

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

DISSERTATION

Kosten der ambulanten Behandlung von Hautinfektionen
durch Panton-Valentine Leukozidin (PVL)-positive
Staphylococcus aureus Stämme
Costs of outpatient treatment with skin infections due to
Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive
Staphylococcus aureus strains

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marc-Nicolas Rentinck
aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract.....	4
2	Manteltext.....	7
2.1	Einleitung	7
2.2	Fragestellungen und Bedeutung dieser Arbeit	12
2.3	Methodik.....	13
2.4	Ergebnisse.....	21
2.5	Diskussion.....	31
2.6	Limitationen	35
2.7	Schlussfolgerung	36
2.8	Literaturverzeichnis	37
3	Eidesstattliche Versicherung.....	42
4	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	43
5	Auszug aus der Journal Summary List/ ISI Web of KnowledgeSM.....	44
6	Skin infections due to Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing <i>S. aureus</i> – Cost effectiveness of outpatient treatment.....	46
7	Lebenslauf.....	58
8	Komplette Publikationsliste	60
9	Danksagung	61

Abkürzungen

CA	community-associated
CHG	Chlorhexidin Gluconat
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
DRG	Diagnosis Related Groups
ICD	International Classification of Diseases (Medizinischer Klassifikationscode zur Systematisierung von Diagnosen).
IQR	Interquartile range
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP2a	Penicillin binding protein 2a
PVL	Panton-Valentine Leukozidin
PVL-SA	Panton-Valentine Leukozidin-positiver <i>Staphylococcus aureus</i>
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCC _{mec}	Staphylococcus cassette chromosome <i>mec</i>
SSTI	Skin and soft tissue infections (Haut- und Weichteilinfektionen)
VWD	Verweildauer in Tagen

1 Abstract

Deutsch

Einleitung. Rezidivierende Hautabszesse sind für die betroffenen Personen mit erheblichem körperlichem und psychischem Leid verbunden. Haut- und Weichteilinfektionen (SSTI) dieser Art werden häufig mit Panton-Valentine Leukozydin-positiven *Staphylococcus aureus* (PVL-SA) Stämmen in Verbindung gebracht. Internationalen Richtlinien folgend stellt die topische Dekolonisierung nach der Akutbehandlung eine effektive sekundäre Präventionsstrategie dar. In den meisten Fällen können PVL-SA Patient*innen ambulant behandelt werden. Jedoch wird die ambulante Behandlung, im Gegensatz zu der stationären Behandlung, in vielen Fällen nicht vollständig von den deutschen Krankenversicherungen übernommen. Dieser Umstand kann einer erfolgreichen Dekolonisierung im Wege stehen. Um die Kosteneffektivität einer ambulanten topischen Dekolonisierung zu unterstreichen wurden im Zuge dieser Studie die durchschnittlichen Kosten des stationären Aufenthaltes sowie der ambulanten Dekolonisierung kalkuliert.

Methoden. Die Studie wurde von 2014 bis 2018 an der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die analysierte retrospektive Kohorte ist auf der Basis des mikrobiologischen Laborinformationssystems erstellt worden. Daten zu DRG-basierten Diagnosen und medizinischen Kosten stellte unsere Controlling-Abteilung zur Verfügung. Durchschnittliche stationäre Behandlungskosten wurden auf Grundlage des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) kalkuliert. Ambulante Behandlungskosten wurden anhand der deutschen Arzneimittelpreisverordnung für verschreibungspflichtige Medikamente geschätzt. Die routinemikrobiologische Auswertung der Abstriche, wie Spezies Identifikation und Resistenzbestimmungen wurden auf der Basis nationaler mikrobiologischer Standards, die molekulare Diagnostik mit einem eazyplex© System von Amplex im Labor am Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité durchgeführt.

Ergebnisse. Von n=466 Abstrichen aus n=411 Patient*innen mit Verdacht auf eine Infektion mit PVL-SA wurde bei 61,3% der Patient*innen eine PVL-SA Infektion nachgewiesen. 80,6% der Isolate waren Methicillin-sensible (MSSA) und 19,4% waren Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA).

89,8% der Gesamtkohorte wurden ambulant behandelt und 10,2% stationär. Nach der DRG Hauptdiagnose waren bei 73,1% der PVL-SA Fälle stationärer Patient*innen Haut- und Weichteilinfektion (SSTI) die Behandlungsursache. Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer dieser Patient*innen betrug 5,5 Tage bei Kosten von ca. 2.283€. Die Kosten für eine 5-tägige

ambulante Dekolonisierung variierten, in Abhängigkeit von den verwendeten Produkten, durchschnittlich zwischen 50-110€.

Schlussfolgerung. Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass die ambulante Dekolonisierung als kosteneffektiv im Zuge der Sekundärprävention von PVL-SA SSTI angesehen werden kann. Da diese Maßnahmen darüber hinaus auch Krankenhausressourcen schonen können, sollten die Krankenkassen eine Übernahme der ambulanten Behandlung von bestätigten PVL-SA Infektionen in Erwägung ziehen.

English

Introduction. Recurrent skin abscesses are associated with significant physical and psychological suffering for affected individuals. Skin and soft tissue infections (SSTI) of this type are frequently associated with Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* (PVL-SA) strains. Following international guidelines, topical decolonization after acute treatment is an effective secondary prevention strategy. In most cases, PVL-SA patients can be treated as outpatients. However, in contrast to inpatient treatment, outpatient treatment is in many cases not fully covered by German health insurance providers. This circumstance may stand in the way of successful decolonization. To underline the cost-effectiveness of outpatient topical decolonization, the average costs of both inpatient treatment and outpatient decolonization were calculated in the context of this study.

Methods. The study was conducted at Charité Universitätsmedizin Berlin from 2014 to 2018. The retrospective cohort analyzed was based on the microbiological laboratory information system. Data on DRG-based diagnoses and medical costs were provided by our controlling department. Average inpatient treatment costs were estimated on the basis of the “Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus” (InEK). Outpatient treatment costs were estimated on the basis of the German Drug Price Regulation for prescription drugs. The routine microbiological evaluation of the swabs, such as species identification and resistance analysis were performed with microbiological standards, molecular diagnostics were performed with an eazyplex© system from Amplex in the laboratory at the Institute for Hygiene and Environmental Medicine at Charité.

Results. Of n=466 swabs from n=411 patients with suspected infection with PVL-SA, a PVL-SA infection was detected in 61.3% of patients. 80.6% of isolates were methicillin-susceptible (MSSA) and 19.4% were methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).

89.8% of the total cohort were treated as outpatients and 10.2% as inpatients. According to the main diagnosis, skin and soft tissue infection (SSTI) was the cause of treatment in 73,1% of PVL-SA inpatients. The median inpatient length of stay of these patients was 5.5 days at a cost of approximately 2283€. The cost per decolonization procedure varied between 50-110€ depending on the products used.

Conclusion. The present study has shown that outpatient decolonization can be considered cost-effective in the course of secondary prevention strategy of PVL-SA SSTI. In addition, since these measures may also save hospital resources, health insurers should consider covering outpatient treatment of confirmed PVL-SA infections.

2 Manteltext

2.1 Einleitung

Staphylococcus aureus in der Gesellschaft

Die Haut und Schleimhaut vieler Menschen und sogar einiger Tiere ist zeitweise oder dauerhaft kommensal mit dem fakultativ-pathogenen Bakterium *Staphylococcus aureus* besiedelt [1, 2]. Ca. 20% der Menschen sind permanente und ca. 30% vorübergehende nasale Träger von einem *S. aureus* [3]. Als fakultativ-pathogenes Bakterium ist *S. aureus* nicht nur ein menschlicher Kommensale sondern kann auch eine Ursache für klinisch relevante Haut- und Weichteilinfektionen (skin and soft tissue infections = SSTI) darstellen [3]. Hierzu zählen z.B. Furunkel, Impetigo contagiosa, Follikulitis, Wundinfektionen oder Abszesse [1, 3–5].

Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA)

Rund 70–80 % der im klinischen Kontext isolierten *S. aureus* sind resistent (therapeutisch unempfindlich) gegen β -Lactamase-empfindliche Penicilline (β -Lactamase ist ein von Bakterien wie *S. aureus* gebildetes Enzym, das den β -Lactamring entsprechender Penicilline inaktivieren kann) [6]. Weist ein *S. aureus* Resistenzen gegenüber β -Lactamase-empfindlichen Penicillinen auf, zeigt hingegen aber eine Empfindlichkeit gegenüber β -Lactamase-festen Penicillinen, wird dieser trotz alledem als Methicillin-sensibel bezeichnet (MSSA). Proben mit einer Resistenz gegen β -Lactamase-feste Penicilline werden als Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) bezeichnet. Diese Resistenz wird durch das Protein PBP2a (Penicillin binding protein 2a) vermittelt, das von dem Gen *mecA* exprimiert wird. Dieses ist Teil eines größeren *mec*-Gen Komplexes innerhalb der SCC*mec* (Staphylococcus cassette chromosome *mec*) Region. [6]

Virulenzfaktoren

Seit der Entdeckung 1961 wurden Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zu einem der prominentesten multiresistenten Erreger weltweit [7]. Zusätzlich kann *S. aureus* verschiedenste Virulenzfaktoren tragen. Dazu gehören unter anderem das Protein A, Enterotoxine und die Fähigkeit zur Zytolyse, der auch das Pantan-Valentine Leukozidin (PVL) angehört [2].

Panton-Valentine Leukozidin

Im Jahr 1932 wurden erstmals von den Medizinern Philip Panton und Francis Valentine in dem Journal Lancet humane Leukozyten lysierende *Staphylococcus aureus* Isolate beschrieben [8]. Im Zuge dieser Erstbeschreibung und als Würdigung dieser wurde dann 1936 der Begriff Panton-Valentine Leukozidin durch Joyce Wright geprägt.

Panton-Valentine Leukozidin (PVL) ist ein Toxin, das aus zwei genetischen Untereinheiten besteht, LukS-PV und LukF-PV (s: slow, F: fast, in Anlehnung an das Laufverhalten während der Säulenchromatografie) [5, 8]. Die beiden genetischen Einheiten werden durch temperente Bakteriophagen transduziert und anschließend in das Bakterien (*S. aureus*)-Genom eingebaut [9]. Die inaktiven Monomere LukS und LukF werden einzeln sezerniert und an Rezeptoren von Leukozyten Membranen (z.B. neutrophile Granulozyten) zu einem porenbildenden Heptamer zusammengesetzt, welches in der Folge zur Lyse der befallenen Zelle beiträgt [5, 9].

