

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Material und Methoden im Rahmen der Studie**

#### 2.1.1 Material und Patientengut

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Studie zur Bestimmung der transmissionsassoziierten nosokomialen Infektionen (SIR 3-Studie).

Die Studie wurde an der Charité Berlin, einem Universitätsklinikum mit zum damaligen Zeitpunkt insgesamt 2.200 Betten, durchgeführt. Untersucht wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.02.2000 bis zum 31.07.2001 auf eine von fünf Intensivstationen für Erwachsene der Charité aufgenommen worden waren. In die Studie aufgenommen wurden hiervon nur die Patienten, die  $\geq 48$  Stunden auf der Intensivstation gelegen hatten, da bei einer kürzeren Aufenthaltsdauer eine nosokomiale Infektion definitionsgemäß nicht vorliegen kann [38].

Da es sich bei den von uns verwendeten Patientendaten ausschließlich um die routinemäßig erhobenen Patientendaten der Stationen handelte, mit deren Erfassung der Patient oder Bevollmächtigte sich bereits bei der Aufnahme auf die Intensivstation einverstanden erklärt, war eine Billigung der Studie durch eine Ethikkommission nicht notwendig. Alle anderen Daten (z.B. Stationsbelegung) waren ausnahmslos statistischer Art und bedurften keiner Genehmigung. Für die Gesamtstudie existierte ein Ethikvotum.

## 2.1.2 Methoden

### *Studiendesign*

Um den Zusammenhang zwischen der Exposition von Patienten mit unterschiedlichen invasiven medizinischen Maßnahmen, dem Pflege-Patienten-Verhältnis auf den Stationen und Fällen nosokomialer Infektionen bzw. einer Unterart, primärer Sepsis, zu ermitteln, wurde eine prospektive Kohortenstudie durchgeführt.

Mit diesem Studiendesign kann ermittelt werden, welchen Anteil eine Exposition an einem Outcome hat. In unserem Falle lässt sich mit diesem Ansatz zeigen, auf welche Ursachen die beiden in der Studie erfassten Outcomes, nosokomiale Infektion und primäre Sepsis, zurückzuführen sind. Zur Auswertung der Daten wurden univariate und multivariate Regressionsanalysen mit den Outcomes nosokomiale Infektion respektive primäre Sepsis durchgeführt.

### *Zeitraum, Ablauf und Patienten der Studie*

Die Studie wurde im Zeitraum vom 1. Februar 2000 bis zum 31. Juli 2001 auf fünf Intensivstationen des Universitätsklinikums Charité, Berlin, durchgeführt.

Die Einzelheiten zu den untersuchten Intensivstationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

*Tabelle 1: Übersicht über die untersuchten Intensivstationen und ihre Schwerpunkte*

<b>Intensivstation</b>	<b>Art</b>	<b>Bettenzahl</b>	<b>Schwerpunkt</b>
Station A	interdisziplinäre Intensivstation	12 Betten	vorrangig Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff
Station B	neurochirurgische Intensivstation	12 Betten	vorrangig Patienten nach neurochirurgischem Eingriff
Station C	internistische Intensivstation	24 Betten	vorrangig Patienten mit nephrologischer Symptomatik
Station D	interdisziplinäre Intensivstation	14 Betten	vorrangig Patienten nach Traumata, großen allgemeinchirurgischen Eingriffen und mit Lungen- bzw. Multiorganversagen
Station E	chirurgische Intensivstation	10 Betten	vorrangig Patienten nach Traumata oder großen allgemeinchirurgischen Eingriffen

Allen Patienten wurde die gängige intensivmedizinische Versorgung zuteil.

### *Datenerhebung*

Alle unten näher spezifizierten Daten wurden mittels eines eigens hierfür erstellten Computerprogramms zur bettseitigen patientenbasierten Surveillance zusammengetragen.

Nach einer Pilotphase zur Testung der Dateneingabe und Dokumentation der Befunde der Indikatorerreger wurden vom 01.02.2000 bis 31.07.2001 sämtliche nosokomiale Infektionen auf den fünf Intensivstationen erfasst.

Eine Hygienefachschwester, die alle Intensivstationen mindestens zweimal pro Woche aufsuchte, war für die Erfassung der nosokomialen Infektionen zuständig. Um einen Erfassereffekt bei der Identifikation nosokomialer Infektionen weitestgehend zu vermeiden, war die Hygienefachschwester

anhand der unten angegebenen verwendeten Definitionen zuvor eingehend geschult und mit Hilfe von Krankenakten trainiert worden.

