

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kosten und Verlängerung der Verweildauer bei nosokomialer
Sepsis auf Intensivstationen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eike Hirsemann

aus Potsdam

Datum der Promotion: 18.12.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

1. Leistner R, Hirsemann E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C. Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. *Infection*. 2014;42(1):31-6.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract – Deutsche Version	9
Abstract – Englische Version	11
1. Einleitung	12
1.1 Nosokomiale Infektionen und Surveillance	12
1.2 Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System	13
1.3 Intensivstationen und ZVK-assoziierte primäre Sepsis.....	14
1.4 Primäre Sepsis, Kosten und Präventionspotential im Gesundheitssystem	15
2. Fragestellung	17
3. Methoden	18
3.1 Setting.....	18
3.2 Definition Sepsis	19
3.3 Definition Device-Anwendungsrate und Device-assoziierte Infektionsrate.....	21
3.4 Studiendesign und Datenerhebung	21
3.5 Simplified Acute Physiology Score II	24
3.6 Charlson Comorbidity Index.....	25
3.7 Fälle und Kontrollen	25
3.8 Kostenkalkulation.....	26
3.9 Kostenstellen- und Kostenartenrechnung.....	26
3.10 Kostenträgerrechnung	26
3.11 Kriterien für die Zuordnung von Fällen und Kontrollen	27
3.12 Statistik	28
4. Ergebnisse	29

4.1 Intensivstationen	29
4.2 Studienpopulation	30
4.3 Basisdemographische Daten Fälle und Kontrollen	30
4.4 Basisdemographische Daten ein- & ausgeschlossener Fälle	32
4.5 Device-Anwendungsrate ZVK	34
4.6 Device-assoziierte Infektionsrate ZVK	35
4.7 Erreger	36
4.8 Kosten	37
4.9 Aufenthaltsdauer und Letalität	39
5. Diskussion	41
5.1 Kosten und Verlängerung der Aufenthaltsdauer	42
5.2 Letalität	49
5.3 Limitationen	51
5.4 Schlussfolgerung	53
6. Literaturverzeichnis	54
7. Anhang	62
7.1 Eidesstattliche Versicherung	62
7.2 Lebenslauf	63
7.3 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	65
7.4 Danksagung	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Prozentangabe häufiger Erreger der ZVK-assoziierten primären Sepsis in der durchgeführten Studie	36
Abbildung 2	Aufteilung und Vergleich der Kosten zwischen Fällen und Kontrollen von primärer Sepsis	39
Abbildung 3	Mediane Liegezeiten von Fällen und Kontrollen in Tagen; Anzahl verstorbener Patienten als absolute Zahl	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz-Kriterien	20
Tabelle 2	CDC-Kriterien der primären Sepsis, gültig bis zum 31.12.2016	20
Tabelle 3	Auszug aus den zu erfassenden Daten im KISS Modul ITS-KISS	23
Tabelle 4	Übersicht der 10 ITS im Studienjahr 2010	29
Tabelle 5	Angabe von SAPS II, Alter und CCI als Median (IQR)	30
Tabelle 6	Beschriebene Parameter für Fälle und Kontrollen mit primärer Sepsis	31
Tabelle 7	Angabe von Alter, CCI und Liegedauer als Median (IQR)	32
Tabelle 8	Beschriebene Parameter für ein- & ausgeschlossene Fälle mit primärer Sepsis als Median	33
Tabelle 9	Device-Anwendungsraten der untersuchten Stationen als gepoolter arithmetischer Mittelwert	34
Tabelle 10	Device-assoziierte Infektionsrate als gepoolter arith. Mittelwert	35
Tabelle 11	Mediane Kosten (IQR) für Fälle und Kontrollen mit primärer Sepsis	38
Tabelle 12	Mediane Kosten (IQR) aufgeschlüsselt nach Personal und Sachkosten	38
Tabelle 13	Aufenthaltsdauer und Letalität für Fälle und Kontrollen mit primärer Sepsis in Tagen; Angaben als Median (IQR), Angabe für Tod im Krankenhaus als absolute Zahl	40
Tabelle 14	Übersicht über veröffentlichte Studien für Zusatzkosten und zusätzlicher Aufenthaltsdauer (AHD) von nosokomialer primärer Sepsis	43-44
Tabelle 15	Übersicht über veröffentlichte Studien zur Letalitätszunahme bei primärer Sepsis	49

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
AHD	Aufenthaltsdauer
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APR-DRG's	All Patient Refined-Diagnostic Related Groups
CBF	Campus Benjamin Franklin
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCM	Campus Charité Mitte
CD	Kanadische Dollar
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Confidence Interval
COPRA	Computer Organized Patient Report Assisstant
CVK	Campus Virchow Klinikum
DRG	Diagnosis Related Groups
ECDC-PPS	European Centre for Disease Prevention and Control
EPIC	European Prevalence of Infection in Intensive Care
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQR	Interquartile Range
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
ITS	Intensivstation/ -en
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KHG	Krankenhausfinanzierungsgesetz
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KNS	Koagulase negative Staphylokokken

LEP	Leistungserfassung und Prozessdokumentation im Gesundheitswesen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NI	Nosokomiale Infektion
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance System
NPS	Nosocomial Primary Sepsis
NRZ	Nationale Referenzzentrum für Surveillance
PDMS	Patienten-Daten-Management-System
PPR	Pflege-Personalregelung
RKI	Robert Koch-Institut
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SENIC	Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
ZVK	Zentrale Venenkatheter

Abstract – Deutsche Version

Einleitung: Zahlreiche, internationale Studien ermittelten unterschiedlich hohe Kosten für nosokomiale Infektionen (NI), welche hauptsächlich durch die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes entstanden sind. Die vorliegende Arbeit untersuchte Kosten, Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und Letalität der nosokomialen, primären Sepsis auf den Intensivstationen (ITS) der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Die Ergebnisse sollten mit den Daten aus der Literatur verglichen werden und kritische Rückschlüsse für das deutsche Gesundheitswesen gezogen werden.

Methodik: Prospektiv wurden für den Zeitraum vom 1. Januar bis 31. Dezember 2010 insgesamt 77 Fälle durch geschulte Hygieneschwester an Hand der Definitionen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) für primäre Sepsis identifiziert. Bedingung waren die Teilnahme der ITS am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance (NRZ) und die Übermittlung der Daten an die Referenzdatenbank. Die Fälle wurden im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie 1:1 nach Alter, Geschlecht, SAPS II, Liegedauer auf ITS gleich der Zeitdauer bis zum Ausbruch der Infektion gematcht. Als potentielle Kontrolle wurde jeder Patient angesehen, der im Studienzeitraum auf eine der ITS aufgenommen wurde, mindestens 3 Tage dort gelegen hat und mindestens 18 Jahre alt war. Die Daten der Krankenhauskosten wurden von den tatsächlichen Krankenhauskosten abgeleitet und durch die Finanzabteilung der Charité - Universitätsmedizin bereitgestellt.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 40 Fälle mit nosokomialer, primärer Sepsis nach den oben genannten Kriterien gematcht werden. Die medianen Kosten für Patienten mit primärer Sepsis waren mit 60445 € vs. 35730 € ($p = 0,006$) für Patienten ohne primäre Sepsis signifikant erhöht. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war für Fallpatienten mit median 44 Tagen vs. 30 Tagen ($p = 0,110$) für Kontrollpatienten verlängert. Die medianen Zusatzkosten für Patienten mit primärer Sepsis beliefen sich auf 20909 € ($p=0,006$) und die mediane zusätzliche Aufenthaltsdauer lag bei 7 Tagen ($p=0,006$).

Die Letalität war mit 7 Fallpatienten vs. 3 Kontrollpatienten erhöht, statistisch aber nicht signifikant ($p=0,289$).

Schlussfolgerung: Primäre, nosokomiale Sepsis auf ITS ist mit erheblichen Mehrkosten und einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden. Auch wenn eine erhöhte Letalität statistisch nicht belegt werden konnte, resultiert aus der verlängerten Aufenthaltsdauer eine größere Morbidität der Patienten und eine individuelle

Belastungssituation. Aufgrund dieser psychosozialen Aspekte und der enormen ökonomischen Belastung für das Gesundheitssystem sollten Kontrollmaßnahmen durch das Krankenhausmanagement etabliert werden, welche die Inzidenz nosokomialer, primärer Sepsis so gering wie möglich halten.

Abstract – Englische Version

Introduction: Several international studies reported high financial charges of nosocomial infections, caused by prolonged hospitalization. In this study, intensive care units (ICU's) at Charité – Universitätsmedizin Berlin were investigated regarding costs, prolonged hospitalization and mortality of patients with nosocomial primary sepsis (NPS). The results were compared with the literature data and critically evaluated and transferred for the German healthcare system.

Methods: Prospectively, a total of 77 cases were identified by trained nurses from January 1 to December 31, 2010 using the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definitions for primary sepsis. The participation of the ICU's in the Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) of the German Nationales Referenzzentrum für Surveillance (NRZ) and the transmission of the data to the reference database were mandatory. The cases were matched in a case-control study 1: 1 by age, gender and Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II). Duration of hospitalization in the ICU of control patients had to be at least as long as that of patients with NPS before the time until the onset of infection. Any patient was considered as a potential control during the study period, if hospitalization in the ICU was at least 3 days and patients age was at least 18 years old. Financial data about hospital costs for the ICU stay were derived from the case-specific total hospital costs and provided by the financial department of Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Results: A total of 40 cases with NPS could be matched according to the criteria mentioned above. The median hospital costs for NPS were significantly higher than for patients without NPS (60445 € vs. 35730 €; $p=0,006$). Patients with NPS had longer hospitalization than patients without NPS (44 days vs. 30 days; $p=0,110$). The median additional costs for NPS was 20909 € ($p=0,006$) and the median additional length of hospitalization was 7 days ($p=0,006$). The mortality for case patients was increased with 7 compared to 3 in control patients, but was statistically not significant ($p=0,289$).

Conclusions: NPS is associated with increased hospital costs and prolonged hospital stay. Although increased mortality was not provable, the prolonged hospitalization leads to higher morbidity and individual stress situation. Because of these psychosocial aspects and the enormous economic burden on the health system, control measurements should be established by the hospital management, to keep the incidence of NPS as low as possible.

1. Einleitung

1.1 Nosokomiale Infektionen und Surveillance

Unter einer nosokomialen Infektion (NI) versteht man eine im Krankenhaus erworbene Infektion, welche zum Zeitpunkt der Aufnahme weder vorhanden war noch sich in Inkubation befand. Die ersten Symptome der Infektion dürfen frühestens am dritten Tag des Krankenhausaufenthaltes bestehen (1).

Ursprung von NI sind zumeist Mikroorganismen der körpereigenen Flora (Haut und Schleimhaut) des Patienten, welche unter bestimmten Umständen in sterile Körperhöhlen gelangen und dann als endogene Infektionen bezeichnet werden. Falls die Erreger durch medizinische Eingriffe wie Operationen, Gefäßkatheter oder Blasenkateter in sterile Körperhöhlen gelangen, bezeichnet man diese als sekundäre endogene Infektionen. Werden Erreger direkt aus der Umwelt oder durch Kontakt zu Patienten oder Personal im Krankenhaus übertragen, bezeichnet man diese als exogene Infektion (2).

Die häufigsten NI sind Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Infektionen der unteren Atemwege, Sepsis und Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö (3-6).

Die Inzidenz von NI wird für die Jahre 2011 - 2012 in Akutkrankenhäusern in Europa mit 3,5 % und ca. 3,2 Millionen Fallzahlen geschätzt. Davon treten ca. 600000 Fälle allein in Deutschland auf (5). Diese Daten unterstützen ältere Hochrechnungen, die von 400000 bis 600000 Fällen in Deutschland ausgehen. Die den NI zuzuschreibende Letalität (attributable mortality) wird anhand dieser Zahlen mit 2,6% bzw. mit einer Anzahl von 10.000 bis 15.000 Toten pro Jahr für Deutschland (4) und mit 37000 Toten für Europa beziffert (5). In den USA lag die Inzidenz bei 4,5 % für das Jahr 2002 mit 1,7 Millionen betroffenen Patienten und 98987 Todesfällen (6).

NI verlängern den Krankenhausaufenthalt und führen zu einem Anstieg von Morbidität und Letalität. Daher stellen sie ein weltweit erhebliches medizinisches und ökonomisches Problem dar (7-11).

Um die Inzidenz von NI zu reduzieren, wurde die Maßnahme der Surveillance eingeführt. Unter Surveillance versteht man die fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation von Daten zu NI und deren Rückmeldung an das ärztliche und pflegerische Personal. Durch Surveillance werden Informationen zu Häufigkeit, Erregern und begünstigenden Faktoren von NI gesammelt und durch deren Auswertung können Maßnahmen zur Senkung der Infektionsraten etabliert werden (Benchmarking). Durch

ständige Reevaluation dieser Maßnahmen und Vergleich der Daten der eigenen Institution mit denen anderer Krankenhäuser, kann eine nachweisliche Reduktion von NI und damit verbundenen Kosten nachgewiesen werden (12, 13).

Um die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Stationen, Abteilungen und Krankenhäusern zu ermöglichen, werden identische Methoden bei der Erfassung der Daten benötigt. Durch einheitliche Standardisierungs- und Stratifizierungsverfahren werden die unterschiedlichen Risikofaktoren und das variierende Patientenkontinuum in der Berechnung und Analyse der Daten berücksichtigt (14).

Im Folgenden wird die Umsetzung von Surveillance in Deutschland näher beschrieben.

1.2 Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System

Das Nationale Referenzzentrum für Surveillance (NRZ) von NI wurde 1995 in Zusammenarbeit mit der Kommission Infektionsepidemiologie des Robert Koch-Instituts (RKI) benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit berufen (15). Die Ausübung der Funktionen des NRZ wird durch das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin gewährleistet (16).

Eine der Hauptaufgaben des NRZ ist der Auf- und Ausbau und die Optimierung einer Referenzdatenbank für NI. Diesbezüglich wurde 1996 das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System am Vorbild des US-amerikanischen National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) entwickelt (17).