Verbreitung von PVL-MRSA

Die Verbreitung von ambulant erworbenen (community-associated, CA) MRSA ist weltweit sehr unterschiedlich. In Deutschland werden hauptsächlich im ambulanten Umfeld PVL-CA-MRSA nachgewiesen. Diese verbreiten sich vorwiegend im häuslichen Bereich der betroffenen Personen oder treten nach Reiserückkehr aus z.B. Asien, Afrika [10–12] oder Amerika [13] auf. Grundsätzlich findet die Übertragung von PVL-SA meist über den direkten Kontakt zwischen Menschen oder Tieren statt, wobei floride Infektionen mit einer hohen Erregerlast ein schwerwiegenderes Übertragungsrisiko darstellen als Infektionen ohne klinisches Bild [14]. Außerhalb des Krankenhauses stellen Mehrpersonenhaushalte, Kontaktsportarten [15], geteilte Kleidung [16] oder Dampfbäder [17] Übertragungsrisiken dar. Kleinere Hautschädigungen durch z.B. Rasuren oder Schürfwunden [15] können die Genese von PVL-SA Infektionen unterstützen [14].

In Nordamerika wird PVL-SA hauptsächlich mit ambulant erworbenem MRSA in Verbindung gebracht, der überwiegend mit dem hypervirulenten Klon USA 300 (ST8) assoziiert ist [18, 19]. Im Gegensatz dazu sind die meisten Panton-Valentine Leukozidin-positiven *S. aureus* (PVL-SA) Stämme in Europa Methicillin-sensibel (MSSA) [20]. Bei einer Studie der Berliner Charité aus dem Jahr 2019 waren zum Beispiel von 118 bestätigten PVL-SA Fällen, wobei ein Patient Träger beider Phänotypen war, 27 (22,7%) MRSA und 92 (77,3%) MSSA [21].

Krankheitsverlauf PVL-SA induzierter Haut und Weichteilinfektionen

PVL-SA induzierte rezidivierende Haut und Weichteilinfektionen präsentieren sich in der Regel als abszedierende, eitrige Infektionen der Haut ohne klare Prädilektionsstelle und in unterschiedlichen Schweregraden [5, 14, 22–24]. Die typischen Symptome von PVL-SA sind kürzlich erstmalig aufgetretene rezidivierende Abszesse, die eine dynamische Entwicklung der Symptomatik aufweisen. Dieses klinische Bild kann ebenfalls häufig im engeren Umfeld der betroffenen Personen gefunden werden. Die Hautabszesse betreffen zumeist junge, gesunde Patient*innen ohne jegliche Vorerkrankungen. Obwohl in der Regel solche Infektionen eher mild verlaufen und gut konservativ behandelt werden können, treten auch klinische Verläufe von Furunkeln bis zu schweren nekrotisierenden Infektionen unter Beteiligung der Muskulatur und Knochen mit septischen Verlaufsformen auf. Nicht selten wird dann eine chirurgische Behandlung der Abszesse notwendig, die zwar meist ambulant erfolgt, in Einzelfällen aber auch stationär behandelt wird. Solcherlei Infektionen verursachen bei den betroffenen Patient*innen häufig erhebliches Leid, soziales Stigma sowie psychischen Stress.

Trotz der Fähigkeit dieses Erregers schwere systemische Infektionen hervorzurufen, geschieht dies in der Regel nur selten [21, 23, 25, 26]. Und auch bei teilweise beindruckenden klinischen Bildern können diese Infektionen in den meisten Fällen erfolgreich im ambulanten Sektor behandelt werden.

Differentialdiagnostisch kann ein typischer PVL-SA z.B. von der Acne inversa oder der Acne vulgaris abgegrenzt werden [5, 14, 22]. Die Acne inversa tritt typischerweise eher begrenzt auf den Genitalbereich oder axillär auf, wohingegen die Acne vulgaris in der Regel schon über einen längeren Zeitraum besteht und sich im Gesicht und am Oberkörper manifestiert.

Behandlung PVL-SA induzierter Haut und Weichteilinfektionen

Nach der akuten primären Behandlung durch ggf. chirurgische Abszessspaltung im Sinne des Grundsatzes „ubi pus ibi evacua“ empfiehlt sich für die sekundärpräventive Therapie eine topische Dekolonisierung [14, 21, 23, 26–29]. Die topische Dekolonisierung besteht aus einer Kombination von drei verschiedenen Dekolonisierungsmaßnahmen und sollte im Idealfall für 5 Tage erfolgen. Dies umfasst die nasale gefolgt von der oropharyngealen Dekolonisation und Ganzkörperwaschungen. Hierbei ist die simultane Durchführung der Maßnahmen bei allen potentiell betroffenen Personen, z.B. eines Haushaltes, entscheidend, um Rückübertragungen zu vermeiden [29].

Bei der nasalen Dekolonisation kommt überwiegend das rezeptpflichtige Mupirocin zum Einsatz [14]. Mupirocin gilt als Gold Standard für die nasale Dekolonisierung von *S. aureus* [26]. Bei der Anwendung über längere Zeiträume kann es zu Resistenzen kommen, was bisher bei kurzzeitiger Anwendung [14] (5-7 Tage) allerdings nicht beobachtet werden konnte. Als Alternativen werden z.B. Povidon-Iod oder Retapamulin gehandelt [26]. Mupirocin wird aus Stoffwechselprodukten des gramnegativen Bakteriums *Pseudomonas fluorescens* hergestellt und hemmt die Proteinbiosynthese von Bakterien. Es wirkt effektiv gegen Staphylokokken und viele Streptokokken.

Zur oropharyngealen Dekolonisierung wird in erster Linie Chlorhexidin Gluconat (CHG) verwendet [14, 29]. Antiseptisches CHG bindet an die Zellwände von Bakterien wodurch diese daran gehindert werden ihr osmotisches Gleichgewicht aufrecht zu erhalten [26]. CHG wirkt gegen grampositive und gramnegative Bakterien und Hefepilze.

Für die Ganzkörperwaschungen werden meistens die zwei antibakteriell wirksamen Substanzen Chlorhexidin oder Octenidin eingesetzt. Beide Substanzen besitzen eine nachhaltige, bakterizide Wirkung auf grampositive und gramnegative Bakterien [14, 29]. Bei wiederholtem Dekolonisierungsversagen kann eine systemische antibiotische Therapie, gegebenenfalls in Kombination mit topischen Anwendungen, empfehlenswert sein [14, 29]. Dies wird jedoch nach ärztlicher Einzelfallentscheidung, unter Berücksichtigung evtl. Resistenzen oder Kontraindikationen anhand des entsprechenden Resistogramms entschieden. In einer an der Charité durchgeführten Studie zur ambulanten Behandlung von Patient*innen mit PVL-SA positiven Hautabszessen konnte gezeigt werden, dass eine 89% Erfolgsrate nach bis zu fünf Dekolonisierungsrunden möglich ist [21]. Limitiert wird dieses Ergebnis z.B. durch die Anzahl der Mitglieder eines Haushalts, hohes Alter, mehrere Kolonisationsstellen und chronische Hauterkrankungen [14, 21]. Somit kann es sinnvoll sein alle Mitglieder eines Haushaltes simultan zu dekolonisieren. Des Weiteren trägt die strikte Einhaltung des Sanierungsprotokolls und eine gezielte und gute Sanierungsplanung zur Steigerung des Erfolges entscheidend bei [29].

Kosten PVL-SA induzierter Haut und Weichteilinfektionen

Die Diagnostik und Therapie solcher PVL-SA Hautinfektionen ist mit Kosten verbunden. Neben den diagnostischen Kosten in den niedergelassenen Praxen entstehen Kosten für die topische Sanierung. Hierbei ist zu erwähnen, dass gerade durch die Verbreitung in Mehrpersonenhaushalten die Anzahl der zu behandelnden Personen und die damit verbundenen Kosten schnell ansteigen

können und somit eine erhebliche Belastung darstellen [14], gerade weil in den meisten Fällen wiederholte Dekolonisierungsmaßnahmen von Nöten sind [21].

Im Gegensatz zu einem stationären Krankenhausaufenthalt wird eine ambulante Dekolonisierung von PVL-SA vermittelten Haut- und Weichteilinfektionen im Krankenhaus oder durch niedergelassene Ärztinnen und Ärzte in Deutschland überwiegend nicht von den deutschen gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Zwar wurde 2012 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss die Erstattung der Kosten für die ambulante Behandlung von MRSA-bedingten Infektionen einschließlich Screening, Kontrollabstrichen und Dekolonisierung eingeführt [30], jedoch wurden dabei die PVL-SA Fälle im Speziellen nicht berücksichtigt. Andere europäische Länder (z. B. Österreich, Ungarn, Frankreich, Spanien, die Niederlande und die skandinavischen Länder) mit Ausnahme von Italien erstatten MRSA bedingte Dekolonisierungen nur teilweise [31]. Explizite Informationen über die Kostenübernahme von PVL-SA Behandlungen aus diesen Ländern liegen nicht vor. Die Kostenübernahme ist aber vor diesem Hintergrund unwahrscheinlich. Aktuell wird in Deutschland für Erwachsene nur die antibiotische Nasensalbe Mupirocin übernommen [30], sowie die antiseptische Lösung zum Gurgeln für Kinder bis zu zwölf Jahren [32].

Eine bedingte Ausnahme bilden zur Zeit nur zwei Laborausnahmeziffern im Bereich der niedergelassenen Ärzte [14]. Bei rezidivierenden SSTI respektive einer Häufung der Fälle in Mehrpersonenhaushalten kann die Laborbudgetausnahmeziffer 32006 (EBM) in Verbindung mit einer Meldung an das Gesundheitsamt nach IfSG § 6, Abs. 1, Pkt. 5 Anwendung finden [14]. „Außerdem wurde 2018 durch die Antibiotika-Resistenzstrategie der Bundesregierung die Ausnahmekennziffer 32004 (EBM) etabliert, die bei entsprechender Indikation, zur Diagnostik der Bestimmung der notwendigen Dauer, Dosierung und Art eines ggf. erforderlichen Antibiotikums vor Einleitung einer Antibiotikatherapie oder bei persistierender Symptomatik, vor einer erneuten Verschreibung angewendet werden kann“ [14]. Über diese Ziffer können im ambulanten Bereich jedoch nur diagnostische Kosten reduziert werden.

2.2 Fragestellungen und Bedeutung dieser Arbeit

Dekolonisierungsmaßnahmen können, aufgrund der in den meisten Fällen notwendigen Wiederholungen, zu erheblichen finanziellen Belastungen, vor allem in Mehrpersonenhaushalten, führen. Durch die fehlende Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland kann der Erfolg dieser wichtigen Maßnahmen beeinträchtigt werden. In dieser Arbeit sollen daher die stationären und ambulanten Kosten einer Behandlung von PVL-SA bedingten Hautinfektionen kalkuliert werden, um die Kosteneffektivität einer ambulanten Behandlung als sekundärpräventive Maßnahme zu beurteilen. Daraus ergeben sich folgende drei Überlegungen, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit beleuchtet werden sollen.

- a) Wie hoch sind die durchschnittlichen stationären und ambulanten Kosten pro PVL-SA Fall und ist eine ambulante Dekolonisation zur Vermeidung eines stationären Aufenthalts kosteneffektiv?
- b) Wie stellt sich die Erkennungsrate von PVL und das Verhältnis von MRSA zu MSSA dar?
- c) Kann anhand der klinischen Diagnose auf die Wahrscheinlichkeit einer PVL-SA Besiedlung geschlossen werden?

