden zu Beginn der Datenerhebung dokumentiert. Darunter fielen unter anderem das Lebensalter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und das Geschlecht.

Weiterhin erfasst wurden das Aufnahmedatum, anamnestisch bestehende Vorerkrankungen, Abusus und Immunsuppression. Die Vorerkrankungen werden in Tabelle 2 näher erläutert.

Tabelle 2 – Vorerkrankungen

| Vorerkrankung | Beispielerkrankungen |
|---|--|
| Arterieller Hypertonus Gefäßkrankung | Primäre Hypertonie, sekundäre Hypertonie Periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose |
| Lebererkrankung | Steatosis hepatis, Hepatitis, Leberzirrhose, Zustand nach Lebertransplantation |
| Lungenerkrankung | Lungenfibrose, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, COPD |
| Metabolische Erkrankung Nierenerkrankung | Diabetes mellitus, Dyslipidämie Akute Niereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Zustand nach Nierentransplantation, Einzelniere |
| Psychische Erkrankung | Depression, Schizophrenie, Demenz |

Alkohol-, Drogen- und/oder Nikotinabusus soweit sie anamnestisch bekannt waren oder sich im stationären Verlauf durch entsprechende Entzugssymptomatik zeigten, wurden als Abusus aufgeführt.

Als Immunsuppression wurden bekannte HIV-Infektionen, hämatologische Grunderkrankungen (Leukämien), anamnestisch bekannte Chemotherapien im Zeitraum von 30 Tagen vor Aufnahme sowie die Applikation von Immunsuppressiva (beispielsweise Steroide ab einer Tagesdosis von mindestens von 7,5 mg/ Tag, sprich oberhalb der Cushingschwelle) gewertet. (26)

Weiterhin festgehalten wurde, ob während des derzeitigen Aufenthaltes in der Charité oder bei einer Verlegung aus einem anderen Krankenhaus bereits eine antibiotische Therapie durchgeführt wurde. Erfasst wurden die Erreger mit ihrem Nachweisort und die Wirkstoffe, mit denen die antiinfektive Therapie durchgeführt wurde.

Erhoben wurde auch die Diagnose, die zur Aufnahme auf eine der Intensivstationen führte (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 – Aufnahmediagnosen

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

Ein weiterer Parameter waren Operationen. Hier wurden das Operationsdatum und der Eingriffsort protokolliert. Unterschieden wurde nach Operationen an Kopf, Herz, Thorax, Abdomen, am Urogenitaltrakt, muskuloskelettalen Operationen und Weichteiloperationen.

Bei der Verlegung von der Intensivstation wurde das Entlassungsdatum erfasst und mit diesem auch die Dauer der intensivstationären Behandlung. Es wurde unterschieden zwischen einer Verlegung (Entlassung auf eine Normalstation, eine andere Intensivstation, eine Intermediate-Care-Station oder in ein anderes Krankenhaus) und dem Ableben des Patienten (Mortalität auf der ITS).

Beatmungsdauer

Gezählt wurden invasive Beatlungsmaßnahmen, die mittels Intubation oder Tracheotomie kontrolliert oder assistiert durchgeführt wurden, und noninvasive Beatlungsformen wie zum Beispiel CPAP. Die Dauer der Beatmung wurde mithilfe des Programms COPRA ermittelt, dabei wurde die gesamte Zeit der Beatmung kumulativ erfasst.

Mikrobiologische Diagnostik

Richtlinien für die mikrobiologische Diagnostik im Rahmen der antiinfektiven Therapie sind in den SOPs festgelegt. Um die Einhaltung dieser nachzuvollziehen, wurden durchgeführte mikrobiologische Untersuchungen dokumentiert. Hierunter fallen u. a. Untersuchungen von Blut, Serum, Trachealsekret, Aszitespunktat, intraoperativen Biopsien, Abstrichen von unterschiedlichen Geweben und Körperregionen, Drainagen, Katheterspitzen, Pleurapunktat, Sputum, Gewebeproben, Stuhl, Urin und Liquor. Ebenfalls erfasst wurden der Tag der Abnahme des zu untersuchenden Materials und gefundene Erreger.

Mithilfe der aufgenommenen Daten war es dann im Rahmen der Datenauswertung möglich, die mikrobiologische Diagnostik im Rahmen der antiinfektiven Therapie nachzuvollziehen, insbesondere bei Therapieumstellungen.

Bildgebende Diagnostik

Für SOP-gerechte Diagnostik sind zudem verschiedene bildgebende Verfahren erforderlich. Verzeichnet wurden Übersichtsaufnahmen des Thorax, kraniale Computertomografien (CT), sonstige CT-Untersuchungen, MRT-Aufnahmen, Sonografien und durchgeführte transösophageale sowie transthorakale Echokardiografien. Erhoben wurden Untersuchungen mit und ohne infektiologisch relevante Befunde, um die Einhaltung der SOPs bezüglich radiologischer Verfahren nachvollziehen zu können.

Tagesbezogene Daten und Verlaufparameter

Neben den oben erläuterten Parametern wurden täglich weitere Primärdaten der Patienten erhoben. Darunter fielen Laborparameter, Vitalparameter, Angaben zu Kathetern, die Verabreichung von Katecholaminen, Steroidbehandlungen und Flüssigkeitsbilanzierungen inklusive Nierenersatzverfahren.

4.4 Infektionen, SIRS und Sepsis

Die Patienten wurden auf das Vorliegen einer Infektion überprüft. Ließ sich eine Infektion feststellen, wurde diese spezifiziert. Die aufgetretenen Infektionen zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4 – Infektionsarten

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

Dabei war es möglich, dass Patienten mehrere Infektfokuse aufwiesen. In diesem Fall wurden sämtliche Infektionen dokumentiert.

Pilzinfektionen, gramnegative Erreger und Problemerreger wurden ebenfalls erfasst.

Als Problemerreger werden jene zusammengefasst, die eine potenzielle intrinsische oder erworbene Resistenz – basierend auf lokalen Surveillance-Daten – aufweisen.

In Tabelle 5 sind die betreffenden Erreger aufgelistet. (27), (28)

Tabelle 5 – Problemerreger

- Methicillin-resistenter-Staphylococcus-aureus (MRSA)
- Extended-Spektrum-Beta-Laktamase produzierende Keime (ESBL)
- Vancomycin-resistenter-Staphylococcus-aureus
- Pseudomonas spp. (species pluralis)
- Stenotrophomonas maltophilia
- Acinetobacter baumannii
- Citrobacter spp.
- Escherichia cloacae
- Escherichia faecium
- Bacillus cereus

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Ein SIRS stellt eine generalisierte hyperinflammatorische Reaktion auf verschiedene Ursachen (z.B. Infektion, Verbrennung, Trauma) dar.

Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft definiert SIRS wie in Tabelle 6.

Tabelle 6 – SIRS-Kriterien (29)

Nachweis von mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Körpertemperatur $\leq 36^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ und/oder arterieller $\text{pCO}_2 \leq 33 \text{ mmHg}$ (Hyperventilation) und/oder maschinelle Beatmung
- Leukozyten $\leq 4000/\mu\text{l}$ oder $\geq 12000/\mu\text{l}$ und/ oder Linksverschiebung $> 10\%$ im Differenzialblutbild

In der vorliegenden Studie wurde auch die Dauer des SIRS festgehalten.

Sepsis

Besteht ein SIRS bei einer gleichzeitig vorliegenden oder vermuteten Infektion, spricht man von einer Sepsis. Der Infektionsnachweis kann erfolgen über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien. (29)

Schwere Sepsis

Eine schwere Sepsis liegt vor, wenn zu einer Sepsis zusätzlich Organdysfunktionen wie in Tabelle 7 auftreten. (29)

Tabelle 7 – Schwere Sepsis(29)

Zeichen für Organdysfunktion:

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Delirium, Desorientiertheit, Unruhe
- Relative/ absolute Thrombozytopenie: $\leq 100.000/\text{mm}^3$ oder Abfall um 30% innerhalb von 24 Stunden (eine akute Blutung bzw. eine immunologische Ursache muss ausgeschlossen sein)
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 75 \text{ mmHg}$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -Verhältnis von $\leq 250 \text{ mmHg}$ unter Sauerstoffapplikation (eine manifeste Herz-/Lungenerkrankung als Ursache muss ausgeschlossen sein)
- Renale Dysfunktion: eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/ oder Anstieg des Serumkreatinins $> 2 \times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
- Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $1,5 \times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches

Septischer Schock

Von einem septischen Schock spricht man, wenn eine Sepsis vorliegt und zusätzlich mindestens eines der Kriterien aus Tabelle 8 für den Zeitraum von mindestens einer Stunde erfüllt ist.

Tabelle 8 – Septischer Schock (29)

Nachweis von mindestens einem der folgenden Kriterien für eine Stunde:

- Systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg
- Mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg
- Notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den mittleren arteriellen Blutdruck ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten

Die beim septischen Schock auftretende Hypotonie ist dabei nicht durch andere Ursachen zu erklären und besteht trotz einer adäquaten Volumengabe.

4.5 Antibiotika

Protokolliert wurden alle verabreichten Antibiotika. Damit gelang im Anschluss an die Datenerhebung ein Abgleich der durchgeführten Therapie mit der in den jeweils geltenden Standards empfohlenen Therapie.

Ermittelt wurden so auch Tage ohne Applikation von Antibiotika, die Anzahl der täglich applizierten Wirkstoffe (Daily antibiotic usage - DAU) und der Antibiotikapreis in Euro.

Um den Preis zu bestimmen, wurde eine Liste mit Wirkstoffpreisen der Charité herangezogen, die die Preise vom 23.12.2005 zeigte. Die Standarddosis/Tag des jeweiligen Antibiotikums bezogen auf einen Standardpatienten mit 70 kg Körpergewicht wurde multipliziert mit dem Listenpreis der Charité am Stichtag. Somit konnten die Tagestherapiekosten ermittelt und für den Zeitraum der Therapie durch Addition bestimmt werden.

4.6 Intensivmedizinische Scores

Bei Scoringsystemen handelt es sich um Punktsommensysteme, mit denen Aussagen über den Patienten objektiviert und standardisiert werden sollen. Den jeweils zusammengefassten Faktoren werden Punkte zugeteilt, deren Summe den Scorewert ergibt, der mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert.

Verzeichnet wurden die Punkte der Scoresysteme SAPS II, SOFA und TISS-28. Es handelt sich hierbei um validierte Scoringsysteme, die auf Intensivstationen Anwendung finden, um verschiedene Schwerpunkte zu dokumentieren. (30) Neben den Scores bei Aufnahme wurden zur Analyse des Verlaufs auch die Punkte der folgenden Tage erfasst.

SAPS II:

Der Simplified Acute Physiology Score II ist eine Möglichkeit, den physiologischen Status eines Patienten auszudrücken und die Schwere einer Erkrankung zu erfassen. In die Berechnung werden der Aufnahmezustand, chronische Leiden, das Alter des Patienten, der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz, die Körperkerntemperatur, bei maschineller Beatmung der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, die Urinmenge pro Tag, der Harnstoffgehalt im Serum, die Anzahl der Leukozyten und der Gehalt von Kalium, Natrium, Bikarbonat und Bilirubin im Serum mit einbezogen. Die angeführten Parameter führen bei unterschiedlicher Gewichtung zum angesprochenen Punktwert. Minimal sind 0 Punkte zu verzeichnen, die höchstmögliche Punktzahl liegt bei 163 Punkten. (31)

SOFA:

Das Sequential Organ Failure Assessment dient der Dokumentation der Organ(dys)funktion. Täglich werden die schlechtesten Werte für sechs Organsysteme erfasst. Geprüft werden Lunge ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), Niere (Kreatinin in mg/dl oder Ausfuhrmenge in ml/Tag), Leber (Bilirubin in mg/dl), Herz/Kreislauf (Blutdruck in mmHg und Katecholamine), Blut (Thrombozyten in $1000/\text{mm}^3$) und ZNS (Glasgow Coma Scale). Die maximale Punktzahl beträgt 24, jeweils können 0 bis 4 Punkte vergeben werden, wobei 0 Punkte eine normale Funktion und 4 Punkte eine deutliche Funktionseinschränkung bedeuten.

Durch Vincent et al. konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme des Scorewertes für jedes einzelne Organsystem mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. (32)

TISS-28:

Es handelt sich hierbei um eine Revision eines vorangegangenen TISS-Scores. In der ursprünglichen Version von 1974 wurden 76 Maßnahmen bewertet, 1996 erfolgte in mehreren Schritten eine Reduktion auf 28 Maßnahmen. Über diagnostische, therapeutische und pflegerische Maßnahmen wird der Zustand des Patienten erfasst. Die 28 erfassten Maßnahmen werden mit einem Punktwert versehen und schließlich summiert. (33) Die maximale Punktsumme beträgt 78. (31)

Costs TISS-28:

Die in einem bestimmten Zeitraum erbrachten Leistungen auf der Intensivstation gemessen in TISS-28 in Relation zu den Gesamtkosten der intensivstationären Therapie im selben Zeitraum ergeben die Kosten pro TISS-28-Punkt. Diese belaufen sich auf etwa 36 Euro. (31) In der vorliegenden Studie wurden sie als Faktor „Costs TISS- 28“ erfasst.

