

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

DISSERTATION

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei intensivpflichtigen Patienten
mit Sepsis unter Berücksichtigung
leitlinienkonformer initialer antibiotischer Therapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maxim Kartachov

aus Leningrad

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C. Spies
 2. Prof. Dr. med. J. Martin
 3. Prof Dr. K. Lewandowski

Datum der Promotion: 05.06.2011

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

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

Critical Care – eingereicht 2011, im Review -Prozess

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung	7
2.1. Epidemiologische Bedeutung der Sepsis.....	7
2.2 Ergebnisse tierexperimenteller Studien.....	7
2.3 Ergebnisse klinischer Studien	8
2.3 Antibiotische Therapie der Sepsis.....	9
2.4 Fragestellung	9
3. Patienten und Methoden	10
3.1 Studienpopulation	10
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	10
3.3 Datenerfassung und Studiendatenbank	10
3.4 Ziel der Untersuchung.....	12
3.5 Zielgrößen.....	12
3.6 Statistische Auswertung.....	13
4. Ergebnisse	15
4.1 Basischarakteristika der Studienpopulation	15
4.2 Aufnahmegrund und durchgeführte operative Eingriffe.....	16
4.3 Verteilung von Infektionen.....	17
4.4 Mortalität, Verweildauer und Beatmungstage	18
4.5 Regressionsmodelle.....	19
4.6 Diagnostische Maßnahmen und antibiotische Therapie.....	22
4.7 Analyse der Scoring-Werte im zeitlichen Verlauf	23
5. Diskussion	26
5.1 Basischarakteristika und beobachtete Infektionen	26
5.2 Intensivstationäre Mortalität, Beatmungsdauer, Verweildauer	27
5.3 Antibiotikatherapie und diagnostische Maßnahmen.....	28
5.4 Vergleich und Verlauf von klinischen Scores	29
5.5 Einschätzung der Krankheitsschwere	30
5.6 Methodenkritik und Limitationen.....	31
5.7 Ausblick.....	32
6. Zusammenfassung	33
7. Literaturverzeichnis.....	34
8. Danksagung	41
9. Erklärung.....	42

10. Lebenslauf..... 43

1. Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Atemnotsyndrom des Erwachsenen
DAU	daily antibiotic usage; Antibiotikaapplikation, Wirkstoffe pro Tag
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
ICU	Intensivstation
IL	Interleukin
MW	Mittelwert
SAPS	simplified acute physiology score
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA	sequential organ failure assessment
SOP	standardisierte Verfahrensanweisung
STD	Standardabweichung
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TISS	therapeutic intervention scoring system

2. Einleitung

2.1. Epidemiologische Bedeutung der Sepsis

Trotz intensiver Forschung und Therapieverbesserung durch Implementierung von Leitlinien bleibt die Sepsis weiterhin eine der größten Herausforderungen in der modernen Intensivmedizin. Die Prävalenz der Sepsis liegt in Deutschland bei 12,4%, die der schweren Sepsis bei 11%. Das bedeutet eine Inzidenz von 116 bzw. 110 pro 100.000 Einwohner (Engel 2007).

Die Sepsis ist damit die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland. Jährlich sterben etwa 60.000 Menschen an einer Sepsis, bei der schweren Sepsis überlebt die Hälfte der Patienten die Erkrankung nicht (Brunkhorst 2006, Engel 2007).

Unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten entstehen für einen intensivmedizinischen Patienten mit Sepsis Kosten in Höhe von 1.318 Euro pro Therapietag bzw. Gesamtkosten von 23.297 Euro pro Patient. Im Vergleich dazu betragen die Ausgaben für die Therapie eines nicht-septischen Patienten 5.105 Euro, bedingt in erster Linie durch die kürzere intensivstationäre Verweildauer (Moerer 2002).

Der Einfluss des Geschlechts bei der Entstehung und dem Verlauf von Erkrankungen ist seit einigen Jahren ein Forschungs- und Diskussionsthema in der Medizin. Zahlreiche Untersuchungen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnten Unterschiede in der Prävalenz (Elsaesser 2004), der interventionellen (Nante 2009, Lansky 2005) und medikamentösen (Harrold 2003) Therapie und dem Outcome (King 2004) zwischen den Geschlechtern aufzeigen. Auch bei der Sepsis scheint es Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu geben, die Ergebnisse aus Tiermodellen unterscheiden sich hierbei aber deutlich von den Ergebnissen klinischer Studien.

2.2 Ergebnisse tierexperimenteller Studien

In tierexperimentellen Untersuchungen wird übereinstimmend ein Vorteil für das weibliche Geschlecht festgestellt. Als zentraler Grund wird die immunmodulatorische Wirkung von Östrogen sowie die immunsuppressive Wirkung von Testosteron gesehen. Unter Hämorrhagie und Sepsisbedingungen haben weibliche Tiere eine weniger starke Immunsupprimierung als männliche, eine höhere IL-3 und IL-1

Produktion und bessere Überlebenschancen (Wichmann 1996, Zellweger 1997, Diodato 2001). Dieser Effekt korreliert mit dem 17β -Estradiol-Spiegel im weiblichen Zyklus (Knöferl 2001). Nach einer Ovariectomie sind keine Unterschiede mehr zu den männlichen Tieren festzustellen (Knöferl 2001, Jarrar 2000). Außerdem wird die kardiale und hepatozelluläre Funktion nach hämorrhagischem Schock bei weiblichen Tieren im Proestrus besser aufrechterhalten, was sich durch einen stärkeren Anstieg von Indozyanidgrün-Clearance und höhere myokardiale Kontraktilität nachweisen läßt (Jarrar 2000). Östrogensubstitution verbessert die hepatische und kardiale Funktion auch beim männlichen Geschlecht, eine Testosteron-Rezeptorblockade führt zur Wiederherstellung der Immunfunktion und verstärkter Freisetzung von IL-1 und IL-2, sowie besserem Überleben der Tiere (Mizushima 2000, Angele 1997). Aufgrund der beeindruckenden Ergebnisse in tierexperimentellen Untersuchungen wurde sogar der Vorschlag gemacht, Östrogene bei ovariectomierten und postmenopausalen Frauen im Rahmen der Sepsis zu substituieren (Knöferl 2001).

2.3 Ergebnisse klinischer Studien

Im Kontrast zu den einheitlichen Ergebnissen der tierexperimentellen Arbeiten weichen die Ergebnisse klinischer Studien stark voneinander ab. Einige Autoren bestätigten die Erkenntnisse aus dem Tiermodell. Schröder et al. konnten in einer Untersuchung an 52 septischen Patienten bei Frauen ein besseres Outcome, niedrigere TNF- α -, sowie höhere IL-10- Spiegel nachweisen (Schröder 1998). Adrie et al. untersuchten 1.692 Patienten mit schwerer Sepsis. Frauen hatten seltener einen zentralvenösen Zugang, weniger Beatmungstage, eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation und eine niedrigere Mortalität, letzteres allerdings nur in der als postmenopausal angesehenen Gruppe der über 50 Jährigen (Adrie 2007). Offner et al. identifizierten das männliche Geschlecht als einen Risikofaktor für postoperative Infektionen (Offner 1999).

Im Gegensatz dazu stellten Eachempati et al. in den USA fest, dass das weibliche Geschlecht ein unabhängiger Prädiktor für höhere Mortalität bei septischen Patienten ist (Eachempati 1999). Das bestätigte eine europäische Multicenterstudie an 3.147 Patienten (Vincent 2006). Zudem ergab sich in einer kürzlich publizierten Studie eine höhere Sterblichkeit bei jüngeren Frauen mit nosokomialen Infektionen (Combes 2009). Ein höheres Sterblichkeitsrisiko für weibliche Patientinnen wurde nach

stumpfen Trauma (Napolitano 2001), nach Verbrennungen (McGwin 2002) und bei abdomineller Sepsis (McLauchlan 1995) gefunden.

Demgegenüber stehen Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Mortalität feststellen konnten (Oberholzer 2000, Magnotti 2008, Valentin 2003, Angus 2001).

2.3 Antibiotische Therapie der Sepsis

Die rechtzeitige und adäquate supportive und antiinfektive Therapie der Sepsis hat einen wesentlichen Einfluss auf die Mortalität. Durch die Implementierung der Behandlungsalgorithmen in der Frühphase der Sepsis kann die Prognose der Patienten verbessert werden (Rivers 2001, Varpula 2007, Castellanos-Ortega 2010, Levy 2010). Die frühzeitige antibiotische Therapie spielt dabei eine herausragende Rolle für das Überleben der septischen Patienten und wird deshalb in den Leitlinien empfohlen (Dellinger et al 2008, Reinhart et al 2010). Die Auswahl des richtigen Präparats für die kalkulierte antibiotische Behandlung ist dabei von großer Wichtigkeit (Gaieski 2010, Harbarth 2003, Leone 2003, Garnacho-Montero 2003, Ibrahim 2000). Durch die Einführung der Standard Operating Procedures (SOP), sowie deren computergestützten Einsatz, kann die Umsetzung der Leitlinien verbessert werden (Nachtigall 2008, Ferrer 2008, Nguyen 2007, Lefrant 2010, Micek 2006).

2.4 Fragestellung

Zu dem Geschlechtseinfluss bei der Behandlung der Sepsis liefern wissenschaftliche Studien bisher heterogene Ergebnisse. Inwiefern sich endogene Faktoren oder aber die Unterschiede in der Therapie dabei auf den Erfolg der Behandlung auswirken, bleibt weiterhin unklar.

In der vorliegenden Untersuchung sollen die Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei dem intensivstationären Verlauf und dem Behandlungsergebnis der Sepsis evaluiert werden. Aufgrund der zentralen Stellung der antiinfektiven Therapie wird ihr Einsatz bei beiden Geschlechtern ausgewertet und qualitativ im Hinblick auf Zeit bis zum Therapiebeginn und Konformität mit klinikinternen Standards, die sich aus internationalen Leitlinien ableiten, geprüft.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studienpopulation

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine prospektive klinische Observationsstudie über zwei Zeiträume von je 90 Tagen von Januar bis April 2006 und von Februar bis Mai 2007. Die Daten wurden auf fünf anästhesiologisch geführten Intensivstationen der Charité Universitätsmedizin Berlin erhoben. Die Stationen 8i und 14i des Campus Virchow Klinikum behandeln auf insgesamt 21 Intensivplätzen Patienten aus den Bereichen der Allgemein- und Unfall-, Hals-Nasen-Ohren- und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Zudem besteht ein Schwerpunkt in der Behandlung von polytraumatisierten Patienten und Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Auf der interdisziplinären Station 1i werden auf 15 Plätzen Patienten mit neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen versorgt. Am Campus Charité Mitte werden auf der Station 103i auf elf Plätzen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen behandelt, auf der Station 101i werden auf 11 Intensivplätzen postoperative Patienten aller Fachrichtungen versorgt.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Primär in die Datenerhebung wurden alle Patienten eingeschlossen, die auf eine der fünf Intensivstationen in beiden Zeiträumen aufgenommen wurden und eine Verweildauer von mindestens 36 Stunden auf der Station hatten. Aus dieser Gruppe wurden Patienten mit einer Antibiotikatherapie, die im Verlauf der Behandlung eine Sepsis, schwere Sepsis oder einen septischen Schock entwickelten, in die Studie aufgenommen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung das 18. Lebensjahr nicht vollendet hatten. Die resultierende Gesamtpopulation wurde in zwei Studienpopulationen anhand des Geschlechts eingeteilt.