2.3 Methodik

Kohorte

Die Studie wurde in dem Zeitraum vom 1. Januar 2014 bis zum 31. Dezember 2018 an der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Charité ist ein 3000 Betten umfassender tertiärer Maximalversorger an dem im Jahr 2015 eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe zu PVL-SA Infektionen gegründet wurde (www.pvl-abszess.de). Hierfür werden mehrere Ambulanzen betrieben, die gezielt Patient*innen mit dieser Art von Beschwerden behandeln. Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie basiert auf den Ergebnissen der routinemikrobiologischen Untersuchung auf PVL von 466 Abstrichen von 411 Patient*innen (Abb. 1). Die Patient*innen wurden nicht systematisch für eine Probenentnahme ausgewählt, sondern auf Grundlage rezidivierender Haut- und Weichteilinfektionen (SSTI) auf PVL getestet. Hierfür ausschlaggebend war die klinische Präsentation dieser Patient*innen [5, 21, 22]. Das Verhältnis von ambulant zu stationär gewonnenen Abstrichen betrug rund 90 zu 10 (89,8% ambulante und 10,2% stationäre Patient*innen) (Abb. 5) [24]. Grundsätzlich wurden die meisten durch PVL-SA verursachten Hautinfektionen ambulant behandelt. In Fällen sich fortsetzender Infektionen trotz Dekolonisierung oder bei schweren Verläufen wurden die Patient*innen stationär aufgenommen. Im Rahmen dieser Studie wurde keine spezifische Nachverfolgung ambulanter oder stationärer Patient*innen zum Dekolonisierungserfolg durchgeführt.

a) Kosteneffektivität

Stationäre Kosten

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Kohorte zur Kalkulation medianer Kosten der stationären Behandlung basiert auf den extrahierten kumulativen Testergebnissen des mikrobiologischen Laborinformationssystems der Charité Universitätsmedizin Berlin mit Stand vom 25 Mai 2020. Daten zu DRG-basierten Diagnosen und tatsächlichen Kosten aus Krankenhaussicht wurden von der Controlling Abteilung der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Verfügung gestellt. (Abb. 1) Die Kosten wurden unterteilt auf der Grundlage der offiziellen Standardmatrix des Deutschen Instituts für Krankenhausgebührensyste (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus/ InEK).

So heißt es auf den Seiten der InEK in der Rubrik Fallpauschalen: „Die Kostendaten wurden dabei im Rahmen eines Ist-Kosten-Ansatzes auf Vollkostenbasis anhand der Vorschriften des Kalkulationshandbuches in den an der Kalkulation teilnehmenden Krankenhäusern einheitlich ermittelt“ [33].

Es wurde der Median und der jeweilige Interquartilbereich für die stationäre Verweildauer der Patient*innen insgesamt und dann in Bezugnahme auf die Normal- und Intensivstation ermittelt.

Patient*innen-Kosten wurden als Gesamtkosten und Gesamtkosten pro Tag dargestellt. Alle restlichen in die Kalkulation eingeflossenen Aufwendungen wurden anhand der drei übergeordneten Kostenartengruppen (Personal-, Sach-, Infrastrukturkosten) der InEK Standardmatrix aufgeteilt.

In die Kostenrechnung der drei Hauptgruppen flossen elf untergeordnete, weiter spezifizierte Kostenartengruppen ein, die im Folgenden in Anlehnung an das Kapitel „Einrichtung von Kostenartengruppen“ des Handbuches zur Kalkulation von Behandlungskosten der InEK aufgeführt sind [34]:

1) Personalkosten:

Für die Personalkostenverrechnung wurden in der Regel die Personalkosten von einem oder mehrerer Mitarbeiter gesammelt einer Kostenstelle zugeordnet. Dies geschah unabhängig davon, ob die Tätigkeiten in mehreren Kostenstellen erbracht wurden. In die Verrechnung der Personalkosten wurden anhand des Kapitels „Einrichtung von Kostenartengruppen“ des Handbuches zur Kalkulation von Behandlungskosten der InEK folgende drei Personalkostenarten einbezogen [34]:

„Kostenartengruppe 1: ärztlicher Dienst“

„Kostenartengruppe 2: Pflegedienst“

„Kostenartengruppe 3: Medizinisch-Technischer Dienst und der Funktionsdienst“. In dieser Arbeit zusammengefasst als Technisches Personal.

2) Sachkosten:

Die Sachkosten setzten sich im Detail, in Anlehnung an das Kapitel „Einrichtung von Kostenartengruppen“ des Handbuches zur Kalkulation von Behandlungskosten der InEK, aus insgesamt sechs Kostenartengruppen zusammen [34]:

„*Kostenartengruppe 4a*: Sachkosten für Arzneimittel (Gemeinkosten)“. In dieser Arbeit bezeichnet als Pharmazeutisches Material ¹.

„*Kostenartengruppe 4b*: Sachkosten für Arzneimittel (Einzelmittel/ Istverbrauch)“. In dieser Arbeit bezeichnet als Pharmazeutisches Material ².

„*Kostenartengruppe 5*: Sachkosten für Implantate und Transplantate“

„*Kostenartengruppe 6a*: Sachkosten des medizinischen Bedarfs (Einzelkosten/Istverbrauch; ohne Arzneimittel, Implantate und Transplantate)“. In dieser Arbeit bezeichnet als Anderes medizinisches Material ¹.

„*Kostenartengruppe 6b*: Sachkosten des medizinischen Bedarfs (Einzelkosten/ Ist- Verbrauch; ohne Arzneimittel, Implantate und Transplantate)“. In dieser Arbeit bezeichnet als Anderes medizinisches Material ².

„*Kostenartengruppe 6c*: Sachkosten für von Dritten bezogene medizinische Behandlungskosten“

3) Infrastrukturkosten [34]:

„*Kostenartengruppe 7*: Personal- und Sachkosten der medizinischen Infrastruktur“

„*Kostenartengruppe 8*: Personal- und Sachkosten der nicht medizinischen Infrastruktur“

Die Kosten für die Kostengruppen 4a und 6a wurden anhand der Summe der Gesamtkosten in der jeweiligen Kategorie pro Station und anhand der proportionalen individuellen Aufenthaltsdauer kalkuliert. Für die Kostengruppen 4b und 6b wurden konkrete Aufwendungskosten pro Artikel, die eine vorher definierte Kostenschwelle überschritten haben, berechnet.

Auf Grundlage der Aufenthaltsdauer der Patient*innen in jeder Einheit wurden die Kosten geschätzt und proportional auf die Personal- und Materialkosten verteilt. Aufwendungen, die eine bestimmte Kostenschwelle überschritten, wurden konkret in die Berechnung einbezogen (z.B. teure künstliche Implantate oder Medikation) [24].

Ambulante Kosten

Die durchschnittlichen ambulanten Kosten wurden orientierend an der deutschen Arzneimittelpreisverordnung für verschreibungspflichtige Medikamente geschätzt [24]. Die Preise basieren auf Informationen aus der Datenbank des Apothekenmanagementsystems WINAPO 64 (CGM Lauer, Koblenz, Deutschland; Zugegriffen: 16 November 2020) und den Empfehlungen zur Durchführung topischer Dekolonisierungen der Arbeitsgruppe PVL-bildender *S. aureus* (www.pvl-abszess.de).

Arzneimittelpreisverordnung

Die Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) liefert in Deutschland einen Rahmen für Preisober- und Untergrenzen für Arzneimittel [35]. Grundlage hierfür ist die Verordnungsermächtigung des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz -AMG) § 78 Preise [32, 35]. Durch die Arzneimittelpreisverordnung wird die Preisbildung für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel, in der Apotheke hergestellte Arzneimittel oder Produkte des pharmazeutischen Großhandels bei Abgabe durch öffentliche Apotheken an den Endverbraucher festgelegt. Preise für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind von der Arzneimittelpreisverordnung ausgeschlossen.

Die für diese Arbeit verwendeten Preise wurden für eine solide Vergleichbarkeit orientierend an der Arzneimittelpreisverordnung für verschreibungspflichtige Medikamente kalkuliert.



Abbildung 1: Nach Fig 1, Rentinck et al. [24]. Datengewinnung. DRG, Diagnosis Related Groups. ICD, International Classification of Diseases (Medizinischer Klassifikationscode zur Systematisierung von Diagnosen). PVL, Panton-Valentine Leukozidin. SA, *Staphylococcus aureus*.

b) Mikrobiologische Analysen

Die verwendeten Abstiche wurden im Rahmen der routinemikrobiologischen Diagnostik bei Patient*innen entnommen, die an der Charité Universitätsmedizin Berlin und den dazugehörigen Einrichtungen ambulant oder stationär behandelt wurden. Abgestrichen wurde bei entsprechendem klinischem Verdacht auf eine PVL-SA induzierte Infektion. Dies erfolgte bei der Mehrheit der Patient*innen in Form von kombinierten Nasen-Rachenabstrichen mit einem angefeuchteten Abstrichtupfer. In diesem Fall wurden die Nasenvorhöfe und der Rachen beidseitig abgestrichen. Wenn möglich wurden ebenfalls Inguen, Wunden und Rektum abgestrichen.

Im Anschluss wurden die Tupfer mit der Fragestellung nach PVL-bildenden *S. aureus* in dem bakteriologischen Labor der Charité am Institut für Hygiene und Umweltmedizin oder der Abteilung klinische Mikrobiologie von Labor Berlin ausgewertet.

Der Nachweis von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) erfolgte in der Regel in zwei Schritten durch Kultivierung und die anschließende Identifizierung.

Die Kultivierung wurde durch Ausstreichen auf Chrom-MRSA-Platten von BioMérieux (Art.Nr. 43459) durchgeführt [36]. Die Probenanlage erfolgte als Nativausstrich. Dieser wurde nach einer Bebrütungszeit von 24h bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ abgelesen. Der verwendete Chrom-Agar ist mit dem Indikatorantibiotikum Cefoxitin versetzt, was die eindeutige Identifizierung von MRSA anhand der Grünfärbung von α -Glucosidase produzierenden Kolonien zulässt. Eindeutig grüne Kolonien wurden zur Bestätigung weiter untersucht, uneindeutige wurden zur erneuten Testung auf Columbia Agar mit 5% Schafsblut isoliert. Bei uneindeutigen Befunden und zur genauen Speziesidentifizierung respektive Resistenzbestimmung nach EUCAST Richtlinien kam das Vitek 2 System zum Einsatz. Hierbei wurde die VITEK 2 GP ID Karte von BioMérieux verwendet.

Die händische Identifizierung und Bestätigung wurde mit dem Staphaurex Plus (Remel, Art.Nr. ZL33/R30950102) Agglutinationstest (Clumpingfaktor) zur Speziesidentifizierung von *S.aureus* durchgeführt [36]. Für den Resistenznachweis wurde das PBP2-Test-Kit (Oxoid, Art.Nr. DR0900A) herangezogen, welches ebenfalls ein Agglutinationstest zur Bestätigung einer Oxacillin-Resistenz ist.