4.7 Kontrolle der Daten

Im Anschluss an die Datenerhebung wurden alle Daten noch einmal auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft.

Da mikrobiologische Befunde im Behandlungsverlauf schriftlich oft erst zeitversetzt übermittelt werden können, beziehungsweise verzögert dokumentiert werden, wurden diese nach der Entlassung des Patienten respektive nach dem Datenerhebungszeitraum noch einmal nachvollzogen und gegebenenfalls ergänzt. Nach demselben Schema erfolgte die Kontrolle der Operationsdaten.

Überprüft wurde auch die Kontinuität der Liegetage und der Beatmungsdauer, um mögliche Datensprünge oder Datenverluste aufzudecken und zu vervollständigen.

4.8 Zielgrößen

Die primäre Zielgröße dieser Studie ist die Mortalität auf den untersuchten Intensivstationen. Unterschieden wurde die Gesamtmortalität von der Mortalität von Männern und Frauen.

Sekundäre Zielgrößen waren der Verlauf der Krankheitsschwere, die radiologische und mikrobiologische Diagnostik sowie die antiinfektive Therapie.

4.9 Statistik

Die deskriptive Darstellung der Verteilung von binären Parametern erfolgt als absolute Anzahl Patienten und als Angabe in Prozent [%]. Nicht normalverteilte metrische oder ordinale Parameter sind mit Median [median] und 25 %- bzw. 75 %-Quartilen [25|75] angegeben. Normalverteilte metrische Größen sind im Mittelwert [MW] mit Standardabweichung [\pm STD] wiedergegeben. Die Signifikanzprüfungen wurde stets zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Zur univariaten Analyse binärer Parameter (z. B. Mortalität, Abusus, Vorerkrankungen, Auftreten von Infektionen etc.) wurde dabei der χ^2 -Test genutzt. Nicht normalverteilte

metrische oder ordinale Größen (z. B. Ventilation, Alter, Punktsommensysteme) wurden mittels nonparametrischer Testverfahren nach Mann-Whitney untersucht. Das Signifikanzniveau von normalverteilten metrischen Parametern wurde per t-Test ermittelt.

Weiterhin wurde der primäre Endpunkt unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes untersucht. Überlebenskurven mit Unterschieden zwischen den Geschlechtern wurden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Die Entwicklung der Krankheitsschwerescores TISS-28, SAPS II und SOFA im klinischen Verlauf wurde mittels einer nichtparametrischen longitudinalen Datenanalyse in einem zweifaktoriellen Design nach Brunner nachvollzogen. Der erste Faktor ist das Geschlecht, der zweite Faktor ist die Zeit. Für die Analyse gingen Werte für die ersten acht konsekutiven intensivstationären Verweiltage eines jeden Patienten ein, wobei mindestens eine Messwertwiederholung gefordert wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit soll der unabhängige Einfluss des Geschlechtes auf die Mortalität herausgearbeitet werden. Hierfür wurde die Methodik der logistischen Regressionsanalysen angewendet. Zunächst ließen sich mittels univariater logistischer Regression signifikante Einflussfaktoren auf die Mortalität ermitteln. Mit diesen Faktoren wurden anschließend multivariate logistische Regressionen modelliert und das Geschlecht mit einbezogen. Mittels Rückwärtselimination ließen sich ausgehend von diesen Variablen die relevanten Faktoren für die intensivstationäre Mortalität identifizieren.

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

5. Ergebnisse

5.1 Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten

Von den 709 in die Studienzeiträume eingeschlossenen Patienten waren 309 (44 %) weiblichen und 400 (56 %) männlichen Geschlechts. Die eingeschlossene Studienpopulation ist der Abbildung 1 mit dem Einschlussbaum auf Seite 17 zu entnehmen.

Die Basischarakteristika werden in Tabelle 9 gezeigt. Signifikante Unterschiede gab es bei Lebensstilfaktoren wie Drogen-, Nikotin- und Alkoholabusus, bei Gefäßerkrankungen, dem Alter und dem SOFA-Score bei Aufnahme. Die Beatmung männlicher Patienten wurde signifikant länger durchgeführt als die Beatmung weiblicher Patienten. Männliche Patienten hatten signifikant häufiger eine schwere Sepsis als weibliche Patienten.

In Bezug auf die Immunsuppression, SAPS und TISS-28 bei Aufnahme und die übrigen erfassten Vorerkrankungen sowie die Verteilung von SIRS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

| Tabelle 9 – Basischarakteristika in beiden Zeiträumen, Angaben absolut und in Prozent [%], Mittelwert, Standardabweichung [± STD] sowie 25 %-Quartile, Median und 75 %-Quartile [25 Median 75] | | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Parameter | ♂ n = 400 | ♀ n = 309 | p-Wert ♂ vs. ♀ |
| Drogenabusus n [%] | 18 (4,5 %) | 3 (1,0 %) | 0,006 |
| Nikotinabusus n [%] | 56 (14,0 %) | 15 (4,9 %) | < 0,001 |
| Alkoholabusus n [%] | 55 (13,8 %) | 10 (3,2 %) | < 0,001 |
| Immunsuppression n [%] | 27 (6,8 %) | 31 (10,0 %) | 0,129 |
| Vorbestehende Gefäßerkrankung n [%] | 202 (50,5 %) | 111 (35,9 %) | < 0,001 |
| Vorbestehender Hypertonus n [%] | 178 (44,5 %) | 147 (47,6 %) | 0,447 |
| Vorbestehende Lebererkrankung n [%] | 32 (8,0 %) | 16 (5,2 %) | 0,175 |
| Vorbestehende Nierenerkrankung n [%] | 67 (16,8 %) | 46 (14,9 %) | 0,536 |
| Vorbestehende metabolische Erkrankung n [%] | 172 (43,0 %) | 141 (45,6 %) | 0,493 |
| Vorbestehende Lungenerkrankung n [%] | 45 (11,3 %) | 37 (12,0 %) | 0,813 |
| Vorbestehende psychische Erkrankung n [%] | 81 (20,3 %) | 47 (15,2 %) | 0,094 |
| Alter in Jahren [MW ± STD] [25 Median 75] | 61,31 ± 15,49 51 66 72 | 64,8 ± 16,03 54 66 72 | 0,001 |
| SAPS- II bei Aufnahme [MW ± STD] [25 Median 75] | 36,8 ± 15,39 26 35 47 | 36,37 ± 15,16 26 34 45 | 0,526 |
| SOFA bei Aufnahme [MW ± STD] [25 Median 75] | 5,37 ± 3,39 2 5 8 | 4,73 ± 3,14 2 4 7 | 0,016 |
| TISS- 28 bei Aufnahme [MW ± STD] [25 Median 75] | 34,92 ± 10,72 26 35 42 | 33,88 ± 9,02 27 33 40 | 0,233 |
| ITS-Aufenthalt in Tagen [MW ± STD] [25 Median 75] | 8,50 ± 9,87 2 4 11 | 8,10 ± 10,14 2 4 9,5 | 0,205 |
| Beatmungsdauer in Stunden * [25 Median 75] | 27(11 121) | 20 (8 95) | < 0,001 |
| Patienten mit SIRS n [%] | 364 (91,0 %) | 290 (93,9 %) | 0,202 |
| Patienten mit Sepsis n [%] | 197 (49,3 %) | 130 (42,1 %) | 0,058 |
| Patienten mit schwerer Sepsis n [%] | 89 (22,3 %) | 48 (15,5 %) | 0,027 |
| Patienten mit septischem Schock n [%] | 74 (18,5 %) | 41 (13,3 %) | 0,065 |

* Anzahl der beatmeten Patienten: ♂ 331, ♀ 226

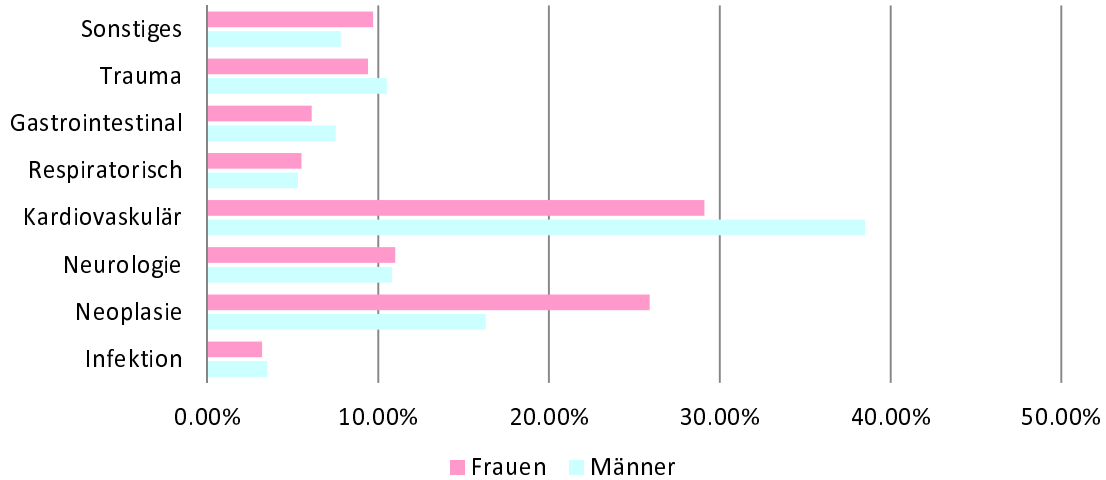
Aufnahmekategorien

In Diagramm 1 wird die Verteilung der Aufnahmekategorien zwischen Männern und Frauen gezeigt. Der p-Wert beträgt 0,106, damit erwies sich die Verteilung als nicht signifikant unterschiedlich im Chi-Quadrat-Test.

Patienten beider Geschlechter wurden am häufigsten aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung aufgenommen, am seltensten aufgrund einer Infektion.

Diagramm 1

Aufnahmekategorien in Prozent [%], p=0,106



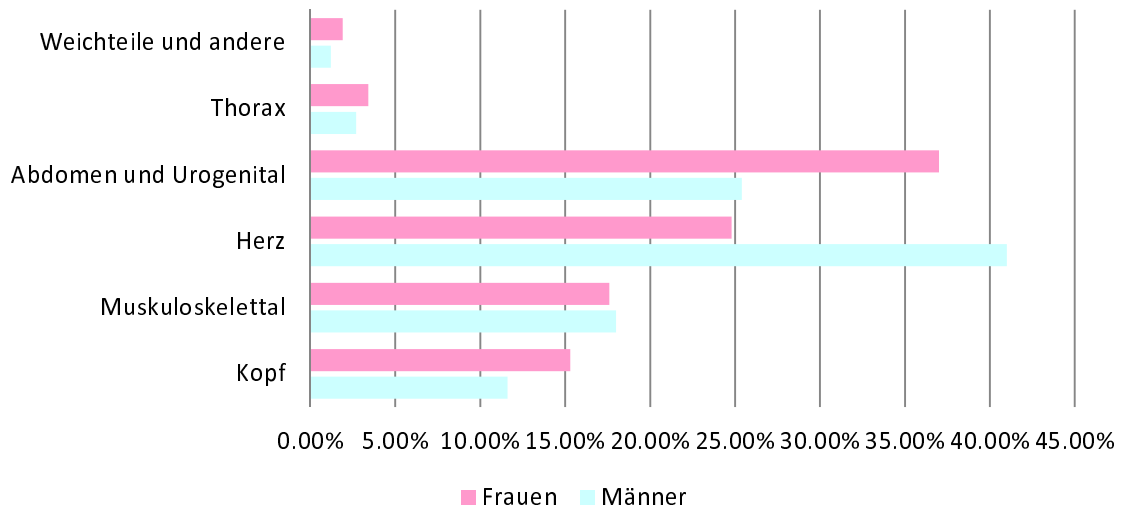
Durchgeführte Operationen

Es wurden 327 Männer (81,8 %) und 262 Frauen (84,8 %) (p = 0,313) postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen. Wie sich die Operationen nach anatomischer Lokalisation zwischen den Geschlechtern verteilen, ist Diagramm 2 zu entnehmen. Zwischen den Studienpopulationen ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufzeigbar (p = 0,186).

Männer wurden am häufigsten am Herzen operiert, Frauen mussten sich öfter Operationen des Abdomens oder Urogenitaltrakts unterziehen.

Diagramm 2

OP- Kategorien in Prozent [%], p=0,186



Kosten des therapeutischen Aufwands

Die Therapiekosten wurden mithilfe des kumulativen TISS-28-Scores ermittelt. Es zeigte sich, dass die Behandlungskosten für Männer signifikant höher lagen als die Kosten für Frauen (♂ 1442,10 Euro, ♀ 1358,30 Euro, $p = 0,015$).

