

**Aus der Klinik und Poliklinik für Chirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Prof. h. c. Arnulf Thiede**

**Epidemiologie und Kosten der Sepsis auf der chirurgischen Intensivstation
Teilnahme an einer europäischen Querschnittstudie zur Sepsis-Epidemiologie im
Mai 2002**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Christian Wichelmann
aus Arnsberg**

Würzburg, März 2006

Referent: Prof. Dr. med. Prof. h. c. Arnulf Thiede

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Anetseder

Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2007

Der Promovend ist Arzt.

Gliederung

1	Einleitung	1
2	Fragestellung.....	3
3	Material und Methoden	4
4	Ergebnisse / eigene Untersuchungen	8
4.1	Allgemeine Demographie.....	8
4.2	Spezifizierungen	11
4.2.1	Herkunft der Patienten und Grund für die ITS-Aufnahme.....	11
4.2.2	Aktuelle Erkrankung.....	12
4.2.3	Operationsgebiet.....	13
4.2.4	Verlegung, Verlauf und „weiteres Schicksal“ der Patienten.....	14
4.2.5	Antibiotika und Antimykotika.....	15
4.2.6	Die Beziehung von klinischer Infektion, positivem Erregernachweis und antibiotischer Therapie zueinander.....	17
4.2.7	Die verschiedenen Klassen von Mikroorganismen und ihre Verteilung auf die betroffenen Organsysteme	18
4.2.8	Die nachgewiesenen Erreger im Einzelnen	20
4.2.9	Therapeutische Maßnahmen während des Intensivaufenthaltes	22
5	Diskussion.....	28
6	Schlußfolgerung / Beantwortung der Fragen	40
7	Literaturverzeichnis	42

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

Eine Inzidenz von mehr als 1,5 Millionen betroffener Menschen in der entwickelten Welt pro Jahr, und Sterblichkeitsraten von bis zu 50% bei schwerer Sepsis und sogar bis zu 80% beim septischen Schock machen die Sepsis natürlich nicht nur zu einer besonders häufigen und ernsthaften Erkrankung, sondern, durch zum Teil immens hohe Behandlungskosten, auch zu einer ernstzunehmenden finanziellen Belastung für das öffentliche Gesundheitswesen, vergleichbar mit Erkrankungen wie der Koronaren Herzkrankheit oder Krebs.

Aus diesen Gründen wird es immer wichtiger, das Krankheitsbild der Sepsis in seiner Inzidenz greifbar zu machen, das von ihm betroffene Patientenspektrum in Bezug auf Ätiologie und Schwere der Erkrankung, Therapiemaßnahmen und letztendlich „Outcome“ der ihnen zugeführten Behandlung zu charakterisieren, um so nationale wie internationale Unterschiede aufdecken zu können, und - auch gerade länder- und nationalitätenübergreifend - , Therapiestandards festlegen und damit die Basis für gezielte, problemorientierte und dabei wirtschaftliche Therapien sowie weiterführende Forschung und Studien schaffen zu können.

Mit ihrer im Jahre 2002 ins Leben gerufenen „SOAP“-Studie, „SOAP“ steht dabei für „Sepsis Occurrence in the Acutely ill Patient“, hat sich die European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) gerade dieses zum Ziel gesetzt. Bei der SOAP-Studie handelt es sich um eine zweiwöchige, europaweit durchgeführte Querschnittstudie, mit der die Inzidenz von schwerer Sepsis und septischem Schock bei Patienten auf Intensivstationen ganz Europas ermittelt werden soll. Als eines von knapp zweihundert Zentren hat auch die Chirurgische Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg an der SOAP-Studie teilgenommen.

Welche Schwierigkeiten und Probleme sich dem Untersucher bei der Beschäftigung mit der Erhebung der Sepsis-Epidemiologie stellen, was unter einer „Sepsis“ eigentlich verstanden wird beziehungsweise was letztendlich verlässliche Kriterien einer Sepsis sind, nicht zuletzt natürlich für den Kliniker und behandelnden Arzt, soll im Folgenden herausgearbeitet werden.

Die Überlegungen sollen dabei die Ergebnisse der SOAP-Studie einbeziehen, sie vor dem Hintergrund bisheriger, großer Studien zur Sepsis-Epidemiologie betrachten. Es soll herausgearbeitet werden, welchem Wandel sich das „Sepsis-Verständnis“ im Laufe

der Jahre und Jahrzehnte unterzogen hat, worin vermutlich eine große Schwierigkeit bei der Erfassung dieses „schillernden“ Krankheitsbildes begründet liegt.

Letztlich sollen somit die Faktoren im Verständnis des Sepsis-Begriffes herausgestellt werden, die Unterschiede in Epidemiologie und Therapie der Sepsis in verschiedenen Krankenhäusern und Ländern, natürlich vorrangig in den an der SOAP-Studie teilnehmenden, begünstigen.

Um neben dem Aspekt der Epidemiologie der Sepsis auch der besonderen Bedeutung dieses Krankheitsbildes für die Volkswirtschaft und das öffentliche Gesundheitswesen gerecht zu werden, wie es in den ersten Sätzen dieser Einleitung kurz umrissen wurde, soll im Folgenden auch ein spezielles Augenmerk auf die Kosten der Sepsis und ihrer Therapie gerichtet werden. Worin liegt die besondere finanzielle Belastung dieses Krankheitsbildes begründet? Welche besonderen Faktoren, Umstände, Aufwendungen und Entwicklungen im Krankheitsprozess und –verlauf der Sepsis bedingen hohe Therapiekosten? Welche Wege können letztendlich gegangen werden, um einer Kostenexplosion vorzubeugen und um möglichst wirtschaftlich und dennoch auch unter ethischen Gesichtspunkten vertretbar zu (be)handeln? Auch auf diese Aspekte soll im Verlauf dieser Arbeit eingegangen werden.

Die Resultate der SOAP-Studie sollen auch dabei wieder hilfreiche Leitstrukturen und Kenngrößen sein, handelt es sich bei ihnen doch um Daten, die direkt dem klinischen Alltag einer Intensivstation eines Krankenhauses der Maximalversorgung, wie es die Chirurgische Klinik der Universität Würzburg darstellt, entspringen.

Hinweis: Der besseren Lesbarkeit halber wird im Folgenden für die Patientinnen und Patienten stets die männliche Form verwendet.

2 Fragestellung

Aus den oben angeführten Überlegungen ergeben sich folgende zwei Fragestellungen:

- 1.) Worin liegen bei der Betrachtung multizentrischer Sepsis-Studien die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich Epidemiologie und Therapie dieser Erkrankung begründet?

- 2.) Worin liegt die besondere finanzielle Belastung des Krankheitsbildes Sepsis begründet, welche Kostenaspekte gibt es, und welche Faktoren, Umstände, Aufwendungen und Entwicklungen im Krankheitsprozess und -verlauf der Sepsis bedingen hohe Therapiekosten?

3 Material und Methoden

Die „SOAP“-Studie (Sepsis Occurrence in the Acutely ill Patient) wurde von der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ins Leben gerufen. Auf freiwilliger Basis nahmen Intensivstationen aus ganz Europa an ihr teil. Mittels eines mehrseitigen, von der ESICM vorgefertigten Fragebogens wurden Daten aller Patienten erfaßt, die im Zeitraum vom 01.05.2002 bis zum 15.05.2002 auf die jeweilige, an der Studie teilnehmende Intensivstation aufgenommen wurden. Darüber hinaus mußten diese Patienten folgende Kriterien erfüllen:

Sie mußten länger als 24 Stunden auf der Intensivstation liegen,
sie mußten älter als 15 Jahre sein,
es durfte sich bei den Patienten nicht um Verbrennungsoffer handeln.

Zu den teilnehmenden 21 deutschen Zentren (insgesamt 329 Patienten, 10,5% des Gesamtkollektivs) gehörte auch die Chirurgische Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg („Wach A“) mit neun Betten. In die zweiwöchige Erhebung gingen insgesamt 14 Patienten ein, die die oben genannten Kriterien erfüllten.

Von diesem Patientenkollektiv wurden folgende Daten erfaßt:

- Bogen 1 der Studie stellte sozusagen das „Stammblatt“ des Patienten dar. Hier wurden zunächst allgemeine Charakteristika des Patienten erhoben: sein Alter, sein Geschlecht, sein Gewicht und seine Größe.

Darauf folgte das Datum seiner Aufnahme ins Krankenhaus und das seiner Aufnahme auf die Intensivstation, ergänzt durch die „Herkunft“ des Patienten (Ambulanz, Normalstation, Aufwachraum, anderes Krankenhaus).

Dementsprechend wurde auf dem ersten Bogen der Zeitpunkt des Verlassens der Intensivstation mit Datum und Zeit vermerkt beziehungsweise der weitere Verbleib des Patienten festgehalten (Intermediate-Care-Station, andere Intensivstation, andere Nicht-Intensivstation, Normalstation, Anschlußheilbehandlung und Rehabilitationsmaßnahmen, Entlassung nach Hause oder Tod). Weiterhin das Datum seiner endgültigen Krankenhausentlassung und die Information, ob er das Krankenhaus lebend oder tot verließ.

Unter dem Gesichtspunkt „Krankengeschichte“ wurden auf diesem ersten Blatt zusätzlich noch folgende Daten erhoben:

der medizinische Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation und die akute Erkrankung (mittels beigefügten Schlüssels konnte hier die jeweilige Information als dreistellige Ziffer eingetragen werden),

ob der Patient sich seit Krankenseintritt oder innerhalb der letzten 30 Tage einer chirurgischen Behandlung unterziehen mußte, falls ja, deren anatomische Lokalisation (auch hier Schlüssel) und ihr Datum, ferner, ob diese elektiv oder notfallmäßig vorgenommen wurde,

signifikante Grunderkrankungen wie die Krebserkrankung, metastasierend und hämatologisch, COPD, AIDS beziehungsweise eine HIV-Infektion ohne Ausbruch der Erkrankung, Leberzirrhose, fortgeschrittene Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) und insulinpflichtiger Diabetes mellitus (IDDM),

zuletzt noch die Behandlung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation (Antibiotikatherapie oder –prophylaxe, systemische Gabe von Steroiden für länger als eine Woche, Chemotherapie).

- Auf Bogen 2 wurden innerhalb der ersten 24 Stunden die zur Berechnung des SAPS-II-Wertes notwendigen Daten vermerkt: jeweils das Maximum und Minimum von Herzfrequenz, systolischem Blutdruck, Temperatur, Leukozytenzahl, Serum-Kalium und –Natrium, der Quotient aus $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (schlechtester Wert), Serum-Harnstoff und Bilirubin (jeweils maximale Konzentration), Serum-Bikarbonat (minimale Konzentration), Urinausfuhr und die Einschätzung der Bewußtseinslage nach der Glasgow Coma Scale (GCS).

- Auf Bogen 3 wurden für jeden Tag des Aufenthaltes folgende Informationen festgehalten: die SIRS – Kriterien (Temperatur und Leukozytenzahl, jeweils Minimum und Maximum, sowie die höchsten Werte für Herz- und Atemfrequenz),

Atmungsparameter (der schlechteste Wert aus dem Quotient $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ob der Patient einen künstlichen Luftweg und bilaterale Infiltrate der Lunge hatte und mechanisch beatmet wurde, wenn ja, mit welchem maximalen Druck und welchem maximalen Atemzugvolumen, sowie der höchste Wert von PEEP/CPAP),

Kreislaufparameter (niedrigster Mittlerer Arterieller Druck, Versorgung des Patienten mit Pulmonalis-, Zentralem Venen- oder arteriellem Katheter sowie die Gabe kreislauf-

stabilisierender Medikamente wie Dobutamin, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin oder anderer in ihrer jeweils höchsten Dosis),
eine erneute Einschätzung der Bewußtseinslage nach der GCS,
die niedrigste Thrombozytenzahl,
die jeweils höchsten Werte von Bilirubin und Creatinin und ob der Patient hämofiltriert bzw. hämodialysiert wurde,
zuletzt unter der Rubrik Aus- und Einfuhr die Menge ausgeschiedenen Urins beziehungsweise anderer Flüssigkeiten, ferner wieviel der Patient an HAES, Gelatine, Dextranen, Albumin (4-5% bzw. 20-25%), Kristalloiden (NaCl und Ringer-Laktat), Erythrozytenkonzentraten und enteraler Flüssigkeitszufuhr bekommen hat.

- Analog zum vorherigen Bogen wurde auf dem Bogen 4 durch tägliches Aktualisieren der Infektionsverlauf festgehalten.

Unter den Rubriken „Respirations-“, „Gastrointestinal-“ und „Harntrakt“ sowie „Haut“, „Katheter“, „Blut“, „CSF“ und „andere Lokalisation“ konnten täglich bis zu drei nachgewiesene Keime festgehalten werden (Schlüssel), ferner wurde hier vermerkt, ob das entsprechende Organsystem infiziert war oder nicht.

Im zweiten Teil des letzten Bogens wurden für jeden Tag bis zu vier Antibiotika aufgeführt sowie eine chirurgische oder andere, in diesem Fall näher zu konkretisierende Sepsistherapie festgehalten.

Bei fehlenden Daten oder Informationen wurde die entsprechende Spalte freigelassen.

Der Erhebungszeitraum wurde begrenzt durch die Entlassung des jeweiligen Patienten aus dem Krankenhaus, seinen Tod oder durch das Erreichen eines Intensivstationsaufenthaltes von maximal 60 Tagen.

Im Anschluß an die von jeder Intensivstation selbstständig durchgeführte Erhebung wurden die gesammelten Daten Mitte Juli 2002 an Frau Veronica Martinez, Verwaltungsangestellte der Intensivstation im „Erasmus Hospital“ in Brüssel, gesandt.