Bei positiven Resistenzbefunden wurde das Amplex-System (Schnell-PCR) für die molekularbiologische Bestätigung der ermittelten mikrobiologischen Befunde und zum Nachweis von Resistenz- bzw. Toxin-Genen angeschlossen [37]. Das Amplex System wurde ebenfalls zum eindeutigen Nachweis für die MRSA spezifischen Betalaktamase Gene *mecA* und *mecC* als auch

für die codierenden Gene des Panton-Valentine Leukozidins (PVL) *lukS* und *lukF* herangezogen. Hierfür wurde ca. 1 Kolonie der Bakterienreinkultur mit einer Impfnadel in 500µl RALF (resuspension and lysis buffer) -Puffer suspendiert und danach zur Lyse der Zellen 3 min bei 99°C in einem Heizblock inkubiert. Im weiteren Verlauf wurden 25µl der Suspension in die Kavitäten des Test-Kits eazyplex®MRSAPlus (REF7611) pipettiert und in den Block des Analysegerätes Genie®2 (GEN2-02) eingesetzt. Bei der folgenden spezifischen isothermalen DNA-Amplifikationsreaktion wurden die verschiedenen Gene parallel amplifiziert. Durch Bindung der Gen-Amplifikate an einen Fluoreszenzfarbstoff konnten diese in einer real-time Fluoreszenzmessung detektiert werden und nach Beendigung des Analyseprogrammes abgelesen und anhand eines Auswertungsalgorithmus der eazy-Report-Software interpretiert werden.

c) Epidemiologische und diagnosebezogene Parameter

Statistik

Für die Ermittlung von epidemiologischen und diagnosebezogenen Daten wurden für die gesamte Kohorte beschreibende univariate Analysen durchgeführt. Der Median und der Interquartilbereich (IQR) wurden für kontinuierliche Parameter berechnet. Des Weiteren wurden Anzahl und Prozentsatz für binäre Parameter kalkuliert. Univariate Unterschiede wurden mit dem Wilcoxon Rank-Sum-Test für kontinuierliche Variablen und dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson für binäre Variablen getestet. Alle Signifikanztests waren zweiseitig und wurden mit einem p-Wert von $< 0,05$ als signifikant betrachtet. Alle Analysen wurden mit SPSS (IBM SPSS-Statistiken, Somers, NY, US) durchgeführt.

Ethikvotum

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den nationalen und institutionellen Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission (Charité, Berlin, Deutschland, EA2/190/17) genehmigt. Die Studie basierte auf Sekundärdaten, die durch die klinische Routineversorgung generiert wurden. In diesem Rahmen gab jeder Patient*innen sein schriftliches Einverständnis zur Behandlung und Sekundäranalyse. Bei Minderjährigen unter 18 Jahren wurde das Einverständnis der Eltern oder Erziehungsberechtigten eingeholt. Die Ethikkommission verzichtete bei dieser Studie auf die Einholung einer zusätzlichen Einwilligung.

2.4 Ergebnisse

Im Folgenden sind in Anlehnung an Rentinck et al. [24] die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie aufgeführt.

a) Kosteneffektivität

Mediane stationäre Kosten für Patient*innen mit PVL-SA

Finanzielle Parameter von n=26 stationären PVL-SA Patient*innen		
Parameter		PVL-positive
VWD Total		5,9 (3,9-9,9)
VWD Normalstation		5,6 (3,2-7,9)
VWD Intensivstation		0 (0-0)
Kosten in Euro (€)	Total	2600,9 (1835,9-4490,8)
	Täglich	442,1 (369,3-533,9)
	Medizinisches Personal	445,1 (293,1-753,3)
	Pflegepersonal	663,7 (517,2-1207,1)
	Technisches Personal	156,2 (84,3-257,8)
	Pharmazeutisches Material ¹	68,6 (44,4-123,2)
	Pharmazeutisches Material ²	0 (0-4,7)
	Implantat/ Transplantat Material	0 (0-0)
	Anderes medizinisches Material ¹	81,8 (43,9-177,2)
	Anderes medizinisches Material ²	4,5 (0-54,7)
	Medizinische Infrastruktur (Personal und Material)	131,9 (51,7-262,8)
	Nichtmedizinische Infrastruktur (Personal und Material)	439,6 (223,5-786,5)

Tabelle 1: VWD, Verweildauer in Tagen. Für Kosten und VWD wurde der Median und der jeweilige Interquartilbereich (IQR) ermittelt. ¹ Die Kosten wurden anhand der Summe der Gesamtkosten in der jeweiligen Kategorie pro Station und anhand der proportionalen individuellen Aufenthaltsdauer kalkuliert. ² Konkrete Aufwendungen pro Artikel, die eine vorher definierte Kostenschwelle überschritten haben.

Mediane stationäre Kosten für Patient*innen mit DRG Hauptdiagnose PVL-SA SSTI

Finanzielle Parameter von n=19 stationären PVL-SA Patient*innen mit Hauptdiagnose SSTI		
Parameter	PVL-positive	
VWD Total	5,5 (4 -7,9)	
VWD Normalstation	5,5 (3,9-7,9)	
VWD Intensivstation	0 (0-0)	
Kosten in Euro (€)	Total	2283,1 (1851-3856,4)
	Täglich	443,8 (372-504,3)
	Medizinisches Personal	381,2 (291,9-650,1)
	Pflegepersonal	641,3 (526-869,3)
	Technisches Personal	143,5 (76,9-220,7)
	Pharmazeutisches Material ¹	59,1 (43-90,1)
	Pharmazeutisches Material ²	0 (0-1,5)
	Implantat/ Transplantat Material	0 (0-0)
	Anderes medizinisches Material ¹	66,5 (38,7-142,8)
	Anderes medizinisches Material ²	4 (0-52,1)
	Medizinische Infrastruktur (Personal und Material)	131,5 (60,7-170,5)
	Nichtmedizinische Infrastruktur (Personal und Material)	362,6 (222-733,9)

Tabelle 2: Nach Table 2, Rentinck et al. [24]. VWD, Verweildauer in Tagen. Für Kosten und VWD wurde der Median und der jeweilige Interquartilbereich (IQR) ermittelt. ¹ Die Kosten wurden anhand der Summe der Gesamtkosten in der jeweiligen Kategorie pro Station und anhand der proportionalen individuellen Aufenthaltsdauer kalkuliert. ² Konkrete Aufwendungen pro Artikel, die eine vorher definierte Kostenschwelle überschritten haben.

Ambulante Kosten

Um die ambulanten Kosten zu ermitteln wurden die durchschnittlichen Kosten pro Dekolonisierungsrunde abgeschätzt. Eine Dekolonisierungsrunde entspricht einer fünftägigen topischen Sanierung.

Die ambulanten Kosten wurden auf Grundlage der offiziellen Informationen der deutschen Arzneimittelpreisverordnung für verschreibungspflichtige Medikamente (Zugegriffen: 16. November 2020) geschätzt. Aufgrund von Erfahrungen und auf Basis der Empfehlungen zur Durchführung topischer Dekolonisierungen der Arbeitsgruppe PVL-bildender *S. aureus* (www.pvl-abszess.de), benötigt ein*e Patient*in für eine fünftägige topische Sanierung (entspricht einer Dekolonisierungsrunde) in etwa eine Tube Mupirocin-Nasensalbe (3g), 1 Flasche Gurgellösung (200- 300ml), 1000ml Körperwaschlösung sowie 500ml Händedesinfektionsmittel und 1000ml Flächendesinfektionsmittel.

Mupirocin ist in Deutschland rezeptpflichtig und somit das einzige Produkt, das von den Krankenkassen erstattet wird [30]. Für die restlichen Produkte bietet der Markt eine diverse Produktpalette in unterschiedlichen Preisklassen. Somit gestaltete es sich schwierig einen definitiven Gesamtpreis zu benennen. Die Gesamtliste der in die Schätzung eingegangenen Präparate findet sich in der Originalpublikation (S1 Table) [24]. Durch eine Kombination der verschiedenen Produkte ergaben sich durchschnittliche Kosten von ca. 50-110€ pro Dekolonisationsrunde und Person. Eine frühere Studie konnte bereits zeigen, dass bis zu 5 Dekolonisierungsrunden für einen 89%igen Sanierungserfolg erforderlich sein können [21]. Auf Basis der aktuellen Kostenschätzung würde die zu erwartende Kostenspanne somit in etwa zwischen 250€-550€ liegen. Aufgrund hoher individueller Schwankungen von Fall zu Fall wurden in diese Preiskalkulation die Kosten für weitere Maßnahmen während der Dekolonisation wie das Waschen von Kleidung, Entsorgung von z.B. Zahnbürsten, Haarbürsten und im Grunde aller Körperpflegeprodukte nicht mit einbezogen. Diese zusätzlichen Kosten sind schwer zu ermitteln, werden aber höchstwahrscheinlich die Kosten auch noch einmal erhöhen.

b) Mikrobiologische Analysen

PVL und MRSA Fälle unabhängig von ambulanter oder stationärer Behandlung (Abb. 2)

Zwischen dem 1. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2018 erhielt unser Labor insgesamt n=466 Tupfer von n=411 Patient*innen (= Fälle) mit Verdacht auf eine Infektion mit PVL-SA. In 61,3% (n=252) der Fälle wurde eine entsprechende Infektion mit PVL-SA bestätigt. In 38,7% (n=159) der Fälle konnte PVL-SA nicht im Abstrich Material festgestellt werden.

PVL-positive SA Isolate: 80,6% (n=203) waren Methicillin-sensibel und 19,4% (n=49) waren Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA).

PVL-negative SA Isolate: 93,1% (n=148) waren Methicillin-sensibel und 6,9% (n=11) waren Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA).

MRSA und MSSA in Hinsicht auf Alter und Geschlecht (Abb. 2)

PVL-positive SA Isolate: Die Patient*innen in der MRSA- und MSSA-Subkohorte unterschieden sich nicht signifikant in den Parametern des Medianalters in Jahren (29,4 (IQR 13,5-38,3) vs. (27,4 (IQR 10,5-39,3), p-Wert=0,767) oder dem männlichen Geschlecht (55,2% vs. 55,1%, p-Wert=1.000).

PVL-negative SA Isolate: Die Patient*innen in der MRSA und MSSA Subkohorte unterscheiden sich leicht in den Parametern des Medianalters in Jahren (18 (IQR 11-37) vs. (27 (IQR 9-40), p-Wert=0,455) und prozentual gesehen waren mehr männliche Patient*innen MRSA positiv (63,6% vs. 44,6%, p-Wert=0,348), beide Unterschiede waren allerdings nicht statistisch signifikant in Bezug auf den Schwellenwert von p=0,05.