KISS erfasst die wichtigsten Einfluss- und Risikofaktoren von NI und stellt die einheitlich erhobenen Daten den teilnehmenden Institutionen (Krankenhäuser, ambulante Operationseinrichtungen, Praxen) als anonymisierte Referenzdaten zur Verfügung. Um die Aussagekraft der Daten zu erhöhen, fokussiert sich das KISS auf besondere Risikobereiche innerhalb des Krankenhauses. Dabei werden entweder bestimmte Patientengruppen (z.B. Neugeborene) oder spezielle Stationen (Intensivstationen) mit hohem Infektionsrisiko betrachtet. Daher setzt sich KISS aus verschiedenen Modulen entsprechend der unterschiedlichen Risikobereiche zusammen. Ein Krankenhaus kann sich für die Teilnahme an einem oder mehreren Modulen entscheiden. Voraussetzung für die Teilnahme an KISS ist der Abschluss eines Einführungskurses. In diesem werden die einheitliche Methodik der Datenerfassung und die Diagnostik anhand festgelegter Definitionen (z.B. die Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) geschult (14).

Derzeit nehmen 976 Intensivstationen (ITS) in Deutschland am KISS teil (Stand 2018) (18).

1.3 Intensivstationen und ZVK-assoziierte primäre Sepsis

Angaben zur Prävalenz von NI variieren in der Literatur und sind länderspezifisch und abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv und Art der stationären Einrichtung. Die europaweite Punkt-Prävalenz-Studie des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC-PPS) im Jahr 2011 - 2012 zeigte NI-Raten zwischen 2,3% und 10,8%. Als häufigste NI wurden postoperative Wundinfektionen (19,6%), Pneumonien (19,4%), Harnwegsinfektionen (19,0%), gastrointestinale Infektionen (7,6%), primäre Sepsis-Erkrankungen (6,2%) und untere Atemwegsinfektionen (4,1%) ermittelt (5).

Im Krankenhaus ist das Risiko für die Entwicklung einer NI unterschiedlich verteilt. Ein besonders hohes Risiko besteht für Patienten einer Intensivstation. Obwohl nur 5-10 % aller Krankenhauspatienten dort behandelt werden, sind NI mit 19,5 - 25% aller NI am stärksten vertreten (5, 19).

Umfangreiche Prävalenzstudien, wie die EPIC-Studie (European Prevalence of Infection in Intensive Care Study) von 1992, ergaben eine durchschnittliche Prävalenz von 20,6 % für NI in den beteiligten deutschen ITS (20). Die deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu NI und Antibiotika-Anwendung von 2016 bestätigte die hohe Prävalenz von NI auf deutschen ITS mit 17,1 % (21).

Eine vom deutschen Kompetenznetz Sepsis bundesweit durchgeführte Studie im Jahr 2003 bis 2004 untersuchte die Prävalenz und Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf deutschen ITS. 310 Krankenhäuser mit 454 ITS wurden in die Studie eingeschlossen. Die dabei ermittelte Prävalenz für die schwere Sepsis betrug 11% bei einer gesamten Letalität von 55,2 % während und nach ITS-Aufenthalt (22). Auf Basis dieser Zahlen erkrankten Schätzungen zu Folge 75000 Patienten jährlich in Deutschland an der schweren Sepsis bzw. am septischen Schock, wovon 40000 Patienten mit oder an dieser Erkrankung versterben (23).

Als einer der wichtigsten Risikofaktoren für NI wird die Länge der Aufenthaltsdauer auf der ITS angesehen, sowie eine Zunahme des Patientenalters (24). Des Weiteren stellt die erhebliche gesundheitliche Vorschädigung der Patienten und die Anwendung invasiver Maßnahmen auf der ITS einen wesentlichen Risikofaktor für NI dar. Solche invasiven Maßnahmen, wie zentrale Venenkatheter (ZVK), Harnwegskatheter und der Beatmungstubus der maschinellen Beatmung, werden nachfolgend als „Devices“

bezeichnet. Durch deren Anwendung werden natürliche Schutzbarrieren des Patienten überwunden und ermöglichen pathogenen Erregern den erleichterten Zugang zum Wirtsorganismus (5, 20, 25).

ZVK sind bei der Behandlung des kritisch kranken Patienten unverzichtbar, obwohl sie eine der häufigsten Quellen von primärer Sepsis darstellen. In den USA werden jährlich über 250000 Fälle von ZVK-assoziiierter primärer Sepsis verzeichnet (26, 27). Neben der nachweislich erhöhten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und erhöhter Letalität, stellt die ZVK-assoziierte Sepsis einen hohen Kostenfaktor im Gesundheitssektor dar (23).

Die Angaben über die Höhe der Kosten variiert jedoch deutlich in der Literatur. Die wenigen internationalen Studien nutzen unterschiedliche Studiendesigns, ein unterschiedlich großes Patientenkollektiv und verschiedene Definitionen der primären bzw. ZVK-assoziierten Sepsis. Des Weiteren stammen die Studien aus dem Ausland und sind aufgrund ihres Alters nicht mehr als aktuell anzusehen. Insbesondere existieren keine Studien für den deutschen Sektor nach der Umstellung des Abrechnungssystems auf Diagnosis Related Groups (DRG) vom 1. Januar 2004 (28).

1.4 Primäre Sepsis, Kosten und Präventionspotential im Gesundheitssystem

Die Gesundheitsausgaben in Deutschland beliefen sich im Jahr 2017 auf 375,6 Milliarden Euro, was einem Anteil der Ausgaben von 11,5 % am Bruttoinlandsprodukt entspricht. Kosten in Höhe von 87,5 Milliarden Euro entfielen auf die stationäre Behandlung in Krankenhäusern zu Lasten der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung (29, 30). In einer Studie von Moerer et al. werden die geschätzten jährlichen Kosten der Sepsis für Deutschland mit 4 bis 8 Milliarden Euro beziffert, wobei durchschnittlich 23000 € an reinen Therapiekosten pro Patient kalkuliert werden. Dabei beziehen die Autoren neben den direkten Krankenhauskosten auch die indirekten Kosten (Arbeitsausfall, Frühberentung, Tod) mit ein (23).

Durch die Verlängerung der Verweildauer der Patienten im Krankenhaus entstehen nicht nur höhere Gesamtkosten, sondern auch Einnahmeausfälle, da keine neuen Patienten auf die belegten Betten aufgenommen werden können. Zudem müssen häufig Patienten mit primärer Sepsis wegen multiresistenter Erreger isoliert werden, wodurch zusätzlich die Bettenkapazität eingeschränkt wird (31).

Bei hochgerechnet 601161 nosokomialen Infektionen in Deutschland und einem Anteil von 6,1 % an primären Sepsis-Fällen im Jahr 2011 lässt sich eine Fallzahl von ca. 36670 Patienten pro Jahr berechnen (5). Bezogen auf die von Moerer et al. durchschnittlich

23000 € Zusatzkosten pro Fall multipliziert mit der Fallzahl von 36670 lassen sich jährliche Gesamtkosten von 843,4 Millionen € kalkulieren, die allein durch die Behandlungskosten der primären Sepsis verursacht werden (23). Neben dem medizinischen Problem der Krankheitsschwere und der hohen Letalität, wird die ökonomische Belastung für die Solidargemeinschaft und der Nutzen von Präventions- & Surveillance-Maßnahmen deutlich.

Bislang wird davon ausgegangen, dass ca. 30 % aller NI vermeidbar sind. Diese Annahme basiert auf den Anfängen von Infektionskontrollmaßnahmen im Rahmen des „Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control“ (SENIC Project) im Jahr 1975/76, welche nur durch fortlaufende Surveillance, geschultes Personal und Präventionsmaßnahmen zu erreichen war (32).

Die deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. hinterfragt kritisch den historischen Wert von 30 % und verweist auf aktuelle Studien, in denen durch Intensivierung und Bündel-Strategien von Präventionsmaßnahmen (Händedesinfektion, Handschuhe, lokale Antiseptika, zeitnahe Entfernung von Venenkathetern, Barrierschutz bei Katheteranlage, richtige Absaugtechnik bei beatmeten Patienten) deutlich höhere Reduktionsraten aller NI von durchschnittlich 50 % und bis zu 87% für ZVK-assoziierte Sepsis nachgewiesen werden konnten (33, 34).

2. Fragestellung

NI stellen weltweit ein erhebliches medizinisches und ökonomisches Problem dar. Sie führen zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, erhöhter Morbidität und Letalität und steigern die Ausgaben im Gesundheitssektor. Ein großer Anteil an der primären Sepsis steht im Zusammenhang mit der Anwendung von ZVKs in der Intensivmedizin, welche einen wesentlichen Risikofaktor darstellen.

Die wenigen bisher erschienenen internationalen Studien zu den Zusatzkosten von primärer Sepsis sind veraltet und deren Ergebnisse basieren auf unterschiedlichen Gesundheitssystemen, Abrechnungsmethoden und Studiendesigns. Daher würden Schlussfolgerungen auf Basis dieser Studien für den deutschen Gesundheitssektor nicht auf belastbaren Daten für Kalkulationen zu den Zusatzkosten und der Verlängerung der Verweildauer von primärer Sepsis beruhen.

Diese Arbeit soll daher folgende Fragen klären:

1. Wie hoch sind die zusätzlichen Kosten von Patienten mit nosokomialer primärer Sepsis gegenüber Kontrollpatienten ohne diese Infektion?
2. Verlängert sich die Verweildauer von Patienten mit nosokomialer primärer Sepsis im Krankenhaus bzw. auf ITS?
3. Ist die Letalität von Patienten mit nosokomialer primärer Sepsis gegenüber den Kontrollpatienten erhöht?

3. Methoden

3.1 Setting

Die Durchführung der Fall-Kontroll-Studie erfolgte an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Charité ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit insgesamt 3213 Betten an den 4 Standorten Campus Benjamin Franklin (CBF), Campus Virchow Klinikum (CVK), Campus Charité Mitte (CCM) und dem Forschungscampus Berlin Buch. Mit in 2010 über 136490 stationären und 563433 ambulanten Fällen ist die Charité eine der größten Universitätskliniken Europas. Der durchschnittliche Nutzungsgrad der belegbaren Betten im Jahr 2010 liegt bei 83,60 % und die mittlere Verweildauer bei 6,56 Tagen. Insgesamt erzielte die Charité im Jahr 2010 Gesamteinnahmen in Höhe von mehr als 1,2 Milliarden Euro. Dabei entfielen 645,4 Millionen Euro auf Erlöse im stationären Bereich (35).

Im deutschen Gesundheitswesen wurde 2004 die Abrechnung über ein an Diagnosen gebundenes Fallpauschalen-System, dem German Diagnosis Related Groups (G-DRG) eingeführt (36). Die jährliche Weiterentwicklung des DRG-Systems basiert auf den Kosten- und Leistungsdaten von Kalkulationskrankenhäusern, welche eine Auswahl aus der Gesamtheit deutscher Krankenhäuser darstellen. Voraussetzung ist die Anwendung des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG), sowie der Abschluss der „Vereinbarung über die Teilnahme an der Kalkulation für die Pflege und Weiterentwicklung des G-DRG-Systems“ mit dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Die Charité ist aktuell eines von 237 Kalkulationskrankenhäusern (Stand 2019) des InEK (37).

3.2 Definition Sepsis

Der Begriff der Sepsis leitet sich aus dem griechischen σηπω („faul machen“) ab und wurde 1989 durch den US-amerikanischen Intensivmediziner Roger C. Bone (1941-1997) wie folgt dargelegt: „Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion.“(38). Die Ergänzung dieser Definition wurde 1991 von der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) umgesetzt (39). Dabei wurden die Begriffe der Bakteriämie, des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks eingeführt. Die Erarbeitung des Kriterienkataloges für die Diagnose der Sepsis erfolgte durch die Arbeitsgruppe Sepsis der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM, Tabelle 1) (39). Unter dem Begriff SIRS versteht man eine generalisierte hyperinflammatorische Reaktion des Körpers auf verschiedene Ursachen, wie z.B. Infektionen, Verbrennungen oder Traumata (40).

In den „dritten internationalen Konsensusdefinitionen für Sepsis und septischen Schock“ wurde die Definition im Jahr 2016 erneut überarbeitet und als „lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion“ festgelegt (41). Die Notwendigkeit einer neuen Definition beruht nach Ansicht der Autoren darin, dass die SIRS-Kriterien zu unspezifisch und von geringem klinischem Nutzen sind. Weiterhin kritisieren Singer et al., dass die SIRS-Kriterien auch bei nicht-komplizierten Infektionen erfüllt seien und dass diese auch vollständig bei kritisch kranken Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen fehlen können. Als prognoserelevant werden die pathologischen Folgen für die Organdysfunktion gesehen, welche sich in dem Sequential Organ Failure Assessment Score widerspiegeln (SOFA). Bei akuter Verschlechterung des SOFA-Score um zwei oder mehr Punkte liegt eine Sepsis vor (41).

KISS verwendet die Definitionen des CDC, da es in Anlehnung an das damalige NNIS entwickelt wurde. Der Schwerpunkt der CDC-Definitionen liegt im mikrobiologischen Nachweis von pathogenen Erregern im Blut des Patienten unter Berücksichtigung klinischer Symptome. Die Kriterien für die Diagnose einer nosokomialen primären Sepsis sind in Tabelle 2 veranschaulicht. In dieser Arbeit wird die ZVK-assoziierte, nosokomiale Sepsis als primäre Sepsis bezeichnet (42).