3.3 Datenerfassung und Studiendatenbank

Die Datenerfassung erfolgte auf Basis von schriftlichen Befunden und elektronischer Patientendokumentation. In den Programmen COPRA (Computer Organized Patient

Report Assistant) Version 6-10 und MedVision Version 3.38 wird ein vollständiger medizinischer Verlauf der Patienten auf der Intensivstation aufgezeichnet.

Der Antrag auf die Aufnahme der Patientendaten in die Studiendatenbank wurde der Ethikkommission und dem behördlichen Datenschutz der Charité zur Prüfung vorgelegt und ist genehmigt worden.

An der Datenerfassung in die Studiendatenbank war ein Team aus mehreren Doktoranden beteiligt. Die Daten wurden in einem Rotationssystem über die verschiedenen Stationen täglich von mindestens zwei Personen je Campus standardisiert erhoben, dies diente dazu, systematische Fehler auszuschließen. Die hämodynamischen Parameter, Laborwerte, mikrobiologische und radiologische Befunde, Medikamentengaben, sowie Blutgasanalysen und Flüssigkeitsbilanzierungen stammen aus elektronischer Dokumentation. Angaben über Immunsuppression, Alkohol-, Nikotin- und Drogenabusus, sowie Anamnese der Vorerkrankungen wurden den Patientenakten entnommen. Immunsuppression wurde definiert als Einnahme von Kortikosteroiden oder anderer immunsuppressiver Medikation, HIV-Infektion, Leukämien oder vorausgegangene Chemotherapie. Im Anschluß an die Erfassung der Daten wurde durch ein intensivmedizinisch erfahrenes Expertenteam eine Analyse der zugrundeliegenden Infektionen auf der Grundlage der Kriterien des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention von 1988 (Garner 1988), sowie die Bewertung der Therapie anhand der gültigen klinikinternen SOPs (Standard Operating Procedures) durchgeführt. Eine Übersicht der verwendeten Kriterien ist bei Nachtigall et al. 2008 veröffentlicht (Nachtigall 2008). Deren Weiterentwicklung ist im Internet unter <http://www.dgai-abx.de/> zu finden.

Aus dieser Studiendatenbank wurden für die vorliegende Arbeit die Patienten ausgewählt, die die Kriterien einer Sepsis nach der zum Studienzeitpunkt gültigen S2-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (Reinhart 2006) erfüllten (Tabelle 1 und Abb 1).

Weiterhin wurde die Dauer bis zur Applikation der Antibiotika berechnet. Als Startzeitpunkt wurde entweder der Nachweis einer Infektion (Ergebnis einer bildgebenden, mikrobiologischen oder laborchemischen Untersuchung), der Beginn einer SIRS mit Verdacht auf eine Infektion oder das Einsetzen eines septischen Schocks definiert. Applikationszeitpunkt war das tatsächliche Verabreichen des Antibiotikums durch die Pflegekraft. Bei Patienten, die mit einer bekannten Infektion

unter laufender Antibiotikatherapie auf die Intensivstation aufgenommen wurden, wurde die Dauer mit Null berechnet.

Tabelle 1. Kriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock. Modifiziert nach Reinhart et al. 2006

Sepsis: Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Zeichen plus mindestens 2 Kriterien für SIRS (systemic inflammatory response syndrome)

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{paCO}_2 \leq 33 \text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$)

Schwere Sepsis: Sepsis plus mindestens 1 Kriterium der akuten Organdysfunktion

- Akute Enzephalopathie mit GCS < 10
- Absolute Thrombozytopenie $\leq 100.000/\text{mm}^3$
- Arterielle Hypoxämie mit $\text{P}_a\text{O}_2 \leq 75 \text{ mmHg}$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 250 \text{ mmHg}$ unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Diurese von $\leq 840 \text{ ml} / 24\text{h}$ oder Anstieg des Serumkreatinins $\geq 2,4 \text{ mg/dl}$ (Männer) bzw. $\geq 2,0 \text{ mg/dl}$ (Frauen).
- Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $\geq 27 \text{ mg/dl}$

Septischer Schock: Sepsis sowie eines der folgenden Zeichen für eine Hypotension trotz adäquater Volumengabe

- systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. einem mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$
- notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten.

3.4 Ziel der Untersuchung

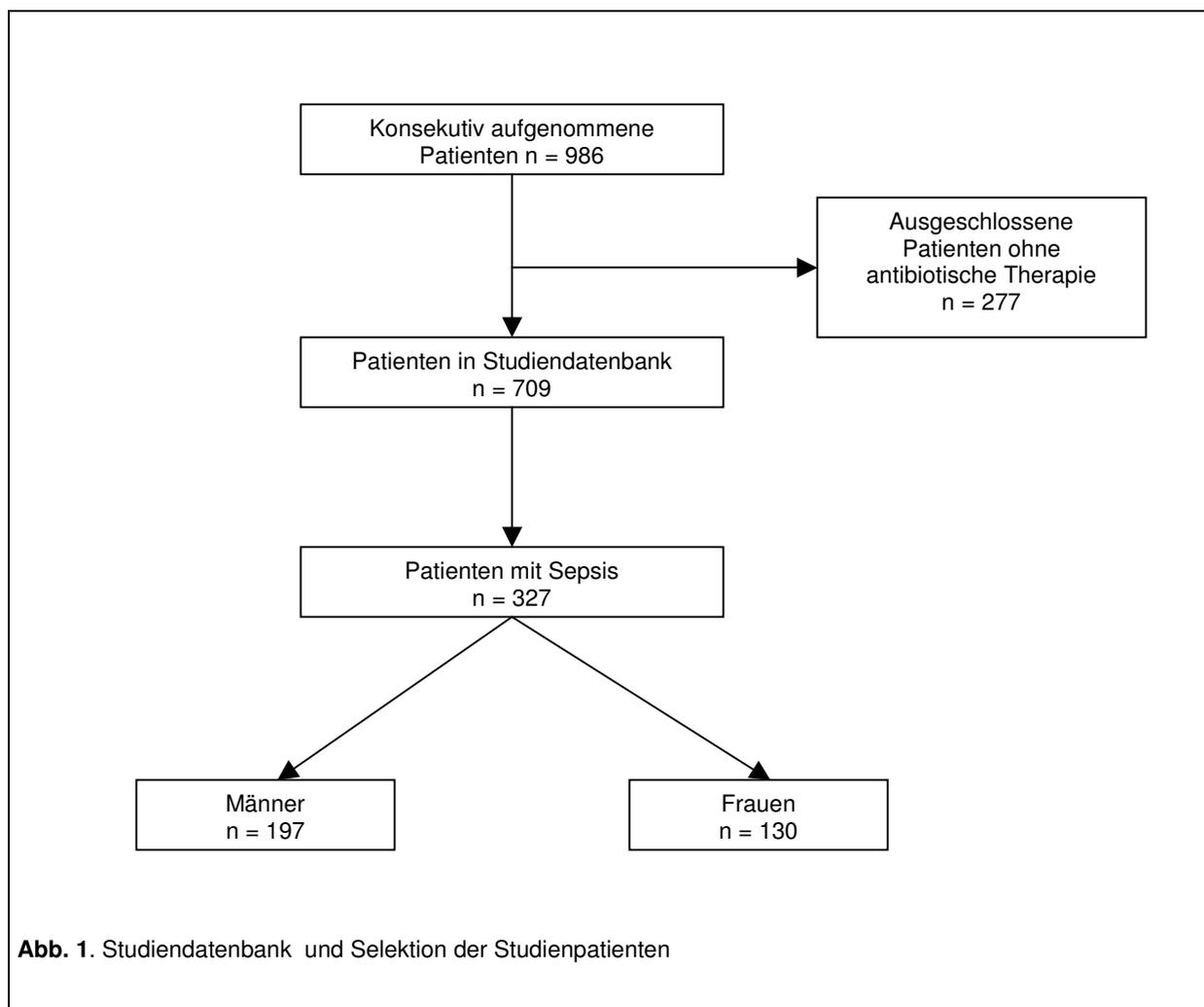
Ziel der Studie war es, den intensivstationären Verlauf und das Behandlungsergebnis bei Patienten mit Sepsis zu untersuchen und hierbei insbesondere den Einfluss des Faktors Geschlecht herauszuarbeiten. Schwerpunkt der Analyse war in diesem Zusammenhang die antiinfektive Therapie. Mithilfe statistischer Methoden sollte dabei die Verzerrung durch die Einwirkung weiterer Faktoren minimiert werden.

3.5 Zielgrößen

Die primäre Zielgröße war die intensivstationäre Mortalität. Als sekundäre Zielgrößen wurden die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Dauer der Therapie auf der Intensivstation und der invasiven Beatmung definiert. Invasive Beatmung wurde als kontrollierte oder assistierte Ventilationsform mittels endotrachealer Intubation oder Tracheostomie definiert. Als intensivstationäre Aufenthaltsdauer wurden alle

Behandlungstage auf der Intensivstation gewertet, dazu zählen auch Wiederaufnahmen von peripheren Stationen, nicht aber nach zwischenzeitlicher Entlassung in häusliche Umgebung.

Als weitere sekundäre Zielgrößen wurden der diagnostische Aufwand sowie die Dauer, die Qualität und die Quantität der antibiotischen Therapie untersucht. Als DAU (daily antibiotic usage) wurde die Anzahl der antiinfektiven Substanzen je Applikationstag berechnet.



3.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Datenanalyse diente das Programm PASW Version 18.0 (SPSS Inc. 1998-2010, Chicago, Illinois 60606, USA). Kategoriale Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten charakterisiert. Kontinuierliche Parameter wurden, abhängig von ihrer Verteilung, entweder mit Mittelwert und

Standardabweichung oder mit Median, sowie 25% und 75% Quartilen ausgedrückt. Alle Prüfungen auf statistische Signifikanz wurden mit einem $\alpha = 0,05$ (Fehler 1. Art) und zweiseitig durchgeführt. Univariate statistische Prüfungen von kategorialen Variablen wurden mit dem exakten X^2 - Test analysiert, für stetige Parameter folgte nach Prüfung auf Normalverteilung (Q-Q-Plots und Shapiro-Wilk-Tests) die statistische Signifikanztestung entweder mittels t-Test (normalverteilte metrische Daten) oder mittels Mann-Whitney-Test (nicht-normalverteilte oder ordinale Daten). Weiterhin erfolgten in nichtparametrischen Analysen von longitudinalen Daten in speziellen zweifaktoriellen Designs (1. unabhängiger Faktor: Gruppenzugehörigkeit, 2. abhängiger Faktor: Zeitliche Wiederholungen) Signifikanzprüfungen mit dem System SAS (Version 9.1, SAS Institute Inc. 2003, Cary, USA). Die Verlaufsbeobachtungen wurden für eine konsekutive Periode von Tagen intensivstationärer Verweildauer durchgeführt, an denen mindestens 50% der Gesamtpopulation beobachtet worden waren. Um mögliche Störgrößen zu berücksichtigen und die Beeinflussung des binären, primären Endpunktes von anderen Größen aufzuzeigen, wurden zusätzlich logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden zunächst in univariaten Regressionsanalysen relevante Parameter mit signifikantem Einfluss auf die intensivstationäre Sterblichkeit identifiziert (Fehler 1. Art $\alpha=0,05$). Die sich daraus ergebenden Parameter wurden dann in einer multivariaten Analyse untersucht und der Effekt des Geschlechts auf den primären Endpunkt unter Korrektur auf diese Einflussgrößen ermittelt. Diese Analysen wurden durch Merkmalsselektionsverfahren (in Abbauschritten) ergänzt, um eine Prioritätenliste der Einflussgrößen zu erstellen. Odds Ratios und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle erlaubten eine Einschätzung der jeweiligen Effektstärke der Parameter, die Güte der Modellanpassung wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test eingeschätzt. Weiterhin wurde ausgehend von Differenzen in den Basischarakteristika eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die gefundenen Unterschiede der intensivstationären Sterblichkeit nochmals zu bestätigen.