Fälle mit Verdacht auf PVL-SA Infektion (n=411)			
Fälle mit PVL-pos. <i>S. aureus</i> 61,3% (n=252)		Fälle mit PVL-neg. <i>S. aureus</i> 38,7% (n=159)	
MRSA 19,4% (n=49) Altersmedian (IQR): 27,4 (10,5-39,3)	MSSA 80,6% (n=203) Altersmedian (IQR): 29,4 (13,5-38,3)	MRSA 6,9% (n=11) Altersmedian (IQR): 18,3 (9,1-47,1)	MSSA 93,1% (n=148) Altersmedian (IQR): 26,7 (8,5-40,2)
Männlich n: 27 (55,1%)	Männlich n: 112 (55,1%)	Männlich n: 7 (63,6%)	Männlich n: 66 (44,6%)

Abbildung 2: Nach Fig 2, Rentinck et al. [24]. Übersicht aller auf PVL-SA untersuchten Patient*innen unabhängig von stationärer oder ambulanter Behandlung. Unterteilt wurde nach Methicillin-resistenten (MRSA) und Methicillin-sensiblen (MSSA) *S. aureus*, Altersmedian und Geschlecht. PVL, Panton-Valentine Leukozidin. SA, *Staphylococcus aureus*. IQR, Interquartilrange.

PVL und MRSA Fälle unter stationären und ambulanten Patient*innen (Abb. 3)

Stationär:

Bei den PVL-positiven-SA Patient*innen wiesen 11,5% (n=3) einen MRSA und 88,5% (n=23) einen MSSA auf.

Unter den PVL-negativen-SA Patient*innen wiesen 18,8% (n=3) einen MRSA und 81,3% (n=13) einen MSSA auf.

Ambulant:

Bei den PVL-positiven-SA Patient*innen wiesen 20,3% (n=46) einen MRSA und 79,6% (n=180) einen MSSA auf.

Unter den PVL-negativen-SA Patient*innen wiesen 5,6% (n=8) einen MRSA und 94,4% (n=135) einen MSSA auf.

Stationäre Patient*innen n: 42 (10,2%)				Ambulante Patient*innen n: 369 (89,8%)			
PVL positive <i>S.aureus</i> n: 26 (61,9%)		PVL negative <i>S.aureus</i> n: 16 (38,1%)		PVL positive <i>S.aureus</i> n: 226 (61,2%)		PVL negative <i>S.aureus</i> n: 143 (38,8%)	
MRSA n: 3 (11,5%)	MSSA n: 23 (88,5%)	MRSA n: 3 (18,8%)	MSSA n: 13 (81,3%)	MRSA n: 46 (20,3%)	MSSA n: 180 (79,6%)	MRSA n: 8 (5,6%)	MSSA n: 135 (94,4%)

Abbildung 3: Fälle von MRSA und MSSA unter stationären und ambulanten Patient*innen.

Untersuchte Körperregionen

Die am häufigsten untersuchten Körperregionen waren der Nasopharynx (n=336), Wunden (n=40), die Kombination von Nasopharynx und Wunde (n=13), die Kombination von Inguen und Rektum (n=11), die Kombination von Inguen/ Pharynx/ Rektum (n=9) und Inguen (n=2).

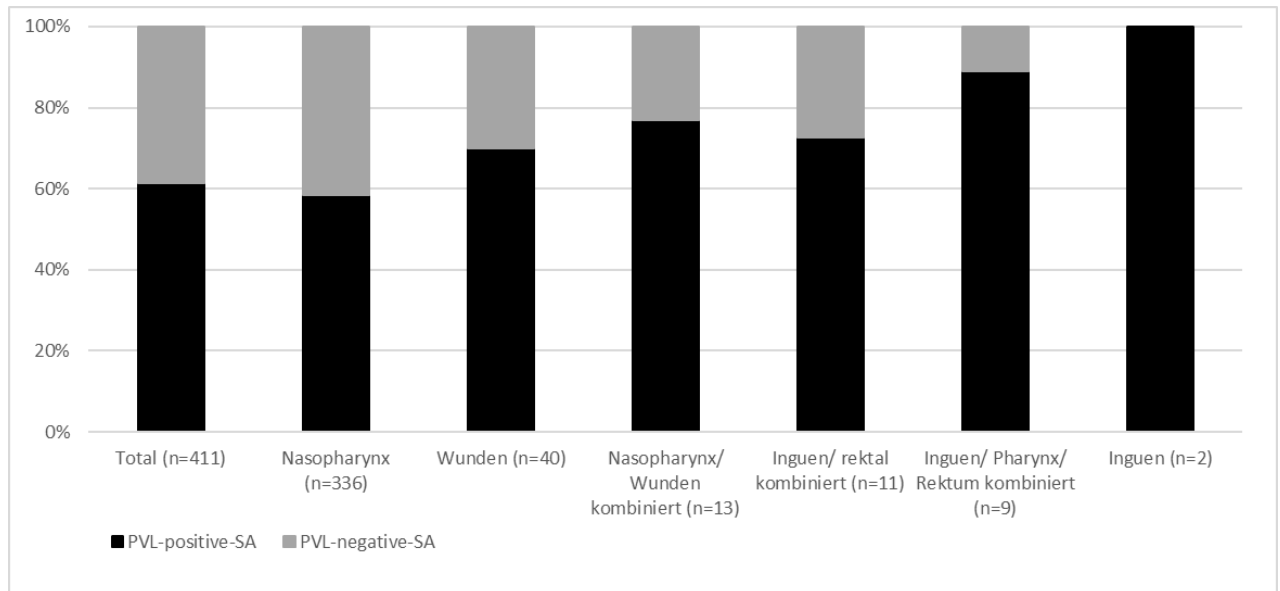


Abbildung 4: Nach Fig 3, Rentinck et al. [24]. PVL-SA-Erkennungsrate basierend auf dem Ort des Abstrichs. PVL-SA, Panton-Valentine Leukozidin-positiver *Staphylococcus aureus*.

c) Epidemiologische und diagnosebezogene Parameter

Von allen analysierten Fällen (unabhängig von PVL-SA-Trägern) wurden 10,2% stationär (n=42) behandelt und 89,8% ambulant (n=369).

61,9% (n=26) der stationären Patient*innen waren PVL-positive-SA und 38,1% (n=16) waren PVL-negative-SA.

Unter den stationären PVL-positiven-SA Patient*innen waren bei 73,08% (n=19) der Fälle Haut- und Weichteilinfektionen (SSTI) die Hauptursache für die medizinische Behandlung (DRG-Hauptdiagnose). Hingegen war bei 43,75% (n=7) der stationären PVL-negativen-SA Patient*innen SSTI die Hauptursache für die medizinische Behandlung.

Unter den ambulanten Patient*innen waren 61,2% positiv für PVL-SA und 38,8% negativ für PVL-SA.

Für die in unseren PVL-SA Fachambulanzen behandelten Patient*innen lagen zum Zeitpunkt dieser Studie keine DRG- Hauptdiagnosen vor. (Abb. 5)

Untersuchungen auf PVL-<i>S. aureus</i> 2014-2018 n: 466				Ausgeschlossen aufgrund von Doppelbestimmungen n: 55			
Eingeschlossen n: 411 (88,2%)							
Stationäre Patient*innen n: 42 (10,2%)				Ambulante Patient*innen n: 369 (89,8%)			
PVL positive <i>S.aureus</i> n: 26 (61,9%)		PVL negative <i>S.aureus</i> n: 16 (38,1%)		PVL positive <i>S.aureus</i> n: 226 (61,2%)		PVL negative <i>S.aureus</i> n: 143 (38,8%)	
MRSA n: 3 (11,5%)	MSSA n: 23 (88,5%)	MRSA n: 3 (18,8%)	MSSA n: 13 (81,3%)	MRSA n: 46 (20,3%)	MSSA n: 180 (79,6%)	MRSA n: 8 (5,6%)	MSSA n: 135 (94,4%)
DRG Hauptdiagnose 73,08% SSTI (n=19) 7,69% posttraumatische Wundinfektion (n=2) 7,69% Ekzeme (n=2) 3,85% Pneumonie (n=1) 3,85% Gaumenspalte (n=1) 3,85% Trichilemma-Zyste (n=1)				DRG Hauptdiagnose 43,75% SSTI (n=7) 12,5% Sepsis (n=2) 6,25% Acne inversa (n=1) 37,5% andere Ursachen (n=6) (Morbus Crohn, Non- Hodgkin Lymphom, Hydronephrose, Knochenbrüche, Prurigo, andere Hauterkrankungen)			

Abbildung 5: Nach Fig 4, Rentinck et al. [24]. Analyierte Fälle unterteilt nach stationären und ambulanten Patient*innen. MRSA, Methicillin resistent. MSSA, Methicillin sensibel. PVL, Panton-Valentin Leukozidin. DRG, Diagnosis Related Groups.

Epidemiologische Daten zu ambulanten und stationären Patient*innen

Im Gegensatz zu den ambulanten Patient*innen waren die stationären häufiger männlich (64.2%) und älter. Wohingegen die beiden Gruppen sich nicht wesentlich in den prozentualen Anteilen von MRSA- und PVL-positiven Fällen unterschieden.

Parameter	Stationäre Patient*innen (n=42)	Ambulante Patient*innen (n=369)	P-Wert
Alter (Jahre)	32,4 (22,3 – 48,7)	27,6 (9,8 – 38,9)	0,284
Männliches Geschlecht	64,3% (n=27)	50,1% (n=185)	0,085
MRSA	14,3% (n=6)	14,6% (n=54)	0,986
PVL-positive	61,9% (n=26)	61,2% (n=226)	0,943

Tabelle 3: Nach Table 1, Rentinck et al. [24]. Grundsätzliche epidemiologische Daten zu Alter, Geschlecht, MRSA und PVL aufgeteilt nach stationären und ambulanten Patient*innen.

DRG Hauptdiagnose SSTI und PVL

Patient*innen, die stationär aufgenommen wurden erhielten zu 61,9% (n=26) die DRG Hauptdiagnose SSTI. Davon waren 73,08% (n=19) PVL-positiv und 26,92% (n=7) PVL-negativ.

In 38,1% (n=16) der Fälle war die DRG Hauptdiagnose eine andere als SSTI. Davon waren 43,75% (n=7) PVL-positiv und 56,25% (n=9) PVL-negativ.

Stationäre Patient*innen mit Verdacht auf PVL-SA (n=42)			
DRG Hauptdiagnose: SSTI 61,9% (n=26)		DRG Hauptdiagnose: nicht SSTI 38,1% (n=16)	
PVL-positiv	PVL-negativ	PVL-positiv	PVL-negativ
73,08% (n=19)	26,92% (n=7)	43,75% (n=7)	56,25% (n=9)

Abbildung 6: Stationäre Patient*innen mit Verdacht auf PVL-SA. Aufgeteilt nach DRG Hauptdiagnose SSTI und PVL Ergebnis. SSTI, Skin and soft tissue infections. PVL, Pantone-Valentine Leukozidin. SA, *Staphylococcus aureus*.

2.5 Diskussion

a) Wie hoch sind die durchschnittlichen stationären und ambulanten Kosten pro PVL-SA Fall und ist eine ambulante Dekolonisation zur Vermeidung eines stationären Aufenthalts kosteneffektiv?