Während der Dateneingabe fand eine erste Validierung der Daten mittels Plausibilitätskontrollen statt. Eine zweite Validierung wurde durch einen Epidemiologen und durch einen Statistiker durchgeführt.

Eine hohe Validität der Diagnosestellung einer nosokomialen Infektion wurde gesichert, indem ein Epidemiologe des Krankenhauses die Daten der infizierten Patienten nochmals auf ihre Erfüllung der Einschlusskriterien für eine NI überprüfte. Zur Erstellung der Diagnose einer nosokomialen Infektion wurden die Definitionen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aus den USA zugrunde gelegt [38]. Diese Definitionen sind die weltweit verbreitetsten Definitionen für nosokomiale Infektionen. Neben allgemeinen Hinweisen, wann eine Infektion als nosokomial erworben betrachtet werden kann und wann es sich um eine außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektion handelt, berücksichtigen die CDC-Definitionen genaue klinische und paraklinische Symptome und Kriterien, die zur Diagnose einer nosokomialen Infektion gefordert werden.

### *Erhobene Daten*

Die Daten, die bei der Aufnahme und Entlassung jedes Patienten erhoben wurden, bestanden aus: Aufnahmedatum, Alter, Geschlecht, SAPS II– Wert (new simplified acute physiology score; aus 14 Parametern ermittelte Punktzahl zur Bewertung des Schweregrades einer Erkrankung), bestehende Infektionen bei Aufnahme und Entlassungsdatum.

Die täglich erhobenen Verlaufsdaten bezüglich patienten- und behandlungsspezifischer Variablen umfassten die auf der Intensivstation verbrachte Anzahl von Tagen, Intubation, Applikation von Harnwegkathetern (HWK; transurethral, suprapubisch oder im Sinne eines Ileum-Conduits), Applikation von zentralen Venenkathetern (ZVK; zentral-intravenöser Katheter, Swan-Ganz-Katheter oder Shaldon-Katheter), Dialyse, Operation

(geplant oder als Notfall) während des Aufenthalts auf der Intensivstation; SOFA-Wert (sequential organ failure assessment; Verfahren zur Bewertung des Schweregrades der Erkrankung, basierend auf dem Ausmaß der Organdysfunktionen) und neu aufgetretene nosokomiale Infektionen.

Es wurden weiterhin die tägliche Bettenauslastung und die Anzahl des anwesenden Pflegepersonals auf den jeweiligen Intensivstationen festgehalten. Zur Absicherung wurden die Daten zur Besetzung der Stationen mit Pflegepersonal (Stationsbesetzung) noch einmal mit dem offiziellen Dienstplan abgeglichen. Hier wurde jede Schicht einzeln betrachtet.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die einmalig und täglich erhobenen Daten.

*Tabelle 2: Übersicht über die einmalig und täglich erhobenen Daten*

Bei Aufnahme bzw. Entlassung erhobene patientenbezogene Parameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufnahme datum</li> <li>- Alter</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- SAPS II-Wert</li> <li>- Infektionen bei Aufnahme</li> <li>- Entlassungsdatum</li> </ul>
Täglich erhobene behandlungs- und therapiespezifische patientenbezogene Parameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tage auf der Intensivstation</li> <li>- Beatmung</li> <li>- Harnwegkatheter</li> <li>- zentraler Venenkatheter</li> <li>- Dialyse</li> <li>- Operation während des Krankenhausaufenthalts</li> <li>- SOFA-Wert</li> <li>- neu aufgetretene nosokomiale Infektion</li> <li>- neu aufgetretene Sepsis</li> </ul>
Täglich erhobene stationsbezogene Parameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bettenbelegung</li> <li>- Stationsbesetzung (Frühschicht, Spätschicht, Nachtschicht)</li> </ul>

SOFA: sequential organ failure assessment

SAPS II: new simplified acute physiology (score)

### 2.1.3 Datenanalyse

#### *Vorgehen*

Die Daten wurden in zwei Durchgängen analysiert. Im ersten Durchgang wurden alle aufgetretenen nosokomialen Infektionen (Definition anhand der CDC-Kriterien) untersucht, im zweiten Durchgang wurden nur nach den CDC-Kriterien diagnostizierte Fälle primärer Sepsis berücksichtigt.