5.2 Infektionsverteilung

Patienten, die an wenigstens einem Tag antibiotisch oder antimykotisch behandelt wurden, zeigten eine Verteilung der aufgetretenen Infektionen wie in Tabelle 10 beschrieben. Es wurden alle Infektionen erfasst, die bei den Patienten auftraten. Den größten Teil stellten dabei nosokomiale Infektionen dar.

| Tabelle 10 – Prozentuale Verteilung von Infektionen im Gesamtzeitraum, mehrere Fokusse können gleichzeitig vorliegen. Angaben absolut und in Prozent [%] | | | |
|--|---------------------|---------------------|-------------------|
| Infektionsfokus | ♂ n = 400 | ♀ n = 309 | p-Wert ♂ vs. ♀ |
| Anteil Patienten mit Infektion n [%] | 248 (62,0 %) | 164 (53,1 %) | 0,018 |
| Pseudomembranöse Colitis n [%] | 2 (0,5 %) | 3 (1,0 %) | 0,658 |
| Pneumonien n [%] | 135 (33,8 %) | 75 (24,3 %) | 0,006 |
| Harnwegsinfektion n [%] | 13 (3,3 %) | 34 (11,0 %) | < 0,001 |
| Knochen-/Gelenkinfektionen n [%] | 11 (2,8 %) | 7 (2,3 %) | 0,812 |
| Endokarditis n [%] | 11 (2,8 %) | 7 (2,3 %) | 0,812 |
| Abdominelle Infektion n [%] | 40 (10,0 %) | 28 (9,1 %) | 0,701 |
| Wund-/Weichgewebeeinfektionen n [%] | 80 (20,0 %) | 47 (15,2 %) | 0,114 |
| Infektion ableitender Harnwege n [%] | 6 (1,5 %) | 4 (1,3 %) | > 0,999 |
| Meningitis n [%] | 5 (1,3 %) | 5 (1,6 %) | 0,754 |
| Bakteriämie (BSI) n [%] | 35 (8,8 %) | 17 (5,5 %) | 0,912 |
| Fieber unklarer Genese n [%] | 33 (8,3 %) | 24 (7,8 %) | 0,890 |
| Katheterassoziierte Infektionen n [%] | 17 (4,3 %) | 5 (1,6 %) | 0,050 |

Es zeigte sich, dass Männer mehr Infektionen aufwiesen als Frauen, dabei erkrankten Männer signifikant häufiger an Pneumonien und Frauen signifikant häufiger an Harnwegsinfektionen.

5.3 Zielgrößen

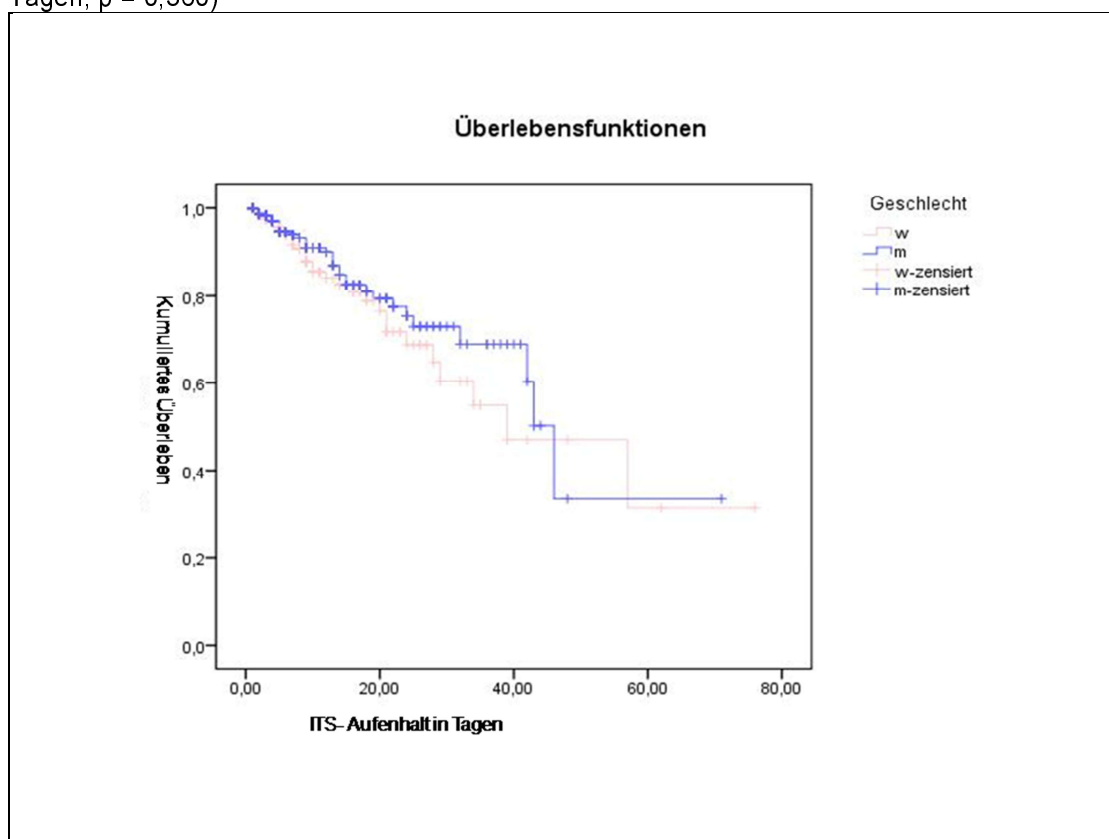
Primäre Zielgröße: Mortalität

Bei der Mortalität über den gesamten Zeitraum zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Es verstarben 9 % der Männer und 10,7 % der Frauen. Die Zahlen diesbezüglich sind Tabelle 11 zu entnehmen.

| Tabelle 11 - Mortalität in beiden Zeiträumen, Angaben absolut und in Prozent [%] | | | |
|--|-----------|-------------|-------------------|
| Parameter | ♂ n = 400 | ♀ n = 309 | p-Wert ♂ vs. ♀ |
| Mortalität auf der ITS n [%] | 36 (9 %) | 33 (10,7 %) | 0,523 |

Für die Abbildung des zeitlichen Verlaufs der Mortalität wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Wie in der Abbildung zu sehen, kreuzen sich die Graphen der männlichen und weiblichen Studienpopulation, dies bedeutet, dass es bezüglich der Mortalität keine signifikanten Unterschiede gibt.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse, zeitlicher Verlauf der männlichen und weiblichen Studienpopulation in beiden Datenerhebungszeiträumen (ICUstay_beobachtet = ITS-Aufenthalt in Tagen, $p = 0,360$)



Sekundäre Zielgrößen

Krankheitsschwere

Die Scoringssysteme zur Abschätzung der Krankheitsschwere wurden in den ersten acht Tagen des intensivstationären Aufenthaltes verglichen, die graphischen Verläufe sind den Abbildungen 3 bis 5 zu entnehmen.

Lediglich der SAPS-II-Score zeigte keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern, die Scorewerte stiegen im Verlauf in beiden Populationen tendenziell an. Die Werte

für den SOFA-Score und den TISS-28-Score unterschieden sich signifikant mit jeweils höheren Werten für die männlichen Patienten.

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein Abfall der Punktzahl des TISS-28-Score bei den weiblichen Patienten, während bei den männlichen Patienten ein Anstieg zu verzeichnen war.

Die Kurvenverläufe unterschieden sich beim SAPS-II- und beim SOFA-Score, beim TISS-28-Score gab es keine Unterschiede.

Abbildung 3: Brunner-Verlaufsanalyse Krankheitsschwereparameter – mittlere SAPS-II- Werte über 8 Verweiltage in beiden Datenerhebungszeiträumen: Unterscheidung Geschlecht $p = 0,51562$; Unterscheidung Geschlecht und Zeit $p < 0,001$; Unterscheidung Zeit $p = 0,34048$

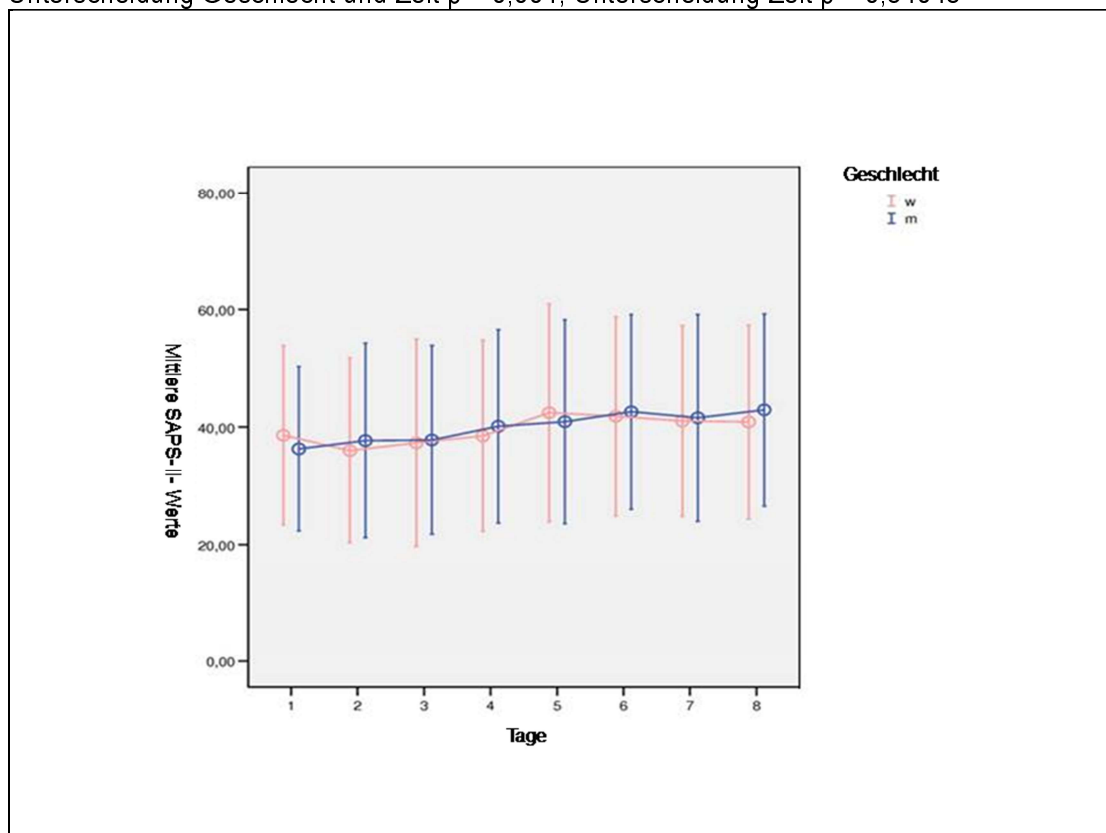


Abbildung 4: Brunner Verlaufsanalyse Krankheitsschwereparameter – mittlere SOFA-Werte über 8 Verweiltage in beiden Datenerhebungszeiträumen: Unterscheidung Geschlecht $p = 0,0028$; Unterscheidung Geschlecht und Zeit $p < 0,001$; Unterscheidung Zeit $p = 0,14869$