Für die Bestimmung der statistischen Power der Studie hinsichtlich des primären Studienendpunktes wurde eine post-hoc Power-Analyse mit dem Programm nQuery Advisor (7.0, Stat. Solutions Ltd. & South Bank, Crosse's Green, Cork, Ireland) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika der Studienpopulation

Von insgesamt 709 Patienten aus der Studiendatenbank kam es bei 327 im Verlauf der Erkrankung zu einer Sepsis. 39,8% der Patienten waren weiblich, 60,2% männlich, dabei waren die Frauen im Mittel um 6 Jahre älter (60 ± 16 versus 60 ± 16 Jahre, $p=0,005$). Die Basischarakteristika der Populationen zeigt Tabelle 2. Bei den Männern zeigte sich ein signifikant höherer Drogen- und Alkoholmissbrauch, außerdem lagen häufiger Gefäßerkrankungen vor. Die Frauen nahmen signifikant mehr immunsuppressive Medikamente ein. Keine Unterschiede bestanden bei der Verteilung von anderen Vorerkrankungen und der initialen Schwere der Erkrankung bei der Aufnahme auf die Intensivstation, gemessen mit SAPS II- und TISS-28-Score (Le Gall 1993, Reis Miranda 1996). Im Gegensatz dazu war der SOFA-Score (Vincent 1996) bei Männern signifikant höher.

Tabelle 2. Basischarakteristika der Studiengruppen. SAPS (Simplified Acute Physiology Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). TISS-28 (Therapeutic Intervention Scoring System). Angaben absolut und in Prozent (%), Mittelwert, sowie Standardabweichung \pm STD, beim Alter zusätzlich als Median, 25% und 75% Quartile: Median (25-75).

Parameter	Männer n= 197	Frauen n=130	p-Wert
Alter, MW\pmSTD	60 \pm 16	66 \pm 15	0,001
Alter, Jahre Median (25-75 Quartile)	64 (50-72)	68 (57-78)	
Drogenabusus n (%)	14 (7,1%)	1(0,8%)	0,006
Nikotinabusus n (%)	25 (12,7%)	9 (6,9%)	0,100
Alkoholabusus n (%)	33 (16,8%)	8 (6,2%)	0,006
Immunsuppression n (%)	11 (5,6%)	18 (13,8%)	0,016
Gefäßerkrankung n (%)	100 (50,8%)	45 (34,6%)	0,004
Hypertonus n (%)	82 (41,6%)	60 (46,2%)	0,427
Lebererkrankung n (%)	17 (8,6%)	8 (6,2%)	0,525
Nierenerkrankung n (%)	37 (18,8%)	24 (18,5%)	>0,999
Metabolische Erkrankung n (%)	102 (51,8%)	71 (54,6%)	0,651
Lungenerkrankung n (%)	27 (13,7%)	20 (15,4%)	0,748
Psychiatrische Erkrankung n (%)	53 (26,9%)	31 (23,8%)	0,605
SOFA bei Aufnahme MW\pmSTD	6,2 \pm 3,4	5,5 \pm 3,6	0,036
SAPS bei Aufnahme MW \pm STD	39,8 \pm 15,0	40,7 \pm 15,9	0,782
TISS-28 bei Aufnahme MW \pm STD	37,0 \pm 11,2	35,4 \pm 9,8	0,188

4.2 Aufnahmegrund und durchgeführte operative Eingriffe

Die Patienten wurden nach der Hauptdiagnose, die zur Aufnahme auf die Intensivstation führte, acht Kategorien zugeordnet (Tabelle 3). Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen war der häufigste Aufnahmegrund eine Störung im Herz-Kreislauf System. Am zweithäufigsten führten Tumorerkrankungen zu einer intensivstationären Aufnahme. Die Verteilung der Kategorien in Bezug auf das Geschlecht erwies sich als nicht signifikant unterschiedlich im Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 3. Verteilung der Aufnahmekategorien bei Männern und Frauen. Angaben absolut und in (%).

Aufnahmekategorie	Männer n=197	Frauen n=130	p-Wert
Infektion n (%)	10 (5,1%)	7 (5,4%)	>0,999
Neoplasie n (%)	27 (13,7%)	21 (16,2%)	0,632
Neurologie n (%)	23 (11,7%)	20 (15,4%)	0,403
Kardiovaskulär n (%)	67 (34,0%)	34 (26,2%)	0,144
Respiratorisch n (%)	15 (7,6%)	16 (12,3%)	0,179
Gastrointestinal n (%)	20 (10,2%)	9 (6,9%)	0,427
Trauma n (%)	23 (11,7%)	11 (8,5%)	0,459
Sonstiges n (%)	12 (6,1%)	12 (9,2%)	0,289

76,8% der Patienten mussten sich im Laufe des Aufenthalts einem operativen Eingriff unterziehen. Die Zusammenfassung der operativen Eingriffe nach anatomischer Lokalisation ist der Tabelle 4 zu entnehmen. Am häufigsten wurden kardiochirurgische und abdominelle Eingriffe sowie solche am Urogenitaltrakt durchgeführt. Auch hier zeigte sich statistisch eine vergleichbare Verteilung mit $p=0,488$ zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 4. Durchgeführte Eingriffe im gesamten intensivstationären Aufenthalt. Angaben absolut und in (%).

	Männer n=197	Frauen n=130	p-Wert
Durchgeführte Operationen n (%)	151 (76,6%)	100 (76,9%)	>0,999
Eingriffslokalisation n (% von operierten Patienten)			
Eingriffe im Kopf-Hals Bereich	19 (12,6%)	19 (19,0%)	0,217
Muskuloskelettal	33 (21,9%)	19 (19,0%)	0,646
Kardiochirurgische Eingriffe	52 (34,4%)	20 (20,0%)	0,021
Abdomen und Urogenitaltrakt	41 (27,2%)	30 (30,0%)	0,681
Thoraxeingriffe	4 (2,6%)	7 (7,0%)	0,122
Eingriffe an Weichgewebe und andere	2 (1,3%)	5 (5,0%)	0,119

4.3 Verteilung von Infektionen

Die Auswertung der beteiligten Infektionen gibt Tabelle 5 wieder. Es handelt sich dabei um alle Infektionen, die über die Verlaufsdauer aufgetreten sind, wobei ein Patient auch mehrere Infektionen aufweisen konnte. In beiden Gruppen waren Pneumonien die führenden Infektionen ohne unterschiedliche Verteilung zwischen den Geschlechtern. Die zweithäufigste Lokalisation waren Infektionen von Wunden und Weichteilgeweben.

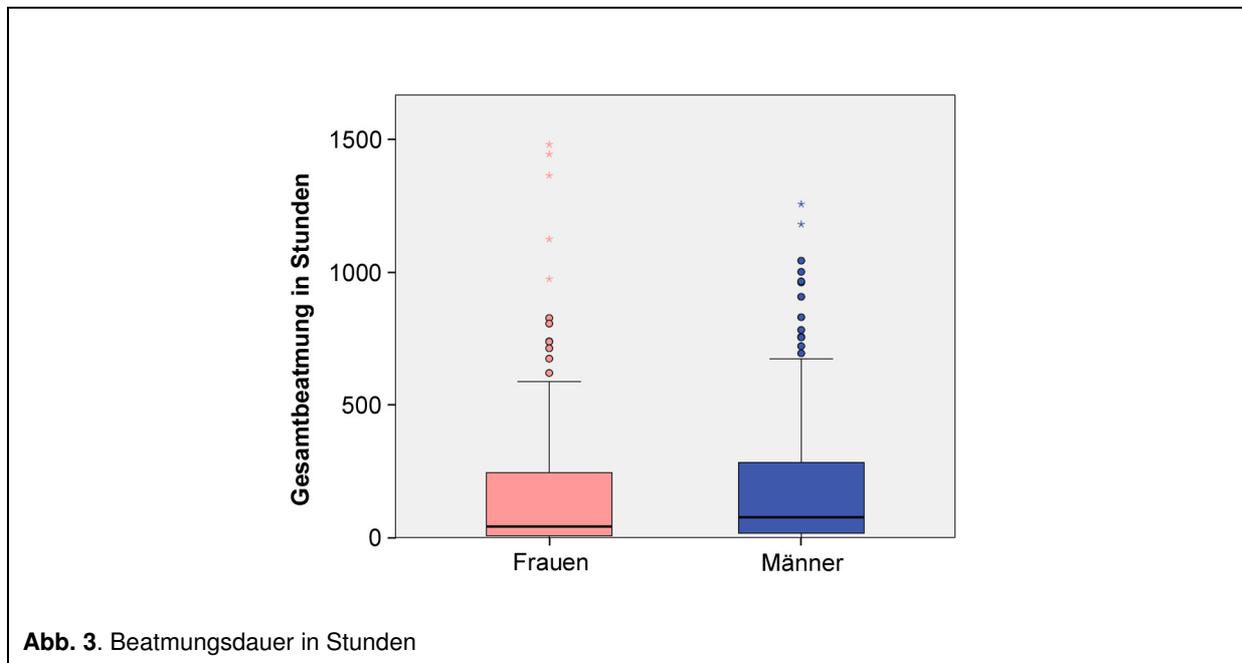
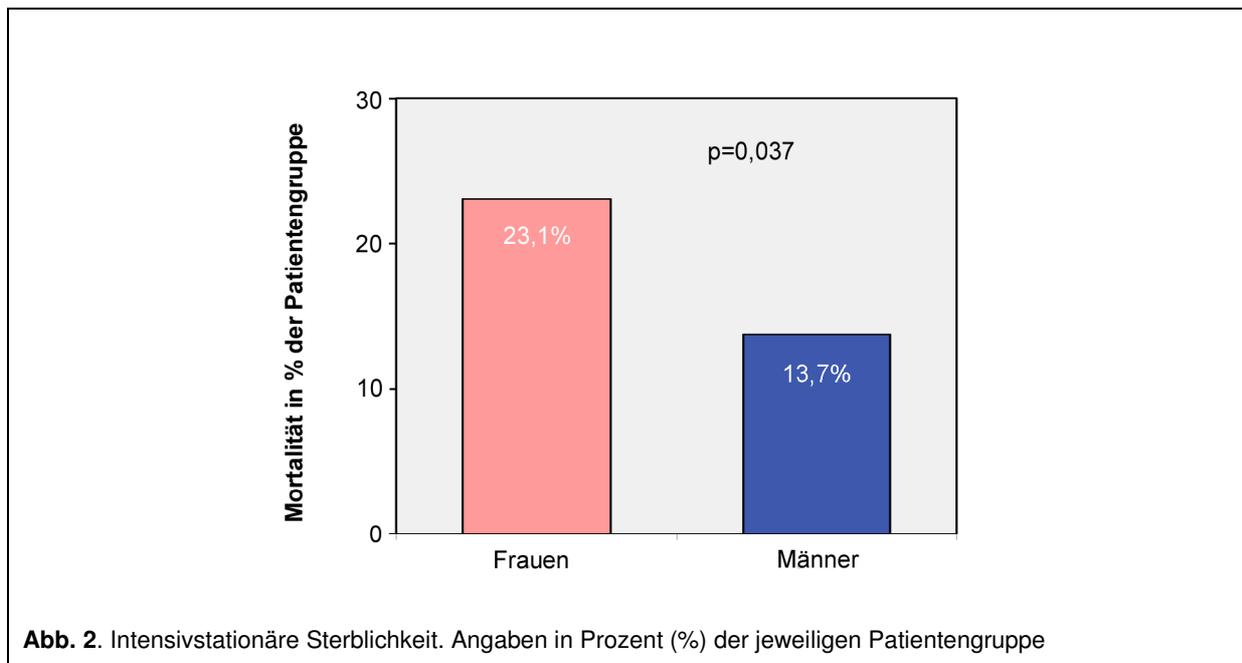
Tabelle 5. Verteilung von aufgetretenen Infektionen, schwerer Sepsis und septischen Schocks im gesamten intensivstationären Verlauf. Mehrfachnennungen sind möglich. Problemerreger beinhalten potentiell resistente und multiresistente Erreger (MRSA, ESBL, VRE, Pseudomonas spec., Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumannii, Citrobacter, spec, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecium, Bacillus cereus). Angaben absolut und in Prozent (%).