Die Behandlung von Pyodermien ist mit Kosten verbunden, welche sich wie folgt zusammensetzen. In erster Linie erfordert der Verdacht auf PVL-SA assoziierte Abszesse die Bestätigung mittels mikro- und molekularbiologischer Methoden. Das Standardmanagement der Behandlung von leichten bis mittelschweren Abszessen beinhaltet Inzision und Drainage ggf. gefolgt von einer, je nach Schweregrad, intravenösen oder oralen antimikrobiellen Therapie und zuletzt der topischen Dekolonisierung [14, 38]. Die empfohlene topische Dekolonisierung erfolgt für fünf Tage. Für einen größtmöglichen Erfolg sind bis zu fünf Wiederholungen dieser Prozedur notwendig [21]. Das Standardprotokoll der topischen Dekolonisierung gekoppelt mit der Möglichkeit der oralen Verabreichung von Antibiotika [38] bietet somit eine solide Grundlage für eine ambulante Behandlung.

In Anlehnung an die Zahlen der deutschen Arzneimittelpreisverordnung kann eine fünftägige ambulante Dekolonisierungsbehandlung pro Person derzeit auf durchschnittlich etwa 50-110€ geschätzt werden. Unter Bezugnahme auf die aktuelle Literatur, welche maximal fünf Wiederholungen der fünftägigen Dekolonisierung empfiehlt [21], würden sich die Gesamtkosten, abhängig von den gewählten Produkten, zur Zeit auf durchschnittlich ca. 250-550€ belaufen. Im Zuge dieser Überlegungen hat die aktuelle Studie gezeigt, dass die stationären medianen Kosten für PVL-SA Patient*innen im Allgemeinen bei etwa 2.600€ mit einer Krankenhausaufenthaltsdauer von im Schnitt 5,9 Tagen lagen. Für stationäre PVL-SA Patient*innen mit der Hauptdiagnose SSTI lagen die medianen Kosten bei ca. 2.283€ bei einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 5,5 Tagen. Beide Kalkulationen übersteigen somit die ambulanten Kosten um das durchschnittlich ca. fünf bis Zehnfache. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass in den meisten Fällen eine Wiederholung der topischen Dekolonisierung von Nöten sein kann. Dieser Umstand erhöht die Kosten zusätzlich und kann daher eine ernsthafte finanzielle Belastung bedeuten, da die Patient*innen nach der Entlassung aus einer stationären Behandlung alle Folgekosten, die durch weitere Dekolonisierungsmaßnahmen entstehen, privat bezahlen müssen. Solcherlei ambulante Kosten werden aktuell nicht von den deutschen Versicherern übernommen.

Daraus folgend legt die Datenlage dieser Studie nahe, dass im Falle einer PVL induzierten Infektion davon ausgegangen werden kann, dass die ambulante Dekolonisierung eine kosteneffektive Maßnahme darstellt.

Ermöglicht durch eine frühzeitige Diagnose PVL-SA induzierter Infektionen könnte somit die ambulante Behandlung und Dekolonisierung bei den Betroffenen und ihren Kontakten schwere Infektionen und Verläufe verhindern. Auch würde eine ambulante Behandlung in Fällen wie diesen die Verbreitung von Problemkeimen unterbrechen, da die Betroffenen sich während der Behandlungsphase isoliert zu Hause befänden. Zudem würde dies auch eine Einsparung von Krankenhausressourcen bedeuten, da ein kostspieliger stationärer Aufenthalt nicht mehr notwendig wäre.

Weiterführende Fragestellungen

Weitere Studien könnten sich im Zuge der Primärprävention mit der zielgerichteten Anamnese und Früherkennung von Anzeichen PVL-SA induzierter Infektionen auseinandersetzen. Zusätzlich könnten zukünftige Studien alternative Behandlungsmöglichkeiten derartiger Infektionen beleuchten.

b) Wie stellt sich die Erkennungsrate von PVL und das Verhältnis von MRSA zu MSSA dar?

Die Verbreitung von *S. aureus* innerhalb der allgemeinen Bevölkerung stellt sich in Form von ca. 20% permanenten und rund 30% vorübergehenden nasalen Trägern dar [26]. Dabei konnte zu schätzungsweise 100% ein *S. aureus* in der Nasenhöhle von permanenten Trägern gefunden werden [26]. Bei der Untersuchung der dieser Studie zugrunde liegenden Kohorte lag die Erkennungsrate für PVL-SA bei 61.3%. Dabei hat sich gezeigt, dass kombinierte Abstriche von unterschiedlichen Körperregionen erhöhte Nachweisraten mit sich bringen. Was die Sensitivität von Abstrich Untersuchungen auf *S. aureus* betrifft, so ist dies verhältnismäßig gut erforscht [3]. Grundsätzlich kann ein Mensch durchaus mit mehr als einem *S. aureus* Stamm zur selben Zeit kolonisiert sein [39]. Aktuell werden bei routinemikrobiologischen Laboranalysen zur PVL-SA-Diagnostizierung nur eine respektive wenige Einzelkolonien auf der Agarplatte mittels molekularbiologischer Verfahren auf PVL spezifische Gene analysiert. Auf einer Agarplatte können, ähnlich wie bei einem mit verschiedenen *S. aureus* Stämmen besiedelten Menschen, durchaus gleichzeitig verschiedenste *S. aureus* Stämme unterschiedlichster Virulenzfaktoren

(PVL positive wie negative) wachsen. Folglich bietet diese Gegebenheit Spielraum für falsch negative Befunde durch „Übersehen“ des Ziel Analyten. Dem Zugrunde liegt eine eher ungünstige Auswahl der dann im weiteren Verlauf untersuchten Kolonie. Seitdem die metagenomische Sequenzierung in der routinemäßigen Mikrobiologie eingeführt wurde konnte dieser Effekt des „Übersehens“ bereits in der ESBL- *E. coli* (extended-spectrum-beta-lactamase producing *Escherichia coli*) Forschung gezeigt werden. Dabei wurden Stämme unter hohem ESBL-Kolonisationsdruck in verschiedenen genetischen Varianten auf einer einzelnen Person nachgewiesen [40].

Die Verbreitung von PVL-SA in der Bevölkerung ist derzeit ungeklärt. Zwischen 2006 und 2012 wurden in Deutschland Studien zu diesem Thema durchgeführt, die den Anteil der PVL produzierenden MRSA zwischen 3-3,8% betitelten [11, 41]. Die Ergebnisse internationaler Studien zu dieser Fragestellung lassen zuweilen eine gewisse Verzerrung der Informationslage zu [11, 42]. Dabei ist einer der offensichtlichsten Faktoren, dass sich viele Studien nur auf PVL-positive MRSA fokussieren. Diese werden dann hauptsächlich mit dem hypervirulenten Klon USA 300 in Verbindung gebracht und gerne als ambulant erworbene (community-associated, CA) MRSA bezeichnet [18, 19]. Bei einer entsprechenden Literaturrecherche entsteht somit leicht ein Bias, da häufig nur der prominente MRSA seinen Weg in den Studientitel findet und das Vorhandensein des Virulenzfaktors PVL zunächst unerwähnt bleibt [14]. Dieses Schicksal teilt häufig auch der jeweilige Anteil an MSSA. So sind mit 60-90% die meisten klinisch relevanten SSTI verursachenden Stämme Methicillin-sensibel (MSSA), was mehrere Studien aus dem europäischen Raum zeigen konnten [21, 43, 44]. Ein weiterer Faktor mit Potential für Verzerrungen im Sinne der allgemeinen Vergleichbarkeit ist die Vorauswahl der in die Studien eingeschlossenen Patient*innen. Beispiele hierfür wären z.B. spezielle Gruppen wie Reisende, MRSA-Träger, Krankenhauspatient*innen oder auch nach Ausbrüchen isolierte Gruppen.

Diese Studie mit dem Einzugsgebiet Berlin/ Brandenburg konnte das Ergebnis vorangegangener Studien dahingehend untermauern, dass der überwiegende Teil der PVL-SA bedingten Haut- und Weichteilinfektionen MSSA sind. Dem gegenüber steht aber auch ein Anteil von 19,4% positiver MRSA Fälle, was die allgemeine nasale MRSA Kolonisierungsrate von 1-3% [26] relativ deutlich überschreitet. Dieser Umstand könnte einen Hinweis auf das Vorhandensein von PVL-positiven MRSA Subpopulationen sein. Solche Subpopulationen könnten das Risiko eine SSTI zu entwickeln empfindlich erhöhen.

Weiterführende Fragestellungen

Für weitere Studien auf dem Gebiet der PVL-SA Diagnostik würden sich Analysen eignen, die in ihrem Design mögliche Erreger-Subpopulationen im Zuge der Gesamtgenomsequenzierung berücksichtigen. Diese könnten Möglichkeiten bereitstellen auch seltenere PVL-SA Subpopulationen zu entdecken und die Verbreitung derartiger Erreger zu verringern und eine zielgerichtete Behandlung der betroffenen Personen zu gewährleisten.

Um ein Bias in der Thematik der MRSA- respektive MSSA-positiven PVL-SA in zukünftigen Studien zu vermeiden, könnten diese ihren Fokus zunächst auf die PVL-SA Infektion an sich legen und erst im weiteren Verlauf die Methicillin Resistenztestung miteinschließen.

c) Kann anhand der klinischen Diagnose auf die Wahrscheinlichkeit einer PVL-SA Besiedlung geschlossen werden?

Im Zuge dieser Studie hat sich gezeigt, dass bei Patient*innen mit DRG Hauptaufnahmediagnose SSTI die Wahrscheinlichkeit für einen PVL-SA höher ist als bei anderen Hauptaufnahmediagnosen. Diese Beobachtung liefert Grund zu der Annahme und untermauert frühere Studien, dass es eine hohe Prätestwahrscheinlichkeit bei Patient*innen mit einer typischen klinischen Krankengeschichte, wie rezidivierende SSTI ohne andere Neben- oder Vorerkrankungen wie z.B. Neurodermitis oder atopischer Ekzeme, gibt [5]. Trotz der hohen Prätestwahrscheinlichkeit waren in der vorliegenden Studie 39% (Abb. 5) der ambulanten Patient*innen und 27% (Abb. 6) der stationären SSTI Patient*innen PVL-negative-SA. Diesem Ergebnis können unterschiedliche Gründe zugrunde liegen.