Unter der Leitung des ESICM – Vorstandes Prof. Jean-Luis Vincent und Dr. Yasser Sakr fand daraufhin die statistische Auswertung der gesamteuropäischen Daten statt.

Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte auf dem Europäischen Kongress für Intensivmedizin in Barcelona im Oktober 2002, wo jedem „SOAP-Investigator“ eine mehrseitige tabellarische Darstellung der gesamteuropäischen Ergebnisse ausgehändigt wurde.

In Analogie zu dieser Darstellung konnten nun die Fragebögen der Würzburger Patienten ausgewertet und mit dem internationalen Datensatz verglichen werden.

Im März 2003 wurden alle „SOAP-Investigators“ zum Internationalen Intensivmedizin-Symposium nach Brüssel eingeladen, wo eine erneute detaillierte Besprechung der Ergebnisse unter Leitung von Prof. Jean-Luis Vincent und Dr. Yasser Sakr erfolgte.

Über den gesamten Erhebungszeitraum im Mai 2002 fand ein reger e-mail-Kontakt zwischen der Studienleitung und den an der SOAP-Studie teilnehmenden Zentren statt, sodass auftauchende Fragen geklärt und der Erhebungsprozess optimiert und abgeglichen werden konnten.

4 Ergebnisse / eigene Untersuchungen

4.1 Allgemeine Demographie

In die zweiwöchige Erhebung auf der chirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg gingen insgesamt 14 Patienten ein, zehn männliche und vier weibliche.

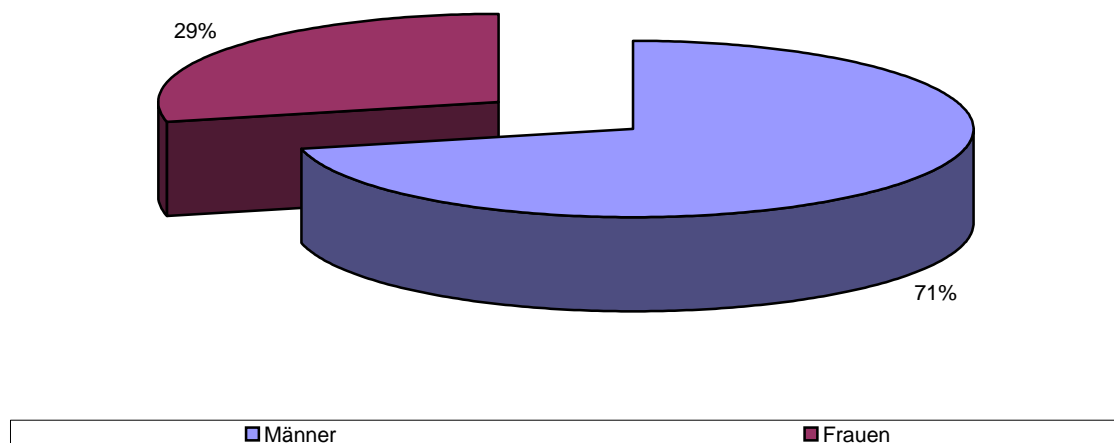


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung

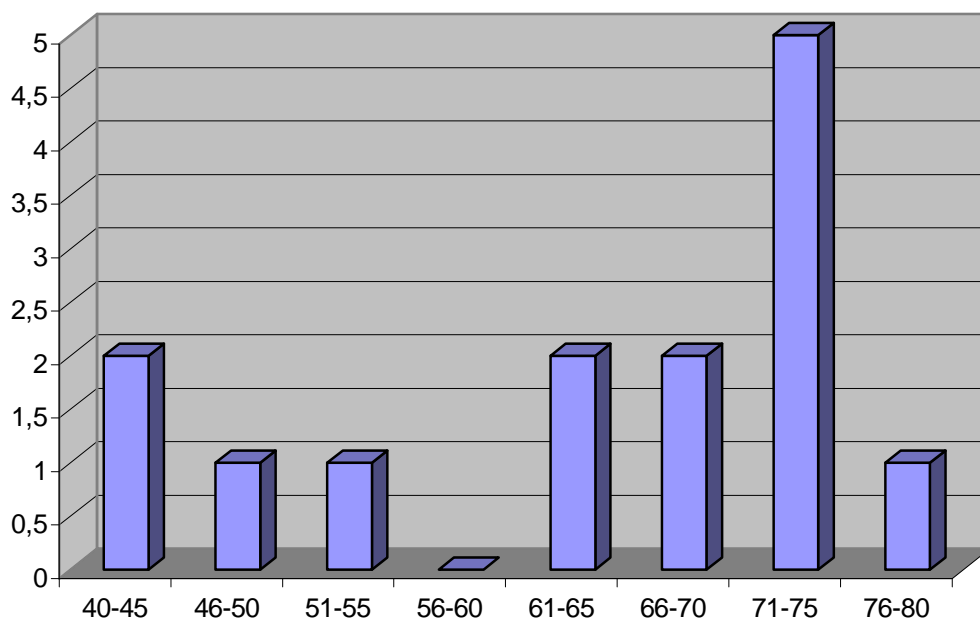


Abbildung 2: Altersverteilung

Der Altersmedian lag mit 68 Jahren vier Jahre über dem Median der Gesamtheit der in der europäischen Studie erfassten Patienten.

Insgesamt siebenmal war bei den Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Station eine chronische Grunderkrankung zu beobachten, am häufigsten handelte es sich hierbei um eine nicht-metastasierende Krebserkrankung (fünf Patienten). Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und ein Herzfehler waren jeweils einmal zu beobachten.

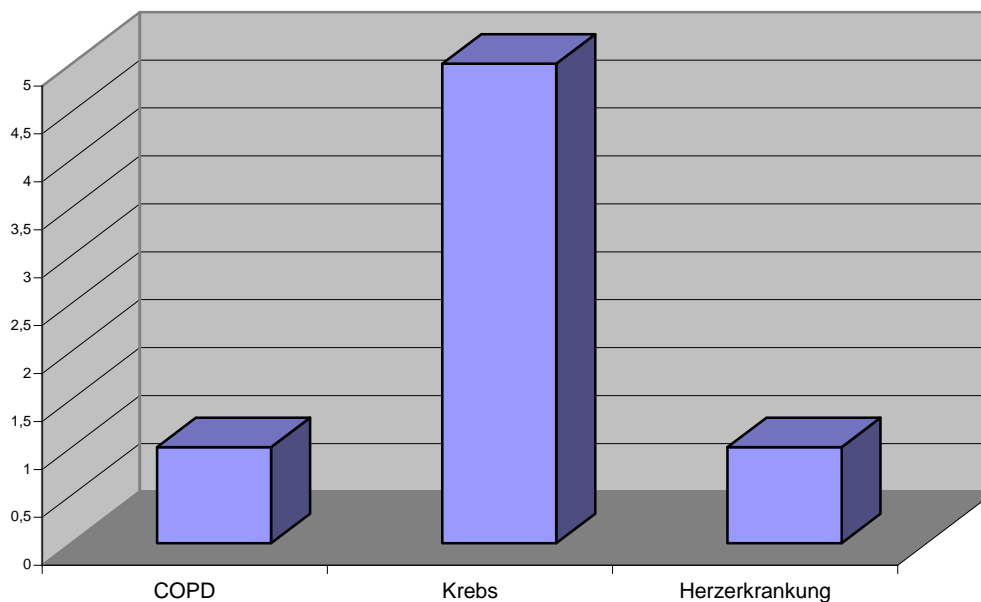


Abbildung 3: Chronische Erkrankung

Dies entspricht auch dem Trend, der sich an der Gesamtheit aller europäischen Daten ablesen lässt: hier lag die COPD vorn, jedoch dicht gefolgt von Krebserkrankung und Herzfehler. Etwa zehn Prozent aller Patienten zeigten jeweils diese Erkrankungen.

Alle aufgenommenen Patienten waren - wie bei einer chirurgischen Intensivstation zu erwarten - chirurgische Patienten und hatten sich innerhalb der letzten dreißig Tage einer oder mehrerer Operation/en unterziehen müssen. In neun Fällen handelte es sich hierbei um Elektiveingriffe, fünf Patienten mussten sich einem Notfalleingriff unterziehen.

Der mittels des zweiten Blattes des Fragebogens innerhalb der ersten 24 Stunden erhobene SAPS-II-Wert lag mit einem Median von 29 fünf Zähler unter dem Median der Gesamtheit mit 34.

Der aus den klinischen Daten täglich zu errechnende SOFA-Score, der als Verlaufsparemeter für die Organfunktion und somit zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos entwickelt wurde, verteilte sich wie folgt:

Der Median aller SOFA-Werte am Aufnahmetag betrug 3.5, der aller Durchschnittswerte 3.2, der Median aller maximal erreichten SOFA-Werte betrug 7.0. Auch hier zeigt sich deutliche Ähnlichkeit zur europäischen Gesamtheit. Die Werte hier waren: 4.0, 4.0, 6.0.

Eine Infektion war in Würzburg bei acht Patienten (57.1%) zu beobachten. Fünf Patienten (35.7%) wiesen bereits am Aufnahmetag eine Infektion auf, drei Patienten wurden im weiteren Verlauf ihres Intensiv Aufenthaltes infektiös.

Europaweit waren insgesamt 37.4% mit Infektion, 24.7% am Aufnahmetag, 28.5% innerhalb der ersten 48 Stunden, 8.9% nach 48 Stunden.

Die Kriterien des SIRS erfüllte ein Großteil der Patienten: sowohl am Aufnahmetag, wie auch mindestens einmal während des Aufenthaltes auf der Station waren bei jeweils zehn Patienten (71.4%) die SIRS - Kriterien erfüllt. Demgegenüber stehen die gesamt-europäischen Werte mit 76.1% (Aufnahmetag) und 89.2% (einmal während des Aufenthaltes).

Gemäß der Sepsis-Definition der ACCP/SCCM-Consensus Conference von 1992 erfüllten fünf der Würzburger Patienten im Verlauf ihres Intensivstationsaufenthaltes die Kriterien für (schwere) Sepsis. Die restlichen neun Patienten sind als nicht-septisch zu bezeichnen.

Die Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Würzburg lag mit einem Median von 7.5 Tagen deutlich über der der Gesamtheit mit vier Tagen. Die beobachteten Spannen deckten sich.

Die Gruppe der neun als nicht-septisch einzustufenden Würzburger Patienten brachte es dabei insgesamt auf 38 Tage Liegezeit auf der Intensivstation. Das entspricht einer Pro-Kopf-Liegezeit von durchschnittlich vier Tagen. Demgegenüber lagen die fünf als septisch einzustufenden Würzburger Patienten insgesamt 170 Tage auf der Station, was einer durchschnittlichen Liegezeit von 34 Tagen entspricht.

Die Würzburger Patienten lagen aber insgesamt auch länger im Krankenhaus: ein Median von 45 Tagen gegenüber 15 Tagen der Gesamtheit war zu beobachten. Einer Spanne von 13-91 Tagen in Würzburg standen 0-249 Tage insgesamt gegenüber.

Die fünf Sepsispatienten brachten es dabei auf eine Gesamtkrankenhausliegezeit von 338 Tagen, die neun nicht-septischen Patienten lagen insgesamt 300 Tage im Krankenhaus.

Weder während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation noch im Würzburger Universitätsklinikum insgesamt ist ein Patient der Studie verstorben.

Demgegenüber steht hingegen eine beachtliche gesamteuropäische Intensivstation-Mortalität von 18.5% und Krankenhaus-Mortalität von 23.7%.

4.2 Spezifizierungen

4.2.1 Herkunft der Patienten und Grund für die ITS-Aufnahme

Der mit acht Patienten größte Teil der auf die Intensivstation aufgenommenen Patienten kam aus dem Operationssaal beziehungsweise aus dem Aufwachraum. Jeweils drei Patienten wurden von einer peripheren Station beziehungsweise von einem anderen Krankenhaus aus auf die Intensivstation eingewiesen.

Grund für die Aufnahme war in erster Linie die postoperative Intensivtherapie (sieben Patienten), gefolgt von Komplikationen des Verdauungstrakts beziehungsweise der Leber mit insgesamt vier Patienten (Nicht-Pankreatitis-bedingtes Akutes Abdomen: zwei Patienten; gastrointestinale Blutung: ein Patient; andere: ein Patient).

Kardiovaskuläre Komplikationen (Infektion einer Aortenprothese: ein Patient), verminderte respiratorische Leistung (ein Patient) und hämatologische Probleme (Bauchdeckenhämatom: ein Patient) waren die weiteren Aufnahme Gründe.

Die gesamteuropäischen Aufnahmebedingungen sahen etwas anders aus:

Mit 32% größte „Patientenquelle“ war hier die Notaufnahme. Normalstation und Operationssaal / Aufwachraum kamen auf 28% beziehungsweise 27 %. Postoperative Überwachung war somit nur bei 8.3% der Patienten der Aufnahme Grund. Auch Komplikationen von Verdauungstrakt und Leber gaben nur bei 11.2% der Patienten Anlaß zur Verlegung auf die Intensivstation.

Kardiovaskuläre (32.0%), respiratorische (18.9%) und neurologische (16.3%) Gründe führten am häufigsten zur Aufnahme auf die Intensivstation.

4.2.2 Aktuelle Erkrankung

Der mit insgesamt elf Patienten überwiegende Teil der Patienten litt zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes an einer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts beziehungsweise der Leber.