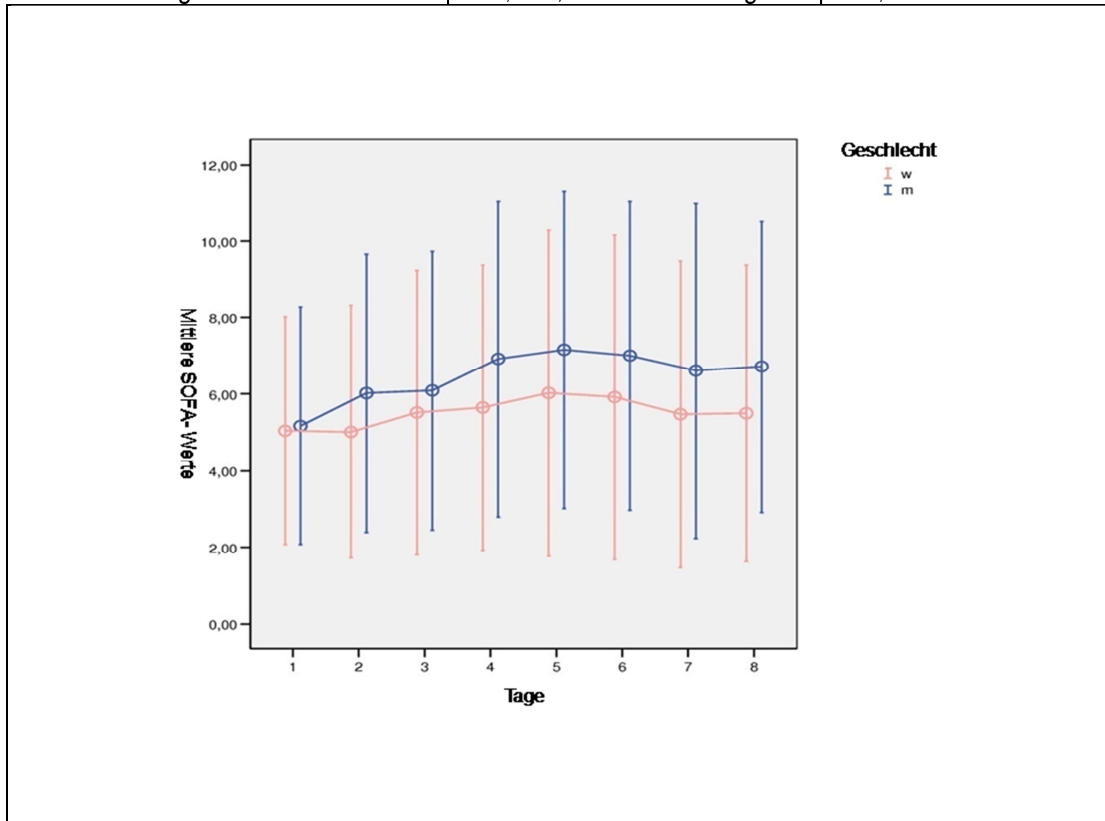
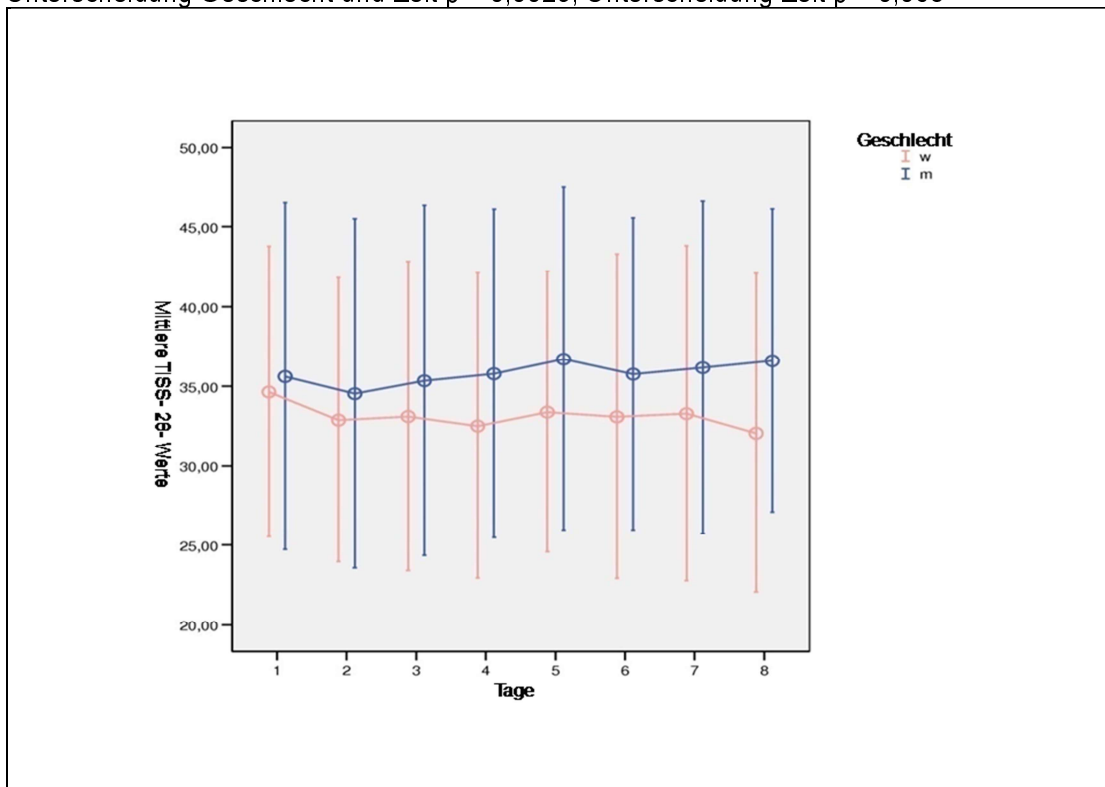


Abbildung 5: Brunner-Verlaufsanalyse Krankheitsschwereparameter – mittlere TISS-28-Werte über 8 Verweiltage in bei den Datenerhebungszeiträumen: Unterscheidung Geschlecht $p < 0,001$; Unterscheidung Geschlecht und Zeit $p = 0,0029$; Unterscheidung Zeit $p = 0,063$



Diagnostische Verfahren

Es konnte festgestellt werden, dass der Anteil der radiologischen Diagnostik in Relation zur Dauer des intensivstationären Aufenthaltes bei den Männern signifikant höher ausfiel als bei den Frauen, nämlich 55,16 % gegenüber 51,07 %, $p = 0,039$. Keinen Unterschied gab es bei der mikrobiologischen Diagnostik (siehe Tabelle 12).

| Tabelle 12 – Diagnostische Verfahren, Angaben in Prozent [%] und Standardabweichung [\pm STD] | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Parameter | ♂ n = 400 | ♀ n = 309 | p-Wert ♂ vs. ♀ |
| Mikrobiologische Diagnostik | 17,0 % \pm 20,4 | 14,9 % \pm 19,8 | 0,134 |
| Radiologische Diagnostik | 55,2 % \pm 30,0 | 51,1 % \pm 31,0 | 0,039 |

Antinfektive Therapie

Die Untersuchung der antiinfektiven Therapie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen über beide Zeiträume (siehe Tabelle 13).

| Tabelle 13 – Antibiotikatherapie und zugehörige Parameter in beiden Zeiträumen, Angaben absolut und in Prozent [%], Mittelwert und Standardabweichung [\pm STD] , 25 %-Quartile, Median, 75 %-Quartile | | | |
|---|-------------------|-------------------|----------------|
| Parameter | ♂ n = 400 | ♀ n = 309 | p-Wert ♂ vs. ♀ |
| Antibiotikapreis in € | 19,3 \pm 25,5 | 15,6 \pm 21,6 | 0,217 |
| Tage ohne Antibiotikagabe | 28,8 \pm 27,9 | 27,3 \pm 27,6 | 0,422 |
| DAU in Präparaten | 1,0 (0,5 1,5) | 1,0 (0,5 1,5) | 0,361 |
| Maximale DAU in Präparaten | 1,75 | 1,70 | 0,833 |
| SOP-Einhaltung | 77,3 % \pm 32,6 | 79,0 % \pm 33,2 | 0,227 |
| Ermittelte Erreger | | | |
| Pilzerreger | 64 (16,0 %) | 47 (15,2 %) | 0,835 |
| Gram-negative Erreger | 98 (24,5 %) | 58 (18,8 %) | 0,082 |
| Problemerreger | 41 (10,3 %) | 28 (9,1 %) | 0,612 |

5.4 Regressionsanalysen

Da von verschiedenen Faktoren auszugehen ist, die die Mortalität als abhängige Größe beeinflussen, wurden die einzelnen Effekte mittels Regressionsanalysen isoliert betrachtet. Zunächst wurden die Einflüsse auf die Mortalität insgesamt überprüft (siehe Tabelle 14).

Es zeigte sich in der univariaten Analyse, dass das Geschlecht in der beschriebenen Population keinen Einfluss hatte auf die Mortalität. Relevante Faktoren waren das Alter, der SAPS-II-Score bei Aufnahme, das Vorliegen einer Infektion, einer Pneumonie, einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks. Ebenfalls relevant waren eine Aufnahme auf die Intensivstation aufgrund einer respiratorischen

Erkrankung, eine Operation an den Weichteilen, festgestellte Pilzerreger, gramnegative Erreger oder Problemerreger.

Bezogen auf die Standardeinhaltung zeigte sich, dass eine SOP-konforme Therapie $\leq 65\%$ mit einer erhöhten Mortalität einherging

Um isolierte Effekte einzelner Einflussvariablen darzustellen, wurden multivariate Analysen durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Parameter, die eine signifikante Assoziation mit der Mortalität in der univariaten logistischen Regression zeigten.

Auf den Einschluss der schweren Sepsis in die multivariate Analyse verzichteten wir zur Optimierung der Modellgüte der Regression. Schwere Sepsis und septischer Schock zeigten einen hohen Korrelationsgrad, daher wurde der septische Schock als die wichtigere beider Variablen eingeschlossen.

Die resultierende Odds Ratio für den Parameter Geschlecht beträgt 1,277 im Vergleich zwischen Männern und Frauen, erreichte das Signifikanzniveau jedoch nicht.

Einen signifikanten Effekt auf die Mortalität hatten hier das Alter, der TISS-28-Score bei Aufnahme, das Vorliegen eines septischen Schocks sowie eine SOP-Einhaltung $\leq 65\%$. Zur Beurteilung der Modellgüte diente der Test nach Hosmer- Lemeshow ($\chi^2 = 7,172$, $p = 0,518$)

Die Ergebnisse wurden mittels Rückwärtselimination (stepwise backward selection procedure) überprüft. Dabei wurden schrittweise nicht signifikante Parameter ausgeschlossen. Die Variable Gender wurde im fünften Schritt aufgrund mangelnder Signifikanz eliminiert. Signifikante, die Mortalität beeinflussende Faktoren sind das Alter, der TISS-Score bei Aufnahme, das Vorliegen einer Infektion bzw. eines septischen Schocks sowie eine SOP-Einhaltung unter 65% .

Tabelle 14 – Regressionsanalyse aller Studienpatienten, abhängige Größe: Mortalität, angegeben werden die Odds Ratio (OR) und das Konfidenzintervall (CI)

| Variable | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
| | OR (95 % CI) | p-Wert | OR (95 % CI) | p-Wert |
| Geschlecht | 1,209 (0,735-1,988) | 0,455 | 1,277 (0,720-2,264) | 0,403 |
| Alter | 1,035 (1,015-1,055) | < 0,001 | 1,041 (1,018-1,064) | < 0,001 |
| Alkoholabusus | 1,341 (0,611-2,943) | 0,464 | | |
| Nikotinabusus | 0,526 (0,186-1,490) | 0,227 | | |
| Drogenabusus | 0,976 (0,222-4,280) | 0,974 | | |
| Immunsuppression | 0,668 (0,234-1,904) | 0,450 | | |
| SAPS II bei Aufnahme | 1,066 (1,048-1,085) | < 0,001 | | |
| TISS-28 bei Aufnahme | 1,080 (1,053-1,108) | < 0,001 | 1,066 (1,035-1,097) | < 0,001 |
| Vorliegen einer Infektion | 3,881 (1,745-8,633) | 0,001 | 1,269 (0,487-3,304) | 0,626 |
| Infektionsfokus (1) | | | | |
| Pneumonie | 4,370 (2,613-7,311) | < 0,001 | 1,377 (0,676-2,802) | 0,378 |
| Infektion ableitender Harnwege | 1,694 (0,728-3,941) | 0,221 | | |
| Abdominelle Infektion | 1,477 (0,698-3,127) | 0,308 | | |
| Knochen-/Gelenkinfektion | 1,164 (0,262-5,173) | 0,842 | | |
| Endokarditis | 1,164 (0,262-5,173) | 0,842 | | |
| Meningitis | 1,031 (0,129-8,262) | 0,977 | | |
| Wunde-/Weichgewebeinfektion | 1,310 (0,713-2,404) | 0,384 | | |
| Bakteriämie (BSI) | 2,338 (0,258-21,220) | 0,450 | | |
| Pseudomembranöse Colitis | 2,338 (0,258-21,220) | 0,450 | | |
| Infektion unklarer Genese | 0,883 (0,341-2,292) | 0,799 | | |
| Schwere Sepsis * | 4,110 (2,448-6,900) | < 0,001 | | |
| Septischer Schock | 5,023 (2,963-8,515) | < 0,001 | 2,746 (1,328-5,680) | 0,006 |
| Aufnahmekategorie (2) | | | | |
| Infektion | 2,553 (0,922 - 7,068) | 0,071 | | |
| Neoplasie | 0,556 (0,269-1,149) | 0,113 | | |
| Neurologie | 0,348 (0,107-1,134) | 0,08 | | |
| Kardiovaskulär | 1,170 (0,700-1,956) | 0,548 | | |
| Respiratorisch | 4,306 (2,032-9,125) | < 0,001 | 1,447 (0,542-3,860) | 0,461 |
| Gastrointestinal | 1,322 (0,542-3,229) | 0,54 | | |
| Trauma | 0,526 (0,186-1,490) | 0,227 | | |
| Sonstiges | 0,815 (0,315-2,108) | 0,673 | | |
| Postoperative Aufnahme | 0,865 (0,457-1,637) | 0,655 | | |
| OP- Kategorie (3) | | | | |
| Kopf | 0,905 (0,399-2,053) | 0,811 | | |
| Muskuloskelettal | 0,972 (0,481-1,967) | 0,938 | | |
| Herz | 1,136 (0,661-1,951) | 0,645 | | |
| Abdomen und Urogenital | 0,658 (0,351-1,233) | 0,191 | | |
| Thorax | 1,164 (0,262-5,173) | 0,842 | | |
| Weichteile und andere | 4,803 (1,174-19,651) | 0,029 | 3,509 (0,613-20,073) | 0,158 |
| Ermittelte Erreger | | | | |
| Pilzerreger | 4,255 (2,492-7,266) | < 0,001 | 1,398 (0,701-2,788) | 0,341 |
| Gramnegative Erreger | 2,929 (1,748-4,906) | < 0,001 | 1,234 (0,605-2,513) | 0,563 |
| Problemerreger | 2,421 (1,248-4,697) | 0,009 | 1,115 (0,491-2,493) | 0,791 |
| SOP- Einhaltung ≤ 65 % | 1,705 (1,011-2,874) | 0,045 | 2,309 (1,182-4,511) | 0,014 |

(1) Referenzgruppe: alle Patienten ohne die jeweilige Infektion

(2) Referenzgruppe: alle Patienten ohne die betreffende Aufnahmediagnose

(3) Referenzgruppe: alle Patienten ohne die betreffende Operationskategorie (1. OP)

5.5 Subgruppenanalyse

Um einen möglichen Genderaspekt differenzierter zu untersuchen, wurden aus der Studienpopulation drei Untergruppen extrahiert. Es handelt sich um Patienten mit einer Herzoperation, einer Pneumonie oder einer Sepsis. Beschränkt wurde die Subgruppenanalyse auf Behandlungsergebnisse und Krankheitsschwerescores.