Grundsätzlich besteht immer die Möglichkeit, dass ein PVL- negativer *S. aureus* oder auch andere Erreger einen Abszess auslösen. Diese sind in der Regel jedoch nicht rezidivierend. Ein dermatologisches Krankheitsbild mit rezidivierenden Abszessen wäre z.B. die Acne inversa. Diese lässt sich klinisch i.d.R. aber gut von PVL-SA Abszessen abgrenzen aufgrund von klaren Prädispositionsstellen und einer in der Regel seit Jahren bestehender Symptomatik [5, 14, 22]. Auch können schlicht PVL-negative-SA Stämme oder eine geringe Sensitivität der Abstriche an sich eine Ursache darstellen. Weitere Faktoren, die auch falsch negative Ergebnisse provozieren können sind z.B. die unglückliche Auswahl der Kolonie für die molekularbiologische Analyse oder die unsachgemäße Durchführung des Abstriches selbst, respektive dessen Ortswahl. Diese limitierenden Punkte haben selbst bei einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit bestand. Die

beschriebenen Faktoren können die Entscheidungsfindung über Maßnahmen bei z.B. Ausbrüchen in Kindergärten [45] oder bei typisch klinischen Bildern beeinflussen. Folglich spielen sie eine wichtige Rolle für die öffentliche Gesundheit. Negativ getesteten Personen würden mit großer Wahrscheinlichkeit in ihren Alltag zurückkehren, wie z.B. Hebammen, Pflege- oder Küchenpersonal. Im ungünstigsten Fall könnten diese dann weiterhin ein Risiko zur Verbreitung dieses hochinfektiösen Erregers darstellen.

Weiterführende Fragestellungen

Zukünftige Studien, die sich mit einem negativen Vorhersagewert bei gleichzeitig hoher Prätestwahrscheinlichkeit beschäftigen, wären vielleicht in der Lage solche Szenarien abzuschwächen.

2.6 Limitationen

Die Daten für die vorliegende Studie wurden aus einer retrospektiven Untersuchung abgeleitet. Da zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung keine tatsächlichen Daten zu ambulanten Kosten zur Verfügung standen, mussten diese Kosten auf der Grundlage der aktuellen Literatur und anhand der deutschen Arzneimittelpreisregulierung für verschreibungspflichtige Arzneimittel geschätzt werden. Die Kostendaten sind spezifisch für Deutschland und können somit wahrscheinlich nicht auf andere Länder übertragen werden. Da jedoch die Kosten für die stationäre Behandlung die der ambulanten Behandlung recht deutlich übersteigen (um ca. fünf bis zehnmal), kann davon ausgegangen werden, dass eine ambulante Dekolonisierung in den meisten anderen Ländern ebenfalls kostengünstig anwendbar ist. Der Erfolg der Dekolonisierung stationärer und ambulanter Patient*innen wurde nicht überprüft. Deshalb können die Kosten für die stationäre wie ambulante Behandlung nicht definitiv formuliert werden. Im Zuge der Datenerhebung wurden jedoch keine Patient*innen gefunden, die während des Studienzeitraums mit derselben Diagnose erneut aufgenommen wurden.

2.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte unter sekundärpräventiven Gesichtspunkten aufzeigen, dass eine stationäre Behandlung von PVL-SA verursachten Infektionen im Durchschnitt 5-10-mal mehr kostet als die fünfmalige Wiederholung der ambulanten fünftägigen topischen Dekolonisierung. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern somit einen Erkenntnisgewinn darüber, dass die ambulante Dekolonisierung von rezidivierenden PVL-SA SSTI als eine kosteneffektive Behandlungsstrategie angesehen werden kann, durch die darüber hinaus auch noch Krankenhausressourcen geschont werden können. Die Linderung der gesundheitlichen sowie finanziellen Last der Betroffenen, auf Grundlage einer Krankenhausressourcen schonenden Behandlungsstrategie, sollte die Krankenkassen in Deutschland dazu veranlassen die Übernahme der ambulanten Behandlung von PVL-SA induzierten Infektionen in Erwägung zu ziehen.

2.8 Literaturverzeichnis

1. WILLIAMS RE. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev.* 1963;27:56–71.
2. Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* abscesses. *Am J Pathol.* 2015;185:1518–27. doi:10.1016/j.ajpath.2014.11.030.
3. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases.* 2005;5:751–62. doi:10.1016/S1473-3099(05)70295-4.
4. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, Jensen BJ, Killgore G, Tenover FC, Kuehnert MJ. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis.* 2008;197:1226–34. doi:10.1086/533494.
5. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2013;13:43–54. doi:10.1016/S1473-3099(12)70238-4.
6. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl.* 2014;57:695–732. doi:10.1007/s00103-014-1980-x.
7. Chen LF. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 50 years of a superbug. *Am J Infect Control.* 2013;41:448–51. doi:10.1016/j.ajic.2012.06.013.
8. Lina G, Vandenesch F, Etienne J. A brief history of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leucocidin. INSERM, E0230, Lyon; Université Lyon 1, IFR62, Centre National de Référence des Staphylocoques, Faculté Laennec. Im Internet: <http://www.antimicrobe.org/h04c.files/history/PVL-long.pdf>. 2006.
9. Kaneko J, Kamio Y. Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2004;68:981–1003. doi:10.1271/bbb.68.981.
10. Møller JK, Larsen AR, Østergaard C, Møller CH, Kristensen MA, Larsen J. International travel as source of a hospital outbreak with an unusual methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398, Denmark, 2016. *Eurosurveillance.* 2019;24:1800680. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1800680.
11. Klein S, Menz M-D, Zanger P, Heeg K, Nurjadi D. Increase in the prevalence of Panton-Valentine leukocidin and clonal shift in community-onset methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* causing skin and soft-tissue infections in the Rhine-Neckar Region, Germany, 2012-2016. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53:261–7. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.10.026.
12. Ismail H, Govender NP, Singh-Moodley A, van Schalkwyk E, Shuping L, Moema I, Feller G, Mogokotleng R, Strasheim W, Lowe M, Mpmembe R, Naicker S, Maphanga TG, Abreu C de, Ismail F, Ismail N, Allam M, Ismail A, Singh T, Matuka O, Duba T, Perovic O. An outbreak of cutaneous abscesses caused by Panton-Valentine leukocidin-producing methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* among gold mine workers, South Africa, November 2017 to March 2018. *BMC Infect Dis.* 2020;20:621. doi:10.1186/s12879-020-05352-5.
 13. Layer F, Strommenger B, Cuny C, Noll I, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2015/2016: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2018.
 14. Hanitsch LG, Layer F, Leistner R. Panton-Valentine Leukozidin – Virulenzfaktor mit Folgen. *Krankenh.yg. up2date.* 2019;14:307–21. doi:10.1055/a-0822-0260.
 15. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, Boo T, McAllister S, Anderson J, Jensen B, Dodson D, Lonsway D, McDougal LK, Arduino M, Fraser VJ, Killgore G, Tenover FC, Cody S, Jernigan DB. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med.* 2005;352:468–75. doi:10.1056/NEJMoa042859.
 16. Wiese-Posselt M, Heuck D, Draeger A, Mielke M, Witte W, Ammon A, Hamouda O. Successful termination of a furunculosis outbreak due to lukS-lukF-positive, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a German village by stringent decolonization, 2002-2005. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e88-95. doi:10.1086/517503.
 17. Landen MG, McCumber BJ, Asam ED, Egeland GM. Outbreak of boils in an Alaskan village: a case-control study. *West J Med.* 2000;172:235–9. doi:10.1136/ewj.172.4.235.
 18. Planet PJ. Life After USA300: The Rise and Fall of a Superbug. *J Infect Dis.* 2017;215:S71-S77. doi:10.1093/infdis/jiw444.
 19. Skov R, Christiansen K, Dancer SJ, Daum RS, Dryden M, Huang Y-C, Lowy FD. Update on the prevention and control of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:193–200. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.029.
 20. Rasigade J-P, Laurent F, Lina G, Meugnier H, Bes M, Vandenesch F, Etienne J, Tristan A. Global distribution and evolution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-

- susceptible *Staphylococcus aureus*, 1981-2007. *J Infect Dis.* 2010;201:1589–97. doi:10.1086/652008.
21. Hanitsch LG, Krüger R, Hoppe P-A, Humme D, Pokrywka A, Niebank M, Stegemann M, Kola A, Leistner R. Outpatient decolonization after recurrent skin infection with Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*-The importance of treatment repetition. *PLoS ONE.* 2020;15:e0231772. doi:10.1371/journal.pone.0231772.
 22. Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Ahmed SS, Alp E, Bal AM, Bassetti M, Bonnet E, Chan M, Coombs G, Dancer SJ, David MZ, Simone G de, Dryden M, Guardabassi L, Hanitsch LG, Hijazi K, Krüger R, Lee A, Leistner R, Pagliano P, Righi E, Schneider-Burrus S, Skov RL, Tattavin P, van Wamel W, Vos MC, Voss A. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:16–25. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.11.002.
 23. Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, Vandenesch F, Etienne J, Lina G. Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38:457–64. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.05.003.
 24. Rentinck M-N, Krüger R, Hoppe P-A, Humme D, Niebank M, Pokrywka A, Stegemann M, Kola A, Hanitsch LG, Leistner R. Skin infections due to Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*—Cost effectiveness of outpatient treatment. *PLoS ONE.* 2021;16:e0253633. doi:10.1371/journal.pone.0253633.
 25. Kapadia S, Bazzali J, Leung W, Guth H, Millership S. Panton-Valentine-producing *Staphylococcus aureus*: what happens to patients after skin decolonization in the community? *J Hosp Infect.* 2018;100:359–60. doi:10.1016/j.jhin.2018.03.021.
 26. Septimus EJ, Schweizer ML. Decolonization in Prevention of Health Care-Associated Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:201–22. doi:10.1128/CMR.00049-15.
 27. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59:e10-52. doi:10.1093/cid/ciu444.
 28. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, Kumar N, Downing M, Pettibone S, Hoagland R, Eells SJ, Boyle MG, Parker TC, Chambers HF. A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med.* 2017;376:2545–55. doi:10.1056/NEJMoa1607033.