Infektion	Gesamt n=327	Männer n=197	Frauen n=130	p-Wert
Pseudomembranöse Kolitis n (%)	4 (1,2%)	2 (1,0%)	2 (1,5%)	>0,999
Pneumonie n (%)	195 (59,3%)	124 (62,9%)	70 (53,8%)	0,108
Infektionen der ableitenden Harnwege n (%)	41 (12,5%)	11 (5,6%)	30 (23,1%)	<0,001
Knochen-/ Gelenkinfektionen n (%)	14 (4,3%)	8 (4,1%)	6 (4,6%)	>0,999
Endokarditis n (%)	16 (4,9%)	10 (5,1%)	6 (4,6%)	>0,999
Abdominelle Infektionen n (%)	50 (15,3%)	32 (16,2%)	18 (13,8%)	0,639
Wund-/ Weichteilinfektionen n (%)	93 (28,4%)	55 (27,9%)	38 (29,2%)	0,803
Infektionen des oberen Urogenitaltrakts n (%)	4 (1,2%)	3 (1,5%)	1 (0,8%)	0,654
Meningitis n (%)	7 (2,1%)	4 (2,0%)	3 (2,3%)	>0,999
Bakteriämie n (%)	50 (15,3%)	34 (17,3%)	16 (12,3%)	0,272
Fieber unbekannter Ursache n (%)	39 (11,9%)	22 (11,2%)	17 (13,1%)	0,728
Katheterassoziierte Infektionen n (%)	22 (6,7%)	17 (8,6%)	5 (3,8%)	0,115
Schwere Sepsis n (%) Patienten	137 (41,9%)	89 (45,2%)	48 (36,9%)	0,288
Septischer Schock n (%) Patienten	115 (35,2%)	74 (37,6%)	41 (31,5%)	0,169
Pilzerreger n (%)	103 (31,8%)	61 (31,0)	42 (32,3)	0,809
Gram-negative Erreger n (%)	141(43,1%)	89 (45,2)	52 (40,0)	0,364
Problemerreger n (%)	63 (19,3%)	37 (18,8)	26 (20,0)	0,886

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den Infektionen der ableitenden Harnwege, mit einer Häufung beim weiblichen Geschlecht (23,1% gegenüber 5,6% bei Männern, $p < 0,001$). Ansonsten war die Häufigkeit von Infektionen in beiden Geschlechtern nicht unterschiedlich. Auch die Inzidenzen der schweren Sepsis und des septischen Schocks wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Infektionen mit Pilzerregern, Gram-negativen Bakterien und Problemerreger zeigten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

4.4 Mortalität, Verweildauer und Beatmungstage

Die Mortalität unterschied sich signifikant in beiden Gruppen. Insgesamt verstarben 17,4% der Patienten. Von diesen 57 Patienten waren 30 weiblich (23,1%) und 27 männlich (13,7%, $p=0,037$). Keine Unterschiede zeigten sich bei der Länge der intensivstationären Therapie und der Beatmungsdauer (Tabelle 6, Abb. 2-4).



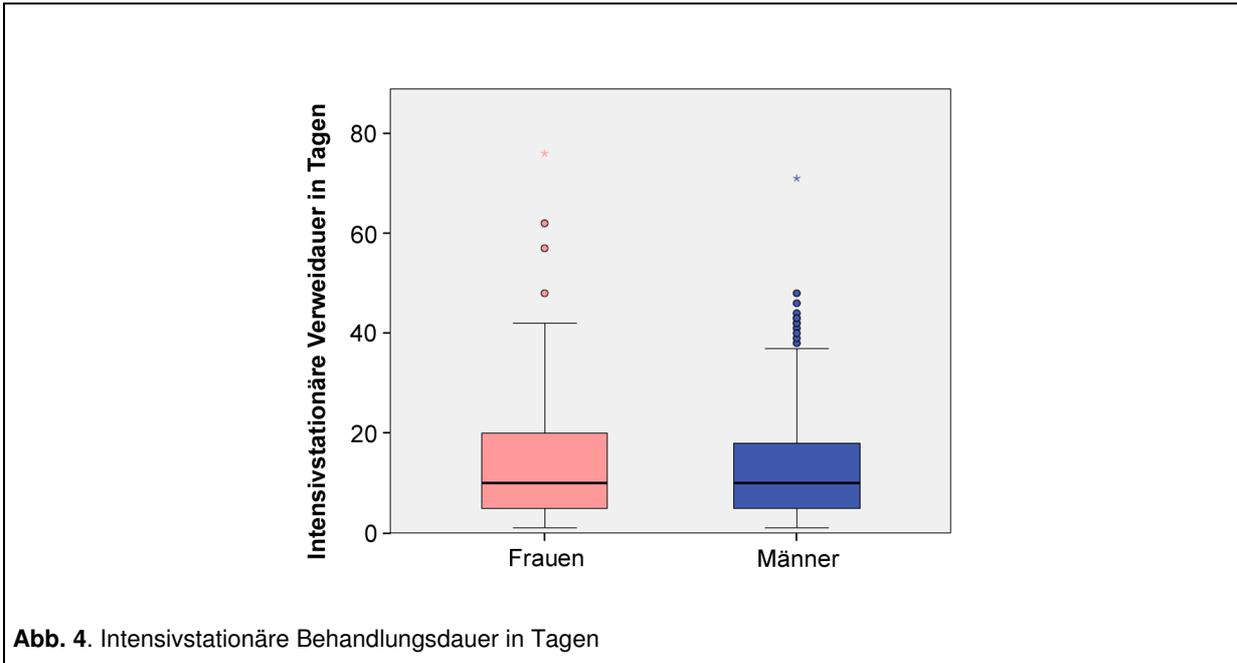


Tabelle 6. Intensivstationäre Mortalität, Behandlungsdauer und Beatmungsdauer. Angaben absolut und in Prozent (%), Mittelwert MW und Standardabweichung STD oder Median und 25%, 75% Quartile: Median (25-75).

Parameter	Männer n=197	Frauen n=130	p-Wert
Intensivstationäre Mortalität, n (%)	27 (13,7%)	30 (23,1%)	0,037
Behandlungsdauer, Tage Median (25-75)	10 (5-19)	10 (5-20)	0,861
Invasive Beatmung, Stunden Median (25-75)	96 (22-305)	85 (16-300)	0,151

4.5 Regressionsmodelle

In der univariaten logistischen Regression (Tabelle 7) zeigten Alter und Geschlecht eine signifikante Assoziation mit der Mortalität. Alle drei Aufnahmescores (TISS-28, SAPS II und SOFA) waren ebenfalls hochsignifikant in Bezug auf die intensivstationäre Sterblichkeit. Eine signifikante Assoziation konnte bei Infektionen der unteren Atemwege sowie dem Auftreten von schwerer Sepsis und septischem Schock identifiziert werden. Bei den Aufnahmekategorien zeigte die respiratorische Störung als einzige einen signifikanten Effekt auf die primäre Zielgröße. Das Vorkommen von Pilzerregern war ebenfalls mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert, ein Nachweis Gram-negativer Erreger und Problemerreger hingegen nicht. Zur Darstellung isolierter Effekte einzelner Einflussvariablen wurden multivariate Analysen durchgeführt. In das erste Modell wurden alle Parameter eingeschlossen, die eine signifikante Assoziation mit der Mortalität in der univariaten logistischen Regression zeigten. Stellvertretend für die drei Scores zur Krankheitsschwere wurde

TISS-28 gewählt, da er den therapeutischen und den pflegerischen Aufwand mit beinhaltet. Zur Beurteilung der Modellanpassung diente der Test nach Hosmer-Lemeshow.

Tabelle 7. Univariate logistische Regression zur Darstellung des Einflusses verschiedener Parameter auf die intensivstationäre Sterblichkeit. OR (odds ratio) und 95% Konfidenzintervall (95% KI)

Parameter	OR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht weiblich vs. männlich	1,889 (1,062-3,359)	0,03
Alter	1,036 (1,014 - 1,059)	0,001
Alkoholabusus	0,972 (0,408 - 2,317)	0,948
Nikotinabusus	0,428 (0,126 - 1,453)	0,174
Drogenabusus	0,719 (0,158 - 3,277)	0,67
Immunsuppression	0,740 (0,247 - 2,214)	0,59
TISS-28 bei Aufnahme	1,063 (1,033 - 1,093)	<0,001
SAPS II bei Aufnahme	1,050 (1,029-1,071)	<0,001
SOFA bei Aufnahme	1,180 (1,086 - 1,282)	<0,001
<u>Infektionen</u>		
Pneumonie	1,960 (1,048 - 3,664)	0,035
Infektionen der Harnwege	0,790 (0,316 - 1,977)	0,614
Abdominelle Infektionen	1,047 (0,477 - 2,298)	0,908
Knochen-/ Gelenkinfektionen	0,782 (0,170 - 3,593)	0,752
Endokarditis	0,665 (0,147 - 3,010)	0,596
Meningitis	0,786 (0,093 - 6,655)	0,825
Wund- /Weichteilinfektionen	0,787 (0,408 - 1,519)	0,476
Bakteriämie	1,861 (0,915 - 3,782)	0,086
Pseudomembranöse Kolitis	1,589 (0,162 - 15,560)	0,691
Fieber unbekannter Ursache	0,667 (0,249 - 1,788)	0,421
Schwere Sepsis	1,845 (1,037 - 3,280)	0,037
Septischer Schock	2,418 (1,354 - 4,319)	0,003
<u>Diagnosegruppen</u>		
Infektion	1,492 (0,468 - 4,755)	0,499
Neoplasie	0,939 (0,414 - 2,130)	0,88
Neurologie	0,319 (0,095 - 1,071)	0,065
Kardiovaskulär	1,146 (0,624 - 2,107)	0,66
Respiratorisch	2,523 (1,117 - 5,699)	0,026
Gastrointestinal	1,263 (0,490 - 3,259)	0,629
Trauma	0,428 (0,126 - 1,453)	0,174
Sonstiges	0,943 (0,310 - 2,873)	0,918
Postoperative Aufnahme	1,165 (0,581 - 2,336)	0,667
<u>Eingriffslokalisation</u>		
Kopf- / Halsbereich	1,079 (0,450 - 2,589)	0,864
Muskuloskelettal	0,573 (0,232 - 1,414)	0,227
Kardiochirurgisch	1,335 (0,691 - 2,577)	0,39
Abdomen und Urogenitaltrakt	0,954 (0,474 - 1,919)	0,894
Thorax	1,055 (0,222 - 5,016)	0,947
Weichteile und periphere Gefäße	3,694 (0,804 - 16,981)	0,093
Pilzerreger	2,297 (1,282 - 4,118)	0,005
Gram-negative Erreger	1,341 (0,756 - 2,379)	0,315
Problemerreger	1,300 (0,652 - 2,594)	0,457

Dabei blieben drei Faktoren mit signifikantem Effekt auf die Mortalität: Geschlecht, $p=0,049$; Alter, $p=0,003$ und TISS-28-Wert, $p<0,001$ (Tabelle 8a).