Herzpatienten

Die Ergebnisse für kardiochirurgische Patienten sind Tabelle 15 zu entnehmen. Innerhalb dieser Patientengruppe gab es keine signifikanten Unterschiede.

| Tabelle 15 – Patienten mit kardiochirurgischen Operationen: Krankheitsschwerescores und Behandlungsergebnisse in beiden Zeiträumen, Angaben absolut und in Prozent [%] sowie 25 %-Quartile, Median und 75 %-Quartile [25 Median 75] | | | |
|---|------------|------------|--------|
| Variable | ♂ n = 134 | ♀ n = 65 | p-Wert |
| Mortalität | 12 (9,0 %) | 9 (13,8 %) | 0,328 |
| ITS-Aufenthalt in Tagen | 7,00 | 5,69 | 0,135 |
| Beatmungsdauer in Stunden | 93,22 | 63,95 | 0,313 |
| SAPS bei Aufnahme | 30 37 47 | 31 37 45 | 0,548 |
| TISS-28 bei Aufnahme | 35 40 45 | 35 40 45 | 0,803 |
| SOFA bei Aufnahme | 5 7 9 | 4 6 8 | 0,202 |

Pneumoniepatienten

In Tabelle 16 sind die Werte für Patienten aufgelistet, die an einer Pneumonie erkrankt waren.

| Tabelle 16 – Patienten mit Pneumonien: Krankheitsschwerescores und Behandlungsergebnisse in beiden Zeiträumen, Angaben absolut und in Prozent [%] sowie 25 %-Quartile, Median und 75 %-Quartile [25 Median 75] | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Variable | ♂ n = 135 | ♀ n = 75 | p-Wert |
| Mortalität | 22 (16,3 %) | 20 (26,7 %) | 0,104 |
| ITS-Aufenthalt in Tagen | 16,4667 | 17,6933 | 0,746 |
| Beatmungsdauer in Stunden | 252,56 | 287,03 | 0,913 |
| SAPS bei Aufnahme | 30 40 53 | 30 41 53 | 0,782 |
| TISS-28 bei Aufnahme | 31 39 46 | 29 38 45 | 0,188 |
| SOFA bei Aufnahme | 4 6 9 | 4 6 8 | 0,036 |

In dieser Patientengruppe gab es einen signifikanten Unterschied beim SOFA-Score bei Aufnahme, der Punktwert lag bei Männern höher als bei Frauen.

Sepsispatienten

Bei den Sepsispatienten zeigte sich, dass Frauen signifikant häufiger verstarben als Männer. Die genauen Ergebnisse für Patienten, die an einer Sepsis litten, werden in Tabelle 17 gezeigt.

| Tabelle 17 – Patienten mit Sepsis: Krankheitsschwerescores und Behandlungsergebnisse in beiden Zeiträumen, Angaben absolut und in Prozent [%] sowie 25 %-Quartile, Median und 75 %-Quartile [25 Median 75] | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------|
| Variable | ♂ n = 197 | ♀ n = 130 | p-Wert |
| Mortalität | 27 (13,7 %) | 30 (23,1 %) | 0,037 |
| ITS-Aufenthalt in Tagen | 13,7665 | 14,2538 | 0,861 |
| Beatmungsdauer in Stunden | 192,95 | 188,90 | 0,151 |
| SAPS bei Aufnahme | 28 39 51 | 29 40 52 | 0,817 |
| TISS-28 bei Aufnahme | 29 37 44 | 28 35 41 | 0,762 |
| SOFA bei Aufnahme | 4 6 9 | 3 5 7 | 0,192 |

Prä-post-Analyse

In Tabelle 18 werden Unterschiede innerhalb der weiblichen beziehungsweise männlichen Studienpopulation zwischen den beiden Datenerhebungszeiträumen gezeigt. Die Intervention, die eine Unterscheidung in einen Prä- und einen Post-Zeitraum sinnvoll macht, ist die Einführung der SOPs in Form von CDSS.

Neben Unterschieden bei den Vorerkrankungen fällt auf, dass die Frauen im zweiten Zeitraum kürzer auf der ITS behandelt und auch kürzer beatmet wurden.

Differenzen zeigen sich auch in der Infektionsverteilung.

Nur bei den Frauen sank der Anteil der mikrobiologischen Diagnostik, wohingegen der Anteil der radiologischen Diagnostik bei beiden Geschlechtern stieg.

Ebenfalls nur bei den Frauen sank der Anteil der maximalen Anzahl verabreichter Antibiotika pro Tag. Bei beiden Geschlechtern kam es insgesamt zu einer signifikanten Verbesserung der SOP-Einhaltung.

Tabelle 18 – Signifikante Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen für jedes Geschlecht, Angaben in Prozent [%], Mittelwert (MW) sowie 25 %-Quartile, Median und 75 %-Quartile [25|Median|75]

| Parameter | Zeitraum 1 | | Zeitraum 2 | | p-Wert ♂ ZR1 vs. ZR2 | p-Wert ♀ ZR1 vs. ZR2 |
|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| | ♂ n = 201 | ♀ n = 144 | ♂ n = 199 | ♀ n = 165 | | |
| Alkoholabusus | 15,40 % | 0,70 % | 12,10 % | 5,50 % | 0,39 | 0,02 |
| Immunsuppression | 10,00 % | 15,30 % | 3,50 % | 5,50 % | 0,02 | 0,01 |
| Vorbestehende Gefäßerkrankung | 45,30 % | 40,30 % | 55,80 % | 32,10 % | 0,04 | 0,15 |
| Vorbestehende metabolische Erkrankung | 47,30 % | 52,10 % | 38,70 % | 40,00 % | 0,09 | 0,04 |
| Vorbestehende psychische Erkrankung | 24,90 % | 17,40 % | 15,60 % | 19,20 % | 0,03 | 0,34 |
| ITS-Aufenthalt in Tagen (MW) | 8,44 | 9,21 | 8,63 | 7,12 | 0,64 | 0,02 |
| Median | 3 4 11 | 2 5 11 | 2 5 11 | 2 3 9 | | |
| Beatmungsdauer in Stunden (MW) | 95,60 | 112,28 | 109,65 | 65,12 | 0,05 | 0,01 |
| Median | 5,5 20 79 | 3 14 40 | 3 16 90 | 0 7 36 | | |
| Infektionsfokus | | | | | | |
| Pneumonie | 36,80 % | 29,90 % | 30,70 % | 19,40 % | 0,21 | 0,03 |
| Knochen-/Gelenkinfektion | 5,00 % | 4,20 % | 0,50 % | 0,66 % | 0,01 | 0,05 |
| Abdominelle Infektion | 11,40 % | 15,30 % | 8,50 % | 3,60 % | 0,41 | 0,01 |
| Wunde/Weichgewebeanfektion | 30,30 % | 22,90 % | 9,50 % | 8,50 % | < 0,01 | < 0,01 |
| Meningitis | 2,00 % | 3,50 % | 0,50 % | 0,00 % | 0,37 | 0,02 |
| Mikrobiologische Diagnostik | 18,20 % | 17,12 % | 16,00 % | 13,00 % | 0,23 | 0,02 |
| Radiologische Diagnostik | 50,79 % | 48,08 % | 59,60 % | 53,70 % | < 0,01 | 0,04 |
| Maximale DAU in Präparaten | 1,74 | 1,88 | 1,77 | 1,54 | 0,70 | 0,01 |
| SOP-Einhaltung | 62,07 % | 62,30 % | 92,70 % | 93,60 % | < 0,01 | < 0,01 |

6. Diskussion

Als zentrales Ergebnis der vorliegenden Studienarbeit konnte gezeigt werden, dass es bezogen auf die Mortalität der untersuchten Patienten keinen spezifischen Gendereffekt gibt. Auch die Versorgung der Patienten war weitgehend gleich. Lediglich der Anteil der radiologischen Diagnostik ist bei Männern höher als bei Frauen.

In der Subgruppe der Patienten mit einer Sepsis zeigte sich eine erhöhte Mortalität der Frauen bei gleichen Punktwerten der Scores für Krankheitsschwere und gleicher Behandlungs- und Beatmungsdauer.

6.1 Basischarakteristika und Infektionsverteilung

In der vorliegenden Studienpopulation überwog der Anteil der Männer. Eine derartige Verteilung zugunsten männlicher Patienten wurde bereits beschrieben. So zeigten Valentin et al. ein Verhältnis von 58,3 % männlichen zu 41,7 % weiblichen Patienten auf Intensivstationen in Österreich, Alfredsson et al. sogar ein Verhältnis von 63 % männlichen zu 37 % weiblichen Patienten auf kardiologischen Intensivstationen in Schweden. (14), (34)

Die männlichen Patienten der Studienpopulation betrieben häufiger Alkohol- und Nikotinabusus als die weiblichen Patienten. Dies entspricht den Ergebnissen publizierter Studien von Zenker et al., Kraus et al. und Wilsnack et al. (35), (36), (37) Bezüglich der Vorerkrankungen waren beide Studienpopulationen annähernd homogen. Der signifikante Unterschied bei den Gefäßerkrankungen ist wohl auf das Risikoverhalten der männlichen Patienten zurückzuführen. Bedingt durch den höheren Alkohol- und Nikotinabusus ist ihr Risiko, an einer Gefäßerkrankung zu leiden, deutlich erhöht. Das Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für die periphere arterielle Verschlusskrankheit, starker Alkohol- und Nikotinkonsum sind auch ursächlich für die arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien. (38), (39) Weiterhin ist das kardiovaskuläre System von Frauen durch das körpereigene Östrogen geschützt. Allerdings verliert dieser Schutz nach der Menopause rasch an Bedeutung. Dennoch treten durch diesen protektiven Effekt kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen im Schnitt zehn Jahre später auf als bei Männern. (40), (41)

Dass die Patientinnen älter waren als die Patienten ist sicherlich dem Umstand geschuldet, dass Frauen im Allgemeinen ein höheres Lebensalter erreichen als Männer. (14)

Durch höhere Risikobereitschaft, mehr sportliche Aktivität und im Straßenverkehr erleiden Männer häufiger ein Trauma als Frauen. In der Altersgruppe der unter 40-jährigen Patienten ist das Polytrauma die häufigste Todesursache. 65-80 % der Patienten, die ein Polytrauma erleiden sind männlichen Geschlechts, die Gruppe der 20- bis 30-jährigen Patienten ist am häufigsten betroffen. (42) Hierin ist ebenfalls ein Grund zu sehen, warum die männlichen Patienten in unserer Studie jünger waren als die weiblichen, da die untersuchten Intensivstationen einen postoperativen Schwerpunkt haben.

Punktsummensysteme (Scores) dienen der Objektivierbarkeit der Krankheits-schwere, zusätzlich ist eine Abschätzung der Überlebenschancen möglich. (43) Bei Aufnahme zeigte der SOFA-Score, der die Organdysfunktion beschreibt, höhere Werte für die männlichen Patienten. Die durch Vincent et al. beschriebene höhere Mortalität, die mit erhöhten SOFA-Score-Werten einhergeht, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. (32) Der SAPS- und der TISS-Score zeigten keine Unterschiede. Da sich bezogen auf die Mortalität keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern ergaben, ist die Homogenität der Scores hier erwartungsgemäß ausgefallen.