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz-Kriterien (39)

<p>I. Nachweis der Infektion Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p>II. Systemic inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder –vesikale Messung ▪ Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min ▪ Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg) ▪ Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
<p>III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium. ▪ Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein. ▪ Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein. ▪ Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches. ▪ Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
<p>Sepsis: Kriterien I und II, Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>

Tabelle 2: CDC-Kriterien der primären Sepsis, gültig bis zum 31.12.2016 (42)

<p>B1 Durch Labor bestätigte primäre Sepsis (muss einem Kriterium entsprechen)</p>
<p>1) Kultureller Nachweis pathogener Erreger im Blut, welche nicht mit einer Infektion an anderer Stelle assoziiert ist</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Stimmt der Mikroorganismus aus der Blutkultur mit dem Erreger aus anderer Stelle überein: Sekundäre Sepsis b) Ausnahme bei katheterassoziiert Sepsis mit Erregernachweis und lokalen Infektionszeichen an der Kathetereintrittsstelle und positiver Blutkultur <p>2) Patient hat mindestens eins der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Schüttelfrost, Hypotonie und Zeichen, Symptome und mikrobielle Befunde sind nicht an anderer Stelle assoziiert und b) Gewöhnlicher Hautkeim, der aus mindestens zwei, aus separaten Blutabnahmen beimpften Blutkulturen isoliert wurde c) Gewöhnliche Hautkeime: Koagulase-negative Staphylokokken, Corneybakterien, Propionibakterien

3.3 Definition Device-Anwendungsrate und Device-assoziierte Infektionsrate

Device-Anwendungsraten beschreiben den prozentualen Anteil der Patiententage, an denen ein bestimmtes Device vorhanden war. Die Berechnung erfolgt als Quotient aus der Anzahl der Devicetage und der Gesamtzahl der Patiententage einer Station, multipliziert mit 100. In dieser Studie wurde die ZVK-Anwendungsrate berücksichtigt, die folgendermaßen berechnet wird (43):

$$\text{ZVK-Anwendungsrate} = \frac{\text{Anzahl ZVK-Tage}}{\text{Anzahl der Patiententage}} \times 100$$

Device-assoziierte Infektionsraten dienen auf ITS zur Einschätzung von Infektionshäufigkeiten. Sie veranschaulichen die Anzahl der im Beobachtungszeitraum entwickelten Device-assoziierten NI pro 1000 Devicetage (43) .

$$\text{ZVK-assoziierte primäre Sepsisrate} = \frac{\text{Anzahl primärer Sepsisfälle bei Patienten mit ZVK}}{\text{Anzahl der ZVK-Tage}} \times 1000$$

3.4 Studiendesign und Datenerhebung

Für diese Arbeit wurde der Ansatz einer Fall-Kontroll-Studie verwendet. Fall-Kontroll-Studien wurden zur Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Krankheitsentstehung entwickelt. Die Methode basiert auf dem retrospektiven Vergleich von Patienten mit einer bestimmten Erkrankung (Fälle) und Patienten ohne diese Erkrankung (Kontrollen) (44). Ziel ist die Identifizierung von Merkmalen, welche sich in beiden Gruppen unterscheiden und Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben. Dabei kann die untersuchte Zielgröße das Risiko der Erkrankung erhöhen oder verringern. Der Vorteil der Fall-Kontroll-Studie liegt darin diesen Einfluss quantifizieren zu können ohne die vollständige Kohorte untersuchen zu müssen. Beispielsweise ist die Differenz von den Kosten bzw. der Aufenthaltsdauer der Fälle und Kontrollen die Zusatzkosten bzw. die zusätzliche Aufenthaltsdauer pro Fall. Aufgrund dieses Vorteils eignet sich das Konzept der Fall-Kontroll-Studie sehr gut zur Untersuchung der Auswirkungen von nosokomialen Infektionen auf die Krankenhauskosten und die Liegedauer (45).

Da zahlreiche Parameter die untersuchte Zielgröße bzw. Erkrankung beeinflussen können, müssen möglichst alle relevanten Störgrößen (engl. „Confounder“) in der

Auswertung berücksichtigt werden. Ansonsten kann das Ergebnis durch diese Störfaktoren beeinflusst werden. Für die Berücksichtigung der Confounder werden jedem Fall eine oder mehrere Kontrollen zugewiesen, welche sich in Bezug auf mögliche Confounder gleichen. Dieser Vorgang wird als „Matching“ bezeichnet und bringt Paare von Patienten hervor, welche z.B. in Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen ähnlich oder gleich sind. Die zu untersuchende Zielgröße ist dabei nicht Bestandteil des Matching-Prozesses (45).

Die Charité nimmt im Rahmen der Qualitätssicherung und Erfassung und Auswertung nosokomialer Infektionen am KISS des NRZ teil. Dabei werden routinemäßig Daten von insgesamt 10 Intensivstationen (ITS; internistisch, chirurgisch und anästhesiologisch) zum Auftreten von Device-assoziiertes und primärer Sepsis im Rahmen des KISS-Moduls ITS-KISS gesammelt. Fünf Intensivstationen wurden chirurgisch, 3 anästhesiologisch und 2 internistisch geführt. Pädiatrische und neonatologische Stationen wurden nicht in die Studie einbezogen.

Die Identifikation der Patienten mit primärer Sepsis, nachfolgend als Fälle bezeichnet, erfolgte im Zeitraum vom 1. Januar bis zum 31. Dezember 2010 durch speziell geschultes Hygienefachpersonal. Dabei wurden die Definitionen für nosokomiale Infektionen des CDC für primäre Sepsis angewendet (Tabelle 2). Zusätzlich wurde das Vorhandensein eines ZVK's innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der ersten Symptomatik erfasst. Die Liegedauer des ZVK war dabei ohne Relevanz. Die Surveillance-Daten (Tabelle 3) wurden anschließend online im elektronischen Erfassungssystem webKess des NRZ durch die Hygienefachkraft eingepflegt (www.webkess.de).

Tabelle 3: Auszug aus den zu erfassenden Daten im KISS Modul ITS-KISS (14)

Parameter	Beschreibung
Krankenhaus	Krankenhauskürzel durch das NRZ vergeben
Station	Stationskürzel durch das NRZ vergeben
Art der ITS	Auswahl der Station nach dem überwiegend behandelten Anteil der Patienten <ul style="list-style-type: none"> • „chirurgisch“ (HNO, Gynäkologie, Allgemein Chirurgie) • „medizinisch“ (überwiegend konservativ behandelten Patienten) • „interdisziplinär“ (Anteil konservativ = operativ)
Aufnahmedatum	Tag, Monat und Jahr der Aufnahme des Patienten auf Station
Geschlecht	Männlich oder weiblich
Geburtsjahr	Geburtsjahr des Patienten
Infektionsdatum	Tag, Monat, Jahr an dem erste klinische Hinweise für die Infektion vorhanden waren oder Datum der Probeentnahme, welche zur Diagnose führten.
Primäre Sepsis	Durch Labor bestätigte primäre Sepsis (Tabelle 2)
ZVK	Auswahl zwischen „ja“ und „nein“. Der Patient hatte innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der Symptome/Befunde einen ZVK. Es gibt keine Mindestdauer, die der ZVK gelegen haben muss. Wenn ein peripherer Gefäßzugang vorhanden war und eindeutig als Ursprung der Sepsis identifiziert wurde, war hier ein „nein“ anzugeben.

Die Fälle aus dem Jahr 2010 wurden zur weiteren Bearbeitung der Studie aus webKess in eine Excel-Tabelle übernommen. Weiterhin wurden alle Patienten, welche im Jahr

2010 auf den teilnehmenden Studienstationen lagen, als mögliche Kontrollen in die Excel-Tabelle aufgenommen.

Folgende Parameter wurden in den Spalten der Excel-Tabelle erfasst:

- Campus (CCM, CBF, CVK)
- Station
- Patienten-ID
- Geburtsjahr
- Geschlecht
- Aufnahmedatum
- Entlassungsdatum
- Code für Klassifikation der Infektion (z.B. B1 = primäre Sepsis nach CDC-Definition)
- Art der Infektion
- Datum des Auftretens der Infektion
- Fallnummer
- Aufenthaltstage
- Tage bis Infektion
- Verstorben im Krankenhaus
- Summe der Punkte des Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II).

3.5 Simplified Acute Physiology Score II

Der SAPS II wurde für jeden Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Studienstationen durch die Pflegekräfte erhoben.

Der SAPS II dient der Erfassung der Krankheitsschwere und der Abschätzung des Letalitätsrisikos von Intensivpatienten anhand objektiver Kriterien (46). Diesbezüglich werden 17 Variablen erfasst, denen ein Punktwert zugeordnet wird. Der schlechteste physiologische Wert, mit dem höchsten SAPSII innerhalb der ersten 24 Stunden, wird verwendet. Die Summe der Einzelwerte liegt zwischen 0 und 163 Punkten und korreliert bei steigenden Punktwerten mit erhöhter Morbidität und Letalität (47). Der SAPSII ermöglicht in Studien die Klassifizierung von häufig multimorbiden Patienten (46-48). Die Dokumentation erfolgte im Computer Organized Patient Report Assisstant (COPRA) auf der ITS. COPRA ist ein Patienten-Daten-Management-System (PDMS) zur elektronischen Dokumentation der medizinischen und pflegerischen Handlungsabläufe (49).

3.6 Charlson Comorbidity Index

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) wurde Ende der 80er Jahre von Mary E. Charlson entwickelt (50). Dieser wurde für die Schätzung der Ein-Jahres-Letalität in prospektiven longitudinalen Studien entwickelt. Durch dessen vergleichsweise einfache Anwendbarkeit, ist der CCI mittlerweile in den Gesundheitswissenschaften weit verbreitet.

Auf der Basis gruppierter und gewichteter Grundkrankheiten wird ein Punktwert berechnet. Für jedes vollendete Lebensjahr (ab dem vierten Lebensjahrzehnt) wird ein zusätzlicher Punkt addiert. Der resultierende kombinierte Punktwert korreliert direkt mit der Letalitätswahrscheinlichkeit des Patienten (51). In verschiedenen Studien wurden den gruppierten Grundkrankheiten entsprechende ICD-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Codes) des DRG-Systems zugeordnet, wodurch eine Letalitätsschätzung innerhalb großer Patientendatenbanken möglich ist. In dieser Studie wurde die ICD-10-basierte Version aus dem Jahr 2011 von Thygesen et al. verwendet. Diese Version erreicht einen positiven Vorhersagewert in den gesuchten gruppierten Grundkrankheiten von 98% und eignet sich damit hervorragend zur Abschätzung der Grundkrankheitsschwere (52, 53).

3.7 Fälle und Kontrollen

Als Fälle wurden alle Patienten betrachtet, die im Studienzeitraum auf einer der am KISS teilnehmenden ITS eine primäre Sepsis nach CDC-Kriterien entwickelt haben. Die Sepsis durfte frühestens 48 Stunden nach Aufnahme auf die ITS auftreten, um einen zeitabhängigen systematischen Fehler (time-dependent Bias) zu vermeiden. Das Mindestalter der Patienten betrug 18 Jahre.

Als potentielle Kontrollen wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 1. Januar bis 31. Dezember 2010 auf die Studienstationen aufgenommen und entlassen wurden. Die Mindestliegedauer musste drei Tage betragen. Das Mindestalter lag bei 18 Jahren.

Kontrollen, die über den Studienzeitraum hinaus hospitalisiert waren, wurden ausgeschlossen, da für das Jahr 2011 noch keine Kostenabrechnung durch die Abteilung für Finanz- und Abrechnungswesen der Charité vorlag.

3.8 Kostenkalkulation

Die Ermittlung der Fallkosten für stationäre und teilstationäre Behandlungsfälle innerhalb der Charité erfolgt entsprechend den Vorgaben des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) nach einem „Ist-Kosten-Ansatz auf Vollkostenbasis für alle zu kalkulierenden Fälle“ (54). Dabei werden die Kosten eines Jahres auf die erbrachten Leistungen (Behandlungsfälle) verteilt. Die so ermittelten Daten dienen im Rahmen der Übermittlung an das InEK der Pflege und Weiterentwicklung des G-DRG-Systems und werden für interne Auswertungen und externe Vergleiche verwendet. Zunächst erfolgt die Abgrenzung aller Kosten, die nicht in den Finanzierungsumfang des Entgeltsystems stationärer Behandlungsleistungen (G-DRG-System) fallen und nicht im Zusammenhang mit der Erbringung allgemeiner Krankenhausleistungen nach KHEntgG und Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) stehen. Dazu zählen z.B. Mittel für Forschung oder Investition aber auch periodenfremde bzw. außerordentliche Aufwendungen. Es verbleiben die durch das Entgeltsystem für stationäre Behandlungen vergüteten DRG-relevanten Kosten. Die Kosten gemischter Kostenstellen (z.B. Ambulanzen) werden zu einem späteren Zeitpunkt anteilig anhand der erbrachten Leistungen für stationäre und ambulante Patienten abgegrenzt (54).

3.9 Kostenstellen- und Kostenartenrechnung

Anschließend erfolgt die Aufteilung in direkte Kostenstellen mit Leistungserbringung am oder für den Patienten (z.B. Stationen, Labore, Radiologie) und indirekte Kostenstellen ohne Patientenbezug (z.B. Verwaltung, Reinigung, Energie). Anschließend findet die Verrechnung der indirekten auf die direkten Kostenstellen statt. Dies erfolgt i.d.R. anhand durch das Kalkulationshandbuch vorgegebener Schlüssel, wie z.B. die Verrechnung der Personalabteilung auf alle Bereiche mit Vollkräften anhand der Anzahl aller Vollkräfte. In der Charité erfolgt diese Kalkulation mit Hilfe des Gleichungsverfahrens, wobei sämtliche Leistungsbeziehungen zwischen den Kostenstellen berücksichtigt werden. Auf den direkten Kostenstellen werden die Kosten dann zu Kostenarten verdichtet. Beispiele sind z.B. Personalkosten für den ärztlichen Dienst, Pflege, Arzneimittel, Implantate oder Infrastruktur (54).