29. Arbeitsgruppe PVL-bildender *S. aureus* www.pvl-abszess.de. Dekolonisationsmaßnahmen bei Besiedlung mit PVL-positiven Staphylokokken. 2019. https://hygiene.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/hygiene/PDFs/Dekolonisationsregime_VS13.pdf (Zugegriffen: 20.03.2021).
30. Raupach-Rosin H, Rübsamen N, Szkopek S, Schmalz O, Karch A, Mikolajczyk R, Castell S. Care for MRSA carriers in the outpatient sector: a survey among MRSA carriers and physicians in two regions in Germany. *BMC Infect Dis.* 2016;16:184. doi:10.1186/s12879-016-1503-5.
31. Kramer A, Wagenvoort H, Ahrén C, Daniels-Haardt I, Hartemann P, Kobayashi H, Kurcz A, Picazo J, Privitera G, Assadian O. Epidemiology of MRSA and current strategies in Europe and Japan. *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 2010;5:Doc01. doi:10.3205/dgkh000144.
32. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel. 2021. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/arzneimittelversorgung/arzneimittel.html#c2828> (Zugegriffen: 31.03.2021).
33. InEK GmbH. Fallpauschalen. 2021. https://www.g-drg.de/Kalkulation2/DRG-Fallpauschalen_17b_KHG (Zugegriffen: 26.06.2021).
34. Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH. Kalkulation von Behandlungskosten: Handbuch zur Anwendung in Krankenhäusern. 4th ed.; 2016.
35. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 9. Dezember 2020 (BGBl. I S. 2870) geändert worden ist: AMPPreisV.
36. Charité, Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene. Nachweis von Methicillin-resistenten *S. aureus* – Isolat: Arbeitsanweisung: AM-MI-001/D 15.06.2020.
37. Charité, Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene. Amplex - Schnelltests zum Nachweis von Resistenz-(Carbapenemasen / MecA / MecC / VanA / VanB) bzw. Toxin-Genen (lukS-lukF/ Verotoxin 1 / 2 / 2f): Arbeitsanweisung SOP: AM-MO - 016B 02.12.2019.
38. Moran GJ, Abrahamian FM, Lovecchio F, Talan DA. Acute bacterial skin infections: developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *J Emerg Med.* 2013;44:e397-412. doi:10.1016/j.jemermed.2012.11.050.
39. Zierdt CH. Long-Term *Staphylococcus aureus* Carrier State in Hospital Patients. *J Clin Microbiol.* 1982;16:517–20.
40. Stoesser N, Sheppard AE, Moore CE, Golubchik T, Parry CM, Nget P, Saroeun M, Day NPJ, Giess A, Johnson JR, Peto TEA, Crook DW, Walker AS. Extensive Within-Host Diversity in Fecally Carried Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates:

- Implications for Transmission Analyses. *J Clin Microbiol.* 2015;53:2122–31. doi:10.1128/JCM.00378-15.
41. Witte W, Strommenger B, Cuny C, Heuck D, Nuebel U. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the Panton-Valentine leukocidin gene in Germany in 2005 and 2006. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:1258–63. doi:10.1093/jac/dkm384.
 42. Brown ML, O'Hara FP, Close NM, Mera RM, Miller LA, Suaya JA, Amrine-Madsen H. Prevalence and sequence variation of panton-valentine leukocidin in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in the United States. *J Clin Microbiol.* 2012;50:86–90. doi:10.1128/JCM.05564-11.
 43. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1128–32. doi:10.1086/313461.
 44. Demir T, Coplu N, Bayrak H, Turan M, Buyukguclu T, Aksu N, Eksioglu M, Yalcin B, Atakan N, Kilic S, Karahan ZC, Esen B. Panton-Valentine leukocidin gene carriage among *Staphylococcus aureus* strains recovered from skin and soft tissue infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:837–40. doi:10.1093/jac/dkr568.
 45. Leistner R, Kola A, Gastmeier P, Krüger R, Hoppe P-A, Schneider-Burrus S, Zuschneid I, Wischnewski N, Bender J, Layer F, Niebank M, Scheibenbogen C, Hanitsch LG. Pyoderma outbreak among kindergarten families: Association with a Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus* strain. *PLoS ONE.* 2017;12:e0189961. doi:10.1371/journal.pone.0189961.

3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marc-Nicolas Rentinck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kosten der ambulanten Behandlung von Hautinfektionen durch Panton-Valentine Leukozidin (PVL)-positive *Staphylococcus aureus* Stämme / Costs of outpatient treatment with skin infections due to Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive *Staphylococcus aureus* strains“ 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 Autor*innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit 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

4 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Ich, Marc-Nicolas Rentinck, bin alleiniger Erstautor und hatte folgenden Anteil an der untenstehenden Publikation:

Rentinck M-N, Krüger R, Hoppe P-A, Humme D, Niebank M, Pokrywka A, Stegemann M, Kola A, Hanitsch LG, Leistner R. Skin infections due to Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*—Cost effectiveness of outpatient treatment. PLoS ONE. 2021;16:e0253633. doi:10.1371/journal.pone.0253633.

An der Datengewinnung und des Konzeptes waren ich (Marc-Nicolas Rentinck), Renate Krüger, Pia-Alice Hoppe, Daniel Humme, Michaela Niebank, Anna Pokrywka, Miriam Stegemann, Axel Kola, Leif Gunnar Hanitsch und Rasmus Leistner beteiligt.

Ich, Marc-Nicolas Rentinck entwickelte mit Unterstützung von Rasmus Leistner die Fragestellung und das entsprechende Studienkonzept der vorliegenden Arbeit.

Kuration und formale Analyse der für diese Arbeit relevanten Daten wurde von mir, Marc-Nicolas Rentinck, durchgeführt.

Die Analyse, Auswertung und kritische Interpretation der Daten wurde von mir, Marc-Nicolas Rentinck, mit Unterstützung von Rasmus Leistner und Axel Kola durchgeführt.

Die Daten der S1 Tabelle wurden von mir, Marc-Nicolas Rentinck, recherchiert. Die Erstellung der entsprechenden Tabelle erfolgte durch mich. Tabelle 1, 2 sowie die Abbildungen 1,2,3 und 4 wurden durch mich konzipiert und erstellt. Meiner statistischen Auswertung der Daten (anonymisierte Originaldaten S1 Dataset und S1 Tabelle) entstammen die Werte in Tabelle 1 und 2 sowie in den Abbildungen 1,2,3 und 4.

Ich, Marc-Nicolas Rentinck erstellte den Erstentwurf des Manuskripts und entsprechende Überarbeitungen nach Rücksprache mit Rasmus Leistner und den übrigen Autor*innen.

Für die finale Veröffentlichung arbeitete ich, Marc-Nicolas Rentinck, Anmerkungen aller Autor*innen und der Gutachter*innen in die Veröffentlichung ein.

Unterschrift des Doktoranden

5 Auszug aus der Journal Summary List/ ISI Web of KnowledgeSM

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI

Selected Categories: **"MULTIDISCIPLINARY SCIENCES"** Selected Category

Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 71 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	767,209	42.778	1.216730
2	SCIENCE	699,842	41.845	1.022660
3	National Science Review	2,775	16.693	0.009760
4	Science Advances	36,380	13.116	0.172060
5	Nature Human Behaviour	2,457	12.282	0.014190
6	Nature Communications	312,599	12.121	1.259510
7	Science Bulletin	5,172	9.511	0.014150
8	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	676,425	9.412	0.931890
9	Journal of Advanced Research	3,564	6.992	0.005470
10	GigaScience	4,068	5.993	0.016410
11	Scientific Data	5,761	5.541	0.028720
12	Research Synthesis Methods	2,572	5.299	0.006440
13	ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES	45,596	4.728	0.026370
14	FRACTALS-COMPLEX GEOMETRY PATTERNS AND SCALING IN NATURE AND SOCIETY	2,156	4.536	0.002210
15	iScience	1,410	4.447	0.004140
16	GLOBAL CHALLENGES	481	4.306	0.001440
17	Scientific Reports	386,848	3.998	1.231180

18	JOURNAL OF KING SAUD UNIVERSITY SCIENCE	1,640	3.819	0.002020
19	Journal of the Royal Society Interface	13,762	3.748	0.027670

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	2,770	3.644	0.007650
21	NPJ Microgravity	346	3.380	0.001210
22	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY AMATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	20,609	3.275	0.027840
23	PROCEEDINGS OF THE JAPAN ACADEMY SERIES B-PHYSICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES	1,669	3.000	0.001980
24	Advanced Theory and Simulations	432	2.951	0.000700
25	SCIENCE AND ENGINEERING ETHICS	2,129	2.787	0.003760
26	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY AMATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	19,218	2.741	0.018450
27	PLoS One	688,763	2.740	1.388860
28	Royal Society Open Science	7,222	2.647	0.027340
29	Symmetry-Basel	4,888	2.645	0.005390
30	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIFURCATION AND CHAOS	7,115	2.469	0.007090
31	COMPLEXITY	4,413	2.462	0.007160
32	PeerJ	17,984	2.379	0.062850
33	MIT Technology Review	871	2.357	0.001810
34	Science of Nature	673	2.090	0.002400

6 Skin infections due to Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus* – Cost effectiveness of outpatient treatment

Rentinck M-N, Krüger R, Hoppe P-A, Humme D, Niebank M, Pokrywka A, Stegemann M, Kola A, Hanitsch LG, Leistner R. Skin infections due to Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*—Cost effectiveness of outpatient treatment. PLoS ONE. 2021;16:e0253633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253633>

7 Lebenslauf

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

8 Komplette Publikationsliste

Artikel

Rentinck M-N, Krüger R, Hoppe P-A, Humme D, Niebank M, Pokrywka A, Stegemann M, Kola A, Hanitsch LG, Leistner R. Skin infections due to Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*—Cost effectiveness of outpatient treatment. PLoS ONE. 2021;16:e0253633. doi:10.1371/journal.pone.0253633.

Journal Impact Factor: 2.740

Hipsley CA, **Rentinck M-N**, Rödel M-O, Müller J. Ontogenetic allometry constrains cranial shape of the head-first burrowing worm lizard *Cynisca leucura* (Squamata: Amphisbaenidae). Journal of Morphology. 2016;277:1159-67. doi:10.1002/jmor.20564.

Journal Impact Factor: 1.655

Haack I, Derkow K, Riehn M, **Rentinck M-N**, Kühl A A, Lehnardt S, Schott E. The Role of Regulatory CD4 T Cells in Maintaining Tolerance in a Mouse Model of Autoimmune Hepatitis. PLoS ONE. 2015;10:e0143715. doi:10.1371/journal.pone.0143715.

Journal Impact Factor: 2.806

Konferenzbeiträge

Vortrag. 26.09.2016 auf dem 2. Astrobiology Graduates in Europe Symposium (AbGradE) in Athen, Griechenland. **Rentinck M-N**, Airo A. Bioflumology: Cyanobacterial biomat morphologies under fluid flow conditions.

Poster. 27.-30.09.2016 auf der European Astrobiology Network Association Konferenz (EANA) in Athen, Griechenland. **Rentinck M-N**, Airo A. Bioflumology: Cyanobacterial biomat morphologies under fluid flow conditions. -Poster Award 2016-

Poster. 04.-07.10.2015 auf der GeoBerlin 2015: Dynamic Earth from Alfred Wegener to today and beyond (GeoBerlin 2015) in Berlin, Deutschland. **Rentinck M-N**, Weigert S, Airo A. Bioflumology: Cyanobacterial biomat morphologies under flow conditions.

Poster. 20.10.2009 auf der Society for Neuroscience Conference (Neuroscience 2009) in Chicago, Illinois, USA. **Rentinck M-N**, Beuster B, Brembs B. Mechanisms of plasticity in simple taxis behaviors in *Drosophila*.

9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei all jenen Menschen bedanken, die diese Doktorarbeit ermöglicht und mich während der Anfertigung motiviert und mit Langmut unterstützt haben.

Besonders möchte ich Herrn PD Dr. med. Rasmus Leistner und Frau Prof. Dr. med. Petra Gastmeier danken, die mir die Möglichkeit gegeben haben im Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin diese Doktorarbeit anzufertigen.

Ein besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Rasmus Leistner für seine geduldige, fachlich kompetente und persönliche Unterstützung beim Überwinden kleinerer und größerer Hindernisse im Laufe dieser Arbeit.

Zudem möchte ich Anna Weber und allen Mitarbeitern des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin herzlich für ihre freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft danken.

Abschließend möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Familie für ihre fortwährende Motivation und Unterstützung bedanken.