Die Behandlungsdauer auf den Intensivstationen war gleich, obwohl Männer signifikant länger beatmet wurden als Frauen. Ursächlich hierfür war vermutlich der signifikant höhere Anteil der männlichen Patienten, die an einer Pneumonie litten. Unter anderem Lorenz et al. beschrieben 2003, dass das Risiko, an einer nosokomialen Pneumonie zu erkranken, proportional zur Dauer der invasiven Beatmung ansteigt. (44)

Die Aufnahmediagnosen und durchgeführten Operationen unterschieden sich nicht zwischen den Patientengruppen, dies spricht für ein gleichartiges Patientenkollektiv. Verschieden war jedoch der Anteil der Patienten mit schwerer Sepsis, hier überwog der Anteil der Männer. Auch bei vorliegender Sepsis und septischem Schock deutete sich ein höherer Anteil der männlichen Patienten an, dieser ist jedoch nicht signifikant. Adrie et al. konnten 2007 ebenfalls beschreiben, dass 63 % der Patienten mit einer schweren Sepsis männlichen Geschlechtes waren. (45)

Unterschiedlich waren auch die Behandlungskosten. Diese lagen für die Männer signifikant höher als für die Frauen. Das kann einerseits der längeren Beatmungsdauer geschuldet sein und andererseits dem höheren Anteil an radiologischer Diagnostik. Auch Valentin et al. konnten zeigen, dass bei Männern mehr intensivmedizinische Maßnahmen durchgeführt werden als bei Frauen. (14)

Männer litten in unserer Studie häufiger an Infektionen als Frauen. Dass der Anteil weiblicher Patienten mit einer Harnwegsinfektion überwog, ist auf die weibliche Anatomie zurückzuführen. (46), (47) In beiden Studienpopulationen war die Pneumonie die häufigste Infektion. Vincent et al. konnten in Publikationen zeigen, dass Pneumonien auf Intensivstationen die höchste Prävalenz haben. (48), (49) Die Häufigkeit von Atemwegsinfekten im vorliegenden Patientenkollektiv wird auch begünstigt durch einen hohen Anteil an Patienten mit neurologischen bzw. neurochirurgischen Erkrankungen. Auch der Anteil postoperativer Patienten und die Tatsache, dass es sich um ein Schwerpunktzentrum für ARDS handelt, begünstigen Atemwegsinfektionen.

Männer litten signifikant häufiger an Pneumonien als Frauen. Grund hierfür ist wohl einerseits der höhere Prozentsatz der Raucher innerhalb der männlichen Studienpopulation und andererseits die längere Beatmungsdauer, die das Risiko für beatmungsassoziierte Pneumonien erhöht.

6.2 Mortalität, Krankheitsschwere und Diagnostik

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mortalität. Während in der vorliegenden Studienpopulation 9 % der Männer und 10,7 % der Frauen verstarben, lag die Mortalität in anderen Studien deutlich höher: Valentin et al. berichten über eine Mortalität von 17,2 % der Männer und 18,1 % der Frauen bei kritisch kranken Patienten. (14)

Der Anteil radiologischer Diagnostik lag bei den Männern höher. Diese Tatsache lässt sich damit vereinbaren, dass bei Männern mehr intensivmedizinische Maßnahmen durchgeführt werden als bei Frauen. (14) Combes et al. dagegen konnten in ihrer Studie keine Unterschiede in der Häufigkeit der radiologischen Diagnostik zwischen beiden Geschlechtern ausmachen. (21) Eine Möglichkeit, weshalb Frauen weniger oft radiologische Diagnostik erhielten, ist, dass bei Frauen eine Schwangerschaft eine strengere Indikationsstellung für Röntgendiagnostik erfordert. Die Sorge vor einer nicht bekannten Schwangerschaft könnte hier also zu

zurückhaltendem Verhalten geführt haben. Aufgrund des hohen Altersdurchschnitts der Patientinnen dieser Studie kann die Gefahr der Fruchtschädigung jedoch vernachlässigt werden, sodass hierin kein Grund zu sehen ist, wieso Frauen in der vorliegenden Studie seltener radiologisch untersucht wurden. Eine andere mögliche Ursache könnte darin liegen, dass die Männer häufiger an Pneumonien litten und aus diesem Grund häufiger Röntgenuntersuchungen des Thorax erhielten.

Um ordinale Daten wie z.B. Scores in deren Verlauf zu vergleichen, entwickelte Brunner die nicht parametrische Analyse longitudinaler Daten. (50) Damit ist es möglich, Unterschiede zwischen Gruppen bei wiederholt gemessenen Werten (Geschlecht), Unterschiede in der Gesamtpopulation im zeitlichen Verlauf (Zeit) und Unterschiede im Verlauf zwischen den Gruppen (Geschlecht und Zeit) darzustellen.

Vergleicht man die Scores der Patienten in unserer Studie, scheinen Männer gemessen mit dem SOFA- und TISS-28-Score im Verlauf eine schwerere Erkrankung zu haben. Möglich ist jedoch auch, dass die Krankheitsschwere bei Männern und Frauen durch die Scoringsysteme nicht gleichermaßen abgebildet wird. Im zeitlichen Verlauf gab es nur beim TISS-28-Score Unterschiede. Während die Punktwerte der männlichen Patienten eher anstiegen, fielen die der weiblichen Patienten ab. Somit war eine Vorhersagbarkeit der Mortalität mittels Brunner-Analysen auch im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung nicht möglich.

Eine Erklärung für die höheren Punktwerte der Männer kann sein, dass Männer häufiger an einer schweren Sepsis litten. Passend zu den höheren Punktwerten waren auch die Behandlungskosten der Männer höher.

Dass die Werte des TISS-28-Scores im Verlauf bei den Frauen eher rückläufig waren, während sie bei den Männern anstiegen, ist sicherlich einerseits den geringeren pflegerischen Maßnahmen geschuldet, da die Patientinnen kürzer beatmet waren, und andererseits dem geringeren Anteil an radiologischer Diagnostik. Der prädiktive Wert der Scoresysteme ist in unserer Studienpopulation dahingehend eingeschränkt, dass in der Studie zum SAPS-II-Score die Patienten im Mittel deutlich jünger waren ($57,2 \pm 18,5$ Jahre) als in unserer. (51) Juneja et al. verglichen unter anderem den SAPS-II-Score mit dem neueren SAPS-III-Score und stellten fest, dass in älteren Scoringsystemen die Mortalität tendenziell zu hoch vorhergesagt wurde, signifikant waren die Unterschiede jedoch nicht. (52) Entgegengesetzt sind die Ergebnisse von Poole et al. in Italien. (53) Hier zeigte sich eine schlechtere Prävalenz beim SAPS III- Score gegenüber dem SAPS-II-Score bei insgesamt

unzuverlässigen Vorhersagen. Sicignano et al. ermittelten, dass die prädiktive Kraft des SAPS-Scores nur dann zuverlässig ist, wenn die Patienten kürzer als fünf Tage auf einer Intensivstation behandelt werden. (54) Die durchschnittliche Liegedauer unserer Patienten betrug jedoch mehr als acht Tage.

Entgegen unseren Ergebnissen zeigten Akgün et al. auf einer Intensivstation mit einer gemischten Population älterer Patienten keine Unterschiede in der medizinischen Versorgung gemessen am TISS-28-Score-System. (55) Die dort untersuchten Patienten waren älter als unsere Studienpopulation (Männer 73,7 Jahre, Frauen 75,6 Jahre) und Frauen hatten signifikant öfter chronische Atemwegserkrankungen und Depressionen, Männer öfter gastrointestinale Blutungen. Die Patienten lagen insgesamt kürzer auf der ITS, im Schnitt 4-4,5 Tage. Die prädiktive Kraft der Scores und ihre geschlechtsspezifische Wertigkeit sollten gemäß den Ergebnissen unserer Studie überdacht werden. Das Geschlecht als unabhängiger Faktor für die Mortalität sollte in den Scores mit erfasst werden.

6.3 Antiinfektive Therapie

In der vorliegenden Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Durchführung der Antibiotikatherapie, Patienten beiderlei Geschlechts wurden gemäß der ausgegebenen SOPs behandelt.

Bei der Applikation von Antiinfektiva gab es keine Unterschiede bei der Anzahl der verabreichten Präparate oder der Anzahl der maximalen Präparate pro Tag. Auch die Tage, an denen keine Antibiotikatherapie erfolgte, waren gleich. Es gibt auch keine signifikanten Unterschiede bei den Kosten für die antibiotische Medikation.

Da in etwa gleich häufig Pilzerreger, gramnegative Erreger und Problemerreger detektiert wurden, ist von einer homogenen Verteilung des Erregerspektrums auszugehen, was die Vergleichbarkeit der Therapien erhöht.

Eine geschlechtsabhängige unterschiedliche Versorgung mit Antiinfektiva konnte hier nicht gezeigt werden. Männer und Frauen erhielten in Bezug auf Qualität und Quantität die gleiche Versorgung im Rahmen der antibiotischen Therapie. Der Untersucherbias, der bei der Behandlung von Patienten mit koronaren Erkrankungen wiederholt gezeigt werden konnte, scheint bei der Behandlung von Infektionen nicht vorzuliegen. (56)

6.4 Regressionsanalysen und Subgruppenanalysen

Bei den vorliegenden Daten kann kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Mortalität festgestellt werden. Dem entgegen stehen die Daten von Combes et al. für unter 50-jährige Patienten. Hier wurde ein Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und höherer Mortalität auf Intensivstationen bei Patienten mit nosokomialen Infektionen festgestellt. (21)

In einer Studie mit über 50-jährigen Patienten mit schwerer Sepsis konnten Adrie et al. einen Überlebensvorteil für Frauen zeigen. (45)

Mahmood et al. zeigten für Patienten über 50 Jahre keine Unterschiede in der Mortalität zwischen Männern und Frauen, während jüngere Patientinnen (< 50 Jahre) seltener verstarben. (57)

Relevant für die Mortalität war jedoch das Alter. Diese Tatsache scheint vorhersehbar, da mit dem höheren Lebensalter Komorbiditäten zunehmen, Erkrankungen schwerer überwunden werden können und Patienten somit häufiger versterben. Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Eachempati et al., hier zeigte sich, dass das Alter in einer Population von Patienten mit Sepsis auf einer chirurgischen Intensivstation keinen Einfluss auf die Mortalität hatte. (58)

Weiterhin war die Mortalität mit dem SAPS-II-Score bei Aufnahme sowie dem TISS-28-Score bei Aufnahme assoziiert. Dieser Zusammenhang war zu erwarten, da mithilfe dieser Scores die Krankheitsschwere ausgedrückt wird.

Auch das Vorliegen einer Infektion erhöhte die Mortalität. Burgmann et al. stellten in ihrer Studie fest, dass Patienten mit einer nosokomialen Infektion ein fast verdoppeltes Mortalitätsrisiko haben im Gegensatz zu Patienten ohne Infektion. (59)

Patienten mit einem SIRS, einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock verstarben ebenfalls signifikant häufiger. Martin et al. beschrieben 2003, dass septische Komplikationen die zweithäufigste Todesursache auf Intensivstationen in den USA darstellen. (60)

Bei Vorliegen einer respiratorischen Erkrankung bzw. beim Erkranken an einer Pneumonie verstarben die Patienten häufiger. Crabtree et al. ermittelten eine höhere Mortalität für Frauen mit einer Pneumonie. (61) Diese signifikante Unterscheidung zwischen Männern und Frauen konnte in unserer Studienpopulation nicht gezeigt werden.

Operationen an den Weichgeweben und durch mikrobiologischen Erregernachweis ermittelte Pilzerreger, gramnegative Erreger und Problemerreger gingen auch mit

einer erhöhten Mortalität einher, ebenso eine SOP-Einhaltung von $\leq 65\%$. Durch Nachtigall et al. wurde beschrieben, dass bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, ein Einfluss auf die Mortalität zu verzeichnen ist, wenn die SOP-Einhaltung weniger als 70 % beträgt. (24)

Soo Hoo et al. untersuchten Patienten in Los Angeles mit einer nosokomialen Infektion und verzeichneten eine um 15 % gesteigerte Mortalität auf der Intensivstation bei Patienten, die nicht nach festgelegten Standards zur Antibiotikatherapie behandelt wurden. (62) Auch Shapiro et al. untersuchten die Mortalität nach Einführung eines Maßnahmenpaketes für Patienten mit septischem Schock in Boston und legten eine Implementierungsrate von 77% zugrunde. Verglichen mit einer historischen Populationsgruppe zeigten sie eine Reduktion der Mortalität um 8,1 %, die jedoch das Signifikanzniveau nicht erreichte. (63)

In der Rückwärtseliminaton wurde die Gendervariable frühzeitig eliminiert. Damit wird ein Einzeleffekt des Geschlechts stets ausgeschlossen, da er von anderen Größen überlagert wird. Eachempati et al. beschrieben dagegen das weibliche Geschlecht als einen unabhängigen Prädiktor für eine höhere Mortalität bei Patienten mit Sepsis auf einer chirurgischen Intensivstation. (58)

Die Untersuchung des Gendereffekts in spezielleren Patientengruppen erscheint sinnvoll, da die Studienlage entsprechende Ansätze liefert. Vaccarino und Malacrida konnten eine erhöhte Frühsterblichkeit bei Patientinnen nach akutem Myokardinfarkt zeigen. (64), (65) Crabtree et al. ermittelten eine höhere Mortalität bei Frauen mit einer Pneumonie. (61) Für Sepsispatienten gibt es unterschiedliche Angaben zur Mortalität. Berichtet wurde sowohl über höhere, niedrigere und gleiche Mortalität der Frauen im Gegensatz zu Männern. (45), (61), (49)

Herzpatienten

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem kardiochirurgischen Eingriff ergab sich kein isolierter Genderaspekt. Sowohl die Mortalität als auch Outcomeparameter und Krankheitsschwerescores unterschieden sich nicht signifikant. Nemati und Astaneh konnten ebenfalls zeigen, dass sich nach kardiochirurgischen Bypassoperationen die Mortalität zwischen den Geschlechtern nicht unterscheidet. (66) Auch die chinesische Arbeitsgruppe um Zhang konnte keine höhere Mortalität bei Frauen nach einer perkutanen koronaren Intervention feststellen, obwohl die Patientinnen älter waren, eine längere „symptom-to-balloon-time“ (Zeit vom Auftreten erster Symptome

bis zum Beginn der Ballondilatation der Koronargefäße) hatten und öfter Herzversagen, Brustenge und Blutungen entwickelten. (67) Dagegen beschrieben Al-Alao et al. eine höhere Mortalität infolge eines chirurgischen Eingriffes bei Patienten, die einen aortokoronaren Bypass erhielten. (68) In einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigten Mamood et al., dass Frauen nach Anlage eines aortokoronaren Bypasses öfter verstarben als Männer. Für Patienten und Patientinnen nach akutem Koronarsyndrom konnten keine Unterschiede gezeigt werden. (57)

Pneumoniepatienten

Auch bei den Pneumoniepatienten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Mortalität.