3.10 Kostenträgerrechnung

Letztendlich werden die Kosten individuell je direkter Kostenstelle und Kostenartengruppe auf Behandlungsfälle (Kostenträger) verrechnet. Die höchste

Genauigkeit lässt sich hierbei über die Zurechnung von Einzelkosten erzielen. Dafür wird an der Charité der fallgenaue Verbrauch von Ressourcen wie z.B. Arzneimittel, Implantate, Materialverbrauch im OP, Blutkonserven und Leistungen der Kardiologie und Radiologie erfasst und bewertet. Dagegen stellen vor allem Personal- und Infrastrukturkosten Gemeinkosten dar, die nicht fallspezifisch erfassbar sind, sondern über geeignete Bezugsgrößen geschlüsselt werden. Gleiches gilt für die nicht fallbezogenen, erfassten Materialkosten. Der oben zitierte Vollkostenansatz beinhaltet neben den Kosten für patientennahe Tätigkeiten (operative Eingriffe, Pflegezeiten, Visite, Arztbriefschreibung) auch Kosten für insgesamt in einem Bereich anfallende Sachverhalte (Bereitschaft, Urlaub, Krankheit). Die Kosten des OP's werden z.B. anhand erfasster Minuten je Dienstart auf die operierten Fälle verrechnet oder die Funktionsdiagnostik anhand von dokumentierten Leistungspunkten berücksichtigt. Für die mit Abstand größten Kostenbereiche Normal- und Intensivstation findet die Verrechnung nach gewichteten Verweildauerzeiten statt. Dabei soll insbesondere der Behandlungsaufwand beatmeter oder transplantiertes Patienten genauer abgebildet werden, als dies über reine Verweildauer auf Station der Fall ist. Die Zurechnung der Kosten des Pflegepersonals auf Normalstation erfolgt zumeist über Systeme wie die Pflege-Personalregelung (PPR) oder Leistungserfassung und Prozessdokumentation im Gesundheitswesen (LEP). Da der Einsatz von Sachmitteln und günstigen Medikamenten auf Station eher mit dem Pflegeaufwand einhergeht, als mit der reinen Verweildauer, werden diese Kosten auch über PPR oder LEP verschlüsselt. Ansonsten wird die Einzelkostenerfassung stets vorgezogen. Für die ITS liegt in Form des SAPS II ebenfalls ein Leistungsschlüssel vor, der den Personalaufwand genauer abbildet als die Verweildauer oder gewichtete Verweildauer. Da solche Leistungssysteme in den kalkulierenden Häusern nicht einheitlich etabliert sind, erfolgt die Verrechnung nach Vorgabe des InEK anhand der genannten Verweildauerschlüssel (54).

3.11 Kriterien für die Zuordnung von Fällen und Kontrollen

Für jeden Fall sollte eine Kontrolle zugewiesen werden. Konnte keine Kontrolle gefunden werden, wurde der Fall von der Studie ausgeschlossen.

Für die Identifikation möglicher Kontrollen wurde die Filterfunktion von Excel genutzt. Zunächst wurde der gesamte Datensatz anhand des ausgewählten Falles nach Alter \pm 5 Jahre und Geschlecht sortiert.

Die Mindestliegedauer der Kontrollen musste den Aufenthaltstagen bis zum Auftreten der Infektion der Fälle auf ITS entsprechen. Dazu wurde der Filter in der Spalte „Aufenthaltstage“ an „Tage bis Infektion“ angepasst.

Für die verbleibenden Kontrollen wurde aus COPRA der SAPS II in die Tabelle übernommen. Anschließend erfolgte die Eingrenzung der Auswahl bezüglich des SAPS II mit maximaler oberer und unterer Abweichung von 10 Punkten.

Die potentiellen Kontrollen wurden nun in COPRA anhand der CDC-Kriterien auf eine primäre Sepsis überprüft. Patienten mit positiven Blutkulturen im mikrobiologischen Befund oder klinischen Symptomen für primäre Sepsis wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurde das Aufnahme- und Entlassungsdatum der Patienten mit dem vorliegenden Datensatz verglichen. Bei Abweichungen erfolgte der Ausschluss der Kontrollen, da die tatsächlichen Kosten für den ITS-Aufenthalt nicht bestimmbar waren.

Falls mehrere Kontrollen für den vorliegenden Fall zur Auswahl standen, wurde die höchste Priorität dem SAPS II zugeteilt. Bei identischem Punktwert wurde die Kontrolle mit der geringsten Abweichung im Alter ausgewählt. Standen weiterhin mehrere Patienten zur Auswahl, so wurde derjenige mit der geringsten Abweichung von der Liegedauer des Falles ausgewählt.

Nach erfolgreicher Zuordnung wurde die Kontrolle farblich markiert, damit keine versehentliche Mehrfachnutzung möglich war. Konnte dem Fall keine Kontrolle zugeordnet werden, so wurde dieser ebenfalls farblich hervorgehoben.

3.12 Statistik

Für Fälle und Kontrollen wurde der Median und der Interquartilsabstand für kontinuierliche Parameter berechnet. Für die kategorischen Parameter wurden die Prozent und Anzahl berechnet. Die Auswertung der angewendeten Zuordnungskriterien und Überprüfung der verschiedenen Kohorten erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für kontinuierliche Variablen. Die binären Variablen wurden anhand des McNemar-Tests überprüft. Die zusätzlichen Kosten und die Berechnung der Verweildauerverlängerung für primäre Sepsis wurden anhand der zugeordneten Paare durch Bildung der Differenz zwischen Kosten der Fälle und Kontrolle berechnet. Die Überprüfung erfolgte durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Stichproben. Die Daten wurden mit Hilfe der Predictive Analytics Software Statistics 18 (PASW Statistics 18; SPSS Inc., 2009, Chicago, IL) analysiert. Ein P-Wert von kleiner oder gleich 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Intensivstationen

Insgesamt wurden in dem Studienzeitraum vom 1. Januar 2010 bis zum 31. Dezember 2010 auf den ITS 5716 Patienten behandelt. Die mittlere Liegedauer betrug 7,13 Tage bei einer Gesamtzahl von 40772 Patiententagen.

Bei 77 Patienten wurde eine ZVK-assoziierte Sepsis identifiziert (Tabelle 4)

Tabelle 4: Übersicht der 10 ITS im Studienjahr 2010

Modul KISS	ITS-	Stationsart	Patienten- zahl 2010*	Patienten- tage	Mittlere Liegedauer in Tagen	Fälle Primärer Sepsis
ITS 1		Internistisch	468	5209	11,13	19
ITS 2		Chirurgisch	1149	7372	6,42	5
ITS 3		Internistisch	239	3786	15,84	4
ITS 4		Chirurgisch	566	3225	5,70	8
ITS 5		Chirurgisch	404	3138	7,77	9
ITS 6		Kardiochirurgisch	536	3237	6,04	5
ITS 7		Neurochirurgisch	1111	4815	4,33	5
ITS 8		Interdisziplinär	488	4088	8,38	15
ITS 9		Chirurgisch	471	2922	6,20	5
ITS 10		Interdisziplinär	284	2980	10,49	2
Gesamt			5716	40772	7,13	77

* Alle neu aufgenommenen Patienten im Studienjahr 2010

4.2 Studienpopulation

Insgesamt konnte für 40 Fälle eine entsprechende Kontrolle gefunden werden. Für die verbleibenden 37 Fälle konnte aufgrund der gewählten Matching-Kriterien keine Kontrolle gefunden werden.

4.3 Basisdemographische Daten Fälle und Kontrollen

In beiden Kohorten waren 26 männliche (65%) und 14 weibliche (35%) Patienten vertreten. Der Median des SAPS II lag für die Fälle bei 40 (IQR, 32-52) und für die Kontrollen bei 43 (IQR, 29-51) Punkten.

Die Fall-Patienten waren im Median 63 Jahre alt (IQR, 56-74) und die Kontroll-Patienten 67 (IQR, 57-74) Jahre. Die beschriebenen Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Fällen und Kontrollen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Angabe von SAPS II, Alter und CCI als Median (IQR)

Parameter	Fälle (n = 40)	Kontrollen (n = 40)	P - Wert
SAPS II	40 (32-52)	43 (29-51)	0,790
Alter in Jahren	63 (56-74)	67 (57-74)	0,066
Männlich	26 (65 %)	26 (65 %)	1,000
CCI	6 (3-8)	6 (4-9)	0,872

Auch in der detaillierten Betrachtung der Grunderkrankungen entsprechend den Parametern nach Charlson et al. fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Beschriebene Parameter für Fälle und Kontrollen mit primärer Sepsis

Parameter	Fälle (n = 40)	Kontrollen (n = 40)	P-Wert
Myokardinfarkt	1 (3 %)	1 (3 %)	1,000
Herzinsuffizienz	14 (35 %)	17 (43 %)	0,664
Periphere Gefäßkrankheit	11 (28 %)	9 (23 %)	0,774
Zerebrale Gefäßkrankheit	9 (23 %)	12 (30 %)	0,508
Demenz	1 (3 %)	2 (5 %)	1,000
Chronische Lungenerkrankung	9 (23 %)	12 (30%)	0,581
Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis	2 (5 %)	-	0,500
Magenulcus	2 (5 %)	4 (10 %)	0,687
Lebererkrankung, leicht	4 (10 %)	5 (13 %)	1,000
Diabetes ohne Komplikationen	6 (15 %)	11 (28%)	0,302
Diabetes mit Komplikationen	4 (10 %)	2 (5 %)	0,687
Nierenerkrankung	22 (55 %)	22 (55 %)	1,000
Tumor	8 (20 %)	8 (20 %)	1,000
Lebererkrankung, mittel - schwer	5 (13 %)	-	0,063
Maligner Tumor	4 (10 %)	4 (10 %)	1,000
AIDS	-	2 (5 %)	0,500
Hemiplegie	3 (8 %)	7 (18 %)	0,289

4.4 Basisdemographische Daten ein- & ausgeschlossener Fälle

In der Kohorte der ausgeschlossenen Fälle waren 28 männliche (65%) und 9 weibliche (35%) Patienten vertreten. Die ausgeschlossenen Patienten waren im Median mit 59 Jahren (IQR, 46 - 73) jünger als die Fallpatienten ($p=0,210$). Im Vergleich der 40 eingeschlossenen Fälle gegenüber den 37 ausgeschlossenen Fällen stellt sich ein statistisch signifikant niedriger CCI der ausgeschlossenen Fälle ($p = 0,022$) dar. Die ausgeschlossenen Fälle wiesen mit 81 Tagen gegenüber den eingeschlossenen Fällen mit 44 Tagen eine statistisch signifikant längere Aufenthaltsdauer auf ($p<0,001$, Tabelle 7).

In den betrachteten Grunderkrankungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 8).

Tabelle 7: Angabe von Alter, CCI, Liegedauer als Median (IQR)

Parameter	Eingeschlossene Fälle (n=40)	Ausgeschlossene Fälle (n=37)	P-Wert
Alter in Jahren	63 (56-74)	59 (46-73)	0,210
Männlich	26 (65 %)	28 (76 %)	0,440
CCI	6(3-8)	3 (3-7)	0,022
Liegedauer in Tagen	44 (26-68)	81 (45-111)	<0,001

Tabelle 8: Beschriebene Parameter für ein- & ausgeschlossene Fälle mit primärer Sepsis als Median

Parameter	Eingeschlossene Fälle (n = 40)	Ausgeschlossene Fälle (n = 37)	P-Wert
Myokardinfarkt	1 (3 %)	-	-
Herzinsuffizienz	14 (35 %)	6 (16%)	0,104
Periphere Gefäßkrankheit	11 (28 %)	3 (8%)	0,053
Zerebrale Gefäßkrankheit	9 (23 %)	4 (11%)	0,287
Demenz	1 (3 %)	-	-
Chronische Lungenerkrankung	9 (23 %)	7 (19%)	0,918
Erkrankung des Bindegewebes	2 (5 %)	-	-
Magengeschwür	2 (5 %)	3 (8%)	0,925
Lebererkrankung, leicht	4 (10 %)	5 (14%)	0,899
Diabetes ohne Komplikationen	6 (15 %)	6 (16%)	1,000
Diabetes mit Komplikationen	4 (10 %)	1 (3%)	0,409
Nierenerkrankung	22 (55 %)	15 (41%)	0,298
Tumor	8 (20 %)	2 (5%)	0,113
Lebererkrankung, mittel - schwer	5 (13 %)	5 (14%)	1,000
Maligner Tumor	4 (10 %)	1 (3%)	0,409
AIDS	-	2 (5%)	-
Hemiplegie	3 (8 %)	2 (5%)	1,000

4.5 Device-Anwendungsrate ZVK

Auf den beobachteten Charité ITS wurden 30960 Device-Tage gezählt. Der gepoolte arithmetische Mittelwert für die Device-Anwendungsrate liegt bei 75,93 Tagen pro 100 Patiententage (Tabelle 9).

Tabelle 9: Device-Anwendungsraten der untersuchten Stationen als gepoolter arithmetischer Mittelwert

Modul ITS-KISS	Stationsart	Patienten- tage	Device- Tage	Device-Anwendungsrate
ITS 1	Internistisch	5209	3990	76,60
ITS 2	Chirurgisch	7372	5401	73,26
ITS 3	Internistisch	3786	1626	42,95
ITS 4	Chirurgisch	3225	2412	74,79
ITS 5	Chirurgisch	3138	2837	90,41
ITS 6	Kardiochirurgisch	3237	2643	81,65
ITS 7	Neurochirurgisch	4815	3590	74,56
ITS 8	Interdisziplinär	4088	3229	78,99
ITS 9	Chirurgisch	2922	2782	95,21
ITS 10	Interdisziplinär	2980	2450	82,21
Gesamt		40772	30960	75,93

4.6 Device-assoziierte Infektionsrate ZVK

Unter Berücksichtigung der Anzahl der Device-Tage und der Anzahl der Device-assoziierten Infektionen berechnet sich eine arithmetische mittlere Device-assoziierte Infektionsrate ZVK von 2,49 auf 1000 Patiententage (Tabelle 10).

Tabelle 10: Device-assoziierte Infektionsrate als gepoolter arith. Mittelwert

Modul KISS	ITS-	Stationsart	Device- Tage	Fälle primärer Sepsis	Device- assoziierte Infektionsrate
ITS 1		Internistisch	3990	19	4,76
ITS 2		Chirurgisch	5401	5	0,93
ITS 3		Internistisch	1626	4	2,46
ITS 4		Chirurgisch	2412	8	3,32
ITS 5		Chirurgisch	2837	9	3,17
ITS 6		Kardiochirurgisch	2643	5	1,89
ITS 7		Neurochirurgisch	3590	5	1,39
ITS 8		Interdisziplinär	3229	15	4,65
ITS 9		Chirurgisch	2782	5	1,80
ITS 10		Interdisziplinär	2450	2	0,82
Gesamt			30960	77	2,49

4.7 Erreger

Im Beobachtungszeitraum wurden 78 Erreger durch mikrobiologische Diagnostik identifiziert.

Die auf den Studienstationen häufigsten Erreger waren Koagulase negative Staphylokokken (KNS; 48,05%), *Enterococcus spp.* (*E.spp.*; 33,77%) und *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*; 6,49 %).