Die Stationsbesetzung wurde über die Summe aus drei Quotienten berechnet, wobei jeder Quotient jeweils aus der Anzahl der tatsächlich anwesenden Pflegekräfte pro Station pro Schicht geteilt durch die Anzahl der Pflegekräfte, die nach Plan anwesend sein sollten, bestand. Diese Summe wurde durch drei dividiert. Um die Belegungsrate der einzelnen Stationen mit Patienten zu erfassen (tägliche Bettenbelegung) wurde die Anzahl derjenigen Patienten, die den ganzen Tag auf der Station anwesend waren, zu der auf der Station insgesamt vorhandenen Anzahl an Betten ins Verhältnis gesetzt.

In Modell 1 wurde das Pflege-Patienten-Verhältnis ermittelt, indem die Stationsbesetzung durch die Bettenbelegung geteilt wurde (Formel 1). In Modell 2 wurde die Stationsbesetzung unabhängig von der Bettenbelegung betrachtet.

*Formel 1: Berechnung des Pflege-Patienten-Verhältnisses*

$$\frac{\left(\frac{PK\_i}{PK\_s}\right)^f + \left(\frac{PK\_i}{PK\_s}\right)^s + \left(\frac{PK\_i}{PK\_s}\right)^n}{3} \cdot \frac{Patient\_i}{Betten}$$

*PK\_i*: Tatsächliche Anzahl der Pflegekräfte auf Station

*PK\_s*: Anzahl der Pflegekräfte, die auf Station sein sollten

*f*: Frühschicht

*s*: Spätschicht

*n*: Nachtschicht

*Patient\_i*: Anzahl der Patienten (alle Patienten)

*Betten*: Anzahl der Betten

Um die Bedeutung des Pflege-Patienten-Verhältnisses als Risikofaktor für das Auftreten nosokomialer Infektionen zu ermitteln, wurden univariate und multivariate Analysemethoden genutzt.

Für die beiden unterschiedlichen Outcomes, nosokomiale Infektion einerseits und primäre Sepsis andererseits, wurden unterschiedliche Regressionsanalysen mit unabhängigen Variablen zum Pflege-Patienten-Verhältnis (Modell 1) und der Stationsbesetzung (Modell 2) unter Berücksichtigung der anderen unabhängigen Variablen durchgeführt.

Für beide Outcomes wurden die Kontrollvariablen zentraler Venenkatheter (täglich), Harnwegkatheter (täglich), Beatmung (täglich), Alter, SOFA-Wert (täglich), SAPS II-Wert bei Aufnahme, Dialyse (Anzahl; ja/ nein), Operation (geplant oder als Notfall; ja/ nein) und bestehende Infektionen zum Zeitpunkt der Aufnahme betrachtet.

Für Patienten, die während ihres gesamten Aufenthalts auf der Station keine nosokomiale Infektion beziehungsweise keine primäre Sepsis entwickelten, wurden die täglich erhobenen Daten über alle Patiententage hinweg summiert.

Bei Patienten, die während ihres stationären Aufenthalts eine nosokomiale Infektion bzw. primäre Sepsis entwickelten, wurden nur die Tage bis zum Beginn der ersten nosokomialen Infektion, respektive primären Sepsis, betrachtet.

Die täglich erhobenen Daten wurden hierbei über den Verlauf summiert und dann durch die Anzahl der entsprechend gezählten Patiententage geteilt, um den Mittelwert zu bestimmen.

#### *Gruppierung der Daten nach Kategorien*

Die Variablen Pflege-Patienten-Verhältnis, Stationsbesetzung, Alter, SOFA-Wert und SAPS II-Wert wurden für jede Intensivstation separat in vier gleich große Kategorien (Quartile) eingeteilt, weil die Verteilung der Mittelwerte zwischen den Intensivstationen stark variierte.

Die Daten für das Outcome nosokomiale Infektion sind hierfür beispielhaft in Tabelle 3 aufgeführt.

Für das Outcome primäre Sepsis wurde die Variable SAPS II-Wert in nur drei Kategorien eingeteilt, da der niedrigste Wert bei mehr als 25% der Patienten auftrat.

Für das Outcome nosokomiale Infektion wurden die Kontrollvariablen, die die invasiven Maßnahmen zentraler Venenkatheter, Harnwegkatheter und Beatmung bei den Patienten beschreiben, kategorisiert in 0/ >0-<1/ 1 (Tage der Anwendung der invasiven Maßnahme =0 / >0 und <100 / 100).