M. Crohn, Peritonitiden, Ileus und Sigmadivertikulitis, Akutes Abdomen und Nachblutung betrafen davon insgesamt sechs Patienten, vier Patienten litten an einer neoplastischen Erkrankung des Darmes, ein Patient an einer Peritonitis.

Kardiovaskuläre Erkrankungen führten bei zwei Patienten zur Krankenhausaufnahme, wobei ein Patient ein Aneurysma der A. iliaca aufwies und ein weiterer wegen einer infizierten Gefäßprothese behandelt werden musste.

Die Lungenembolie als respiratorische Erkrankung war bei einem Patienten zu beobachten.

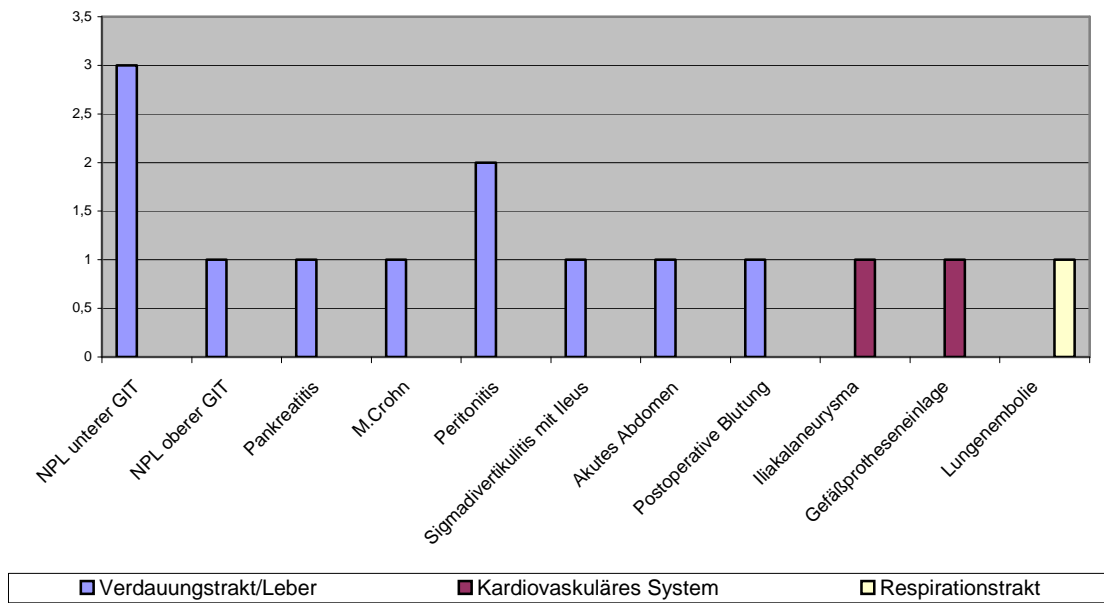


Abbildung 4: Aktuelle Erkrankung

4.2.3 Operationsgebiet

Der Häufigkeit der akuten Erkrankungen entsprechend wurden in erster Linie Operationen am Verdauungstrakt vorgenommen (bei elf Patienten). Hier „führte“ der untere Gastrointestinaltrakt mit sechs Patienten vor dem oberen mit drei Patienten und der Chirurgie des Hepatobiliären Trakts mit zwei Patienten.

Dann folgten Operationen am kardiovaskulären System mit insgesamt zwei Patienten und die Traumachirurgie mit einem Patienten (Bauchdeckenhämatom).

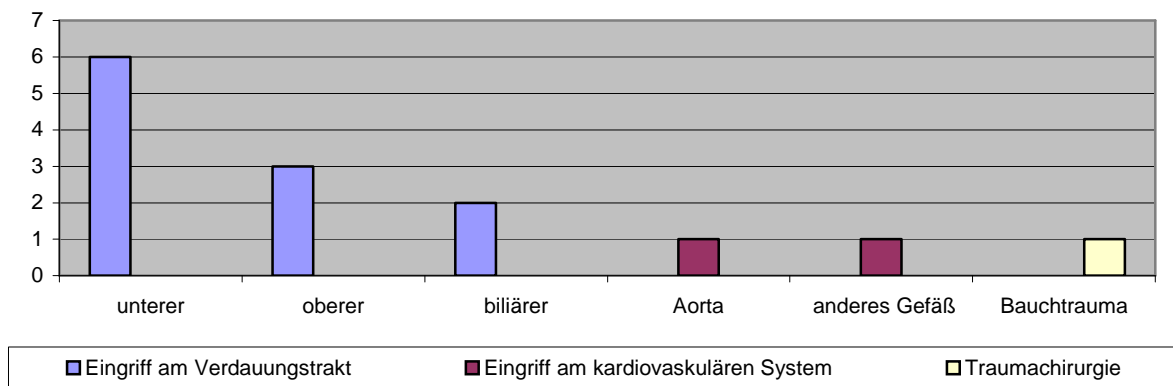


Abbildung 5: Operationsgebiet

Auch bei den Gesamtergebnissen der europäischen Studie zeigte sich dieses Verteilungsmuster: Operationen am Verdauungstrakt standen mit 14.3% an erster Stelle (auch hier besonders des unteren Verdauungstrakts), gefolgt von Eingriffen am kardiovaskulären System (ebenfalls besonders an den großen Arterien) mit 10.2%. Die Traumachirurgie kam auf den vierten Platz mit einem Anteil von 4.8% aller Patienten.

4.2.4 Verlegung, Verlauf und „weiteres Schicksal“ der Patienten

Neun der insgesamt 14 Patienten wurden nach Verlassen der Intensivstation auf die Normalstation verlegt, vier wurden vorher noch auf einer Intermediate-Care-Station untergebracht.

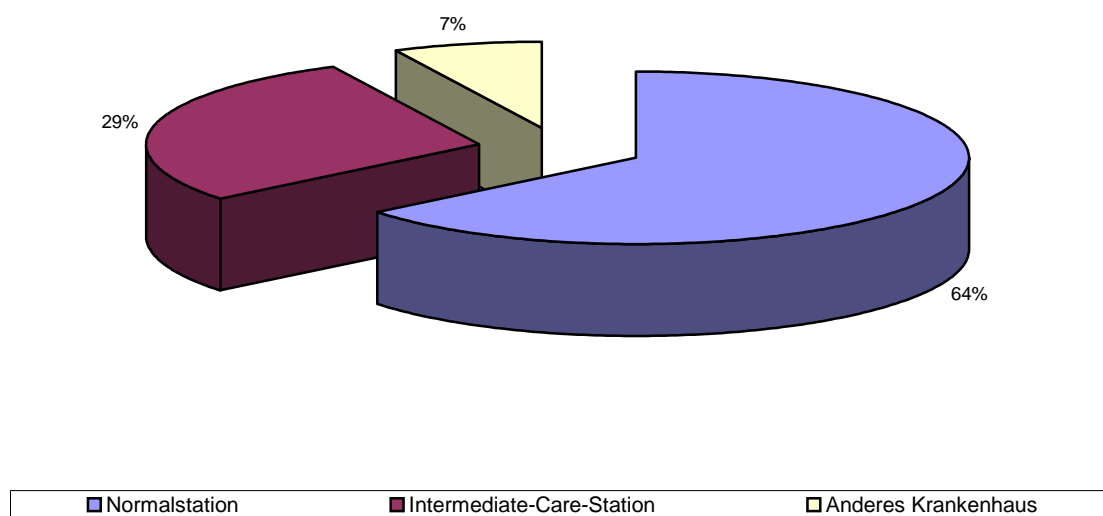


Abbildung 6: Verlegung nach abgeschlossener Intensivtherapie

Ein Patient wurde direkt von der Würzburger Intensivstation in ein anderes Krankenhaus verlegt.

International zeigte sich dieser Trend ebenfalls: 54.9% aller Patienten wurden auf die Normalstation verlegt, 11.4% auf eine Intermediate-Care-Station. 18.5% hingegen, und somit der zweitgrößte Teil, starben während des Krankenhausaufenthaltes.

4.2.5 Antibiotika und Antimykotika

Die Liste der verabreichten Antibiotika wurde angeführt von den Cephalosporinen. Insgesamt zehnmal wurde diese Substanzgruppe verabreicht. Besonders häufig wurden hierbei die Cephalosporine der Cefotaxim-Gruppe, demnach Breitspektrum-Cephalosporine, die vor allem gegen gramnegative Keime wirksam sind, verabreicht. Einmal wurde das besonders gegen Pseudomonaden wirksame Ceftazidim verabreicht. Metronidazol wurde insgesamt neunmal und damit am zweithäufigsten gegeben (obligat anaerobe Bakterien).

Auf den dritten Platz kamen die Penicilline mit sechs Verabreichungen. Hier war besonders „beliebt“ die Kombination aus Piperacillin (Breitbandpenicillin mit Pseudomonaswirkung) und dem β -Lactamase-Inhibitor Tazobactam. Viermal wurde diese Kombination verordnet. Ampicillin, ebenfalls Breitspektrum-Antibiotikum, wurde einmal verabreicht. Andere Penicilline (abgesehen von den oben genannten, Amoxicillin, Benzylpenicillinen und Isoxazolylpenicillinen) wurden ebenfalls einmal gegeben.

Aminoglykoside, v.a. in Form von Tobramycin kombiniert mit einem Cephalosporin, wurden viermal verabreicht.

Andere Betalactame (vor allem Imi- und Meropenem), Chinolone (Gyrasehemmer, die in erster Linie gegen Enterobakterien wirksam sind wie Levofloxacin, Moxifloxacin und Ciprofloxacin), und Glykopeptide (Vancomycin) wurden jeweils dreimal angeordnet.

Jeweils zweimal gab es das Makrolid Erythromycin und das vor allem gegen *Candida albicans* wirksame Antimykotikum Fluconazol.

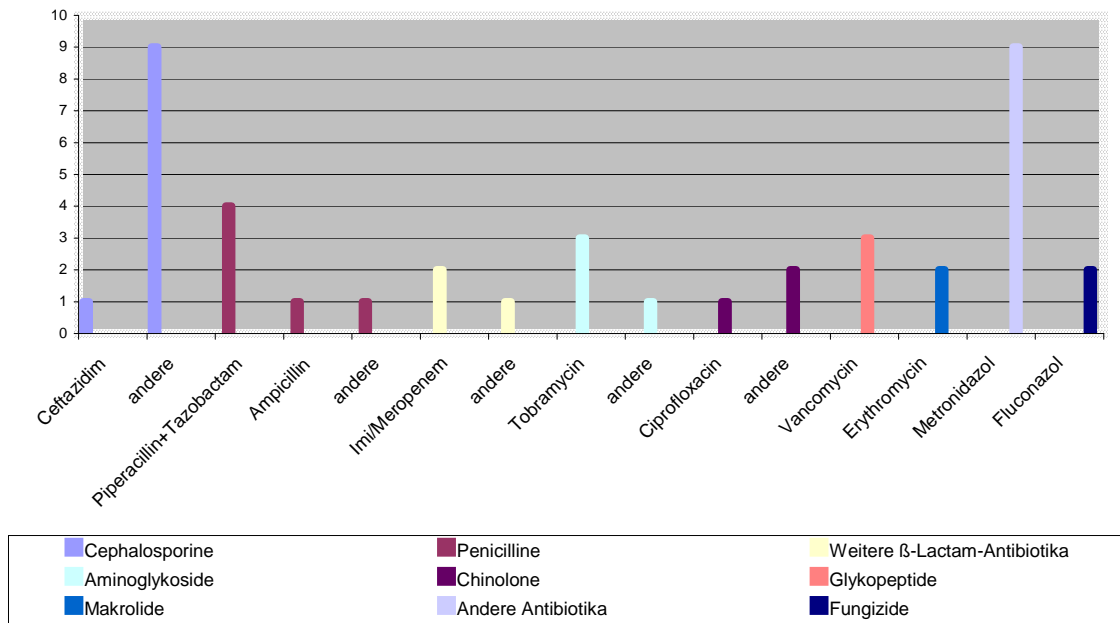


Abbildung 7: Antibiotische und antimykotische Therapie

Zum Zeitpunkt der Infektion wurden meistens zwei Antibiotika miteinander kombiniert: elfmal. Je fünfmal wurden ein beziehungsweise drei Antibiotika gegeben. Vier Antibiotika gleichzeitig zum Infektionszeitpunkt wurden nur einmal verabreicht.

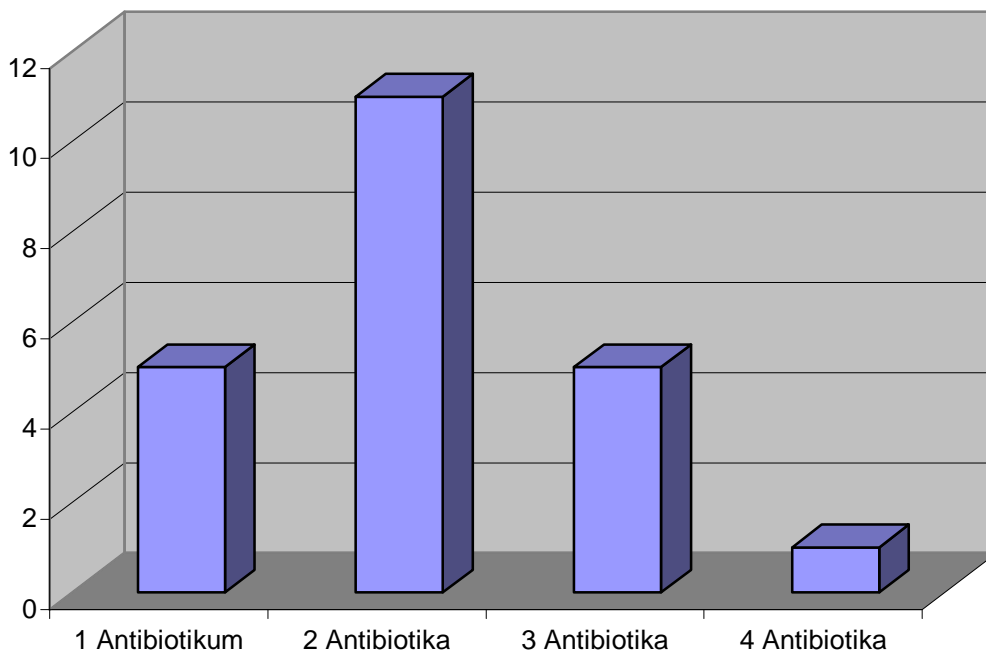


Abbildung 8: Maximale Kombination der verschiedenen Antibiotikaklassen zum Zeitpunkt der Infektion pro Patient

Alle diese Trends spiegeln auch die Daten der Gesamtheit wider: auch hier wurden am häufigsten zwei Antibiotika gleichzeitig gegeben (14.1% der Fälle). In absteigender Reihenfolge folgten dann ein Antibiotikum (11.8%), drei (7.3%) und schließlich vier Antibiotika (4.1%).