Weiterhin waren *Escherichia coli* (*E. coli*; 3,90%), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*; 2,60%), *Candida albicans* (*C. albicans*; 2,60%), andere *Candida spp.* (2,60%) und ein Fall mit *Klebsiella spp.* (1,30%) vertreten.

Der Anteil an Methicillinresistenz innerhalb der Gruppe der *Staphylococcus aureus* (MRSA) lag mit 3 Fällen bei 60%.

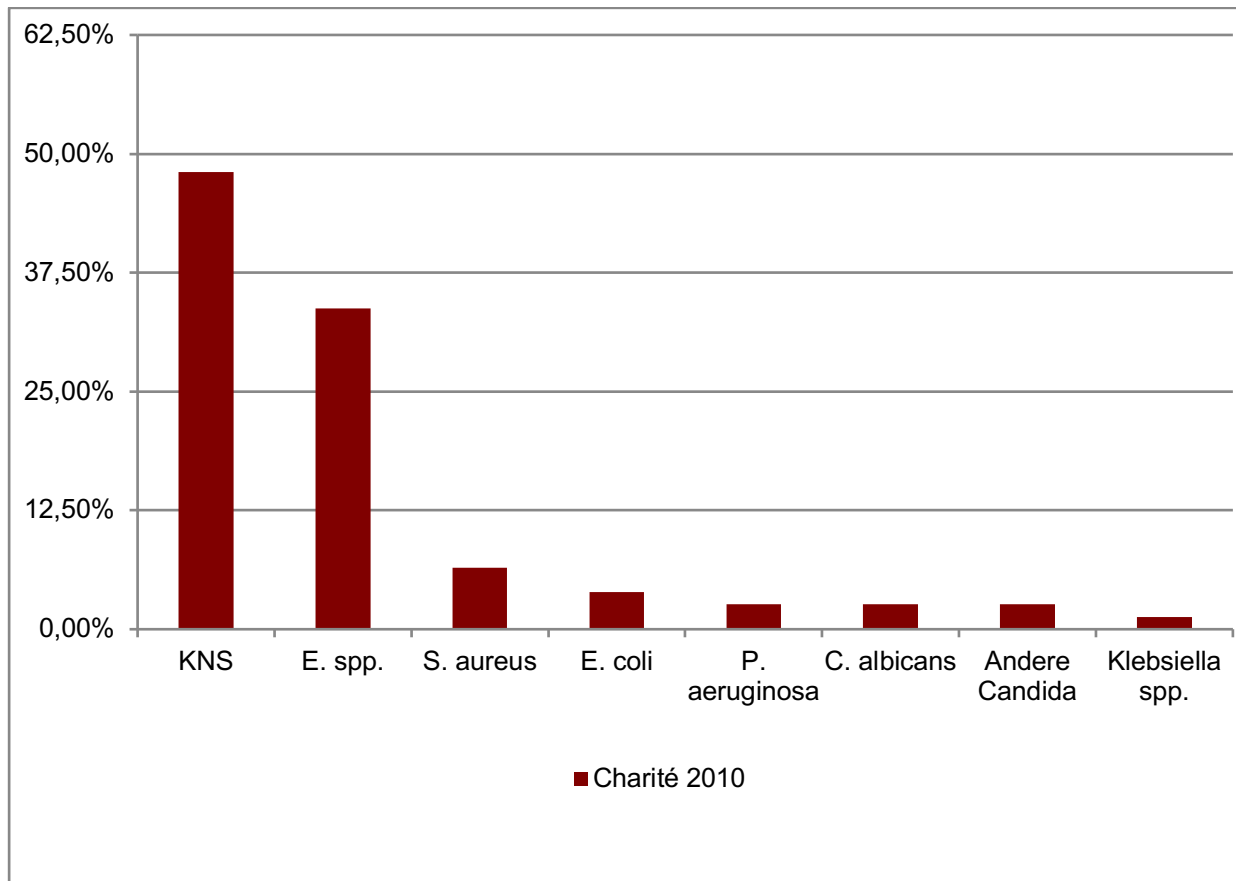


Abbildung 1: Prozentangabe häufiger Erreger der primären Sepsis in der durchgeführten Studie

4.8 Kosten

In Hinsicht auf die ermittelten Krankenhauskosten stellte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe dar. Die Kosten für einen Patienten mit primärer Sepsis lagen im Median bei 60455 € (IQR 37182-80578 €) gegenüber 35730 € (IQR 23236-58235 €) für einen Kontroll-Patienten.

Die zusätzlichen Kosten, welche durch primäre Sepsis verursacht wurden, werden nachfolgend als Zusatzkosten bezeichnet. Diese lagen für Patienten mit primärer Sepsis in dieser Studie im Median bei 20909 € (IQR 7251-39848€, $p = 0,006$).

Der mediane DRG-Erlös inklusive sonstiger Erlöse betrug für die Fälle 61105 € (IQR 33297-90943 €) und die Kontrollen 41022 € (IQR 24099-61236 €). Die einzelnen Kosten und Erlöse werden detailliert in Tabelle 11 dargestellt.

Weiterhin wurde die Auswirkung der primären Sepsis auf die Höhe der Personal - & Materialkosten in den einzelnen Bereichen der Charité betrachtet. Die Kosten waren für die Fälle signifikant höher als für die Kontrollen und sind der Tabelle 12 zu entnehmen.

In Abbildung 2 werden die anfallenden Kosten der einzelnen Bereiche veranschaulicht.

Um die Ergebnisse dieser Studie mit anderen vergleichen zu können, wurden die Kosten anhand des durchschnittlichen Wechselkurses für Euro in US-Dollar (1,00 € = 1,39 \$) im Jahr 2010 umgerechnet.

Die gesamten Kosten des Krankenhausaufenthaltes betragen demnach im Median 84032 \$ (IQR 51683-112003 \$) für Fälle und 49665 \$ (IQR 32298-80947 \$) für Kontrollen. Die medianen Zusatzkosten beliefen sich auf 29064 \$ (IQR 10079-55389 \$).

Tabelle 11: Mediane Kosten und Erlöse (IQR) für Fälle und Kontrollen mit primärer Sepsis

Merkmal	Fälle (n = 40)	Kontrollen (n = 40)	P-Wert
Gesamtkosten (€)	60455 (37182-80578)	35730 (23236-58235)	0,006
Kosten ITS (€)	41654 (26546-60.017)	18235 (15631-32290)	<0,001
Zusatzkosten (€)	20909 (7251-39848)		0,006
DRG Erlös (€)	55879 (29449-85287)	37474 (23171-55879)	0,065
Sonstige Erlöse (€)	1825 (0-10278)	688 (0-5219)	0,111
Gesamterlös ¹ (€)	61105 (33297-90943)	41022 (24099-61236)	0,037
Überschuss ² (€)	5967 (-7303-18802)	2190 (-4733-12208)	0,695

¹ DRG-Erlös inklusive sonstiger Erlöse ² Durch das Krankenhaus erwirtschafteter Überschuss

Tabelle 12: Mediane Kosten (IQR) aufgeschlüsselt nach Personal und Sachkosten

Merkmal	Fälle (n = 40)	Kontrolle (n = 40)	P-Wert
Ärztliches Personal (€)	7327 (4817-10991)	3848 (2425-6783)	0,001
Pflegepersonal (€)	15059 (9670-22144)	7286 (5535-14049)	0,001
Medizintechnisches Personal (€)	286 (145-501)	126 (80-220)	0,001
Medikamente (€)	4247 (1789-7014)	1415 (731-2195)	0,001
Medizinprodukte (€)	3828 (2317-5920)	1739 (1087-2851)	<0,001

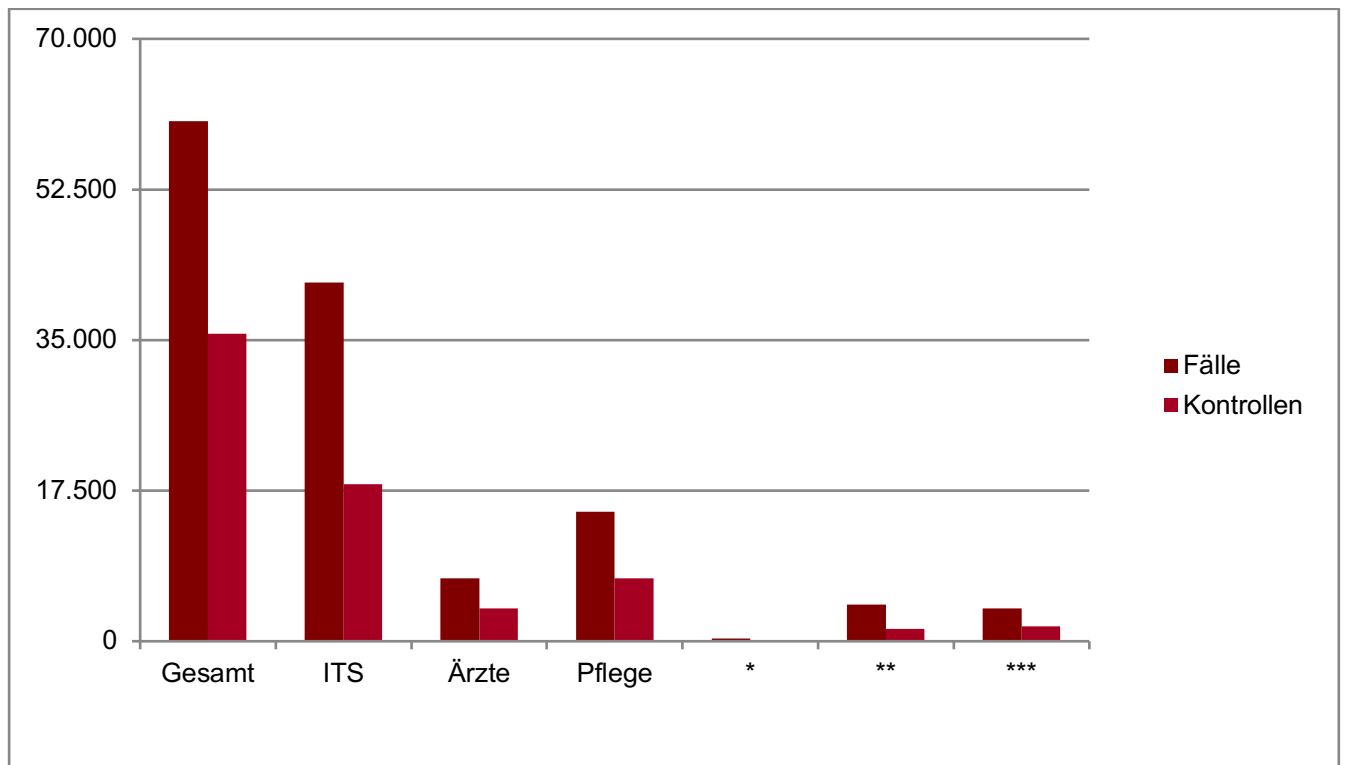


Abbildung 2: Aufteilung und Vergleich der Kosten zwischen Fällen und Kontrollen von primärer Sepsis. * Medizintechnisches Personal ** Medikamente *** Medizinprodukte

4.9 Aufenthaltsdauer und Letalität

Die Aufenthaltsdauer auf der ITS lag im Median für Fälle bei 35 (IQR 21-54) Tagen und für Kontrollen bei 21 (15-36) Tagen. Die längere Aufenthaltsdauer auf ITS war mit einem p-Wert von unter 0,001 statistisch signifikant. Die mediane, zusätzliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus lag für die Fälle bei 7 Tagen (IQR 9-41 Tage, $p < 0,001$).

Die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich des verlängerten Gesamtaufenthaltes (44 vs. 30 Tage, $p = 0,110$) und der erhöhten Letalität (18 vs. 8%) der Fälle gegenüber den Kontrollen im Krankenhaus waren nicht statistisch signifikant (Tabelle 13).

Tabelle 13: Aufenthaltsdauer und Letalität für Fälle und Kontrollen mit primärer Sepsis in Tagen; Angaben als Median (IQR), Angabe für Tod im Krankenhaus als absolute Zahl

Ergebnis	Fälle (n = 40)	Kontrollen (n = 40)	P-Wert
Aufenthalt in Tagen auf ITS	35 (21-54)	21 (15-36)	0,001
Aufenthalt in Tagen auf Nicht-ITS	7 (0-20)	8 (0-22)	0,458
Zusätzliche Aufenthaltsdauer	7 (9-41)		<0,001
Gesamtaufenthalt im Krankenhaus	44 (26-68)	30 (22-53)	0,110
Verstorben im Krankenhaus	7 (18 %)	3 (8 %)	0,289