Tabelle 8a. Multivariate Regressionsanalyse zur isolierten Darstellung des Einflusses einzelner Parameter auf die intensivstationäre Sterblichkeit. Eingeschlossen wurden Parameter mit signifikanter ($p<0,05$) Assoziation zur intensivstationären Sterblichkeit in der univariaten Regression. OR (odds ratio) und 95% Konfidenzintervall (95% KI). Modellgüte mit Hosmer-Lemeshow-Test getestet ($\chi^2=7,390$; df 8; $p=0,495$).

Parameter	OR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht weiblich vs. männlich	1,909 (1,002 - 3,638)	0,049
Alter	1,037 (1,013 - 1,063)	0,003
TISS 28 bei Aufnahme	1,062 (1,028 - 1,098)	<0,001
<u>Infektionen</u>		
Pneumonie	1,120 (0,539 - 2,324)	0,762
Septischer Schock	1,649 (0,854 - 3,184)	0,136
<u>Diagnosegruppen</u>		
Respiratorisch	1,374 (0,521 - 3,620)	0,52
Pilzerreger	1,523 (0,782 - 2,968)	0,216

Das Ergebnis wurde mittels Rückwärtselimination (stepwise backward selection procedure) überprüft. Dabei wurde das Modell in vier Schritten auf die wichtigsten Merkmale reduziert. Das weibliche Geschlecht, als eines von vier Parametern, blieb dabei signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert OR 1,966, (95% KI 1,045-3,701), $p=0,036$, (Tabelle 8b).

Tabelle 8b. Multivariate Regressionsanalyse zur isolierten Darstellung des Einflusses einzelner Parameter auf die intensivstationäre Sterblichkeit. Eingeschlossen wurden Parameter mit signifikanter ($p<0,05$) Assoziation zur intensivstationären Sterblichkeit in der univariaten Regression. OR (odds ratio) und 95% Konfidenzintervall (95% KI).

Parameter	OR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht weiblich vs. männlich	1,966 (1,045-3,701)	0,036
Alter	1,038 (1,013-1,063)	0,002
TISS-28 bei Aufnahme	1,069 (1,036-1,103)	<0,001
Septischer Schock	1,831 (0,977-3,432)	0,059

Für ein weiteres multivariates Analysemodell (Tabelle 9) wurden die Parameter gewählt, die sich zwischen den Frauen und Männern in den Basischarakteristika (Tabelle 2), bei den durchgeführten operativen Eingriffen (Tabelle 4) und bei den beobachteten Infektionen (Tabelle 5) signifikant unterschieden.

Das weibliche Geschlecht war auch hierbei signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, $p=0,047$. Weiterhin wurde beim Alter ($p=0,005$) und der Krankheitsschwere ($p<0,001$, gemessen mit SOFA- Score) eine signifikante

Korrelation festgestellt. Weder Infektionen noch Lebensstilfaktoren oder Vorerkrankungen zeigten hier einen statistisch signifikanten Einfluss.

Tabelle 9. Multivariate Regressionsanalyse zur isolierten Darstellung des Einflusses einzelner Parameter auf die intensivstationäre Sterblichkeit. Eingeschlossen wurden Parameter, die sich in den Basischarakteristika zwischen den Geschlechtern unterschieden. Modellgüte geprüft mit Hosmer-Lemeshow-Test ($\chi^2= 6,440$; df 8; $p=0,598$). OR (odds ratio) und 95% Konfidenzintervall (95% KI).

Parameter	OR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht weiblich vs. männlich	2,058 (1,050-4,032)	0,035
Alter	1,036 (1,010-1,062)	0,005
SOFA bei Aufnahme	1,201 (1,098-1,314)	<0,001
Alkoholabusus	0,992 (0,381-2,580)	0,987
Drogenabusus	0,495 (0,094-2,598)	0,406
Gefäßkrankungen	1,245 (0,627-2,471)	0,531
Immunsuppression	1,102 (0,323-3,755)	0,877
<u>Infektionen</u>		
Infektionen der ableitenden Harnwege	1,647 (0,597-4,544)	0,336
<u>Operative Eingriffe</u>		
Kardiochirurgische Eingriffe	0,905 (0,417-1,964)	0,800

4.6 Diagnostische Maßnahmen und antibiotische Therapie

Bei den durchgeführten diagnostischen Maßnahmen zeigte sich für Männer eine häufigere Anwendung radiologischer Verfahren (Tabelle 10). Der Einsatz mikrobiologischer Diagnostik zur Erregerisolation unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtergruppen. Bei der Analyse der antibiotischen Therapie zeigte sich eine gleiche Behandlung, sowohl in der Anzahl der pro Tag applizierten Agenzien als auch bei der Dauer der Antibiotikaapplikation, gemessen in antibiotikafreien Tagen bezogen auf die Gesamtverweildauer.

Tabelle 10. Diagnostische Maßnahmen und antibiotische Therapie. DAU (daily antibiotic usage): Anzahl der pro Tag applizierten Agenzien

Parameter	Männer n=197	Frauen n=130	p-Wert
<u>Diagnostische Maßnahmen</u>			
mikrobiologische Diagnostik in % der Aufenthaltsdauer, MW±STD	27.6 (±19.3)	24.3 (±17.3)	0.195
radiologische Diagnostik in % der Aufenthaltsdauer, MW±STD	52.1 (±23.0)	45.4 (±21.3)	0.003
<u>Antibiotische Therapie</u>			
SOP Konformität in % aller Aufenthaltstage	68.9 (±34.4)	69.3 (±36.4)	0.624
DAU, MW±STD	1.26 (±0.65)	1.18 (±0.74)	0.106
Antibiotikafreie Tage in % der Aufenthaltsdauer, MW±STD	22.0 (±22.4)	25.4 (±24.3)	0.239

Die Qualität der antibiotischen Therapie wurde anhand der Konformität mit den zur jeweiligen Zeit gültigen SOPs beurteilt. Dabei wurde die Auswahl des Präparats für

jeden Therapietag beurteilt und die Tage mit eingehaltenem Antibiotikastandard auf die gesamte intensivstationäre Verweildauer bezogen. Der Vergleich zwischen den Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,624$).

Die Analyse der Dauer bis zur Applikation der Antibiotika (Tabelle 11) zeigte für die Frauengruppe eine kürzere Latenz der Zeiten bis zur Medikamentengabe, statistisch war der Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen nicht signifikant.

Tabelle 11. Analyse der Dauer bis zur Applikation der Antibiotika. Angaben in Stunden als Median und 25%, 75% Quartile.

Parameter	Männer n=197	Frauen n=130	p-Wert
Dauer bis zur Applikation des Antibiotikums in Stunden, Median (25-75 Quartile)	1,50 (0-6,25)	0,54 (0-4,70)	0,126

4.7 Analyse der Scoring-Werte im zeitlichen Verlauf

Alle drei Scoring-Systeme für die Schwere der Sepsis wurden in einem zweifaktoriellen Design (1. Faktor: Geschlecht, 2. Faktor: Zeit) mittels einer nichtparametrischen Analyse in den ersten acht Tagen des Aufenthalts auf der Intensivstation verglichen. Mindestens zwei Beobachtungen je Patient waren notwendig, um in die Analyse aufgenommen zu werden.

Der SAPS II zeigte als einziger Score keinen Unterschied zwischen den Populationsgruppen der Frauen und Männer ($p=0,085405$). Aus dem zeitlichen Verlauf der Kurven (Abb. 5) ist ein Anstieg der Scorewerte über die Zeit bei beiden Populationen ersichtlich.

Bei den SOFA- (Abb. 6) und TISS-28-Klassifikationen (Abb. 7) wurden durch die nichtparametrische Analyse signifikante Unterschiede der Werte zwischen den Geschlechtergruppen festgestellt (SOFA: $p=0,04267$; TISS-28: $p=0,01834$), mit höheren Score-Werten für die männlichen Patienten. Während der TISS-28 im Laufe der Zeit einen stabilen Verlauf aufwies, zeigten die Kurven für den SOFA-Score einen initialen Anstieg sowie einen Trend zur Abnahme der Scorewerte nach dem 4. Behandlungstag. Der Verlauf der Kurven unterschied sich dabei nicht zwischen den Geschlechtern.

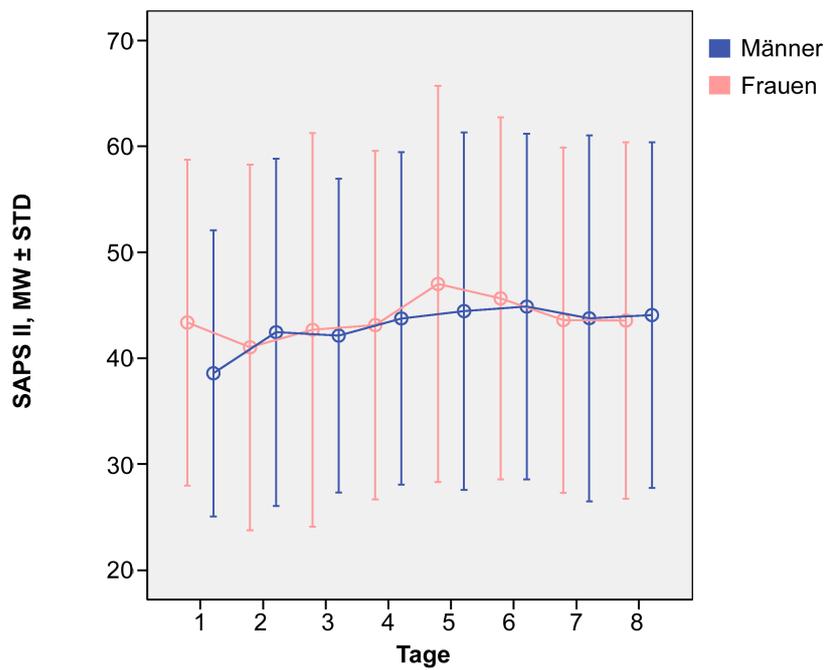


Abb. 5. Verlauf des SAPS II –Scores über die Verweildauer von 8 Tagen nach intensivstationärer Aufnahme