Der einzige Unterschied war hier ein höherer Punktwert beim SOFA-Score bei den männlichen Patienten. Obwohl Vincent et al. zeigten, dass eine Zunahme des Score-Punktwertes mit einer höheren Mortalität einhergeht, konnte dieser Zusammenhang hier nicht hergestellt werden. (32)

In einer Untersuchung von Traumapatienten, die eine nosokomiale Pneumonie entwickelten, konnte ebenfalls kein Unterschied in der Mortalität zwischen den Geschlechtern beschrieben werden. Es zeigte sich aber, dass das männliche Geschlecht ein Prädiktor für eine höhere Rate an Pneumonien nach einem Trauma ist. (69)

Keine Unterschiede beim SOFA-Score konnten Ertugrul et al. in ihrer Studie zeigen. Untersucht wurden Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie auf einer chirurgischen Intensivstation. (70) Signifikante Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht ergaben sich auch hier nicht.

Sepsispatienten

Bei Sepsispatienten zeigte sich, dass Frauen signifikant häufiger verstarben als Männer. Adrie et al. beschrieben in ihrer Studie einer Population von Patienten mit schwerer Sepsis eine geringere Mortalität der Frauen in der Gesamtpopulation. Patientinnen mit einem Lebensalter über 50 Jahren verstarben signifikant seltener als Männer in dieser Altersgruppe. In der Gruppe der Patienten unter 50 Jahren gab es keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität. (45) Pietropaoli et al. zeigten ebenfalls eine höhere Sterblichkeit von Patientinnen mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock. Hier verstarben 35 % der Frauen und 33 % der Männer

($p=0,006$). Auch nach Ausschluß relevanter Einflussfaktoren im Rahmen einer multivariaten Analyse blieb das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für eine höhere Mortalität. (71)

Prä-post-Analyse

Es zeigten sich Unterschiede bei Abusus, Vorerkrankungen und Infektionsfokus, die für den Genderaspekt weniger relevant erscheinen. Relevant war hier der Wechsel der Präsentationsform der SOPs von der Papierform zum „computerassistierten Entscheidungsunterstützungssystem“.

Bezogen auf das Outcome profitierten Frauen durch eine kürzere Behandlungsdauer auf der ITS und eine kürzere Beatmungszeit. Allerdings nahm die Zahl der an einer Pneumonie erkrankten Patientinnen ab, was ebenfalls Einfluss auf die Dauer der Beatmung und intensivstationären Behandlung hat.

Dass der Anteil der radiologischen Diagnostik bei beiden Geschlechtern stieg, kann damit in Zusammenhang gebracht werden, dass die SOP-Einhaltung stieg und in den Diagnostik-SOPs Untersuchungsverfahren vorgeschlagen werden. Möglich ist auch, dass sich dadurch der Rückgang der mikrobiologischen Diagnostik bei den Frauen erklärt. Da der Anteil der SOP-Einhaltung signifikant stieg, kann man davon ausgehen, dass der Rückgang der mikrobiologischen Diagnostik nicht nachteilig war. Gleiches gilt auch für die Abnahme der maximalen Menge täglich applizierter Antibiotika.

Die Optimierung der SOP-Einhaltung auf jeweils etwa 93 % wird auch in anderen Studien beschrieben. Samore et al. konnten eine Steigerung der SOP- Konformität um 11 % zeigen nach der Einführung von CDSS im ambulanten Bereich (Infektionen der Luftwege). (72) Busing et al. belegten, dass suffiziente Antibiotikatherapien bei ambulant erworbener Pneumonie in der Rettungsstelle durch eine klassische Schulung auf 68,7 % gesteigert wurden, während mittels CDSS eine Steigerung auf 89,7 % erreicht wurde. Vor den genannten Maßnahmen lag die standardkonforme antibiotische Therapie bei 61,9 %. (73) Vergleichbare Ergebnisse ermittelten Pestotnick et al. sowie Evans et al. (74), (75)

6.5 Methodenkritik und Limitationen

Die hier vorliegenden Daten stammen aus zwei Datenerhebungszeiträumen zwischen denen etwa ein Jahr lag. Dadurch erhöht sich die Gefahr, dass es zu

therapeutenabhängigen Schwankungen kam. Da beide Zeiträume die gleiche Jahreszeit abdeckten, ist eine saisonale Verzerrung der Daten nicht auszuschließen. Die unterschiedliche Präsentation der SOPs in beiden Zeiträumen kann zu einer unterschiedlichen Nutzung dieser geführt haben. Die SOP-Einhaltung war im zweiten Zeitraum bei beiden Geschlechtern signifikant höher. Obwohl der Vergleich der Einhaltung auch ein zu untersuchender Fakt war, schränkt sich die Vergleichbarkeit beider Zeiträume dadurch ein. Eine Randomisierung der Patienten konnte nicht erfolgen, da in der Studie der Einflussfaktor „Geschlecht“ untersucht wurde.

Die Patientenzahl ist relativ gering, Subgruppenanalysen sind aufgrund der noch kleineren Patientenzahl eingeschränkt zu beurteilen.

Die erhobenen Daten beschränken sich auf Parameter der klinischen Routinediagnostik auf Intensivstationen. Trotz des hohen Durchschnittsalters der weiblichen Patienten wäre es sicherlich sinnvoll, hormonelle Schwankungen zu beachten. Anschlussstudien sollten hormonelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes beinhalten. Bezüglich der kardiovaskulären Mortalität konnte eine protektive Wirkung weiblicher Geschlechtshormone im Rahmen einer postmenopausalen Hormonsubstitution bereits 1998 beschrieben werden. (76)

Die Pharmakokinetik der eingesetzten Medikamente wurde bezüglich möglicher Genderaspekte nicht berücksichtigt. Beispielsweise ist bekannt, dass Erythromycin bei Frauen durch Blockade von Kaliumkanälen die QT-Zeit verlängern kann. (77) Generell treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Frauen häufiger auf als bei Männern. (78) Die Datenlage zu diesen Aspekten ist nicht sehr ergiebig, es bedarf hier weiterer Studien.

Weiterhin ist die Beschränkung auf die intensivstationäre Mortalität kritisch zu betrachten. Da der post-intensivstationäre Verlauf nicht in die Betrachtung eingeschlossen wurde, gibt es keine Informationen über die Krankenhausmortalität, wodurch das Outcome verzerrt wiedergegeben sein kann.

Aufgrund der Datenerhebung auf fünf Intensivstationen liegt eine sehr gemischte Patientenpopulation vor, die zwar einerseits viele Krankheitsbilder beinhaltet, andererseits jedoch wenige Patienten mit ähnlichen Verläufen bietet und die Vergleichbarkeit damit einschränkt.

6.6 Ausblick

Obwohl bereits seit 40 Jahren geschlechtsspezifische Unterschiede in den Fokus der Medizin rücken, sind weitere Studien erforderlich, um den Einfluss des Genderaspektes genauer zu eruieren. Schwerpunkt sollte die weitere Analyse einzelner Krankheitsbilder auch in Subgruppen sein. Wichtig ist hierbei, dass neuere Erkenntnisse der Gendermedizin wie z. B. der Einfluss der Hormone in künftige Datenerhebungen mit einfließen. Unbedingt vermieden werden sollte jedoch eine Fixierung nur auf geschlechtsspezifische Aspekte, um vordergründig individuelle Maßnahmen für den einzelnen Patienten zu erarbeiten.

7. Zusammenfassung

Geschlechtsspezifische Unterschiede in verschiedenen Bereichen der Medizin sind bislang nicht vollständig untersucht. Konnten in der Kardiologie durch zahlreiche Studien Unterschiede zwischen Männern und Frauen ermittelt und medizinisches Personal entsprechend sensibilisiert werden, sind die Studien in anderen Gebieten der Medizin noch nicht ausreichend.

Für Patienten mit Infektionen auf Intensivstationen gibt es bislang keine einheitlichen Studienergebnisse, die Untersuchungen beschränkten sich vor allem auf Outcome-Parameter. Zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen und zur Optimierung der Therapie wurden Standards etabliert, die teilweise nicht ausreichend umgesetzt werden.

Primäres Ziel unserer Studie ist die Untersuchung der intensivstationären Mortalität sowie der Therapie und diagnostischer Maßnahmen gemäß einer standardisierten leitliniengerechten Therapie, unterschieden nach männlichen und weiblichen Patienten.

Auf Intensivstationen mit hauptsächlich chirurgischen Patienten wurden 400 Männer und 309 Frauen mit einer Behandlungsdauer über 36 Stunden und einer antiinfektiven Therapie in einem prospektiven Studiendesign untersucht.

Es gab keine Unterschiede in der Mortalität zwischen den Geschlechtern trotz längerer Beatmungsdauer der Männer, höherer Krankheitsschwere der Männer gemessen mit intensivmedizinischen Scores und einem höheren Anteil von Patienten mit einer schweren Sepsis in der Gruppe der männlichen Patienten. Unterschiede zwischen den Populationen gab es bei den Lebensstilfaktoren und Gefäßerkrankungen. Keine Unterschiede gab es bei den Aufnahmekategorien und den OP-Kategorien. Die Therapiekosten gemessen am therapeutischen Aufwand waren bei männlichen Patienten höher. Insgesamt überwogen Infektionen bei männlichen Patienten. Männer litten öfter an Pneumonien, Frauen hatten häufiger Harnwegsinfektionen. Radiologische Untersuchungen wurden häufiger an Männern durchgeführt. Die antiinfektive Therapie wurde in beiden Patientengruppen gleichermaßen durchgeführt ebenso die Einhaltung der Standards. In den Regressionsanalysen konnte ein isolierter Effekt von Gender ausgeschlossen werden. Relevante Faktoren für die Mortalität sind das Alter, das Vorliegen einer Infektion, Pneumonie, schweren Sepsis oder eines septischen Schocks,

Weichteiloperationen, respiratorische Erkrankungen, die zur Aufnahme auf die ITS führten, und eine Einhaltung der ausgelobten Standards unter 65%.

In der Subgruppenanalyse der Sepsispatienten war das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Mortalität.

Die Änderung der Präsentation der Behandlungsleitlinien von der Papiervariante zum computerassistierten System sorgte für eine deutlich gesteigerte Einhaltung der SOPs.

Zusammengefasst ergab sich in der gemischten Studienpopulation bezogen auf das Outcome und die Versorgung der Patienten kein eindeutiger Gendereffekt. Verschieden waren der Anteil der radiologischen Diagnostik und die erhöhte Mortalität von Patientinnen mit Sepsis.

Entscheidend für die Einhaltung der SOPs ist auch die Präsentationsform dieser. Scoringsysteme, die auf der ITS Anwendung finden, sollten das Geschlecht als einen unabhängigen Faktor für Mortalität mit berücksichtigen.

Weitere Studien sind erforderlich, um den Einfluss des Geschlechts weiter abzuklären, Analysen in Bezug auf einzelne Krankheitsbilder erscheinen sinnvoll.

Ziel sollte jedoch an vielen Stellen eine geschlechtssensible Medizin sein.