Kategorie 1 umfasste all diejenigen Patienten, bei denen die entsprechende invasive Maßnahme (Katheter oder Beatmung) während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation nicht (also an keinem einzigen Patiententag) durchgeführt worden war, Kategorie 2 alle Patienten, bei denen sie an einigen, aber nicht allen ihren Patiententagen durchgeführt worden war und Kategorie 3 die Patienten, die einen Katheter bzw. Beatmung an allen ihren Patiententagen erhalten hatten.

Für das Outcome primäre Sepsis wurde die Variable zentraler Venenkatheter bivariat kategorisiert, da für diese Variable die Kategorie 1 leer war (alle Patienten mit Sepsis hatten mindestens einen ZVK-Tag). Kategorie 1 und Kategorie 2 wurden daher zusammengefasst.

*Tabelle 3: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (CI) für die Variablen, die über die Patiententage auf jeder Intensivstation (A-E) aufsummiert wurden*

	A			B			C			D			E		
	Mittelwert	95% CI		Mittelwert	95% CI		Mittelwert	95% CI		Mittelwert	95% CI		Mittelwert	95% CI	
Pflege-Patienten-Verhältnis	0,86	0,85	0,87	0,86	0,86	0,87	0,91	0,91	0,92	0,92	0,91	0,93	0,83	0,82	0,83
Stationsbesetzung	1,00	0,99	1,01	1,02	1,01	1,02	0,92	0,92	0,93	1,03	1,03	1,03	0,97	0,97	0,98
Alter	60	58	63	53	51	55	61	60	62	52	50	54	58	56	60
SOFA-Wert	7,5	6,9	8,1	4,7	4,3	5,0	6,3	5,9	6,6	5,8	5,4	6,2	5,3	4,9	5,7
SAPS II-Wert	40	38	43	33	31	35	38	37	40	35	33	37	29	27	31
ZVK	0,94	0,90	0,97	0,76	0,73	0,80	0,63	0,60	0,67	0,80	0,77	0,84	0,78	0,73	0,82
HWK	0,94	0,90	0,97	0,84	0,81	0,88	0,63	0,60	0,67	0,85	0,82	0,88	0,89	0,86	0,92
Beatmung	0,64	0,57	0,69	0,39	0,35	0,43	0,38	0,35	0,42	0,39	0,35	0,43	0,26	0,22	0,30

SOFA: sequential organ failure assessment

SAPS II: new simplified acute physiology (score)

ZVK: zentraler Venenkatheter

HWK: Harnwegkatheter

Einige Variablen wurden bivariat kategorisiert: die Variablen Dialyse und Operation (geplant oder als Notfall). Hier enthielt die Kategorie 1 all diejenigen Patienten, bei denen während ihres gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation (beziehungsweise bis zum Auftreten der nosokomialen Infektion) weder eine Dialyse noch Operation durchgeführt worden war, und Kategorie 2 die Patienten, die in diesem Intervall mindestens einer Dialyse oder einem operativen Eingriff unterzogen wurden. Die Verteilung der drei bivariat kategorisierten Variablen ist, nach Intensivstationen gegliedert, in Tabelle 4 aufgeführt.

*Tabelle 4: Verteilung der bivariaten Variablen für die fünf Intensivstationen (ja= die Maßnahme erfolgte an mindestens einem Tag)*

	<b>A</b> n=171 Anzahl (Prozent)	<b>B</b> n=427 Anzahl (Prozent)	<b>C</b> n=630 Anzahl (Prozent)	<b>D</b> n=356 Anzahl (Prozent)	<b>E</b> n=292 Anzahl (Prozent)
<b>Dialyse</b>					
ja	60 (35)	6 (1)	210 (33)	68 (19)	22 (8)
<b>Operation (geplant) *</b>					
ja	83 (49)	166 (39)	128 (20)	235 (66)	198 (68)
<b>Operation (als Notfall) *</b>					
ja	32 (19)	188 (44)	16 (3)	125 (35)	90 (31)

\* während des Aufenthalts auf der Intensivstation

### *Statistische Analyse*

In der univariaten Analyse wurden Inzidenzdichten mit 95% Konfidenzintervallen (CI 95) und univariate (unadjustierte) Hazard-Ratios mit Konfidenzintervallen für die kategoriellen Expositionsvariablen berechnet.

In der multivariaten Analyse wurden adjustierte Hazard-Ratios mit der Cox-Regression berechnet. Alle Kontrollvariablen wurden eingeschlossen.