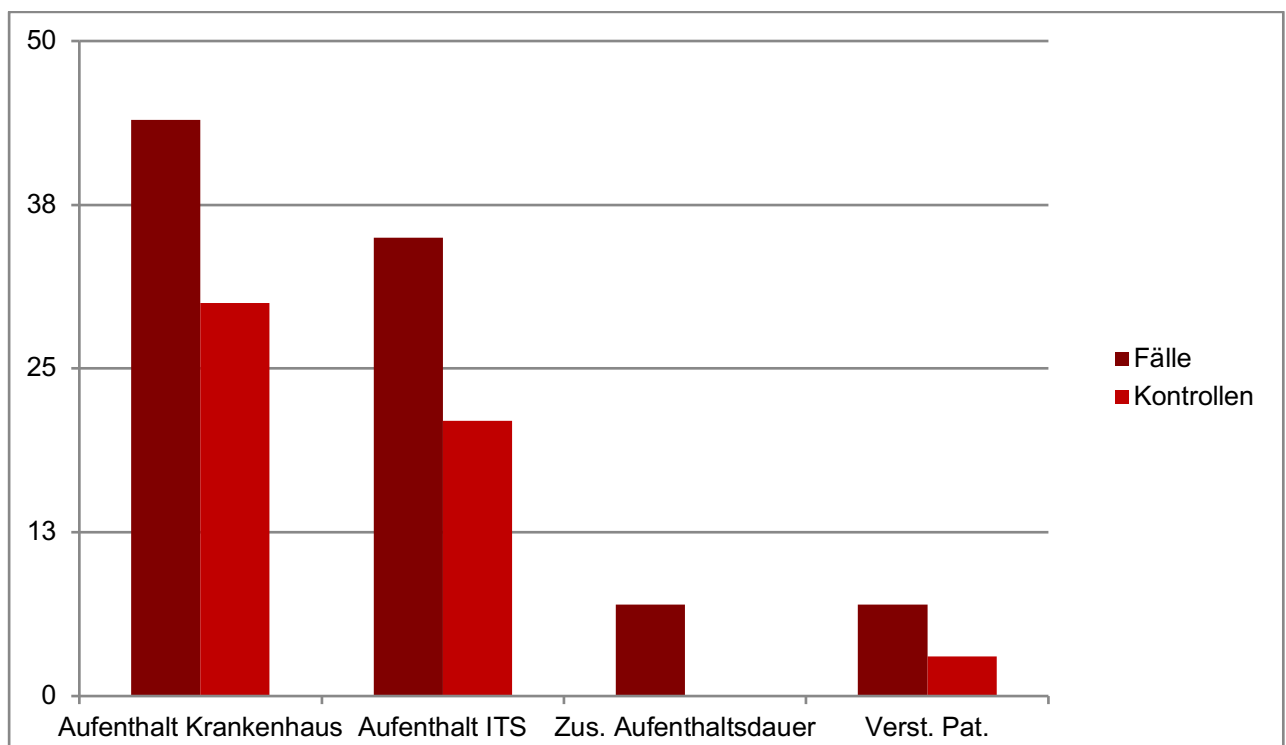


Abbildung 3: Mediane Liegezeiten von Fällen und Kontrollen in Tagen; Anzahl verstorbener Patienten als absolute Zahl

5. Diskussion

Kritisch kranke Patienten haben ein nachweislich erhöhtes Risiko eine nosokomiale Infektion auf der Intensivstation zu entwickeln (55). Ein besonders hohes Risiko für die Entstehung einer nosokomialen Sepsis besteht durch die Anlage eines zentralen Venenkatheters (56-60). Diesbezüglich zeigte sich ein erhöhtes Risiko mit durchschnittlich zwei bis vier Infektionen pro 1000 Kathetertage. In Deutschland ereigneten sich in den Jahren 2011 bis 2014 laut KISS-Referenzdatenbank 1,07 ZVK-assoziierte Sepsisfälle pro 1000 Patiententage (61). Weiterhin ist die ZVK-assoziierte primäre Sepsis mit einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus verbunden und führt zu einem Anstieg der Krankenhauskosten (57, 62, 63). Dies wird durch die aktuelle Metaanalyse von Zimlichman et al. bestätigt (64). Die Autoren beschrieben insbesondere die primäre Sepsis mit 45814 \$ pro Fall als die teuerste NI. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Arefian et al. nennt mit durchschnittlich 37424 \$ ähnlich hohe Kosten für den europäischen Raum (28).

Studien, die sich mit den ökonomischen Auswirkungen von NIs beschäftigen, sind notwendig um Kosteneffektivitätsanalysen von Infektions-Präventions-Maßnahmen zu überprüfen. Weiterhin sind sie sinnvoll, um das Ausmaß der Kosten von NIs und das mögliche Einsparpotential für die Krankenhäuser darzulegen. Nach historischer Studienlage sind ca. 20-30 % der nosokomialen Infektionen in Deutschland vermeidbar (32).

Diese Arbeit untersuchte die Auswirkung der nosokomialen primären Sepsis auf die Kosten, Letalität und Aufenthaltsdauer von Intensivpatienten der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Dabei zeigten sich signifikant höhere Kosten für die 40 Fallpatienten mit primärer Sepsis gegenüber den Kontrollpatienten. Die Aufschlüsselung in die einzelnen Kostenstellen zeigte ebenfalls deutlich erhöhte Kosten für die Fälle gegenüber den Kontrollen in allen Kostengruppen. Daraus lässt sich ableiten, dass z.B. ein erhöhter Verbrauch von Arzneimitteln und Medizinprodukten im Zusammenhang mit der primären Sepsis steht. Obwohl keine höhere Gesamtaufenthaltsdauer nachgewiesen werden konnte, verlängerte sich der Aufenthalt auf den untersuchten ITS für Fallpatienten nachweislich. Dies bestätigt die Ergebnisse der Arbeit von Blot et al., welche die Auswirkungen der primären Sepsis als bedeutende finanzielle Belastung in Zusammenhang mit dem verlängerten Krankenhausaufenthalt und den beträchtlichen zusätzlichen Kosten der Gesundheitsfürsorge beschreiben (62). Weiterhin wurde in

dieser Arbeit die Letalität der Fälle gegenüber den Kontrollen untersucht. Dabei zeigte sich eine erhöhte Letalität der Fallpatienten (7 vs. 3), welche aber nicht statistisch signifikant war. Daraus könnte folgen, dass frühzeitig verstorbene Fälle die Behandlungskosten drastisch reduzieren. Diese Vermutung konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden, da die Fallpatienten signifikant höhere Kosten als die Kontrollen verursacht haben.

5.1 Kosten und Verlängerung der Aufenthaltsdauer

International veröffentlichte Studien berichten übereinstimmend über erhöhte Kosten von nosokomialer primärer Sepsis. Die Angaben zu exakten Kosten variieren jedoch deutlich und sind vermutlich auf unterschiedliche Studiendesigns und Gesundheitssysteme zurückzuführen (28). Tabelle 14 gibt eine Übersicht über publizierte Studien für Zusatzkosten im Zusammenhang mit primärer Sepsis.

Tabelle 14: Übersicht über veröffentlichte Studien für Zusatzkosten und zusätzlicher Aufenthaltsdauer (AHD) von nosokomialer primärer Sepsis

Autoren/Jahr der Veröffentlichung	Studiendesign	Bias, time-dependent ¹	DRG-basiert	Fälle: Kontrollen	Zusatzkosten	Zusätzliche AHD (Tage)
Pittet et al. 1994 (7)	Fall-Kontroll-Studie, gematcht, prospektiv	Ja	Ja	86:86	33268 \$	14
Digiovine et al. 1999 (65)	Kohorte, gematcht, prospektiv	Ja	Ja	68:68	15965 \$	7
Orsi et al. 2002 (66)	Kohorte, gematcht, retrospektiv	Ja	Nein	105:210	16356 €	13-15
Rosenthal et al. 2003 (67)	Kohorte, gematcht, prospektiv	Nein	Nein	142:142	4888 \$	12
Pirson et al. 2005 (68)	Kohorte, ungematcht, prospektiv	Nein	Ja	46:1298	12853 €	23
Blot et al. 2005 (62)	Kohorte, gematcht, retrospektiv	Ja	Ja	176:315	13585 €	12

Warren et al. 2006 (69)	Kohorte, ungematcht, prospektiv	Ja	Ja	41:1091	26241 \$	8
Laupland et al. 2006 (70)	Kohorte, gematcht, prospektiv			144:144	12321 CD ² 7885 \$	2
Higuera et al. 2007 (71)	Kohorte, gematcht, prospektiv	Nein	Nein	55:55	11591 \$	6
Pirson et al. 2007 (72)	Kohorte, ungematcht, retrospektiv	Nein	Ja	603:46593	19301 €	30
Vrijens et al. 2009 (73)	Kohorte, gematcht, prospektiv	Ja	Ja	665:665	4893 €	8-18
Diese Studie 2013 (74)	Kohorte, prospektiv	Ja	Ja	40:40	20909 €	7

¹ Verzerrung von Ergebnissen aufgrund der Nichtbeachtung eines komplexen zeitlichen Geschehens (75)

² Kanadische Dollar

Die Angaben zu den Kosten nosokomialer primärer Sepsis reichen von 4893 bis 19301 € (62, 68, 72, 73) und von 4888 bis 33268 \$ (7, 65, 67, 69-71) . In dieser Studie beliefen sich die Zusatzkosten der primären Sepsis auf 20909 € pro Fall und gehören somit zu den höchsten ermittelten Kosten in der Literatur (74).

Pittet et al. (7) ermittelten vor 25 Jahren in ihrer Fall-Kontroll-Studie die Zusatzkosten für Patienten einer chirurgischen ITS mit 33268 \$ im amerikanischen Gesundheitssystem. Dabei verwendeten sie ähnliche Matching-Kriterien, CDC-Definitionen für NI und die Erhebung der Kosten war DRG-basiert. Weiterhin ist das Patientenkontinuum mit der Studienpopulation dieser Arbeit vergleichbar, da es sich um ein Universitätsklinikum und somit Klinik der Maximalversorgung handelte. Die Vergleichbarkeit könnte aufgrund des Alters der Studie in Frage gestellt werden. Allerdings bestätigten aktuellere Studien die hohen Zusatzkosten der primären Sepsis (69, 72). Pittet et al. ermittelten weiterhin eine zusätzliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus von 14 Tagen, wovon 8 Tage der ITS zuzuschreiben waren. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Ergebnis unserer Studie, welche eine zusätzliche Aufenthaltsdauer von 7 Tagen auf den ITS ermittelte.

Digiovine et al. (65) nutzten ebenfalls den Fall-Kontroll-Ansatz und verglichen 68 Patienten nach ausgewählten Kriterien (Alter, Geschlecht, Rasse, Aufenthaltsdauer vor dem Tag des Matching, Aufnahmediagnose, Krankheitsschwere), um mögliche Confounder auszuschließen. Dabei fiel jedoch die längere Aufenthaltsdauer vor dem Matching der Fälle von 9,4 gegenüber 7,6 Tagen der Kontrollen auf ($p=0,004$). Dadurch könnten die Zusatzkosten von 15965 \$ beeinträchtigt und erhöht worden sein. Die Autoren argumentieren dagegen, dass die Fälle und Kontrollen hinsichtlich des Krankheitsschwere-Scores Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score III (APACHE III) keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten und sich in allen anderen Untergruppen ähnlich waren. Die Aufenthaltsdauer der Fälle war mit Median 7 Tagen im Krankenhaus bzw. 5 Tagen auf der ITS signifikant erhöht.

Warren et al. (69) untersuchten die Kosten der primären Sepsis anhand einer Kohorten-Studie, welche Patienten mit liegenden ZVK's untersuchte. Dabei wurden 41 Fälle mit primärer Sepsis mit 1.091 Kontrollen verglichen. Nach Bereinigung der Werte für Risikofaktoren der primären Sepsis, wie z.B. Aufenthaltsdauer bis zur Infektion, erzielte die Studie Zusatzkosten von 26241 \$. Dieses Ergebnis konnte durch diese Arbeit bestätigt werden (74). Obwohl die beschriebenen Studien in der Methodik variieren, sind beide nach time-dependent Bias bereinigt und DRG-basiert. Des Weiteren ist die Studie

von Warren et al. prospektiv durchgeführt worden und nutzten Kontrollpatienten ohne primäre Sepsis zum Vergleich. Hinsichtlich der zusätzlichen Aufenthaltsdauer zeigten die Studien von Digiovine et al. und Warren et al. mit 7 bis 8 Tagen ähnliche Ergebnisse wie diese Arbeit.

Eine kanadische Studie von 2006 beschrieb die Zusatzkosten der primären Sepsis mit umgerechnet 7885 \$ und einer zusätzlichen Aufenthaltsdauer auf ITS mit Median 2 Tagen. Laupland et al. (70) untersuchten diesbezüglich 144 Fälle gegenüber gematchten Kontrollpatienten, was die bisher umfangreichste Studienpopulation in einer Fall-Kontroll-Studie darstellt. Die Zusatzkosten und zusätzliche Aufenthaltsdauer sind im Vergleich zu unserer Studie als eher unterschätzt einzuordnen, da die Kontrollpatienten signifikant häufiger vom septischen Schock betroffen waren als die Fälle (69 vs. 53 %, $p=0,002$). Dadurch war die Krankheitsschwere möglicherweise im Verlauf erhöht, woraus ein Anstieg der Liegedauer und der Kosten für die Kontrollen resultiert haben könnte. Weiterhin bezogen die Autoren keine Kosten des ärztlichen Personals mit ein, welche nach ihren Angaben bis zu 20 % der Gesamtkosten ausmachten.

Die Resultate der amerikanischen Studien sind allerdings nicht ohne Weiteres auf den europäischen Raum übertragbar, da sich die Gesundheitssysteme grundlegend unterscheiden (64). Jedoch existieren auch Studien aus dem europäischen Raum, die hohe Zusatzkosten und eine zusätzliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus im Zusammenhang mit primärer Sepsis nachweisen. Die italienische Studie von Orsi et al. (66) erzielte Zusatzkosten in Höhe von 16356 € für die primäre Sepsis. Die Kostenerhebung basierte allerdings nicht auf DRG's, sondern anhand durchschnittlicher Kosten pro Liegetag multipliziert mit der Aufenthaltsdauer der Fälle und Kontrollen.

Vrijens et al. (73) bezifferten die, vergleichsweise geringen, zusätzlichen Kosten mit 4893 € in Belgien. Dabei verwendeten die Autoren administrative Datenbanken, in denen die Vergütung des Aufenthaltes anhand von APR-DRG's (All Patient Refined-Diagnostic Related Groups) dokumentiert war. Diesbezüglich wurden Haupt- und Nebendiagnosen, Alter, Geschlecht, Prozeduren, Entlassungsstatus und zusätzlich die Krankheitsschwere in 4 Untergruppen erfasst. Direkte Kosten des Krankenhauses unterscheiden sich jedoch häufig von den vergüteten Leistungen des DRG-Kataloges, so dass die Zusatzkosten hier deutlich niedriger ausgefallen sind. Des Weiteren beschrieben die Autoren die Unvollständigkeit und das Fehlen klinischer Parameter als Limitation von administrativen Datenbanken (73). Außerdem beinhaltete die Studienpopulation Patienten aller verfügbaren Stationen der teilnehmenden Krankenhäuser, wovon lediglich 21,9 % der

1839 potentiellen Fälle von ITS stammten. Über die Zusammensetzung der letztendlich 665 gematchten Patienten machten die Autoren keine Angaben, so dass möglicherweise das Ergebnis in Hinsicht auf die Kosten der primären Sepsis bei Intensivpatienten nicht anwendbar ist. Die zusätzliche Aufenthaltsdauer betrug 7 Tage bei allen Patienten und 10 Tage bei den Überlebenden der Infektion und untermauert unsere Ergebnisse.