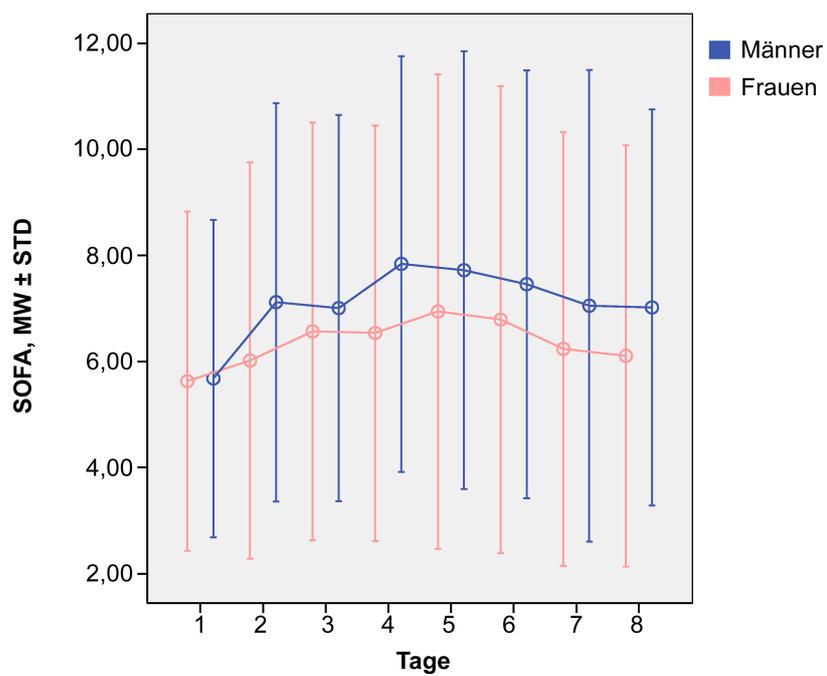


Abb. 6. Verlauf des SOFA–Scores über die Verweildauer von 8 Tagen nach intensivstationärer Aufnahme

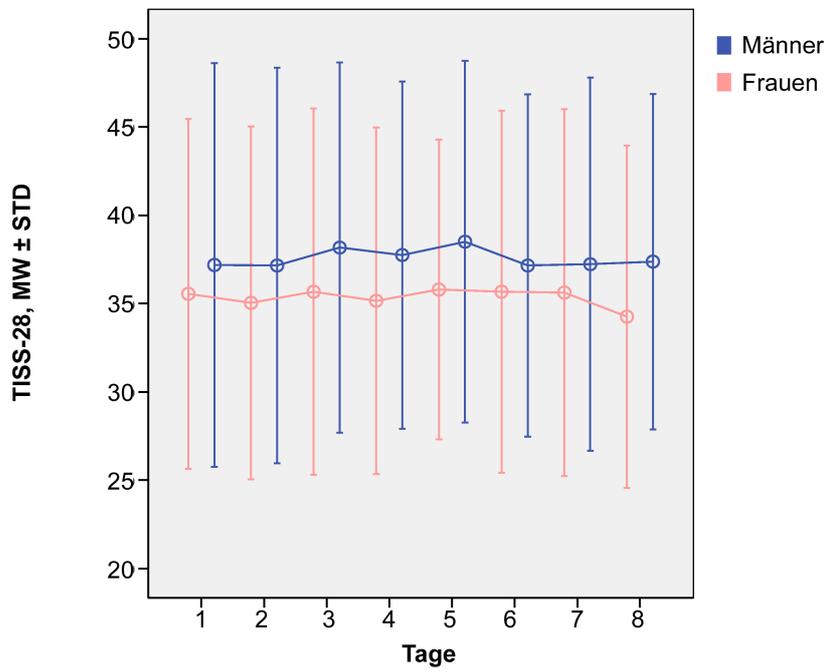


Abb. 7. Verlauf des TISS-28 –Scores über die Verweildauer von 8 Tagen nach intensivstationärer Aufnahme

5. Diskussion

In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich eine höhere intensivstationäre Sterblichkeit bei weiblichen Patienten mit Sepsis, bei sonst vergleichbarer Krankheitsschwere sowie gleichen therapeutischen und antibiotischen Therapiebedingungen. Es wurden keine Unterschiede bei der Therapiedauer auf der Intensivstation und der Länge der invasiven Beatmungstherapie festgestellt.

5.1 Basischarakteristika und beobachtete Infektionen

Männer erkrankten häufiger an Sepsis. In einer Multicenteruntersuchung auf 198 Intensivstationen in 24 Ländern waren 62% der septischen Patienten männlich (Vincent 2006). Auch in einer großen französischen Studie machten Männer 63% der Patienten mit schwerer Sepsis aus (Adrie 2007). Der Anteil männlicher Patienten von 60,2% in der vorliegenden Untersuchung spiegelt diese Ergebnisse wider. Gleiches gilt für den Altersunterschied, die an Sepsis erkrankten Frauen sind im Durchschnitt ca. 6 Jahre älter (Adrie 2007, Valentin 2003, Vincent 2006).

Durch den protektiven Effekt der Östrogene auf das kardiovaskuläre System (Mendelsohn 1999) entwickeln sich kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen etwa 10 Jahre später als bei Männern (Chieffo 2010). Das erklärt deren höhere Prävalenz bei den männlichen Patienten der Studienpopulation. Höherer Missbrauch von Alkohol und Drogen unter Männern entspricht auch den Ergebnissen publizierter Untersuchungen (Zenker 2005, Kraus 2000, Wilsnack 2009). Häufigere Einnahme von Immunsuppressiva in der Frauenkohorte könnte durch die höhere Inzidenz von Autoimmunerkrankungen beim weiblichen Geschlecht bedingt sein (Gleicher 2007, Whitacre 2001).

Bis auf die Infektionen der unteren Harnwege, die aus anatomischen Gründen gehäuft bei Frauen auftreten (Platt 1986, Laupland 2002), ergab sich eine homogene Verteilung der Infektionen. Pneumonien stellten die häufigsten Infektionen bei beiden Geschlechtern dar. Dies deckt sich mit den publizierten Daten zur Infektionsprävalenz auf Intensivstationen (Vincent 1995, 2009). In Europa und weltweit sind Pneumonien die häufigsten Infektionen bei Intensivpatienten. Außerdem begünstigten weitere Faktoren (postoperative Patienten, hoher Anteil neurochirurgischer und neurologischer Patienten, Schwerpunktzentrum für ARDS) das Auftreten der Atemwegsinfekte bei unserem Patientenkollektiv.

Insgesamt sind die beiden Kohorten untereinander und mit Patienten aus anderen Studien vergleichbar und stellen einen für intensivstationäre Patienten repräsentativen Case-Mix dar.

5.2 Intensivstationäre Mortalität, Beatmungsdauer, Verweildauer

Die Gesamtmortalität von 17,4% ist vergleichbar mit Daten aus internationalen Studien. Für Intensivstationen in Deutschland ermittelten Vincent et al. eine Mortalität von 20% bei septischen Patienten, insgesamt in Europa eine Schwankungsbreite von 10% bis 47% (Vincent 2006). In den USA stellten Martin et al. eine Abnahme der Sterblichkeit bei Sepsis von 27,8% auf 17,9% zwischen den Jahren 1979 und 2000 fest (Martin 2003).

Als zentrales Ergebnis der vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikant höhere Sterblichkeit der Frauen mit Sepsis (23,1% versus 13,7% bei Männern). Eine Reihe möglicher Gründe kommen dafür in Frage.

Eine Ursache könnte im höheren Anteil von Patientinnen mit Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen liegen. In der kürzlich publizierte Studie von Combes et al. - bei größtenteils postoperativen kardiochirurgischen Patienten - konnte ein höheres Mortalitätsrisiko für Frauen mit nosokomialen Infektionen nachgewiesen werden (Combes 2009). Darüber hinaus demonstrierten Untersuchungen eine erhöhte Frühsterblichkeit bei Frauen nach akutem Myokardinfarkt (Vaccarino 1999, Malacrida 1998). Bei der Konfounderanalyse stellte sich jedoch ein kardiochirurgischer Eingriff nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert dar.

Auch eine Infektion der unteren Atemwege scheint bei weiblichen Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein. Bei Patienten mit nachgewiesenen Infektionen geben Crabtree et al. eine signifikant höhere Mortalität für Frauen mit einer Pneumonie an (Crabtree 1999). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Croce et al. bei Patienten nach schwerem Trauma (Croce 2002). Die Arbeitsgruppe von Napolitano konnte in einer Untersuchung bei Patienten nach stumpfem Trauma ein bis zu 5,6fach erhöhtes Mortalitätsrisiko für Frauen mit Pneumonie zeigen (Napolitano 2001). Kollef et al. fanden bei Frauen, die eine kontrollierte Beatmung benötigten, ein erhöhtes Risiko, im Krankenhaus zu versterben (Kollef 1997).

Mit höherem Lebensalter steigt das Risiko für einen tödlichen Verlauf der Sepsis. Eine Assoziation zwischen Alter und erhöhter Sterblichkeit bei Sepsis wurde in mehreren Studien festgestellt (Combes 2009, Vincent 2006, Angus 2001, Brun-

Buisson 2004). Die Unterschiede im Alter zwischen den Geschlechtergruppen könnten zur Differenz in der Mortalität beigetragen haben. Dieser Effekt wurde jedoch bei der multivariaten Analyse mit berücksichtigt. Nach Ausschluß aller relevanten Einflussfaktoren blieb das weibliche Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität im intensivstationären Verlauf.

Proportional zur Dauer der invasiven Beatmung erhöht sich das Risiko, an einer nosokomialen Pneumonie zu erkranken (Lorenz 2003), eine lange Liegedauer auf der ICU ist kostenintensiv und führt zu hohem Verbrauch personeller Ressourcen (Moerer 2006). In unserer Studienpopulation ergab sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen in beiden Endpunkten. Vergleichbare Daten gehen aus den Studien von Combes et al. und Wichmann et al. hervor. Im Gegensatz dazu fanden Crabtree et al. eine längere Verweildauer bei männlichen Patienten mit Infektion, Napolitano et al. mehr Beatmungs- und Therapietage auf der Intensivstation bei Männern nach stumpfem Trauma. Allerdings zeigte sich in diesen Studien auch eine höhere Mortalität bei Frauen. Aus diesem Umstand könnte sich die statistisch kürzere Therapie-, bzw. Beatmungsdauer ergeben.

5.3 Antibiotikatherapie und diagnostische Maßnahmen

In der Geschlechterforschung wird zwischen biologischem Geschlecht „sex“ und soziokulturellem Geschlecht „gender“ unterschieden. So spielen historische Geschlechtsrollenstereotype und gesellschaftliche Vorstellungen von „typischen“ Krankheiten eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Patienten (Verner 2005).

Zum Beispiel konnten in der Kardiologie mehrere Autoren Unterschiede bei der Anwendung interventioneller Verfahren zwischen Frauen und Männern mit akutem Koronarsyndrom zeigen (Ayanian 1991, Nante 2008). Valentin et al. untersuchten Unterschiede bei der stationären Behandlung der Sepsis zwischen Frauen und Männern auf 31 Intensivstationen in Österreich. Gemessen mithilfe des TISS-28 Score wurden bei Männern mehr therapeutische Maßnahmen durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit für invasive Prozeduren, aber auch für aggressivere Volumentherapie im Rahmen eines Schocks war signifikant höher für die männlichen Patienten (Valentin 2003). In einer anderen kürzlich veröffentlichten Studie hatten Frauen eine geringere Chance, eine „early goal-directed therapie“ zu erhalten (Mikkelsen 2010). Eine der Stärken der vorliegenden Studie ist die Messung und Beurteilung der durchgeführten Therapie. Im TISS-28 Score erfaßte

intensivmedizinische Maßnahmen unterschieden sich nicht zwischen Männern und Frauen. Auch die antibiotische Therapie als Grundpfeiler der Sepsisbehandlung wurde mit gleicher Qualität und Dauer für beide Kohorten durchgeführt.