4.2.6 Die Beziehung von klinischer Infektion, positivem Erregernachweis und antibiotischer Therapie zueinander

Mit insgesamt achtmal führte der Respirationstrakt die Liste der Organsysteme an, in denen eine klinische Infektion beobachtet oder vermutet wurde, unabhängig von einem konkreten mikrobiologischen Nachweis. Die Anwesenheit von Mikroorganismen ohne klinische Zeichen einer Infektion wurde sechsmal beobachtet, fünfmal traten eine Infektion und ein positives mikrobiologisches Ergebnis gleichzeitig auf, viermal gab es obige Kombination plus Antibiotikatherapie. Ein reiner positiver Nachweis von Mikroorganismen im Respirationstrakt und antibiotische Therapie kamen viermal vor, klinische Infektion und antibiotische Therapie siebenmal.

Der Bauchraum war mit fünf Fällen die zweithäufigste, von Infektionen betroffene Region. Siebenmal kam ein reiner mikrobiologischer Nachweis vor, ein gleichzeitiges Auftreten beider Kriterien viermal, zusätzliche antibiotische Therapie ebenfalls viermal. Die Kombinationen aus nachgewiesenen Mikroorganismen und Antibiotika beziehungsweise klinischer Infektion und Antibiotika gab es jeweils fünfmal.

Dann folgte die Rubrik „Wunde“ mit vier Infektionen, fünfmaligem reinen Bakterienachweis, dreimal der Kombination aus beidem sowie dreimal der Kombination aus beidem plus Antibiotikum. Mikroorganismen und Antibiotikum waren dreimal gleichzeitig vorhanden, klinische Infektion und letzteres viermal.

Infektionen in einer Region anderer Art waren dreimal zu beobachten. Die oben beschriebenen Kriterien - Kombinationen gab es hierbei jeweils auch dreimal.

Bei den Rubriken „Blut“, „Katheter“, „Urin“ und „CSF“ wurde im Erhebungsbogen nicht nach einer klinisch feststellbaren Infektion gefragt. Aus Blut und Kathetermaterial wurde je einmal ein Mikroorganismus nachgewiesen. Im Urin erfolgte zweimal ein positiver Nachweis unter laufender antibiotischer Therapie.

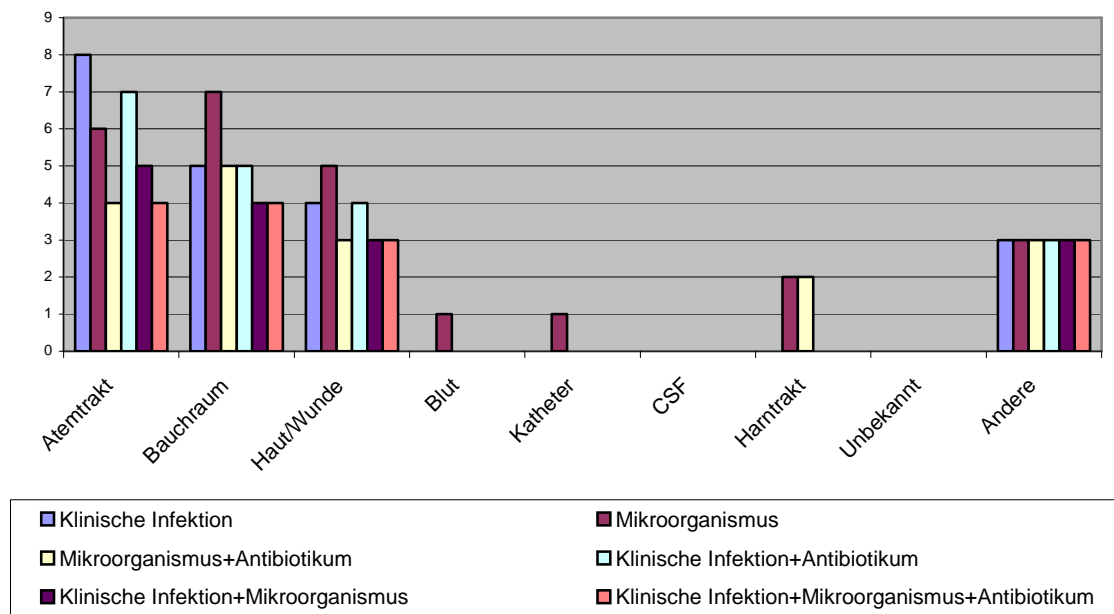


Abbildung 9: Klinische Infektion, positiver Erregernachweis und antibiotische Therapie in Abhängigkeit von der Lokalisation

Auch bei den europäischen Daten stand der Respirationstrakt in puncto Infektion an erster Stelle (21.6%). Es folgten wie bei den Würzburger Daten der Bauchraum und die Haut mit 7.5% und 3.5%.

4.2.7 Die verschiedenen Klassen von Mikroorganismen und ihre Verteilung auf die betroffenen Organsysteme

Im Respirationstrakt wurden in erster Linie (15mal) gramnegative Erreger nachgewiesen. Auch Pilze waren relativ häufig vertreten: achtmal. Eine Besiedelung mit grampositiven Erregern wurde dreimal beobachtet. Zehnmal war eine Mischinfektion zu beobachten.

Im Bauchraum spielten mit insgesamt acht Fällen die grampositiven Bakterien die größte Rolle. Gramnegative wurden sechsmal, Anaerobier dreimal und Pilze ebenfalls dreimal nachgewiesen. Siebenmal gab es die Kombination zu beobachten.

Auf der Haut wurden zu gleichen Teilen (jeweils viermal) grampositive und gramnegative Bakterien nachgewiesen, ferner einmal Anaerobier und einmal Pilze. Die Erregerkombination war zweimal zu sehen.

Im Harn wurden zweimal grampositive Bakterien nachgewiesen.

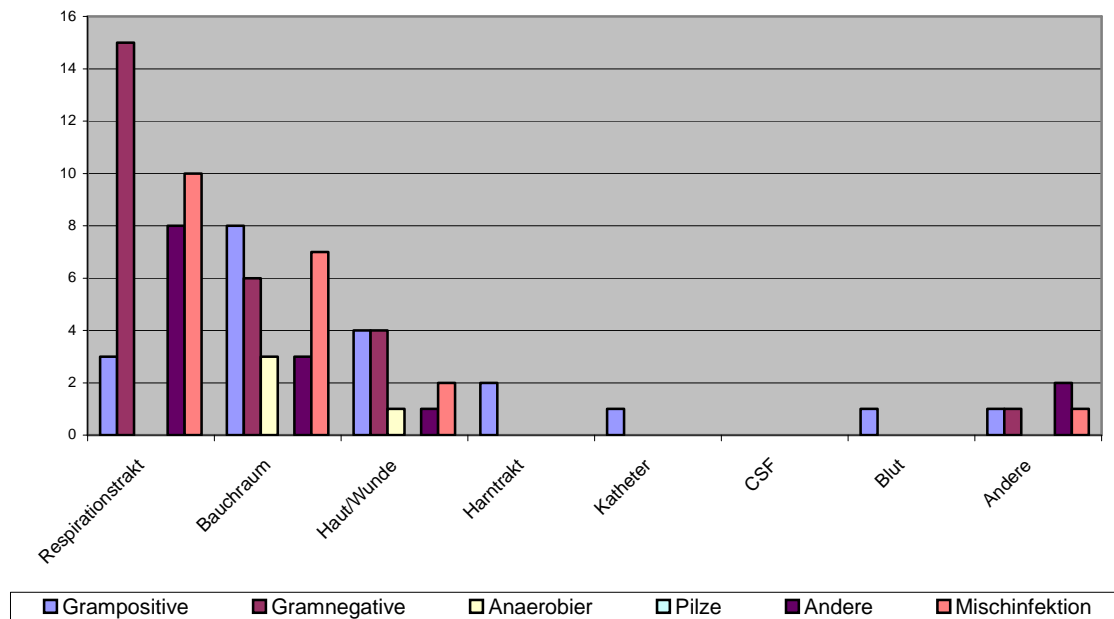


Abbildung 10: Verteilung der Erregerklassen auf die betroffenen Organsysteme

Aus Kathetermaterial und Blut wurde je einmal ein grampositiver Keim isoliert.

Andere Organsysteme zeigten einmal grampositive, einmal gramnegative Bakterien und zweimal Pilze. Eine Erregerkombination war einmal zu beobachten.

Diese Verteilungstrends zeigten sich auch bei den Daten der Gesamtstudie:

Im Respirationstrakt wurden am meisten gramnegative Erreger nachgewiesen: 9.2%. Dem folgten mit 7.2% die grampositiven Bakterien und mit 3.9% die Pilze. Eine Erregerkombination zeigten ebenfalls 3.9% aller Intensivpatienten.

Im Bauchraum waren mit jeweils 2.2% am häufigsten grampositive und gramnegative Bakterien nachzuweisen. Anaerobier waren bei 0.6% aller Intensivpatienten, Pilze bei 1% zu finden.

Ein „Erregermix“ zeigten 1.5% der Patienten.

Die am häufigsten auf der Haut nachgewiesene Erregerklasse waren ebenfalls die grampositiven Bakterien: 2.9% aller Patienten waren infiziert. Gramnegative zeigten 1.6%, Pilze 0.7%, das Mix gab es bei 1% aller in die Studie aufgenommenen Patienten.

Im Gegensatz zu den Würzburger Daten waren in der Gesamtstudie die am häufigsten im Urin nachgewiesenen Erreger gramnegativer Art. 3.4% aller Patienten waren betref-

fen. Gramnegative und Pilze waren bei 1.2% aller Patienten zu finden. Das Erregermix hatten 0.5% der Intensivpflichtigen.

Aus Kathetermaterial wurden in erster Linie grampositive Erreger isoliert: 2.7%. Gramnegative Bakterien fanden sich bei 1%, Pilze bei 0.3%, die Kombination bei 0.2% aller Patienten.

Auch im Blut waren in erster Linie wieder die grampositiven Bakterien nachzuweisen (bei 5.1% aller Patienten). Gramnegative zeigten 2.7%, Pilze 0.4%, die Kombination 0.5% der Patienten.

In anderen Organsystemen waren am häufigsten grampositive Bakterien (1.8%), gramnegative (1.1%) und Pilze (1.0%). Ein Mix gab es bei 0.6% aller Patienten zu beobachten.

4.2.8 Die nachgewiesenen Erreger im Einzelnen

Mit insgesamt 26mal waren die gramnegativen Bakterien die am häufigsten nachgewiesene Erregerklasse. Unter ihnen war mit 13mal besonders häufig das Bakterium *Escherichia coli* nachzuweisen. Man fand es vor allem im Bauchraum (6), aber auch im Respirationstrakt (4) und auf der Haut (3).

Pseudomonas aeruginosa war ebenfalls besonders häufig, insgesamt elfmal, davon allein neunmal im Respirationstrakt, sowie je einmal auf Haut beziehungsweise Wunden und in anderen Organsystemen.

Enterobacter und *Haemophilus* wurden jeweils einmal im Respirationstrakt nachgewiesen.

Grampositive Bakterien fanden sich insgesamt 20mal:

Vor allem der Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* - Stamm war hier nachzuweisen (neunmal). Neben dreimaligem Nachweis auf der Haut verteilte er sich zu gleichen Teilen (zweimal) auf Abdomen und Respirationstrakt; einmal war er im Blut, einmal in Kathetermaterial zu finden.

Siebenmal wurden Streptokokken der Gruppe D nachgewiesen, v.a. im Bauch (4), im Urin (2) und in anderen Organsystemen (1).

Methicillin-sensitive, koagulase-negative Staphylokokken wurden zweimal nachgewiesen, im Bauchraum und auf der Haut.

Streptokokken der Gruppe A,B,C oder G gab es ebenfalls zweimal: im Atemtrakt und im Bauchraum.

Die Klasse der Anaerobier wurde durch das Bakterium Bacteroides vertreten. Viermal war es zu finden, davon dreimal im Bauch und einmal auf der Haut.

Pilze, vertreten durch *Candida albicans*, wurden insgesamt 14mal nachgewiesen. Vor allem im Atemtrakt waren sie zu finden (achtmal), im Bauchraum dreimal, anderen Organsystemen zweimal und auf der Haut einmal.