Andere Studien aus Belgien unterstreichen den Unterschied zwischen tatsächlichen Kosten im Krankenhaus und der reinen DRG-Vergütung und bestätigen hohe Kosten in Zusammenhang mit primärer Sepsis (68, 72) . Die Angaben zu Zusatzkosten beliefen sich auf 12853 bis 19301 €. Pirson et al. (68) berichteten in ihrer Studie von 2004 über Zusatzkosten in Höhe von 12853 €. Die Autoren nutzten ebenfalls administrative Datenbanken auf Basis des APR-DRG's und führten mögliche inkorrekte Kodierungsprozesse als Limitation der Studie an. Durch unvollständige Kodierung könnte die Krankheitsschwere der Fälle falsch eingestuft und das Kostenergebnis beeinflusst worden sein. Die 46 Fälle hatten in dieser Studie einen wesentlich höheren Krankheitsschweregrad als die Vergleichsgruppe, so dass die Zusatzkosten möglicherweise zu hoch ausgefallen sind. In der vorliegenden Arbeit wurde nach dem SAPS II und der Liegedauer bis zur Infektion gematcht. Dadurch wurde der zuschreibbare Effekt der primären Sepsis von den möglichen Störgrößen Liegedauer und Krankheitsschwere vor Auftreten der Infektion bestmöglich herausgefiltert. Die Zusatzkosten mit 20909 € fielen trotzdem wesentlich höher als bei Pirson et al. aus, was wahrscheinlich der verlängerten intensivmedizinischen Behandlung der Fälle (7 Tage, $p < 0,001$) zuzuordnen ist.

Pirson et al. (72) bestätigten in einer umfangreicheren Studie aus dem Jahr 2007 die hohen Kosten der primären Sepsis und ermittelten mit Zusatzkosten von 19301€ ähnlich hohe Werte wie in dieser Studie. Auch die zusätzliche Aufenthaltsdauer bei Intensivpatienten zeigte sich im Mittel mit 6 Tagen ähnlich lang.

Blot et al. (62) beschrieben in ihrer gematchten Fall-Kontroll-Studie an Intensivpatienten Zusatzkosten in Höhe von 13585 €. Die Ergebnisse waren DRG-basiert und für zeitabhängigen Bias bereinigt, wurden allerdings retrospektiv erhoben.

Mit 4888 \$ wurden die geringsten Kosten in einer argentinischen Studie nachgewiesen (67). Trotzdem stützen Rosenthal et al. mit ihrer Studie das Ergebnis, dass die primäre Sepsis zu erheblichen Mehrkosten führt. Mögliche Ursache für die vergleichsweise geringen Zusatzkosten war laut den Autoren die fehlende Verfügbarkeit teurer

medizinischer Technologien in Argentinien, welche in Ländern mit höheren Entwicklungsstandards routinemäßig angewendet worden seien.

Higuera et al. (71) ermittelten Zusatzkosten in Höhe von 11591 \$ und argumentierten die Differenz zu internationalen Studien ähnlich wie Rosenthal et al. Sie führten den niedrigeren Entwicklungsstandard an und verwiesen auf vier- bis fünffach höhere Kosten im US-Gesundheitssystem pro Krankenhaustag. Beide Studien sind zudem nicht für zeitabhängigen Bias bereinigt und nicht DRG-basiert.

Zimlichman et al. (64) untersuchten in ihrer Metaanalyse die Inzidenz von postoperativen Wundinfektionen, primärer Sepsis, Harnwegsinfektionen, beatmungsassoziierten Pneumonien und Clostridium difficile-Infektionen in den USA. Dabei wurden 4 US-Studien (7, 65, 69, 76) für primäre Sepsis, welche sich in Methodik und Studienpopulation ähnelten, in die Auswertung einbezogen. Mit Hilfe einer nationalen Datenbank, der 2009 National Inpatient Sample (28), wurde die Anzahl der Patienten mit primärer Sepsis in den USA für 2009 auf 40411 Fälle geschätzt. Unter Anwendung der Monte Carlo-Simulation, einer Simulation zur Wahrscheinlichkeitsverteilung, wurden anhand der Studienergebnisse Punktschätzungen und 95% Vertrauensintervalle für die Zusatzkosten und Länge des Krankenhausaufenthaltes erstellt. Dabei stellte sich die ZVK-assoziierte primäre Sepsis mit 45814 \$ (95% CI, 30919-65245 \$) als kostenintensivste nosokomiale Infektion dar. Insgesamt wurden die Kosten für die häufigen NI mit jährlich 9.8 Milliarden \$ angegeben, wovon 18.9 % (1,8522 Milliarden \$) allein auf die primäre Sepsis zurückzuführen waren. Die Aufenthaltsdauer für die primäre Sepsis im Krankenhaus lag insgesamt bei 10.4 Tagen und 6.9 Tagen auf ITS.

Auch wenn Zimlichman et al. damit die Ergebnisse der eigenen Arbeit bestätigen, scheinen die Zusatzkosten überschätzt worden zu sein. Einerseits beruhen die Ergebnisse auf Studien, die laut den Autoren heterogene Methoden zur Erfassung der Zusatzkosten mit teils älteren Daten nutzten. Diesbezüglich divergierten insbesondere die Angaben der Krankenhauskosten, welche zum Teil als Gebühren anstatt direkten Kosten berichtet wurden. Diese wurden von den Autoren mit einem Kosten-Gebühren-Verhältnis von 0.5 umgerechnet, wodurch Ungenauigkeiten entstanden sein könnten. Um solche zu vermeiden, wurden in der eigenen Arbeit tatsächliche Krankenhauskosten durch die Finanzabteilung der Charité erhoben. Ferner zeigten drei der vier untersuchten Studien (Pittet, Digiovine, Warren) mit 15965 bis 33268 \$ deutlich geringere Ergebnisse für Zusatzkosten primärer Sepsis (7, 65, 69). Die vierte, einbezogene Studie von Dimick et al. (76) berichtete über Zusatzkosten auf ITS von 71443 \$ (95% CI, 11960-195628 \$),

basierte aber auf lediglich neun Fällen. Durch diese hohe Streuung der Kosten könnten die Ergebnisse der Monte Carlo-Simulation ebenfalls deutlich höher ausgefallen sein.

5.2 Letalität

Internationale Studien berichten einheitlich über erhöhte Kosten von primärer Sepsis, unterscheiden sich aber hinsichtlich der beobachteten Letalität. Die Angaben zur Letalitätszunahme reichen von 16.0 % bis 40.9 %. Tabelle 15 gibt eine Übersicht über veröffentlichte Studien, die eine erhöhte Letalität ermittelt haben.

Tabelle 15: Übersicht über veröffentlichte Studien zur Letalitätszunahme bei primärer Sepsis

Studie	Stationen	Letalität Fälle vs. Kontrolle in %	Letalitäts- zunahme in %	P-Wert
Pittet (7)	ITS	50,0 vs. 15,0	35,0	< 0,01
Orsi (66)	ITS, chirurgische Stationen	57,0 vs. 21,9 57,0 vs. 16,2	35,2 40,9	0,0001 0,0001
Rosenthal (67)	ITS	54,2 vs. 29,6	24,6	k.A.
Pirson 2005 (68)	ITS, Chirurgie, Pädiatrie, Innere, Psychiatrie	ITS 64,0 vs. 32,0 Insg. 36,0 vs. 6,0	32,3 30,0	0,01 < 0,001
Warren (69)	ITS	51,0 vs. 28,0	23,0	0,001
Laupland (70)	ITS	42,0 vs. 26,0	16,0	0,002
Pirson 2007 (72)	Alle Stationen	28,5 vs. 3,7	24,8	< 0,001

In unserer Studie zeigte sich eine erhöhte Letalität von 7 Fällen gegenüber 3 Kontrollen, welche jedoch nicht statistisch signifikant war ($p = 0,289$). Möglicherweise war die Stichprobe mit 40 Fällen zu gering, um einen signifikanten Unterschied zu messen. Diese Limitation wurde auch von Higuera et al. (71) angeführt, welche bei 55 Fällen ebenfalls keine signifikante Letalitätszunahme beobachteten.

DiGiovine et al. (65) nutzten auch die Fall-Kontroll-Studie mit einer relativ kleinen Fallzahl von 68 Patienten. Die Autoren konnten dabei keinen Unterschied in der Letalität zwischen Fällen und Kontrollen feststellen. Als möglichen Confounder für eine nachweislich erhöhte Letalität in anderen Studien sahen DiGiovine et al. die Erfassung der Krankheitsschwere bei Aufnahme der Patienten auf die ITS an. Sie argumentierten, dass sich die Krankheitsschwere bis zum Einsetzen der primären Sepsis verändert haben könnte. Dieser Sachverhalt wurde in dieser Studie für Patienten mit Hefepilzinfektionen nachgewiesen. Infizierte zeigten einen Tag vor dem Matching einen wesentlich geringeren Vorhersagewert für die Letalität. Daher matchten die Autoren ihre Fälle einen Tag vor Eintritt der primären Sepsis, um diesen möglichen Confounder auszuschalten. Fälle und Kontrollen wiesen dabei keinen Unterschied in der Krankheitsschwere oder in der vorhergesagten Letalität auf. In der eigenen Studie wurde der Verlauf des SAPS II vor Eintritt der primären Sepsis nicht überprüft, sondern der Aufnahme-SAPS erhoben, wodurch eine mögliche Störgröße vorhanden sein könnte. Trotzdem decken sich die Ergebnisse der eigenen Studie mit denen von DiGiovine et al. in Hinsicht auf Kosten, Aufenthaltsdauer und Letalität.

Die Varianz der Studienergebnisse hinsichtlich der Letalität, ähnlich wie bei den Kosten, ist wahrscheinlich hauptsächlich den verschiedenen Studiendesigns geschuldet. So ermittelten Pittet et al. (7) zum Beispiel eine hohe Letalitätszunahme von 35 %, bezogen dabei aber Patienten mit Pneumonien, Harnwegs- und Wundinfektionen ein. Die primäre Sepsis machte dabei nur 1/5 der untersuchten Infektionen aus.

Orsi et al. (66) bestätigten die hohe Letalitätszunahme mit 35 – 40 % in ihrer Studie. Dabei nutzten sie aber keinen objektiven Score zur Beurteilung der Krankheitsschwere der Patienten, wie APACHE oder SAPS. Die Autoren verwendeten stattdessen das Vorhandensein eines ZVK's als Matching-Variable und argumentierten, dass dieser ein indirektes Zeichen für die Schwere der Erkrankung des Patienten sein könnte.

Pirson et al. (50) ermittelten in zwei voneinander unabhängig durchgeführten Studien eine Letalitätszunahme für die Patienten mit primärer Sepsis von 24-32 %. In diesen Studien hatten die Fälle allerdings eine deutlich erhöhten Krankheitsschwere gegenüber

den Kontrollen innerhalb derselben APR-DRG, welche am Ende des Krankenhausaufenthaltes erfasst wurden. In der 2005 veröffentlichten Studie wurden 67 % der Fälle gegenüber 11 % der Kontrollen in der Kategorie mit dem höchsten Krankheitsschwerescore eingeordnet. In der späteren Studie wiesen 91,4% der Fälle eine hohe oder extreme Krankheitsschwere gegenüber 20,1 % der Kontrollen auf (72). Aufgrund dieser Tatsache ist die Aussagekraft der Studien hinsichtlich Letalität in Frage zu stellen. Auch wenn die Studienergebnisse hinsichtlich vorhandener Confounder angreifbar sind, verdeutlichen sie dennoch die klinische Relevanz und die Notwendigkeit weiterer Studien und belastbarer Daten.

5.3 Limitationen

Für diese Studie gelten einige Limitationen. Insgesamt wurden 77 Fälle mit nosokomialer primärer Sepsis im Studienzeitraum identifiziert. Davon konnten nur 40 Fälle (52 %) mit nicht infizierten Kontrollpatienten gematcht und analysiert werden. Die untersuchten Paare könnten durch den sorgfältigen Zuordnungsprozess „overmatched“ sein. Die Fähigkeit, einen echten Unterschied zwischen den untersuchten Paaren zu messen, kann durch Overmatching eingeschränkt sein. Dadurch wird möglicherweise die Belastbarkeit von Daten in Fall-Kontroll-Studien reduziert (45). Durch die als signifikant gemessenen Unterschiede im Endpunkt Kosten und Aufenthaltsdauer ist diese Limitation allerdings unwahrscheinlich.

Die 37 ausgeschlossenen Fälle hatten einen statistisch signifikant niedrigeren Wert im CCI und somit eine geringere Krankheitsschwere als die eingeschlossenen Fälle, woraus eine Überschätzung der Kosten resultieren könnte. Jedoch hatten die ausgeschlossenen Fälle eine statistisch signifikant längere Aufenthaltsdauer auf den ITS, wodurch eine Überschätzung der Kosten unwahrscheinlich ist.

Weiterhin wurde in dieser Studie nicht auf die Therapie der primären Sepsis mit Antibiotika eingegangen. Somit konnte der Effekt einer zeitnahen und adäquaten antibiotischen Medikation auf die 40 analysierten Patienten nicht erfasst werden.

Da ausschließlich Patienten der Charité Universitätsmedizin Berlin in die Studie einbezogen wurden, könnten die Ergebnisse auch nur für diese Institution repräsentativ sein.

Eine weitere Limitation findet sich in der Erhebung des SAPS II bei Aufnahme der Patienten auf die ITS. In der Liegezeit bis zum Ausbruch der Infektion könnte sich dieser verändert haben, so dass die ursprünglich ähnliche Krankheitsschwere von gematchten

Fällen und Kontrollen nicht mehr im Toleranzbereich von ± 10 Punkten lag. Dadurch könnten die Kosten, Letalität und Aufenthaltsdauer über- oder unterschätzt worden sein.

5.4 Schlussfolgerung

Um staatliche Institutionen und Krankenhausträger von der Notwendigkeit von Surveillance-Maßnahmen zu überzeugen, werden belastbare Daten zu Kosten NI im Rahmen von Studien benötigt. Diese Arbeit konnte darlegen, dass nur wenige nationale und internationale Studien existieren, welche die Kosten von nosokomialer primärer Sepsis auf ITS exakt belegen. Zudem unterscheiden sich die Studien hinsichtlich Datenerhebung, Design und Vergleichbarkeit der Gesundheitssysteme erheblich.