Der Zeitpunkt der antibiotischen Therapie ist entscheidend für die Prognose des Patienten. Kumar et al. stellten bei Patienten in septischem Schock eine Zunahme der Sterblichkeit von 7,6% pro Stunde nach Einsetzen der Hypotension bis zur Gabe eines wirksamen Antiinfektivums fest (Kumar 2006). In einer Multicenteruntersuchung konnten Ferrer et al. eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit bei schwerer Sepsis durch frühe antibiotische Therapie zeigen (Ferrer 2009). Bei unseren Patienten waren keine signifikanten Unterschiede in der Latenzzeit bis zur Gabe eines Antibiotikums festzustellen, insgesamt war die Zeit in der Frauengruppe sogar kürzer, so dass hiermit die erhöhte Sterblichkeit der weiblichen Patienten nicht erklärt werden kann.

Während sich die Häufigkeit der mikrobiologischen Diagnostik zur Erregerisolation ebenfalls in beiden Geschlechtergruppen gleich zeigte, war die Anwendung radiologischer Verfahren signifikant häufiger bei Männern. Als möglicher Grund dafür wäre eine Zurückhaltung bei potentiell gebärfähigen Frauen aufgrund schädlicher Strahlenbelastung vorstellbar.

5.4 Vergleich und Verlauf von klinischen Scores

Mit Hilfe von Punktsummensystemen kann die Krankheitsschwere klassifiziert und eine Überlebenswahrscheinlichkeit abgeschätzt werden (Lewandowski 2003).

Alle drei Scoringsysteme zeigten in der logistischen Regression erwartungsgemäß eine hochsignifikante Korrelation zur Mortalität der Gesamtpopulation. Die höhere Mortalität in der Frauengruppe wurde jedoch durch die Scores nicht abgebildet. Die Aufnahme-Werte von SAPS II und TISS-28 unterschieden sich nicht zwischen Frauen und Männern, beim SOFA als Marker für Organdysfunktionen wiesen die Männer sogar eine höhere Krankheitsschwere auf.

Die nicht-parametrische Analyse longitudinaler Daten nach Brunner ist entwickelt worden, um ordinale Daten, wie z.B. Scores bei unabhängigen Stichproben, in ihrem Verlauf zu vergleichen (Brunner 2000). Es lassen sich Unterschiede zwischen den Gruppen bei wiederholt gemessenen Werten (1), Unterschiede in den Messwerten der Gesamtpopulation im zeitlichen Verlauf (2) und Unterschiede im Verlauf zwischen den Gruppen (3) darstellen:

1. Nur der SAPS II zeigte gleiche Werte für beide Geschlechtergruppen, mit SOFA und TISS-28 gemessen, hatten Männer eine schwerere Erkrankung.
2. Im zeitlichen Verlauf der Gesamtgruppe war eine signifikante Änderung in SAPS II und SOFA zu verzeichnen, es ergab sich keine Veränderung in TISS-28.
3. Der zeitliche Verlauf war für beide Geschlechtergruppen gleich.

Auch mittels Brunner-Analyse der Scoring-Systeme konnte die höhere Mortalität der Frauen nicht vorhergesagt werden. Der mit Scores dargestellte Verlauf unterschied sich nicht zwischen den Gruppen, signifikante Unterschiede im Verlauf der Gesamtpopulation lassen sich am ehesten durch Fortschreiten der Erkrankung und Effekt der therapeutischen Maßnahmen erklären. Interessanterweise wurde für den entsprechenden Zeitraum keine Änderung im Verlauf des TISS-28-Scores beobachtet. Schwankungen in Krankheitsschwere und Organdysfunktionen hatten demzufolge keinen wesentlichen Einfluß auf den therapeutischen Aufwand. Vermutlich ist das durch die bereits relativ hohen TISS-28-Werte bei der Aufnahme auf die Intensivstation bedingt.

Es gibt einige Faktoren, die die prädiktive Kraft der Scores beeinflusst haben könnten. Der SAPS II wurde zwar an einer Population mit ähnlicher Proportion der Geschlechter evaluiert, jedoch wurden Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen und „coronary care“ (Subgruppen, bei denen eine erhöhte Sterblichkeit der Frauen vorkommen könnte) ausgeschlossen. Auch waren die Patienten mit mittlerem Alter von $57,2 \pm 18,5$ Jahre jünger als in der vorliegenden Untersuchung (Le Gall 1993). Sicignano et al. fanden heraus, dass mit längerem Aufenthalt auf der Intensivstation die prädiktive Kraft des SAPS-Scores nachläßt. Zuverlässige Aussagen sind nur für Patienten, die weniger als 5 Tage auf der Station verbleiben, möglich (Sicignano 1996). Die Aufenthaltsdauer in der vorliegenden Untersuchung mit einem Median von 10 Tagen war allerdings etwa doppelt so lang.

Insgesamt müsste man nach unserer Datenlage die Wertigkeit der Scores für eine geschlechtsspezifische Vorhersagekraft überdenken.

5.5 Einschätzung der Krankheitsschwere

Die Einschätzung der Schwere einer Erkrankung ist eine zentrale Aufgabe des Intensivmediziners und wegweisend für diagnostische und therapeutische Entscheidungen. Diese Einschätzung erfolgt üblicherweise anhand klinischer und

laborchemischer Parameter, sowie mithilfe von Scoringsystemen, die sich aus diesen ableiten. Inwiefern sich die klinische Ausprägung zwischen den Geschlechtern unterscheidet, ist jedoch wenig untersucht. Oberholzer et al. stellten in einer Untersuchung zur Sepsis nach schwerem Trauma fest, dass es bei Frauen zu einem geringeren Anstieg von Procalcitonin im Vergleich zu den männlichen Patienten kam (Oberholzer 2000). Bei experimentellen Sepsismodellen mit definierter Menge eines Endotoxins kann von gleicher „Krankheitsschwere“ ausgegangen werden. Losonczy et al. konnten in einem Tiermodell zeigen, dass männliche Ratten einen stärkeren Abfall des arteriellen Drucks und der glomerulären Filtrationsrate als weibliche Tiere nach Exposition mit einer gleichen Dosis des Endotoxins aufwiesen (Losonczy 2000). Die Arbeitsgruppe von van Eijk untersuchte 30 freiwillige Probanden nach der Gabe des Lipopolysaccharids von *Escherichia coli*. Nur bei den Männern war die Noradrenalin sensitivität signifikant abgeschwächt (Van Eijk 2007). In einem klinischen Setting würde ein höherer Katecholaminverbrauch eine schwerere Erkrankung suggerieren und höhere Werte z.B. bei dem SOFA-Score produzieren. Im Umkehrschluß ist es denkbar, dass weibliche Patienten bei gleicher klinischer Ausprägung der Sepsis einen schwereren Verlauf der Erkrankung haben. Dieser würde nicht durch „physiologische“ Scores erfasst werden und könnte auch das schlechtere Therapieergebnis erklären.

5.6 Methodenkritik und Limitationen

Die erste Limitation besteht im Einflussfaktor Geschlecht, daher war eine Randomisierung der Patienten nicht möglich. Weiterhin stammen die Daten für die vorliegende Studie aus zwei verschiedenen Zeiträumen, so dass jahreszeitliche und therapeutenabhängige Einflüsse nicht auszuschließen sind. Auch die im Vergleich zu Multicenterstudien geringe Patientenzahl erlaubte keine weiteren, z.B. Subgruppen- und Non-survivor-Analysen.

In einer Posthoc-Analyse der erreichten statistischen Teststärke für die gefundene Verteilung des primären Studienziels „intensivstationäre Sterblichkeit“ zwischen den Studienpopulationen konnte eine Power von 52% bestimmt werden (Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art <5%, zweiseitiges und exaktes Testen). Hieraus wird deutlich, dass trotz der eingeschränkten Patientenzahl eine mittlere Studienpower erreicht wurde.

Es wurden nur die im klinischen Alltag routinemäßig erhobenen Parameter aufgezeichnet und keine Messungen der Hormone und Zytokine durchgeführt, die möglicherweise einen Einblick in den „gender-gap“ bei pathophysiologischen Prozessen erschließen könnten. Außerdem wurden auch hormonelle Schwankungen im weiblichen Zyklus nicht berücksichtigt.

Die Pharmakokinetik und -dynamik der Medikamente ist unterschiedlich bei Männern und Frauen. In der PROWESS-Studie zeigte sich eine höhere (7,0% vs. 2,7%) Risikoreduktion für Männer bei der Therapie mit aktiviertem Drotrecogin alfa (Laterre 2004). Auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten häufiger bei Frauen auf (Evans 2005). Diese Aspekte sind wenig erforscht, schwer zu messen und wurden sowohl bei der vorliegenden als auch bei den großen Sepsisstudien aus jüngster Zeit kaum oder nicht berücksichtigt.

Als eine wesentliche Limitation der Studie ist die Beschränkung auf den intensivstationären Verlauf zu nennen. Die Mortalität nach der Verlegung auf die Normalstation oder Entlassung aus der Klinik wurde nicht ausgewertet, sie bleibt jedoch bei Patienten nach Sepsis bis zu 2 Jahren nach Erkrankung erhöht (Winters 2010). Weiterhin sind andere Parameter, wie die Lebensqualität nach dem Überleben der Erkrankung und Rückkehr in das Berufsleben, die für die Patienten und die Gesellschaft von großer Bedeutung sind, nicht in die Studie einbezogen worden.

5.7 Ausblick

Weitere Studien sind notwendig, um den Einfluß des Geschlechtsfaktors in der Diagnose und Therapie der Sepsis zu bestimmen. Die Scores sollten unter Berücksichtigung des Geschlechts weiterentwickelt und validiert und bei der Einschätzung der Krankheitsschwere das Geschlecht als spezifischer Faktor berücksichtigt werden. Mit Hilfe experimenteller Sepsismodelle könnte die möglicherweise unterschiedliche klinische Ausprägung bei definierter Pathogenexposition geschlechtsspezifisch evaluiert werden.

6. Zusammenfassung

Der Einfluß des Geschlechts auf den Verlauf der Sepsis und das Therapieergebnis ist nicht hinreichend geklärt. Während tierexperimentelle Untersuchungen einen Überlebensvorteil für das weibliche Geschlecht postulieren, liefern klinische Studien zum Teil diametral unterschiedliche Resultate. Für Frauen wird sowohl eine höhere als auch niedrigere Mortalität, in anderen Studien gar keine Assoziation zwischen Geschlecht und Behandlungserfolg festgestellt. Das primäre Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der intensivstationären Mortalität und Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei einer standardisierten leitliniengerechten Therapie.

In einer Analyse prospektiv erhobener Daten auf 5 Intensivstationen wurden postoperative Intensivpatienten mit einem intensivstationären Aufenthalt von über 36 Stunden untersucht. Eingeschlossen wurden 327 Patienten, die die Kriterien einer Sepsis nach der S2-Leitlinie der DSG erfüllten.