8. Literaturverzeichnis

1. Rieder Anita, Lohff Brigitte. Gender- Medizin: Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis 2. Auflage. *Gender- Medizin: Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis 2. Auflage*. s.l. : Springer Vienna; Auflage:2., 2008.
2. de Gruyter, W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin, Deutschland : de Gruyter, 2002.
3. Verner LJ, Voss A. [Sex/Gender research -- introduction and anesthesiological aspects]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2005, 40: 191-198.
4. R, Sedivy. Gender Medizin. *Wien Med Wochenschr*. 2006, 156/19–20: 521–522.
5. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *New England Journal of Medicine*. 2005, 353: 671-882.
6. Goldberg RJ, O'Donnel C, Yarzebski J et al. Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population- based perspective. *Am Heart J*. 1998, Aug;136(2):189-195.
7. Srichaiveth B, Ruengsakulrach P, Visudharom K et al. Impact of gender on treatment and clinical outcomes in acute ST elevation myocardial infarction patients in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2007, Oct;90 Suppl 1:65-73.
8. Schmucker DL, O'Mahony MS, Vesell ES. Women in clinical drug trials. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1994, Dec;27(&):411-417.
9. Thürmann, P.A. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und- dynamik von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsbl- Gesundheitsforsch, Gesundheitsschutz 2005*. 2005, 48:536-540.
10. Yang Y, Carlin AS, Faustino PJ et al.Participation of women in clinical trials for new drugs approved by the food and drug administration in 2000-2002. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009, Mar;18(3):303-310.
11. *Mißgeburten durch Tabletten? Alarmierender Verdacht eines Arztes gegen ein weitverbreitetes Medikament*. Düsseldorf, Dr. G.P. Welt am Sonntag, Ausgabe 26.11.1961, S.2, s.l. : Axel Springer AG, Berlin, 1961.
12. Bassuk SS, Ridker PM, Manson JE et al.Aspirin and cardiovascular disease prevention in women: new findings from the Women's Health Study. *Womens Health (Lond Engl)*. 2005, Jul;1(1):9-10.
13. PA, Thürmann. Die Frau in der klinischen Forschung - mehr Objekt als Subjekt? *Annäherung und Grenzüberschreitung: Konvergenzen Gesten Verortungen*

Sonderband 1 der Schriften des Essener Kollegs für Geschlechterforschung (HG) Ilse Modelmog, Diana Lengersdorf, Mona Mofakef. Druckausgabe: ISSN 1617-0751, 2008, Digitale Publikation.

14. Valentin A, Jordan B, Lang T et al. Gender-Related Differences in Intensive Care: a Multiple-Center Cohort Study of Therapeutic Interventions and Outcome in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2003, 31:248-251.

15. Endo Y, Aharonoff GB, Zuckerman JD et al. Gender differences in patients with hip fracture: a greater risk of morbidity and mortality in men. *J Orthop Trauma.* 2005, 19:29-35.

16. IM, Gould. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 1999, 43:459-465.

17. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000, 31:347-382.

18. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, 163:1730-1754.

19. Flanders SA, Halm EA. Guidelines for community-acquired pneumonia: are they reflected in practice? *Treat Respir Med.* 2004, 3:67-77.

20. Tafelski S, Nachtigall I, Deja M. Computer-assisted decision support for changing practice in severe sepsis and septic shock. *J Int Med Res.* 2010, Sep-Oct;38(5):1605-1616.

21. Combes A, Luyt CE, Trouillet, JL et al. Gender Impact on the Outcomes of Critically Ill Patients with Nosocomial Infections. *Crit Care Med.* 2009, 37:2506-2511.

22. Offner PJ, Moore EE, Biffi WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg.* 1999, 134:935-938; discussion 938-940.

23. Kox WJ, Spies CD. *Check – up Anästhesiologie, 2. Auflage.* Heidelberg, Deutschland : Springer Verlag, 2005.

24. Nachtigall I, Deja M, Tafelski S et al. Adherence to Standard Operating Procedures is crucial for ICU survival of elderly patients. *J Int Med Res.* May-Jun 2008, 36(3):438-59., S. 438-59.

25. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definitions for nosocomial infections. *AM Infect Control.* Jun 1998, S. 128-40.

26. G., Herold. *Innere Medizin*, S. 697. Köln : Gerd Herold, 2007.
27. Panknin, H-T. und Geldner, G. Problemerreger auf Intensivstationen unter Berücksichtigung von MRSA. *HARTMANN- Wundforum*. 2000, 4/2000; S.15-17.
28. Noll I, Barger A, Heckenbach K, Eckmanns T. Zur Surveillance der Antibiotikaresistenz in Deutschland. *Mikrobiologe*. 2008, 18, 1-5.
29. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H et al. Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine. *Anaesthesist*. 2006, Jun;55 suppl 1:43-56.
30. Schönhofer B., Lefering R., Suchi S. et al. Umfrage zur Einschätzung von Score-Systemen durch Intensivmediziner. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2002, Volume 39, Number 3:240-245.
31. Burchardi, Larsen, Kuhlen et al. *Burchardi, Larsen, Die Intensivmedizin*, 10. Auflage. Heidelberg, Deutschland : Springer – Verlag, 2007.
32. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22. 1996, S. 707-710.
33. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28-items – Results from a multicenter study. *Crit Care Med* 24. 1996, S. 64-73.
34. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L et al. Gender differences in management and outcome in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Heart*. 2006, [Epub ahead of print].
35. 2005, Zenker C. Sucht und Gender. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2005. 2005, 48: 469-476.
36. Kraus L, Bloomfield K, Augustin R et al. Prevalence of alcohol use and the association between onset of use and alcohol-related problems in a general population sample in Germany. *Addiction*. 2000, 95: 1389-1401.
37. Wilsnack RW, Wilsnack SC, Kristjanson AF et al. Gender and alcohol consumption: patterns from the multinational GENACIS project. *Addiction* 2009. 2009, 104: 1487-1500.
38. G., Herold. *Innere Medizin*, S. 714. Köln : Gerd Herold, 2007.
39. —. *Innere Medizin*, S. 719. Köln : Gerd Herold, 2007.

40. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999, 340: 1801-1811.
41. Chieffo A, Hoyer A, Mauri F et al. Gender-based issues in interventional cardiology: a consensus statement from the Women in Innovations (WIN) Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010, 75:145-152.
42. Wick M, Ekkernkamp A, Muhr G. Epidemiology des Polytraumas. *Der Chirurg.* 1997, Nov;68(11):1053-1058.
43. Lewandowski K, Lewandowski M. Scoring systems in the intensive care unit. *Anaesthesist.* 2003, 52:956-987; quiz 988-989.
44. Lorenz J, Bodmann K, Bauer TT et al. Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, treatment. *Pneumologie.* 2003, 57: 532-545.
45. Adrie C, Azoulay E, Francois A et al. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: A reappraisal. *Chest.* 2007, 132:1786-1793.
46. Platt R, Polk BF, Murdock B et al. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol.* 1986, 124: 977-985.
47. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD et al. Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J Crit Care.* 2002, 17: 50-57.
48. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM 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. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995, 274:639-644.
49. Vincent J, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006, 34:344-353.
50. Brunner E, Langer F. Nonparametric Analysis of Ordered Categorical Data in Designs with Longitudinal Observations and Small Sample Sizes. *Biometrical Journal.* 2000, 42:663-675.
51. 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, Bde. 270: 2957-2963.
52. Juneja D, Singh O, Nasa P et al. Comparison of newer scoring systems with the conventional scoring systems in general intensive care population. *Miverva Anesthesiol.* 2012 Feb, 78(2):194-200.

53. Poole D, Rossi C, Latronico N et al. Comparison between SAPS II and SAPS 3 in predicting hospital mortality in a cohort of 103 Italian ICUs. Is new always better? *Intensive Care Med.* 2012, May 15. [Epub ahead of print].
54. Sicignano A, Carozzi C, Giudici D et al. The influence of length of stay in the ICU on power of discrimination of a multipurpose severity score (SAPS). *ARCHIDIA. Intensive Care Med.* 1996, Bde. 22:1048-1051.
55. Akgün KM, Murphy TE, Araujo KL et al. Does gender impact intensity of care provided to older medical intensive care unit patients? *Crit Care Res Pract.* 2010, Bd. 2010:404608. Epub 2010 Oct 20.
56. Tavis D., Shoaibi A, Chen AY et al. Gender differences in the treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2010, Feb;33(2):99-103.
57. Mahmood K, Bdeirawi K, Wahidi MM. Association of gender with outcomes in critically ill patients. *Critical Care.* 2012, 16:R92.
58. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg.* 1999, 134:1342-1347.
59. Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A et al. Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010, Jul 8. [Epub ahead of print].
60. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003, 348(16): 1546-1554.
61. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG et al. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA.* 1999, 282:2143-2148.
62. Soo Hoo GW, Wen YE, Ngyen TV et al. Impact of Clinical Guidelines in the management of severe Hospital-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2005, 128(4):2778-2787.
63. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med.* 2006, Apr;34(4):1025-1032.
64. Malcrida R, Genoni M, Maggioni AP et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1998, 338:8-14.

65. Vaccarino V, Parsons L, Every NR et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med*. 1999, 341:217-255.
66. Nemati MH, Asthaneh B. Effects of sex, body mass index, and body size on the outcome of coronary artery bypass surgery: Iranian experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010, Sep;58(9):452-455. Epub 2010 Sep 22.
67. Zhang B, Jiang DM, Sun YJ et al. The role of gender difference on the prognosis of ST- segment elevation myocardial infarction (STEMI) in patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2012, Jan; 33(1): 92-98.
68. Al- Alao BS, Parissis H, McGovern E et al. Gender influence in isolated coronary artery bypass graft surgery: a propensity match score analysis of early outcomes. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012, May 15. [Epub ahead of print].
69. Gannon CJ, Pasquale M, Tracy JK et al. Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia. *Shock*. 2004, May;21(5):410-414.
70. Ertugurl BM, Yildirim A, Ay P et al. Ventilator- associated pneumonia in surgical emergency intensive care unit. *Saudi Med J*. 2006, Jan;27(1):52-57.
71. Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D et al. Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Gen Med*. 2010, Oct;7(5):422-437.
72. Samore MH, Bateman K, Alder SC et al. Clinical decision support and appropriateness of antimicrobial prescribing: a randomized trial. *JAMA*. 2005, 294(18):2305-14.
73. Buising KL, Thursky KA, Black JF et al. Improving antibiotic prescribing for adults with community acquired pneumonia: Does a computerised decision support system achieve more than academic detailing alone? - a time series analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008, Bd. Jul 31;8:35.
74. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS et al. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med*. 1996, Bde. 124:884-890.
75. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC et al. A computer- assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med*. 1998, Bde. Jan 22;338(4):232-238.
76. DB., Petitti. Hormone Replacement Therapy and Heart Disease Prevention. *JAMA*. 1998, Bde. 280: 650–2.

77. Regitz-Zagrosek, V. Therapeutic implications of the genderspecific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006, 5: 425 – 439.
78. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ et al. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother.* 2005, 39:1161-1168.
79. Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ et al. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 1996, 28(7):1836-48.
80. Zenker, C. Sucht und Gender. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2005, 48: 469-476.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniela Zebedies, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Vergleich der antiinfektiven Behandlung und Analyse von Einflussfaktoren auf die intensivstationäre Mortalität in Hinblick auf das Geschlecht" 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

10. Lebenslauf

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

11. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Daniela Zebedies hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: I. Nachtigall, S. Tafelski, L. Kaufner, M. Schmidt, A. Tamarkin, A. Rothbart, M. Kartachov, D. Zebedies, T. Trefzer, KD Wernecke, C. Spies
Gender related outcome difference is related to occurrence of severe infections on mixed ICUs – a prospective, observational clinical study, Crit Care. 2011 Jun 21;15(3):R151

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Auswertung der Daten, Statistik mit berechnet, Beteiligung an der Manuskriptvorbereitung

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

12. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Professor Claudia Spies für die freundliche Überlassung dieses spannenden Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit innerhalb ihrer Abteilung anfertigen zu können. Weiterhin danke ich für ihre Anregungen, den gewährten Freiraum bei der Gestaltung und Umsetzung der vorliegenden Arbeit sowie ihre immerwährende Bereitschaft unsere Arbeitsgruppe bei dieser Arbeit zu unterstützen und diese voran zu bringen

Für die umfassende Betreuung möchte ich mich bei Frau Dr. Irit Nachtigall bedanken, die mich stets mit neuen Impulsen versah und mich zu wissenschaftlichem Denken anleitete.

Herrn Dr. Sascha Tafelski danke ich für seine unermüdlichen Erklärungen zu Ergebnissen und Möglichkeiten in Bezug auf statische Verfahren und seine geduldige Anleitung bei statischen Auswertungen.

Für die Ausführung statistischer Analysen und die Beratung danke ich den Mitarbeitern der Firma Sostana, vor allem Herrn Professor Klaus Wernecke und Frau Gerda Siebert.

Meinen Mitdoktoranden danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung beim Erheben und Auswerten der Daten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und vor allem meinen Eltern, die mich auch während „Durststrecken“ finanziell und ideell unterstützten und mir ein sorgenfreies Medizinstudium ermöglichten. Nicht-fachliche Fähigkeiten, die nötig sind um eine Doktorarbeit zu erstellen, verdanke ich zum größten Teil ihnen.