Die vorliegende Arbeit belegt zudem, dass die primäre Sepsis auf ITS hohe Zusatzkosten von 20909 € verursacht und die Liegedauer im Krankenhaus um 7 Tage verlängert wird. Daraus resultieren eine hohe finanzielle Belastung des Gesundheitssystems und die Notwendigkeit Surveillance-Maßnahmen im stationären Bereich weiter auszubauen. Diesbezüglich besteht am Beispiel des KISS in Deutschland die Möglichkeit ZVK-assoziierte Infektionsraten einrichtungsübergreifend anhand einer Referenzdatenbank zu vergleichen, Rückschlüsse auf Einfluss- & Risikofaktoren zu gewinnen und letztendlich Präventionsmaßnahmen zu etablieren, welche die Infektionsraten reduzieren können. Surveillance-Daten sind jedoch vom Umfang und Qualität der mikrobiologischen Diagnostik, der Ausbildung des Surveillance-Personals abhängig und somit mit einem erheblichen Zeitaufwand bei der Erfassung und finanziellen Kosten verbunden (77). Die vorliegenden Zahlen ermöglichen somit erstmals die Aufstellung einer Kosten-Nutzen-Rechnung für Maßnahmen zur Reduktion von ZVK-assoziiertes Sepsis in deutschen Krankenhäusern.

6. Literaturverzeichnis

1. NRZ. Surveillance. KISS. KISS-Definitionen [Available from: <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/kiss-definitionen/>].
2. Gastmeier P. Nosokomiale Infektion. In: Suerbaum S HH, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editor. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Heidelberg: Springer Verlag; 2012. p. 848-81.
3. Gastmeier P, Brunkhorst F, Schrappe M, Kern W, Geffers C. [How many nosocomial infections are avoidable?]. Dtsch Med Wochenschr. 2010;135(3):91-3.
4. Gastmeier P, Geffers C. [Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?]. Dtsch Med Wochenschr. 2008;133(21):1111-5.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals Stockholm 2013 [Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>].
6. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, Cardo DM. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. Public Health Rep. 2007;122(2):160-6.
7. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1994;271(20):1598-601.
8. Zastrow KD SI. Die nosokomiale Infektion als Todesursache. Gesundh-Wes. 1994(56):122-5.
9. Andersen BM. Economic consequences of hospital infections in a 1,000-bed university hospital in Norway. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998;19(10):805-7.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008 Stockholm 2008 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/annual-epidemiological-report-communicable-diseases-europe-2008-2006-data>].
11. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J, Price L, Egger M, Grayson ML, Kelley E, Allegranzi B, Group WHOIGD. Core components for effective

infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:6.

12. Gastmeier P, Schwab F, Sohr D, Behnke M, Geffers C. Reproducibility of the surveillance effect to decrease nosocomial infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):993-9.

13. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Gastmeier P. Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):314-8.

14. NRZ. KISS Projektbeschreibung. [Available from: <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/>].

15. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. NRZ. Vorstellung. [Available from: <https://www.nrz-hygiene.de/nrz/vorstellung/>].

16. Robert Koch Institut. Infektionsschutz. NRZ und Konsiliarlabore. Liste aller Referenzzentren und Konsiliarlabore. Gesamt-liste der Natio-nalen Referenz-zentren und Konsiliar-labore. [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_liste.pdf?blob=publicationFile].

17. Gastmeier P. Reduktion nosokomialer Infektionen durch Surveillance: Nationale Referenzdaten durch das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. *Dtsch Arztebl International*. 2005;102(30):2098-.

18. NRZ. Surveillance. ITS-KISS. Infektionen. Referenzdaten 2018. Alle. [Available from: <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/infektionen/>].

19. Gastmeier P, Weist K, Weigt O, Ruden H. [Prevention of nosocomial infections in the intensive care unit and the operating room]. *Anaesthesist*. 1999;48(8):575-90.

20. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. 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(8):639-44.

21. NRZ. Prävalenzerhebung. Abschlussbericht der Punkt-Prävalenzerhebung 2016 [Available from: <https://www.nrz-hygiene.de/nrz/praevalenzerhebung/>].

22. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):606-18.

23. Moerer O, Burchardi H. [The cost of sepsis]. *Anaesthesist*. 2006;55 Suppl 1:36-42.
24. Kotfis K, Wittebole X, Jaschinski U, Sole-Violan J, Kashyap R, Leone M, Nanchal R, Fontes LE, Sakr Y, Vincent JL, Investigators I. A worldwide perspective of sepsis epidemiology and survival according to age: Observational data from the ICON audit. *J Crit Care*. 2019;51:122-32.
25. Safdar N, Kluger DM, Maki DG. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(6):466-79.
26. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet*. 1998;351(9106):893-8.
27. Webster J, Larsen E, Marsh N, Choudhury A, Harris P, Rickard CM. Chlorhexidine gluconate or polyhexamethylene biguanide disc dressing to reduce the incidence of central-line-associated bloodstream infection: a feasibility randomized controlled trial (the CLABSI trial). *J Hosp Infect*. 2017;96(3):223-8.
28. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, Fischer D, Hartmann M. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect*. 2017;74(2):107-17.
29. Statistisches Bundesamt. Menü. Themen. Gesundheit. Gesundheitsausgaben [Available from: <https://www.destatis.de>.
30. Das Informations-system der Gesundheits-bericht-erstat-tung des Bundes. Ausgaben, Kosten, Finanzierung. Gesundheitsausgaben für stationäre Einrichtungen [Available from: http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=19200&tk2=19300&p_uid=gast&p_aid=98262818&p_sprache=D&cnt_ut=10&ut=19330.
31. Sampedro GR, Bubeck Wardenburg J. Staphylococcus aureus in the Intensive Care Unit: Are These Golden Grapes Ripe for a New Approach? *J Infect Dis*. 2017;215(suppl_1):S64-S70.
32. Hughes JM. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. *Chemotherapy*. 1988;34(6):553-61.
33. Anderson DJ, Miller BA, Chen LF, Adcock LH, Cook E, Cromer AL, Louis S, Thacker PA, 2nd, Sexton DJ. The network approach for prevention of healthcare-associated infections: long-term effect of participation in the Duke Infection Control Outreach Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(4):315-22.

34. Gozu A, Clay C, Younus F. Hospital-wide reduction in central line-associated bloodstream infections: a tale of two small community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(6):619-22.
35. Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Charité. Mediathek. Publikationen. Jahresberichte 2006 - 2017. Jahresbericht 2010 [Available from: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal_relaunch/Mediathek/publikationen/jahresberichte/Jahresbericht-2010-deutsch.pdf].
36. Bundesministerium für Gesundheit. Themen. Krankenversicherung. Alle Themen. Stationäre Versorgung. Krankenhausfinanzierung [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de>].
37. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Archiv. DRG Systemjahr 2019 Datenjahr 2017. Abschlussbericht und Reportbrowser [Available from: [https://www.g-drg.de/Archiv/DRG Systemjahr 2019 Datenjahr 2017#sm7](https://www.g-drg.de/Archiv/DRG_Systemjahr_2019_Datenjahr_2017#sm7)].
38. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.
39. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, International Sepsis Definitions C. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-8.
40. Deutsche-Sepsis-Gesellschaft E.V. Definition Sepsis. [Available from: <https://www.sepsis-gesellschaft.de/sepsisdefinition/>].
41. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
42. NRZ. Surveillance. KISS-Definitionen. CDC Definitionen 7te Auflage 2011 [Available from: <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdc-definitionen/>].
43. NRZ. Surveillance. KISS. ITS-KISS. Infektionen. Protokoll: Surveillance nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen [Available from: <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/infektionen/>].

44. Gaus W, Muche R. Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe: Schattauer; 2017.
45. Schlesselman JJ. Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis. 1 ed. USA: Oxford University Press; January 21, 1982.
46. Agha A, Bein T, Frohlich D, Hofler S, Krenz D, Jauch KW. ["Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients]. *Chirurg*. 2002;73(5):439-42.
47. 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(24):2957-63.
48. Czorlich P, Sauvigny T, Ricklefs F, Kluge S, Vettorazzi E, Regelsberger J, Westphal M, Schmidt NO. The simplified acute physiology score II to predict hospital mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(12):2051-9.
49. Computer Organized Patient Report Assistant. COPRA System GmbH Berlin. [Available from: <http://www.copra-system.de/>].
50. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
51. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51.
52. Thygesen SK, Christiansen CF, Christensen S, Lash TL, Sorensen HT. The predictive value of ICD-10 diagnostic coding used to assess Charlson comorbidity index conditions in the population-based Danish National Registry of Patients. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:83.
53. Simard M, Sirois C, Candas B. Validation of the Combined Comorbidity Index of Charlson and Elixhauser to Predict 30-Day Mortality Across ICD-9 and ICD-10. *Med Care*. 2018;56(5):441-7.
54. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Kalkulation. DRG-Fallpauschalen (§ 17b KHG). Kalkulationshandbuch. [Available from: https://www.g-drg.de/Kalkulation2/DRG-Fallpauschalen_17b_KHG/Kalkulationshandbuch].
55. Zaragoza R, Ramirez P, Lopez-Pueyo MJ. [Nosocomial infections in intensive care units]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):320-7.

56. Aghdassi SJS, Schroder C, Gruhl D, Gastmeier P, Salm F. Point prevalence survey of peripheral venous catheter usage in a large tertiary care university hospital in Germany. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:15.
57. van der Kooi TI, Wille JC, van Benthem BH. Catheter application, insertion vein and length of ICU stay prior to insertion affect the risk of catheter-related bloodstream infection. *J Hosp Infect*. 2012;80(3):238-44.
58. Templeton A, Schlegel M, Fleisch F, Rettenmund G, Schobi B, Henz S, Eich G. Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study. *Infection*. 2008;36(4):322-7.
59. L'Heriteau F, Olivier M, Maugat S, Joly C, Merrer J, Thaler F, Grandbastien B, Beaucaire G, Astagneau P. Impact of a five-year surveillance of central venous catheter infections in the REACAT intensive care unit network in France. *J Hosp Infect*. 2007;66(2):123-9.
60. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Palomar-Martinez M, Valles J, Almirante B, Garces R, Grill F, Pujol M, Arenas-Gimenez C, Mesalles E, Escoresca-Ortega A, de Cueto M, Ortiz-Leyba C. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2185-93.
61. NRZ. Surveillance. ITS-KISS. Infektionen. Archiv. Referenzdaten 2010 - 2014 [Available from: <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/infektionen/archiv/>].
62. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, Decruyenaere J, Vogelaers D, Colardyn F, Vandewoude KH. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1591-8.
63. Tacconelli E, Smith G, Hieke K, Lafuma A, Bastide P. Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates. *J Hosp Infect*. 2009;72(2):97-103.
64. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, Keohane C, Denham CR, Bates DW. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med*. 2013;173(22):2039-46.
65. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):976-81.

66. Orsi GB, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(4):190-7.
67. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Crnich CJ. The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: A prospective, matched analysis. *Am J Infect Control.* 2003;31(8):475-80.
68. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley TV, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *J Hosp Infect.* 2005;59(1):33-40.
69. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2084-9.
70. Laupland KB, Lee H, Gregson DB, Manns BJ. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. *J Hosp Infect.* 2006;63(2):124-32.
71. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, Soto JM, Castanon J, Franco G, Tabal-Galan N, Ruiz J, Duarte P, Graves N. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: a prospective, matched analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(1):31-5.
72. Pirson M, Leclercq P, Jackson T, Leclercq M, Garrino M, Sion C. Financial consequences of hospital-acquired bacteraemia in three Belgian hospitals in 2003 and 2004. *J Hosp Infect.* 2008;68(1):9-16.
73. Vrijens F, Hulstaert F, Van de Sande S, Devriese S, Morales I, Parmentier Y. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infections: linking national surveillance data to clinical and financial hospital data to estimate increased length of stay and healthcare costs. *J Hosp Infect.* 2010;75(3):158-62.
74. Leistner R, Hirsemann E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C. Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. *Infection.* 2014;42(1):31-6.
75. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie. 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds), 12. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie. Freiburg im Breisgau, 12.-15.09.2005. Düsseldorf, Köln: German Medical Science; 2005.

Doc05gmms142

[Available

from:

<http://www.egms.de/en/meetings/gmms2005/05gmms185.shtml>.

76. Dimick JB, Pelz RK, Consunji R, Swoboda SM, Hendrix CW, Lipsett PA. Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. Arch Surg. 2001;136(2):229-34.

77. Surveillance von nosokomialen Infektionen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2020;63(2):228-41.

7. Anhang

7.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Eike Hirsemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kosten und Verlängerung der Verweildauer bei nosokomialer Sepsis auf Intensivstationen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

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

Datum

Unterschrift

7.2 Lebenslauf

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

7.3 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Eike Hirsemann hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Leistner R, Hirsemann E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C. Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. *Infection*. 2014;42(1):31-6.

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Planung der Studie. Durchführung der Datenakquisition. Auswertung, Zuordnung und Interpretation der gewonnenen Daten. Mitarbeit am Manuskript mit Einreichung beim Journal. Zustimmung nach dem Peer-Review zur Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

7.4 Danksagung

Zunächst danke ich Frau Prof. Dr. med. Petra Gastmeier für das Ermöglichen dieser Dissertation am Institut für Hygiene- und Umweltmedizin Berlin, für fachliche Unterstützung und Kritik an dieser Arbeit.

Besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Rasmus Leistner, welcher stets bei Fragen und Problemen ansprechbar war und ebenso fachlich und kritisch mit Rat und Tat zur Seite stand und die Arbeit bis zum Abschluss betreute.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Andy Bloch vom Finanz- und Abrechnungswesen der Charité für die gute Kooperation und fachliche Beratung bei der Erhebung von Kosten im Krankenhaussektor.

Nicht zuletzt möchte ich Herrn. Dr. rer. medic. Michael Behnke für die statistische Bearbeitung der erhobenen Daten und für die Hilfestellung auf diesem Gebiet danken.