Die Mortalität in der Gruppe der Frauen war höher (23,1% vs. 13,7%, $p=0,037$), bei gleicher Dauer der Intensivtherapie und der invasiven Beatmung. Die durchgeführte Therapie unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtergruppen. Keine Unterschiede bestanden ebenfalls bei den durchgeführten Eingriffen und Aufnahme-Scores zur Schweregradbeurteilung. Frauen waren im Mittel 6 Jahre älter und hatten häufiger eine immunsuppressive Vormedikation. In der Männerkohorte wurde häufiger ein Alkohol- und Drogenabusus, sowie Gefäßerkrankungen festgestellt. Bei der multivariaten Analyse wurde das weibliche Geschlecht als ein unabhängiger Risikofaktor für intensivstationäre Sterblichkeit identifiziert.

Zusammengefaßt ergab sich unter gleichen Therapiebedingungen eine höhere Mortalität bei weiblichen Patienten trotz gleicher Krankheitsschwere. Ein möglicher Grund hierfür ist die unterschiedliche klinische Ausprägung der Erkrankung bei Frauen und Männern sowie eine Maskierung der Schwere der Sepsis bei weiblichem Geschlecht durch die, in den tierexperimentellen Untersuchungen beschriebenen, Mechanismen der Immunmodulation. Diese wird auch von den üblichen Scoresystemen zur Beurteilung der Krankheitsschwere nicht erfasst. Bei der Entwicklung von Scores sollte dem Geschlecht faktor eine größere Beachtung geschenkt werden, eine geschlechtsspezifische Validierung und Korrektur der Scores erscheint notwendig.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Adrie C, Azoulay E, Francois A et al. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest* 2007, 132:1786-1793.
- 2 Angele MK, Wichmann MW, Ayala A et al. Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males. Restoration of the depressed immune functions and improved survival following subsequent sepsis. *Arch Surg* 1997, 132:1207-1214.
- 3 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001, 29:1303-1310.
- 4 Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991, 325:221-225.
- 5 Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004, 30:580-588.
- 6 Brunkhorst FM. [Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006, 41:43-44.
- 7 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.
- 8 Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010, 38:1036-1043.
- 9 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.
- 10 Combes A, Luyt C, Trouillet J et al. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. *Crit Care Med* 2009, 37:2506-2511.
- 11 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.

- 12 Croce MA, Fabian TC, Malhotra AK et al. Does gender difference influence outcome?. *J Trauma* 2002, 53:889-894.
- 13 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008, 34:17-60.
- 14 Diodato MD, Knöferl MW, Schwacha MG et al. Gender differences in the inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis. *Cytokine* 2001, 14:162-169.
- 15 Eachempati SR, Hydo LBarie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg* 1999, 134:1342-1347.
- 16 Elsaesser A, Hamm CW. Acute coronary syndrome: the risk of being female. *Circulation* 2004, 109:565-567.
- 17 Engel C, Brunkhorst FM, Bone H et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007, 33:606-618.
- 18 Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ et al. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* 2005, 39:1161-1168.
- 19 Ferrer R, Artigas A, Levy MM et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008, 299:2294-2303.
- 20 Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010, 38:1045-1053.
- 21 Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003, 31:2742-2751.
- 22 Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2007, 28:1-6.
- 23 Harbarth S, Garbino J, Pugin J et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003, 115:529-535.

- 24 Harrold LR, Lessard D, Yarzebski J et al. Age and sex differences in the treatment of patients with initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Cardiology* 2003, 99:39-46.
- 25 Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000, 118:146-155.
- 26 Jarrar D, Wang P, Cioffi WG et al. The female reproductive cycle is an important variable in the response to trauma-hemorrhage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, 279:H1015-21.
- 27 Jarrar D, Wang P, Knöferl MW et al. Insight into the mechanism by which estradiol improves organ functions after trauma-hemorrhage. *Surgery* 2000, 128:246-252.
- 28 King KM, Ghali WA, Faris PD et al. Sex differences in outcomes after cardiac catheterization: effect modification by treatment strategy and time. *JAMA* 2004, 291:1220-1225.
- 29 Knöferl MW, Jarrar D, Angele MK et al. 17 beta-Estradiol normalizes immune responses in ovariectomized females after trauma-hemorrhage. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001, 281:C1131-8.
- 30 Kollef MH, O'Brien JD, Silver P. The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest* 1997, 111:434-441.
- 31 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.
- 32 Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34:1589-1596.
- 33 Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2005, 111:940-953.
- 34 Laterre P, Levy H, Clermont G et al. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. *Crit Care Med* 2004, 32:2207-2218.

- 35 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.
- 36 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, 270:2957-2963.
- 37 Lefrant J, Muller L, Raillard A et al. Reduction of the severe sepsis or septic shock associated mortality by reinforcement of the recommendations bundle: A multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010.
- 38 Leone M, Bourgoin A, Cambon S et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003, 31:462-467.
- 39 Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010, 38:367-374.
- 40 Lewandowski K, Lewandowski M. [Scoring systems in the intensive care unit]. *Anaesthetist* 2003, 52:965-87; quiz 988-9.
- 41 Lorenz J, Bodmann K, Bauer TT et al. [Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, treatment]. *Pneumologie* 2003, 57:532-545.
- 42 Losonczy G, Kriston T, Szabó A et al. Male gender predisposes to development of endotoxic shock in the rat. *Cardiovasc Res* 2000, 47:183-191.
- 43 Magnotti LJ, Fischer PE, Zarzaur BL et al. Impact of gender on outcomes after blunt injury: a definitive analysis of more than 36,000 trauma patients. *J Am Coll Surg* 2008, 206:984-91; discussion 991-2.
- 44 Malacrida 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.
- 45 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, 348:1546-1554.
- 46 McGwin GJ, George RL, Cross JM et al. Gender differences in mortality following burn injury. *Shock* 2002, 18:311-315.
- 47 McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS et al. Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Br J Surg* 1995, 82:524-529.

- 48 Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999, 340:1801-1811.
- 49 Micek ST, Roubinian N, Heuring T et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34:2707-2713.
- 50 Mikkelsen ME, Gaieski DF, Goyal M et al. FACTORS ASSOCIATED WITH NON-ADHERENCE WITH EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE EMERGENCY DEPARTMENT. *Chest* 2010 Sep;138(3):551-8. Epub 2010 Feb 19.
- 51 Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996, 24:64-73.
- 52 Mizushima Y, Wang P, Jarrar D et al. Estradiol administration after trauma-hemorrhage improves cardiovascular and hepatocellular functions in male animals. *Ann Surg* 2000, 232:673-679.
- 53 Moerer O, Schmid A, Hofmann M et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 2002, 28:1440-1446.
- 54 Moerer O, Burchardi H. [The cost of sepsis]. *Anaesthesist* 2006, 55 Suppl 1:36-42.
- 55 Nachtigall I, Deja M, Tafelski S et al. Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. *J Int Med Res* 2008, 36:438-459.
- 56 Nante N, Messina G, Cecchini M et al. Sex differences in use of interventional cardiology persist after risk adjustment. *J Epidemiol Community Health* 2009, 63:203-208.
- 57 Napolitano LM, Greco ME, Rodriguez A et al. Gender differences in adverse outcomes after blunt trauma. *J Trauma* 2001, 50:274-280.
- 58 Nguyen HB, Corbett SW, Steele R et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007, 35:1105-1112.
- 59 Oberholzer A, Keel M, Zellweger R et al. Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *J Trauma* 2000, 48:932-937.

- 60 Offner PJ, Moore EE, Biffl WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg* 1999, 134:935-8; discussion 938-40.
- 61 Platt R, Polk BF, Murdock B et al. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986, 124:977-985.
- 62 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, 55 Suppl 1:43-56.
- 63 Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H et al. [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. *Anaesthesist* 2010, 59:347-370.
- 64 Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345:1368-1377.
- 65 Schröder J, Kahlke V, Staubach KH et al. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 1998, 133:1200-1205.
- 66 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, 22:1048-1051.
- 67 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, 341:217-225.
- 68 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, 31:1901-1907.
- 69 Varpula M, Karlsson S, Parviainen I et al. Community-acquired septic shock: early management and outcome in a nationwide study in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, 51:1320-1326.
- 70 Verner LJ, Voss A. [Sex/Gender research -- introduction and anesthesiological aspects]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005, 40:191-198.
- 71 Vincent J, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009, 302:2323-2329.

72 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.

73 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.

[74] 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. . 1996.

75 Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001, 2:777-780.

76 Wichmann MW, Zellweger R, DeMaso CM et al. Enhanced immune responses in females, as opposed to decreased responses in males following haemorrhagic shock and resuscitation. *Cytokine* 1996, 8:853-863.

77 Wilsnack RW, Wilsnack SC, Kristjanson AF et al. Gender and alcohol consumption: patterns from the multinational GENACIS project. *Addiction* 2009, 104:1487-1500.

78 Winters BD, Eberlein M, Leung J et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010, 38:1276-1283.

79 Zellweger R, Wichmann MW, Ayala A et al. Females in proestrus state maintain splenic immune functions and tolerate sepsis better than males. *Crit Care Med* 1997, 25:106-110.

80 van Eijk LT, Dorresteyn MJ, Smits P et al. Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers. *Crit Care Med* 2007, 35:1464-1469.

8. Danksagung

Mein erster herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Claudia Spies, die dieses spannende Thema konzipiert und mir zur Bearbeitung überlassen hat. Dabei unterstützte sie stets unsere Arbeitsgruppe und inspirierte uns mit neuen Impulsen, zur Mitkonzeption der Fragestellung, der Unterstützung der Arbeitsgruppe während der Datenerhebung sowie der finalen Korrektur der Veröffentlichung und der Dissertationsarbeit. Ich möchte an dieser Stelle meine Wertschätzung für die mir in ihrer Klinik zuteil gewordene fundierte klinische Ausbildung ausdrücken, die mir die Arbeit an der Fragestellung sehr erleichtert hat, auch dafür meinen Dank.

Herrn Prof. Klaus Wernecke und Frau Dr. Siebert von der Sostana GmbH bin ich für die Ausführung statistischer Analysen und die inhaltlichen Impulse zu tiefem Dank verpflichtet.

Bei Frau Dr. Irit Nachtigall möchte ich mich herzlichst bedanken für die Mitkonzeption des Themas, ihre exzellente Betreuung, konstruktive Kritik und blitzschnelle Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Sascha Tafelski danke ich für die Mitkonzeption der Arbeit, die anregenden inhaltlichen Diskussionen, die den Text erst zu dem machten, was er jetzt ist und seine Hilfe bei statistischen Auswertungen.

Meinen Mitdoktoranden sei gedankt für die gemeinsame Arbeit. Ihr Fleiß und Durchhaltevermögen bei den vorbereitenden Datenerhebungen waren die Grundlage dieser Arbeit. Jeden einzelnen Namen hier zu nennen würde den Rahmen sprengen, aber ohne sie wäre diese Arbeit so nie entstanden.

Meiner Frau danke ich von ganzem Herzen für Ihre unermüdliche Unterstützung und Motivation.

9. Erklärung

„Ich, Maxim Kartachov, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Geschlechtsspezifische Unterschiede bei intensivpflichtigen Patienten mit Sepsis unter Berücksichtigung leitlinienkonformer initialer antibiotischer Therapie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

10. Lebenslauf

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