Mit der Auswertung der Daten anhand einer Cox-Regressionsanalyse ist es möglich, eine Kombination von prognostischen Faktoren ausfindig zu machen, die den Endzustand eines Patienten in optimaler Weise vorhersagt. Mit diesem Cox' Proportional-Hazards-Modell wird die Hazard-Funktion in Abhängigkeit von einer oder mehrerer Einflussgrößen modelliert. Für zwei Patienten oder Populationen kann der Quotient der jeweiligen Hazard-Funktionen bestimmt werden. Diese sogenannte Hazard-Ratio ist ein Maß für das relative Risiko.

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der Software Stata 7.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA) durchgeführt.

## **2.2 Material und Methoden im Rahmen der Übersichtsarbeit zur Literatur**

### 2.2.1 Suchstrategie

Die Literatur für diese Übersichtsarbeit wurde mit Hilfe elektronischer Datenbanken, durch Heranziehung relevanter Referenzen aus Literaturverzeichnissen, einer eigenständigen Durchsicht einschlägiger Literatur und allgemeinen Nachforschungen im Internet gewonnen.

Im Zuge der elektronischen Ermittlung relevanter Publikationen wurden die Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf die folgenden Suchbegriffe hin untersucht:

- staffing, nurs\* staffing, nurse to patient ratio, patient to nurse ratio, understaffing, overcrowding, nurs\* overcrowding
- infection, nosocomial infection, hospital-acquired infection, healthcare-associated infection
- outbreak, epidemic, cluster

und jede der möglichen Kombinationen aus den oben angegebenen Kategorien.

Bezüglich des Zeitrahmens wurde für MEDLINE keine Einschränkung für die Vergangenheit vorgegeben, d.h. es wurden alle entsprechenden Publikationen von 1966 bis zur zweiten Maiwoche 2007 in die Ausgangsbeurteilung einbezogen. Im Falle von EMBASE handelte es sich

bei der berücksichtigten Literatur um alle elektronisch verfügbaren Publikationen, d.h. um solche von 1988 bis zur 19. Kalenderwoche 2007.

### 2.2.2 Selektionskriterien für Literatur

Es wurden ausschließlich englischsprachige und deutschsprachige Studien berücksichtigt. Alle identifizierten Referenzen wurden auf der Grundlage ihres Titels und Abstracts selektiert. Von potentiell relevanten Studien wurde der Volltext hinzugezogen, um zu ermitteln, ob sie unseren Einschlusskriterien entsprachen. Die Kriterien, die zu erfüllen waren, um in die hier gegebene Übersicht mit aufgenommen zu werden, waren folgende:

Ort:

Ort der Studie war ein Krankenhaus bzw. mehrere Krankenhäuser.

Erhebung des Outcomes:

Es wurden nur Studien berücksichtigt, in denen nosokomiale Infektionen jeglicher Art erfasst wurden. Die erfasste Infektion musste als nosokomial verursacht bezeichnet worden sein, oder es musste ersichtlich sein, dass die Infektion im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes entstanden war bzw. dies explizit als wahrscheinlich angegeben wurde.

Erhebung der Expositionsvariablen:

Von Interesse war hier das Pflege-Patienten-Verhältnis der untersuchten Stationen. Die Stationsbesetzung bzw. das vorliegende Pflege-Patienten-Verhältnis musste klar definiert und mit quantitativen Methoden erhoben worden sein.

### 2.2.3 Literatúrauswahl

Zwei Untersucher führten unabhängig voneinander die Literatursuche und -auswahl durch. Diskrepanzen zwischen den Untersuchern bezüglich Fragen zu Ein- oder Ausschluss gewisser Studien wurden durch Diskussion und unter Berücksichtigung des Volltextes der Studien gelöst.

Da die existierende Literatur sehr heterogen ist, Studiendesigns, Outcomes und Interventionen sich stark unterscheiden und außerdem die Beschäftigungsumstände für das Pflegepersonal in den entsprechenden Ländern stark voneinander abweichen, kann hier keine rein quantitative Synthese im Sinne einer Metaanalyse durchgeführt werden. Insbesondere macht die Mischung unterschiedlichster Arten von Studiendesigns, die unterschiedlichen Arten der Datenerhebung und Definitionen der Outcomes, die verschiedenen Definitionen für nosokomiale Infektionen und das häufige Fehlen individueller Patientendaten die Durchführung einer Metaanalyse unmöglich. Stattdessen wird eine semiquantitative Übersicht über die existierende Literatur auf dem Gebiet gegeben.