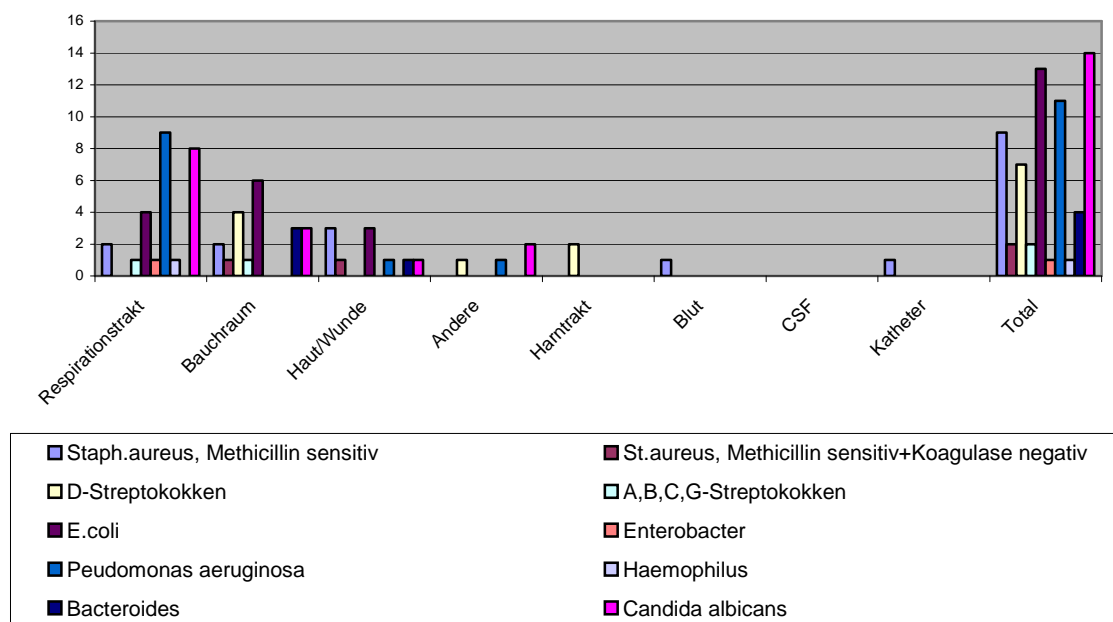


Abbildung 11: Verteilung der Erreger auf die betroffenen Organsysteme

In der Gesamtstudie wurden am häufigsten (bei 27.7% aller Patienten) grampositive Erreger nachgewiesen:

Bei 5.1% und somit am häufigsten fand sich der Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Besonders im Respirationstrakt (2.7%) und im Blut (0.9%) ließ er sich nachweisen.

D-Streptokokken fanden sich mit 5.0% ebenfalls sehr häufig, besonders im Bauchraum (1.2%), auf der Haut (0.8%), im Blut (0.8%) und im Atemtrakt (0.7%).

Der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* ließ sich bei 4.8% aller Patienten nachweisen. Er wurde vorzugsweise aus dem Atemtrakt (1.6%), der Haut (0.9%) und dem Blut (0.8%) isoliert.

Koagulase-negative, aber Methicillin-sensitive Staphylokokken ließen sich bei 4.2% aller Patienten nachweisen, vor allem in Blut (1.3%), Kathetermaterial (1.9%) und Atemtrakt (0.9%).

Bei 26.5% aller Patienten wurden gramnegative Erreger gefunden:

Wie in Würzburg wurde die Liste hier von *Pseudomonas aeruginosa* (6.5% aller Patienten, vor allem im Atemtrakt (3.4%) und auf der Haut (0.7%)) und *Escherichia coli* (5.9% aller Patienten, vor allem in Harn (1.9%), Atemtrakt (1.5%) und Bauchraum (1.0%)), angeführt.

Bei den Anaerobiern waren am häufigsten Clostridien (0.7%); *Bacteroides* kamen bei 0.5% aller aufgenommenen Personen vor. Als somit zweithäufigste Anaerobier fanden sie sich besonders im Bauchraum (0.3%).

Auch in der Gesamtheit der Daten war *Candida albicans* wichtigster Vertreter der Pilze. Er ließ sich insgesamt bei 6.6% aller Patienten nachweisen, vornehmlich im Atemtrakt (3.1%), Bauchraum (0.9%), im Urin (0.9%) und auf der Haut (0.7%).

4.2.9 Therapeutische Maßnahmen während des Intensivaufenthaltes

Zentralvenenkatheter

Bei Aufnahme auf die Intensivstation wiesen bis auf einen Patienten alle Patienten (92.9%) einen Zentralen Venenkatheter (ZVK) auf, im weiteren Verlauf benötigten alle 14 Patienten mindestens einmal während ihres Aufenthaltes diese Form des venösen Zugangs. Somit lag an 84% aller von den Würzburger Patienten gemeinsam erbrachten 219 Intensivstationstage ein ZVK. Die Dauer der ZVK-Versorgung pro Patient zeigte einen Median von sieben Tagen bei einer Spanne von 1 – 44 Tagen.

In der Gesamtstudie wiesen 66.5% aller Patienten bei Aufnahme einen ZVK auf, 72.2% im weiteren Verlauf mindestens einmal; die Dauer zeigte einen Median von vier Tagen

(und war somit kürzer als in Würzburg), 76.9% aller Tage deckte die ZVK-Versorgung ab.

Arterieller Zugang

Über einen arteriellen Zugang verfügten bei Intensivaufnahme zwölf (85.7%) der Patienten, im weiteren Verlauf bekamen elf (78.6%) mindestens einmal diesen Katheter gelegt. 68% aller Intensivstationstage waren damit abgedeckt. Ein Median von 5.5 Tagen bei einer Spanne von 0 – 37 Tagen wurde bei der Dauer der Arterienversorgung beobachtet.

Die Auswertung der Gesamtdaten erbrachte hier 67.4% für die Arterienversorgung am Aufnahmetag, 71.2% im weiteren Verlauf, einen Dauer-Median von vier Tagen und einen Anteil an der Gesamtheit aller Intensivtage von 69.3%.

Künstlicher Luftweg und maschinelle Beatmung

Acht der 14 Patienten (57.1%) wurden bei Aufnahme maschinell beatmet und verfügten somit auch über einen künstlichen Luftweg (z.B. Tubus). Sieben (50%) wurden im weiteren Verlauf mindestens einmal beatmet und hatten einen künstlichen Luftweg (z.B. in Form einer Trachealkanüle). Tubus, Trachealkanüle oder sonstige Formen der künstlichen Atemwege lagen somit an insgesamt 87.2% der gesamten Würzburger Intensivtage vor. Die Versorgungsdauer zeigte einen Median von einem Tag, bei einer Spanne von 0 – 62 Tagen.

Die maschinelle Beatmung deckte 64.4% der Intensivtage ab, ihre Versorgungsdauer zeigte auch einen Median von einem Tag, bei einer Spanne von insgesamt 0 – 51 Tagen. Auf allen teilnehmenden Intensivstationen insgesamt hatten 56.2% der Patienten bei Aufnahme einen künstlichen Luftweg, später 62.1% mindestens einmal, der Median der Dauer lag bei drei Tagen, an 57.9% aller Patiententage lag ein künstlicher Luftweg vor. Beatmet wurden 58.8% am Aufnahmetag, 64.3% im weiteren Verlauf, der Versorgungsmedian lag wieder bei drei Tagen, 55.6% aller Tage wurde insgesamt beatmet.

Bei einem Vergleich der septischen mit den nicht-septischen Patienten im Hinblick auf die maschinelle Beatmung ergab sich Folgendes:

Die fünf als septisch eingestuften Würzburger Patienten brachten es auf eine Gesamtbeatmungszeit von 132 Tagen, die Spannen reichten hierbei von acht bis 52 Tagen, der Median lag bei 22, der Durchschnitt der Beatmungszeit bei 26.4 Tagen.

Sechs der neun nicht-septischen Würzburger Patienten wurden während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation ebenfalls maschinell beatmet. Sie erreichten eine Gesamtbeatmungszeit von neun Tagen, der Median lag bei 2.5, der Durchschnitt bei 1.8 Tagen.

Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz-Katheter)

Diese Katheterform wurde im beobachteten Zeitraum bei keinem Würzburger Patienten eingesetzt.

Anders im gesamt-internationalen Vergleich: hier hatten bei Aufnahme 11.7% einen Swan-Ganz-Katheter, 15.3% im weiteren Verlauf; die Versorgung mit diesem Zugang zeigte hinsichtlich ihrer Dauer einen Median von drei Tagen. Insgesamt lag an 8.7% aller Tage ein Pulmonalarterienkatheter.

Hämofiltration

Ein Patient (7.1%) wurde im Verlauf des Intensivaufenthaltes für insgesamt fünf Tage hämofiltriert. Das entspricht einem Anteil von 2.3% an der Gesamtheit der erbrachten Intensivtage. Oben genannter Patient war der Gruppe der als septisch einzustufenden Patienten zugehörig.

Insgesamt wurden am Aufnahmetag 2.3% der SOAP-Patienten hämofiltriert, 6.7% im weiteren Verlauf. Der Median lag mit vier Tagen über der Würzburger Filtrationsdauer. An 6.6% aller Tage wurde insgesamt hämofiltriert.

Hämodialyse

Hämodialysiert wurden ein Patient bei Aufnahme (7.1%) und insgesamt zwei Patienten im weiteren Verlauf des Aufenthaltes (14.3%). Die maximale Dauer der Dialyse betrug nur einen Tag. Insgesamt wurde an drei Tagen und somit nur an 1.4% der Gesamtheit aller Würzburger Intensivtage dialysiert. Die dialysierten Patienten waren allesamt als septisch einzustufen.

Bei den teilnehmenden Intensivstationen insgesamt waren es hingegen 1.6% aller Patienten am Aufnahmetag sowie 4.5% im weiteren Verlauf, mit drei Tagen als Median. Das ergab einen Anteil an allen „ICU-days“ von 3.0%.

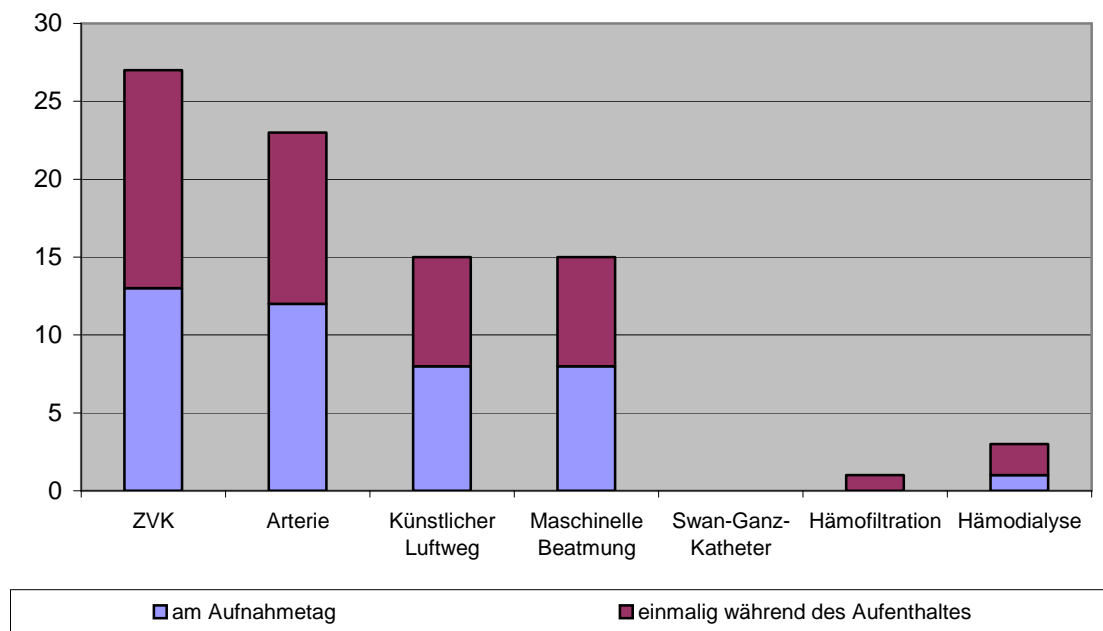


Abbildung 12: Therapeutische Maßnahmen während des Aufenthaltes

Volumenersatz- und kreislaufferhaltende Therapie

Insgesamt verbrauchten die Würzburger Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation 119000 ml Haes, das entspricht 238 Einheiten à 500 ml.

Auf die Gruppe der fünf Sepsispatienten entfielen davon 82.4%, was 98000 ml beziehungsweise 196 Einheiten à 500 ml Haes und einem Pro-Kopf-Verbrauch von 38.4 Einheiten Haes entspricht. Die neun nicht-septischen Patienten verbrauchten 17.6% des „Gesamt-Haes“, was 21000 ml beziehungsweise 42 Einheiten à 500 ml und einem Pro-Kopf-Verbrauch von 4.6 Einheiten entspricht.

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum allen Patienten der Würzburger Intensivstation zusammen 91 Einheiten à 100 ml 20%igen Humanalbumins verabreicht.

Auf die Sepsis-Gruppe entfielen davon 97.8%, was 89 Einheiten insgesamt und einem Pro-Kopf-Verbrauch von 17.8 Einheiten entspricht. Demgegenüber verbrauchten die nicht-septischen Patienten 2.2% des Humanalbumins, was zwei Einheiten insgesamt und einem Pro-Kopf-Verbrauch von 0.22 Einheiten entspricht.

Im Gesamtbeobachtungszeitraum wurden den Würzburger Intensivpatienten zusammen circa 157500 ml an kristalloiden Lösungen verabreicht.

76.5% dieser Gesamtmenge wurde von den Sepsispatienten verbraucht, das entspricht durchschnittlich 24100 ml pro Person. Die nicht-septischen Patienten brachten es auf einen Pro-Kopf-Verbrauch von durchschnittlich 4111 ml.

Insgesamt wurden 67 Einheiten an Erythrozytenkonzentrat verabreicht.

Der durchschnittliche Verbrauch eines Patienten aus der Sepsisgruppe lag somit bei 9.6, der eines nicht-septischen Patienten bei 2.1 Einheiten.

An insgesamt 42 Tagen war es erforderlich, einem Intensivpatienten des Würzburger Untersuchungskollektivs Noradrenalin zu verabreichen, an sieben Tagen musste zudem Dobutamin gegeben werden.

Die Sepsispatienten waren davon 38 Tage noradrenalin- und sieben Tage dobutaminpflichtig. Das entspricht einer Katecholaminpflichtigkeit an 22.4% aller auf der Intensivstation verbrachten 170 Tage. Die nicht-septischen Patienten brachten es auf vier Tage, an denen einem Patienten Noradrenalin verabreicht werden musste. Das entspricht einer Katecholaminpflichtigkeit an 10.5% ihrer auf der Intensivstation verbrachten 38 Tage.

Chirurgische Therapie während des Intensiv Aufenthaltes

Insgesamt machte die Behandlung der 14 Würzburger Intensivpatienten 22 chirurgische Eingriffe erforderlich: 16 Eingriffe waren Laparotomien mit Lavage (oftmals im Rahmen eines kalkulierten Lavageprogramms mit temporärem Bauchdeckenverschluß), einmal wurde ein infiziertes Hämatom ausgeräumt, einmal eine ERCP mit Papillotomie durchgeführt. Eine Punktionstracheotomie bei Langzeitbeatmung war dreimal erforderlich, einmal wurde eine Portexkanüle angelegt. Alle 22 Eingriffe entfielen dabei auf das Kollektiv der Sepsispatienten.

5 Diskussion

Die SOAP-Studie gliedert sich in die Reihe einer Vielzahl von Studien ein, die sich mit Epidemiologie und Prävalenz von Sepsis beschäftigen beziehungsweise beschäftigt haben.

Zu den großen epidemiologischen Sepsis-Studien zählen die von der CDC (Centers for Disease Control) 1990 durchgeführte *National Hospital Discharge Survey* [1], die *Italian Sepsis Study* [2] aus dem Jahre 1995 sowie Untersuchungen von Rangel-Frausto [3], Sands [4], dem Franzosen Brun-Buisson [5] und Kollegen.

Als eine der ersten und größten Studien zur Sepsis-Epidemiologie führte das CDC im Jahre 1990 den *National Hospital Discharge Survey* [1] durch. Ausgehend von einer geschichteten Probe amerikanischer Krankenhaus-Entlassungsdaten beobachtete die Studie einen Zuwachs der Sepsis-Inzidenz von 73.6 pro 100.000 Patienten im Jahre 1979 auf 175.9 pro 100.000 Patienten im Jahre 1989. Diese Ergebnisse wurden in erster Linie mit der gestiegenen Prävalenz von HIV und AIDS in Verbindung gebracht. Die Interpretation dieser Daten wurde aber eingeschränkt durch die zugrundeliegende Falldefinition von Sepsis: Septikämie, d.h. die Einschwemmung pathogener Organismen in den Blutkreislauf, wurde hierbei anstelle von Sepsis betrachtet. Ferner lieferte die Untersuchung keine Informationen über Therapie-Management oder Outcome und basierte auf der begrenzten Beobachtung von nur 1% aller Krankenhausentlassungen.

Rangel-Frausto und Kollegen [3] veröffentlichten eine prospektive Studie, die das Auftreten von Sepsis bei 3708 Patienten auf Intensiv- oder Normalstationen eines Krankenhauses der dritten Versorgungsstufe beobachtete. Die Untersucher benutzten dabei die unten beschriebenen ACCP/SCCM-Consensus-Conference-Kriterien, verfügten allerdings nicht über ein generelles Vergleichskollektiv. Sie beschrieben somit Häufigkeiten, aber keine Inzidenzraten.

Sands et al. [4] führten eine Untersuchung an acht akademischen Lehrkrankenhäusern durch. Es zeigte sich dabei eine Häufigkeitsrate für Sepsis von 2.8 auf 1000 Patiententage und eine beträchtliche Variabilität bezüglich der Inzidenz von Sepsis in den verschiedenen Krankenhäusern.

Brun-Buisson und Mitarbeiter [5] untersuchten wiederum Häufigkeitsraten für Sepsis in einer großen Kohortenstudie bezogen auf 170 Erwachsenen-Intensivstationen in öffent-

lichen französischen Krankenhäusern. In dieser Kohorte zeigten 9% die Kriterien für Sepsis, 6.3% wurden als schwer septisch eingestuft.

Die *Italian Sepsis Study* [2] aus dem Jahre 1995 untersuchte prospektiv Patienten von 99 Intensivstationen. Salvo und Kollegen kategorisierten die Patienten dabei ebenfalls anhand der ACCP/SCCM-Sepsis Definitionen. Die meisten der als septisch befundenen Patienten erfüllten am Aufnahmetag die SIRS-Kriterien (52%), wenige die Kriterien für Sepsis (4.5%), schwere Sepsis (2.1%) und septischen Schock (3%).

Alle diese Erhebungen und Untersuchungen zeigen die große Variabilität bei Beschreibungen der Epidemiologie von Sepsis. Aber welche Faktoren und welche Einflüsse liegen dieser Variabilität zugrunde?

Unter Epidemiologie versteht man definitionsgemäß einen Wissenschaftszweig, der sich mit der Verteilung von übertragbaren und nicht übertragbaren Krankheiten und deren physikalischen, chemischen, psychischen und sozialen Determinanten und Folgen in der Bevölkerung befasst [6]. Der Begriff Prävalenz beschreibt die Anzahl der Erkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung beziehungsweise eines bestimmten Merkmals zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz, wie bei der SOAP-Studie erhoben) oder innerhalb einer bestimmten Zeitperiode (Periodenprävalenz). Sie ist demnach ein epidemiologisches Maß zur Charakterisierung des Krankheitsgeschehens in einer bestimmten Population [7].

Um eine Erkrankung zum Beispiel hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens oder der Merkmale bevorzugt von ihr betroffener Populationen zu studieren, muß diese also zunächst einmal genau definiert sein, es muß eine verlässliche Falldefinition vorliegen. Darin liegt eine der Grundproblematiken epidemiologischer Studien zu Sepsis begründet: Was ist Sepsis eigentlich? Was versteht man unter dieser Erkrankung? Wie lässt sie sich genau definieren? Diese Frage beschäftigt Wissenschaft und öffentliche Meinung seit Jahrzehnten; durch ihre Überlegungen hat sich ein Wandel im Sepsis-Begriff vollzogen.

Angus beschreibt die Problematik zutreffend, wenn er schreibt, Sepsis sei unglücklicherweise eine heterogene Konstellation von Symptomen und Zeichen, ohne jeden Goldstandard für Vergleiche [8].

Die klassische Sepsis-Definition Schottmüllers aus dem Jahre 1914 mit der strengen Forderung eines Sepsisherdes, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bak-

terien in den Blutkreislauf gelangen, ist inzwischen revidiert worden [9]. Klassischerweise versteht man heute unter dem Begriff Sepsis die Reaktion des Wirtsorganismus auf einen infektiösen Stimulus [9,10]. Bone [11] spricht im Jahre 1991 bereits dann von einer Sepsis, wenn lediglich der Verdacht einer Infektion besteht und in Verbindung dazu eine systemische Antwort auftritt (Tachykardie, Tachypnoe und Hypothermie oder Hyperthermie, Leukozytose, Leukopenie). Beobachtet man nur die Reaktion des Wirtsorganismus, so können allerdings viele verschiedene Krankheitszustände ein durch Organdysfunktion und physiologische Abnormitäten geprägtes, septisches Krankheitsbild hervorrufen, das dem Bild einer schweren Infektion sehr ähnlich ist. Beispiele sind Polytrauma und Pankreatitis. Viele als septisch bezeichnete Patienten haben demnach gar keine nachgewiesene Infektion [12,13,14].

Diesen Überlegungen begegnet 1992 die Consensus Conference des *American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)*, indem sie die folgenden, bis heute gebräuchlichen Sepsis-Definitionen aufstellt [15].

Die Konferenz versucht, den Symptomenkomplex in SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock zu differenzieren. Das SIRS liegt demnach vor, wenn der Patient aus den Kriterien Hyperthermie $>38^{\circ}$, Hypothermie $<36^{\circ}$, Tachykardie $>90/\text{Minute}$, Tachypnoe $>20/\text{Minute}$, $\text{paCO}_2 >32$ mmHg oder kontrollierte Beatmung, Leukozytose >12.000 oder Leukozytopenie <4.000 mindestens zwei erfüllt.

Für das Vorliegen einer Sepsis fordert die Konferenz die Kombination aus SIRS und nachgewiesener Infektion, für die schwere Sepsis zusätzlich Zeichen einer Organdysfunktion wie Hypotonie (RR syst. <90 mmHg), Hypoxämie ($\text{pO}_2 < 70$ mmHg oder $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 280$), oder Oligurie ($<700\text{ml/d}$).

Der septische Schock soll zusätzlich durch eine arterielle Hypotonie mit systolischen Werten unter 90mmHg oder einen Abfall von über 40 mmHg, ausgehend vom Ruhewert, gekennzeichnet sein.

Obiger Versuch, nicht-infektiöse Sepsis-Bilder unter den Begriff SIRS zu subsumieren, und die Aufnahme des SIRS in die Sepsis-Definition werden von Vincent 1992 in seinem klassischen Artikel „Dear SIRS, I'm sorry to say, that I don't like you“ scharf kritisiert [16].

Er stellt hier die Legitimation des SIRS-Konzeptes in Frage, zeige es doch ein zu hohes Maß an Sensitivität, mangelnde Berücksichtigung der Pathophysiologie der Sepsis, und sei der Nutzen für Therapie und Forschung doch unklar.

Auch die Ergebnisse der SOAP-Studie zeigen, wie schnell die SIRS-Kriterien erfüllt sind: zehn der 14 Intensivstation-Patienten erfüllten am Aufnahmetag die SIRS-Kriterien, das entspricht Vincents Beobachtung, dass SIRS von mehr als zwei Dritteln aller Intensivpatienten erfüllt wird. Vincents Meinung nach ist SIRS einerseits zu sensitiv, andererseits zu unspezifisch, um als Sepsis-Kriterium fungieren zu können. Jeder Mensch erfülle regelmäßig die SIRS-Kriterien, zum Beispiel wenn man jogge oder die Grippe habe. Ebenfalls verursachten Traumen, Operationen, ein Herzinfarkt oder die Lungenembolie ebenfalls SIRS.

Wie oben beschrieben, hatten sich acht der 14 Würzburger Patienten unmittelbar vor Aufnahme auf die Intensivstation einer Operation unterziehen müssen, alle waren innerhalb der letzten 30 Tage operiert worden. Eine Erfüllung der SIRS-Kriterien könnte daher auch allein in der vorausgegangenen Operation begründet sein.

Zu den Consensus-Kriterien muß somit kritisch angemerkt werden, dass durch die rasche Erfüllung der Voraussetzung der SIRS-Kriterien eine Sepsis in Deutschland viel zu häufig diagnostiziert würde. Wie allgemein üblich wird demnach heutzutage die Diagnose einer Sepsis dann gestellt, wenn Zeichen einer Organdysfunktion hinzutreten; unter einer Sepsis wird demnach heute eine „schwere Sepsis“ gemäß den Consensus-Kriterien verstanden [20].

Im Verlauf ihres Intensivaufenthaltes erfüllten insgesamt fünf der 14 in die Studie aufgenommenen Patienten diese Voraussetzung und waren demnach als schwer septisch einzustufen. Wenn im Folgenden von den „Sepsis-Patienten“ die Rede ist, sind somit eben diese fünf Patienten gemeint. Alle fünf Patienten mussten im Laufe ihres Aufenthaltes ebenfalls mit α -Mimetika (Noradrenalin) behandelt werden, um ihren arteriellen Mitteldruck über 60mmHG zu halten und erfüllten daher, wenn auch nur kurzzeitig, die Kriterien des septischen Schocks.

Im Folgenden soll nun das Krankheitsbild der (schweren) Sepsis unter Kostengesichtspunkten beleuchtet werden.

Beschäftigt man sich mit dem Kostenaspekt einer Erkrankung wie der Sepsis beziehungsweise der schweren Sepsis, ist es zunächst ratsam, sich einen Überblick über die

verschiedenen Kategorien von Kosten zu verschaffen, die die Erkrankung beziehungsweise ihre Therapie und Folgen mit sich bringen.

Burchardi unterscheidet dabei grob zwischen „direkten“ und „indirekten Kosten“.

Unter den „direkten Kosten“ versteht er diejenigen Kosten, die direkt mit der Behandlung der Erkrankung, hier der Sepsis, verbunden sind: Kosten der Intensivbehandlung und ihrer Therapiemaßnahmen, Kosten neuer Therapieverfahren sowie Krankenhaus- und Langzeitkosten.

Unter „indirekten Kosten“ versteht Burchardi die durch krankheitsbedingten Arbeitsausfall, Frühverrentung und Versterben des Patienten der Gesellschaft entstehenden Kosten [31].

Genauere Daten zu indirekten Kosten einer Erkrankung sind schwer zu erheben und beruhen in der Regel auf Schätzungen. Sie sollen in dieser Arbeit daher „stiefmütterlich“ behandelt werden.

Ausgehend von 44000-95000 geschätzten Fällen von schwerer Sepsis in Deutschland pro Jahr errechneten Schmid et al. jährliche, der deutschen Gesellschaft entstehende Kosten von 3.6-7.9 Billionen Euro bei durchschnittlichen direkten Sepsiskosten von 23300 Euro.

Der Großteil der indirekten Kosten lag in krankheitsbedingtem Arbeitsausfall begründet; direkte Kosten machten insgesamt nur ca. 28% der Gesamtkosten aus [60]. Eine Studie aus Österreich kam zu vergleichbaren Ergebnissen [53].

Im Folgenden soll auf die direkten Kosten der Sepsis näher eingegangen werden.

Durch einen Mangel an standardisierten Methoden, mit denen die direkten Kosten einer Intensivbehandlung ermittelt werden könnten [32], verbunden mit einer inadäquaten Dokumentation von Intensivkosten [33], sind Informationen über die Kosten der Sepsis rar. Dennoch soll versucht werden, die unterschiedlichen Kostenfaktoren herauszuarbeiten und ihrer Gewichtung nach zu beurteilen.

Die Therapie von schwerer Sepsis beziehungsweise septischem Schock basiert im Allgemeinen auf den folgenden Säulen [17]: Maßnahmen, die auf die Elimination des Sepsisfokusses gerichtet sind, wie zum Beispiel antibiotische Therapie und chirurgische Sanierung des Sepsisherdes, lebenserhaltende Maßnahmen wie hämodynamische Stabilisation, Kreislauf- und Organunterstützende Verfahren sowie spezifische antiseptische

Therapieverfahren wie zum Beispiel die Therapie mit rekombinantem, aktivierten Protein C beziehungsweise Drotrecogin- α (Xigris®).

Diese Kombination hochkomplexer Therapieverfahren macht die Behandlung auf einer Intensivstation erforderlich, die eine engmaschige Überwachung durch geschultes Personal, die Anwendung spezieller Therapiefade und –protokolle, sowie die nötige technische Ausstattung für kontinuierliches Monitoring und Organunterstützung gewährleistet.

In einer US-amerikanischen Studie fanden Angus et al. heraus, dass 51% aller Patienten mit einer schweren Sepsis auf einer Intensivstation behandelt wurden, während 17% auf einer kardiologischen beziehungsweise Intermediate Care-Station behandelt wurden. Die restlichen 32% wurden auf einer Normalstation behandelt. Die durch einen Intensivpatienten verursachten Kosten waren dabei viel höher als die der Behandlung eines der übrigen Patienten: 26000 Euro zu 12000 Euro [34].

Wie oben angedeutet ist die Behandlung auf einer Intensivstation extrem arbeitsintensiv und verlangt die ständige Anwesenheit von Ärzten und Krankenschwestern. Personalkosten verbrauchen bis zu 65% des Gesamtbudgets einer Intensivstation [35,36,37,38]. Andere Fixkosten (Ausrüstung, Miete und Bereitstellung von Räumen und Gebäuden) haben dagegen einen geringeren Einfluß auf die Gesamtkosten einer Intensivstation [35]. Variable Kosten für Arzneimittel, Therapiezubehör, Labor- und übrige Diagnostik machen ca. 30% der Gesamtkosten einer Intensivstation aus.

Für die Analyse der Kosten, die die Sepsis verursacht, ist oben beschriebene Verteilung somit sehr wichtig: Der hohe Anteil an Fixkosten auf der Intensivstation bedeutet, dass die Kosten für die individuelle Intensivbehandlung des einzelnen Patienten eng mit dessen ICU-LOS, d.h. seiner „Length of Stay“, seiner Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, korrelieren. Betrachtet man die Liegezeit von Intensivpatienten, so ergibt sich oft folgende Verteilung: viele Patienten bleiben nur für kurze Zeit (ICU-LOS 3-4 Tage), wenige kritisch erkrankte Patienten hingegen für lange Zeit [39,40,41,42] .

Diese problematische Verteilung lässt sich auch bei den Patienten der Würzburger SO-AP-Studie beobachten. Während die neun als nicht-septisch einzustufenden Patienten es zusammen nur auf 38 Tage Liegezeit brachten, das entspricht einer Pro-Kopf-LOS von ca. vier Tagen im Durchschnitt, lag die kleinere Gruppe der fünf Sepsispatienten insge-

samt 170 Tage auf der Intensivstation, es ergibt sich hierbei ein Pro-Kopf-LOS von 34 Tagen durchschnittlich.

Infektionen generell und Sepsis im Besonderen verlangen somit oft nach einer längeren Intensivbehandlung. Durch den gesteigerten LOS ergeben sich demnach höhere Kosten für Sepsispatienten als für andere Patienten [43,44]. Dies zeigte sich auch in einer im Jahr 2000/2001 auf einer deutschen chirurgischen Intensivstation durchgeführten, retrospektiven Kostenanalyse. Burchardi et al. erhoben die durch Personal, therapeutische Prozeduren und Verbrauchsgüter anfallenden direkten Kosten von insgesamt 1631 Patienten mit einem ICU-LOS >24 Stunden. Patienten mit einem LOS <7 Tage (durchschnittlich 2.6 +/- 1.4 Tage) verursachten danach tägliche Kosten von 862 Euro. Die Gruppe der Patienten mit einem LOS >7 Tage (durchschnittlich 15.3 +/- 9.6 Tage) kostete täglich 1011 Euro. Ein Großteil dieser Gruppe wiederum war septisch [40]. Ähnliches zeigte sich auch in einer anderen retrospektiven Studie auf drei Intensivstationen deutscher Universitätskliniken: die täglichen direkten Kosten eines Patienten mit schwerer Sepsis betrugen 1318 Euro. Der Anteil der Personalkosten betrug dabei 36% [45]. Mittels während seiner PROWESS-Studie zur Therapie mit aktiviertem Protein C beziehungsweise Drotrecogin- α gesammelter Daten errechnete Angus tägliche Intensivkosten von 2090 Euro für einen Patienten mit schwerer Sepsis bei einem durchschnittlichen ICU-LOS von 11.4 Tagen [46].

Verglichen mit den durch lange Liegezeiten bedingten hohen Personalkosten, sind die Kosten für eine spezifische antiseptische Therapie geringer. Für eine Analyse muß man sich hier zunächst noch einmal die einzelnen Therapiekategorien der Sepsis vor Augen führen. Zwei teure Therapieverfahren sind dabei zunächst vor allem zu nennen: die maschinelle Beatmung sowie die Nierenersatztherapie.

Nahezu 85% aller Patienten, die an einer schweren Sepsis erkrankt sind, müssen maschinell beatmet werden, typischerweise für 7-14 Tage [22]. Maschinelle Beatmung wird daher häufig als „Markerprozedur“ der Intensivmedizin beziehungsweise Sepsistherapie angesehen. Alle fünf Patienten der Würzburger Intensivstation, die als septisch einzustufen waren, mussten im Verlauf ihres Aufenthaltes längerfristig maschinell beatmet werden. Die Spannen reichen hierbei von acht bis 52 Tagen, der Median lag bei 22, der Durchschnitt bei 26,4 Tagen. Zusammen brachten sie es auf eine Gesamtbeatmungszeit von 132 Tagen. Sechs der neun als nicht-septisch eingestuften Patienten

wurden während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation ebenfalls maschinell beatmet. Hierbei handelte es sich jedoch meistens nur um die Übernahme des intubierten und beatmeten Patienten aus dem OP. Der Median lag somit bei 2.5 Tagen, der Durchschnitt bei nur 1.8 Tagen. Die Gesamtbeatmungszeit betrug neun Tage.

Die direkten Unterhaltskosten für die maschinelle Beatmung sind schwer zu schätzen, Ausgaben für Ersatzteile wie Filter etc. sind hier aber eher als weniger gewichtig anzusehen. Als unter Kostengesichtspunkten schwerwiegender anzusehen ist wiederum die mit hohem personellem Aufwand erforderliche (Monitor-)Überwachung des intubierten und beatmeten Patienten [47]. Dieser Überlegung steht allerdings gegenüber, dass nicht-beatmete, unruhige Patienten oft einer engeren Betreuung durch das Pflegepersonal bedürfen als tief sedierte, beatmete Patienten.

Eine demgegenüber relativ kleine Zahl von Patienten mit einer schweren Sepsis beziehungsweise septischem Schock entwickelt ein akutes Nierenversagen und bedarf einer Nierenersatztherapie in Form von Hämofiltration oder Hämodialyse. Bei diesen Patienten zeigen sich Mortalitätsraten von 40-80%, es hat sich jedoch gezeigt, dass eine frühe Therapie die klinische Situation verbessern und die Mortalität senken kann [48, 49, 50]. Insgesamt drei der fünf septischen Patienten der Würzburger Intensivstation mussten sich im Verlauf ihres Intensivstationsaufenthaltes einer Nierenersatztherapie unterziehen: ein Patient wurde über fünf Tage hinweg hämofiltriert, die anderen beiden jeweils einen Tag lang hämodialysiert. Im Gegensatz zu den erhöhten Personalkosten, die die maschinelle Beatmung mit sich bringt, sind diese Kosten bei der Nierenersatztherapie geringer, geht man davon aus, dass moderne, automatische Pumpen in Gebrauch sind. Hier sind die Kosten für Unterhalt und Ersatzteile (Filter und Spülflüssigkeit) gewichtiger. Einer Göttinger Studie nach betragen sie durchschnittlich 42.50 Euro pro Tag [47]. Was die Elimination des Infektionsherdes mittels antibiotischer Therapie angeht, so hat sich gezeigt, dass eine adäquate, unverzüglich angewendete antibiotische Therapie die Mortalitätsrate bei Patienten mit schwerer Sepsis um bis zu 15% senken kann [22]. Ihr kommt daher bei der Behandlung der Sepsis ebenfalls große Bedeutung zu. So ist es oft allerdings erforderlich, die betroffenen Patienten mit Breitspektrumantibiotika zu behandeln, noch ehe der die Sepsis verursachende Keim identifiziert ist [23, 24]. Viele Antibiotika werden in hohen intravenösen Dosen für mehrere Tage erst einmal verab-

reicht, um nach Erhalt des mikrobiologischen Befundes an den entsprechenden Keim adaptiert zu werden.

Auch die Würzburger SOAP-Ergebnisse spiegeln das wider: die Liste der verabreichten Antibiotika wird angeführt von Breitspektrum-Cephalosporinen der Cefotaxim-Gruppe. Breitbandpenicilline wie Piperacillin und Amoxicillin, sowie die Kombination von Piperacillin und dem β -Lactamase-Inhibitor Tazobactam wurden ebenfalls häufig verabreicht. Auch Metronidazol mit seiner breiten Wirkung gegen anaerobe Bakterien wurde häufig eingesetzt.

Die Kosten einer antibakteriellen Therapie ist in vielen Studien untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass Medikamentenkosten selbst relativ kleine Ausgabenposten sind. In drei großen Krankenhäusern Neuseelands erhoben Scott et al. die Kosten für eine antibakterielle Therapie, wie sie häufig bei schweren Infektionen zum Einsatz kommt. Sie variierten dabei von 4.46 Euro für Gentamycin bis 65.85 Euro für Tazobactam pro Patient und Tag [51]. Wichtig ist die Erkenntnis, dass die Kosten der medikamentösen Therapie selbst im Vergleich zu dem durch bakterielle Resistenzen auf die Therapie gestiegenen LOS vergleichsweise gering sind [52].

Der Volumenersatztherapie und Maßnahmen, die auf eine adäquate Perfusion von lebenswichtigen Organen abzielen, kommt bei der Therapie der Sepsis eine ebenfalls große Bedeutung zu, führt die massive Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren doch zu einem Leck im Kapillarbett mit Verlust der intrakapillären Flüssigkeit in den interstitiellen Raum und - als Folge davon - Hypovolämie und Hypoxämie [25, 26]. Reicht ein Volumenersatz allein nicht aus, um die Hypotension zu beheben, ist der Einsatz vasoaktiver Substanzen beziehungsweise von Katecholaminen erforderlich [27, 28, 29]. Rivers et al. zeigten, dass eine frühe aggressive Therapie mit Volumenersatzmitteln wie kolloidalen und kristalloiden Lösungen, vasoaktiven Substanzen und Blutzelltransfusionen die Überlebensraten von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock verbessern und die Krankenhausmortalität auf 30.5%, ausgehend von 46.6% mit Standardtherapie, senken konnte [30]. Bisher existieren jedoch noch keine Studien über die Kosteneffektivität dieser „Early-Goal-Therapie“ [31].

Die Ergebnisse der SOAP-Studie verdeutlichen die Bedeutung des Volumenersatzes in der Therapie der Sepsis: einem Verbrauch von insgesamt 21000 ml verabreichtem Haes (das entspricht 42 Einheiten à 500 ml, pro Kopf 4.6 Einheiten) durch die neun nicht-

septischen Patienten der Würzburger Intensivstation im Beobachtungszeitraum stand der Verbrauch von 98000 ml (das entspricht 196 Einheiten à 500 ml, pro Kopf 38.4 Einheiten) durch die fünf septischen Patienten gegenüber. Die Sepsispatienten verbrauchten somit 82.4% des im Gesamtbeobachtungszeitraums insgesamt verabreichten Haes.

Weiterhin entfielen sogar 97.8% des verabreichten Humanalbumins (20%ig) auf die Sepsisgruppe. Im Schnitt erhielt jeder Sepsispatient 17.8 Einheiten à100 ml, jeder der neun Nicht-Sepsispatienten hingegen nur 0.22 Einheiten.

76.5% der Gesamtmenge an verabreichten kristalloiden Lösungen wurden durch die Sepsispatienten verbraucht. Hier ergibt sich ein Pro-Kopf-Verbrauch von durchschnittlich 24100 ml gegenüber 4111 ml bei den Nicht-Sepsis-Patienten.

Einem Pro-Kopf-Verbrauch von durchschnittlich 9.6 Erythrozytenkonzentraten durch einen Patienten aus der Sepsisgruppe steht letztendlich ein Verbrauch von durchschnittlich 2.1 Erythrozytenkonzentraten durch einen Nicht-Sepsispatienten gegenüber. Hierzu ist sicherlich anzumerken, dass eine Ursache des gesteigerten Verbrauchs natürlich auch in der chirurgischen Therapie der Sepsis gesehen werden muß, die intraoperative Blutverluste mit sich bringt.

An insgesamt 38 Tagen war es in der Sepsisgruppe erforderlich, einem Patienten Noradrenalin zu verabreichen, an sieben Tagen wurde zudem Dobutamin eingesetzt. Bezogen auf die Gesamtaufenthaltsdauer der Sepsisgruppe auf der Intensivstation von insgesamt 170 Tagen ergibt sich somit eine Katecholaminpflichtigkeit an 22.4% aller auf der Intensivstation verbrachten Tage. Die Nicht-Sepsis-Gruppe brachte es nur auf vier Tage, an denen einem Patienten Noradrenalin verabreicht werden musste. Bezogen auf 38 Tage insgesamt ergibt sich eine Katecholaminpflichtigkeit in 10.5% der Gesamtzeit.

Neben den oben genannten Therapiemaßnahmen hat die primär chirurgische Elimination des Sepsis- beziehungsweise Infektionsherdes hohe Priorität und ist somit auch ein weiterer Kostenfaktor bei der Berechnung des finanziellen Aufwands einer antiseptischen Therapie. Potentielle Ursachen systemischer Infektionsausbreitung, wie zum Beispiel infiziertes Kathetermaterial, Perforationen, Anastomoseninsuffizienzen und Peritonitiden sollten schnellstmöglich und radikal behoben werden, sobald der Patient hämodynamisch stabilisiert ist [18]. So kann es bei Patienten mit gestörter Atmungsfunktion zum Beispiel zu einem Teufelskreis kommen, indem eine nosokomial erworbene Pneumonie die Sepsis induziert, welche dann wiederum die bestehende Pneumonie auf-

rechterhält [19]. In 20-30% der Fälle kann der Sepsisherd jedoch nicht gefunden werden [5, 21].

Wie wichtig die chirurgische Therapie bei septischen Patienten ist, verdeutlichen auch die Ergebnisse der SOAP-Studie:

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten zusammen wurden während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation insgesamt 22 chirurgische Eingriffe durchgeführt, alle genannten 22 Eingriffe entfielen dabei auf das Kollektiv der fünf als septisch einzustufenden Patienten. 16 Eingriffe waren Laparotomien mit Lavage, einmal wurde ein infiziertes Hämatom ausgeräumt, einmal eine ERCP mit Papillotomie durchgeführt. Eine Punktionstracheotomie war dreimal erforderlich, einmal wurde eine Portex-Kanüle angelegt.

Wie oben angedeutet, spielen auch neuartige Therapieverfahren, wie die Behandlung mit dem rekombinanten, humanen aktivierten Protein C (rhAPC, Xigris®) unter Kostengesichtspunkten eine wichtige Rolle bei der Therapie der Sepsis. Bei diesem Medikament zeigte sich eine Senkung der Sepsis-Letalität von 30.8% auf 24.7%, das entspricht 6.1 zusätzlichen Überlebenden pro 100 behandelten Patienten [21]. Am ausgeprägtesten war der Effekt des Präparats auf die Letalität der schweren Sepsis in der Gruppe der Patienten mit einem höheren Krankheitsschweregrad; Patienten mit einem niedrigeren Apache-II-Score [46] schienen weniger davon zu profitieren. Zwar ist das rekombinante, humane, aktivierte Protein C bei den Sepsis-Patienten der Würzburger Intensivstation im Jahre 2002 noch nicht zum Einsatz gekommen, es zeigt sich an diesem Beispiel aber, dass eine Therapie nicht unbedingt kostengünstig sein muß, um kosteneffektiv zu sein. Wichtig ist hingegen der Nutzen, der die hohen Kosten rechtfertigt [54]. Zwar sind die mittleren Kosten einer Therapie mit rhAPC mit 7400 Euro pro behandeltem Patient extrem hoch, bei Patienten mit zwei oder mehr Organversagen liegt die Kosteneffektivität bei 10200 Euro und ist damit mit anderen als kosteneffektiv beurteilten Therapien zu vergleichen [55].

Neben den Kosten für die Intensivbehandlung entstehen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes natürlich weitere Kosten. Die fünf Würzburger Sepsis-Patienten der SOAP-Studie weisen gegenüber den neun Nicht-Sepsis-Patienten neben einer verlängerten Intensivliegezeit auch eine verlängerte Gesamt Krankenhausliegezeit auf: 338 Tagen für die Sepsispatienten stehen hier 300 Tage der Nicht-Sepsis-Patienten gegenüber.

Einige Studien haben sich mit den Gesamtkrankenhauskosten der schweren Sepsis beschäftigt: Eine retrospektive Studie aus Kanada errechnete Gesamtkrankenhauskosten pro Patient mit schwerer Sepsis in Höhe von 8100 Euro, mit durchschnittlich 710 Euro pro Krankenhaustag. Die Intensivkosten machten wiederum 38% der Gesamtkosten aus [56]. Daten aus Italien errechneten Gesamtkosten in Höhe von 21572 Euro pro Patient für die Behandlung von Sepsis oder septischem Schock, gegenüber 11590 Euro für Patienten ohne Sepsis. Es wurde hier von 1033 Euro Tageskosten auf der Intensivstation ausgegangen, im Vergleich zu 300 Euro auf der Normalstation. Wieder zeigte sich auch der Kostenanstieg bei der Sepsisbehandlung in einer verlängerten ICU-LOS (durchschnittlich 18.7 Tage gegenüber 7.1 Tagen) begründet [57].

Liegen die hohen direkten Kosten der Sepsis wie oben beschrieben somit in erster Linie in einer verlängerten Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation begründet, so muss abschließend angemerkt werden, dass dennoch diese verlängerte ICU-LOS nicht zu einer Restriktion der Intensivbehandlung führen darf. Heyland et al. zeigten, dass 44% aller Patienten mit einer LOS > 14 Tage für mindestens ein Jahr überlebten [39]. Zwar wurden die SOAP-Patienten nach Krankenhausaustritt nicht mehr weiterbeobachtet, alle Patienten jedoch (auch die Sepsis-Gruppe) verliessen das Krankenhaus lebend.

Eine frühe Entlassung septischer Patienten auf eine Intermediate Care Station in der Absicht, die hohen direkten Kosten einer Intensivstation zu sparen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zwar zeigte eine von Norris et al. [58] durchgeführte Studie Einsparungen von bis zu 1040 Euro pro Behandlungstag im Falle eines Ersatzes von Intensivbehandlung durch die Behandlung auf einer Normalstation. Diese Studie achtete jedoch nicht auf das „Outcome“ der Patienten und ist daher unter ethischen Gesichtspunkten kritisch zu betrachten. Keenan [59] fand in der Literatur hingegen keinen Hinweis, dass eine „Step-down-unit“ eine kostengünstige Alternative zur Intensivstation darstellt.

Abschließend muß gesagt werden, dass bei allen ökonomischen Überlegungen die Gesundheit und das Wohl des Patienten im Vordergrund stehen sollten. Entscheidungen über eine etwaige Einschränkung der Intensivtherapie des Patienten durch Ärzte und Pfleger sollten ausschließlich vor dem Hintergrund eines Nicht-Ansprechens von Therapiebestrebungen getroffen werden, statt von ökonomischen Überlegungen in Bezug auf Alter und Überlebenschancen des Kranken getragen zu sein.

6 Schlußfolgerung / Beantwortung der Fragen

Die Grundproblematik epidemiologischer Studien zur Sepsis liegt im Fehlen einer verlässlichen Falldefinition für dieses Krankheitsbild begründet. Die Sepsis ist eine komplexe Erkrankung mit einer heterogenen Konstellation von Krankheitssymptomen und -zeichen. Studien wie dem *National Hospital Discharge Survey*, der *Italian Sepsis Study*, und den großen epidemiologischen Arbeiten von Rangel-Frausto, Sands und Brun-Buisson liegen unterschiedliche Krankheitsdefinitionen (z.B. „Septikämie“ vs. ACCP/SCCM-Kriterien) zugrunde. Daraus resultiert eine große Variabilität hinsichtlich der Sepsis-Epidemiologie.

Der Sepsis-Begriff ist im Laufe der Jahre einem Wandel unterlegen: von der vormaligen Forderung Schottmüllers nach einem Infektionsherd ist man zu einer Betrachtungsweise gelangt, die die Reaktion des Wirtsorganismus in den Vordergrund stellt. Autoren wie Bone sprechen schon von einer Sepsis, wenn lediglich der Verdacht einer Infektion besteht und in Verbindung dazu eine systemische Antwort auftritt. Durch diese Betonung der Reaktion des Organismus nähern sich viele, primär nicht-infektiöse Krankheitsbilder dem Sepsis-Begriff, die durch Organdysfunktion und physiologische Abnormität gekennzeichnet und somit dem Bild einer schweren Infektion sehr ähnlich sind: z.B. das Polytrauma.

Der Versuch des *American College of Chest Physicians* und der *Society of Critical Care Medicine* 1992, dem Krankheitsbild mit einer allgemeingültigen Definition zu begegnen, muss kritisch betrachtet werden. Die Konferenz spricht von einer Sepsis, wenn eine infektiöse Genese vorliegt und der Symptomenkomplex der SIRS-Kriterien erfüllt ist.

Es zeigt sich, dass bei chirurgischen Patienten die Kriterien für das SIRS (zu) schnell erfüllt sind. Allein die Tatsache der vorausgegangenen Operation kann z.B. als Erklärung für Hypothermie oder Tachykardie angesehen werden, anstelle einer infektiösen Genese. Die Kriterien sind -wie von Vincent 1992 kritisiert- somit zwar sensitiv, aber zu unspezifisch.

Es ist daher sinnvoll, dann von einer Sepsis zu sprechen, wenn die Kriterien einer „schweren Sepsis“ im Sinne von ACCP und SCCM erfüllt sind, damit diese Erkrankung nicht zu schnell diagnostiziert wird.

Bei der Betrachtung der durch die Sepsis verursachten Kosten gelingt eine Abgrenzung direkter von indirekten Krankheitskosten. Obwohl für über 50% der Gesamtkosten der Erkrankung verantwortlich, werden die indirekten, d.h. die der Gesellschaft durch Arbeitsausfall, Frühverrentung und Versterben des Patienten entstehenden Kosten als nur schwer zu schätzende Aufwendungen in der Untersuchung vernachlässigt. Es wird das Augenmerk auf die direkten, mit der Behandlung der Erkrankung verbundenen Kosten gelegt.

Mit seinem großen Anteil an fixen Personalkosten stellt sich die intensivstationäre Behandlung, die aufgrund der komplexen Sepsis-Therapie erforderlich ist, als wichtigster, direkter Kostenfaktor bei der Therapie der Sepsis heraus. Hier wird die Bedeutung der ICU-LOS, das heißt der Aufenthaltsdauer des Patienten auf der Intensivstation, unterstrichen. Diese ist bei Sepsis-Patienten signifikant verlängert und macht bei feststehenden Personalkosten einer Intensivbehandlung einen wichtigen Kostenfaktor aus.

Verglichen mit den durch lange Liegezeiten bedingten hohen Personalkosten, stellen sich die Kosten für eine spezifische antiseptische Therapie als geringer heraus.

Bei der Betrachtung der maschinellen Beatmung als „Markerprozedur“ der Sepsistherapie wird die hohe Bedeutung des Personals für Bedienung und Wartung der Geräte und die damit verbundenen Kosten erneut deutlich.

Daneben ist die mit hohen Kosten für Unterhalt und Ersatzteile verbundene Nierenerersatztherapie zu nennen.

Im Vergleich zu der durch bakterielle Resistenzen gesteigerten ICU-LOS stellen sich die Kosten für die medikamentöse, antibiotische Therapie selbst als vergleichbar gering dar. Am Beispiel der Therapie mit rekombinantem, humanen aktivierten Protein C zeigt sich, dass eine Therapie nicht kostengünstig sein muß, um kosteneffektiv zu sein. Wichtig ist hingegen der die hohen Kosten rechtfertigende Nutzen.

Auch die neben der Intensivliegezeit verlängerte Gesamt Krankenhausliegezeit des septischen Patienten ist als Kostenfaktor zu nennen.

Eine frühe Entlassung septischer Patienten auf eine „Step-down-unit“ ist neben ihrer fraglichen ethischen Vertretbarkeit auch unter Kostengesichtspunkten kritisch zu betrachten.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Center for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicaemia: United States 1979-1987. *Morb Mortal Wkly Rep* 39 (1990) 31-34
- [2] Salvo I, de Cian W, Mussico M, et al: The Italian Sepsis study. Preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 21 (1995) 244-249
- [3] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. *JAMA* 273 (1995) 117-123
- [4] Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers: Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 278 (1997) 234-240
- [5] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al: Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: A Multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 274 (1995) 968-974
- [6] Pschyrembel S. 460
- [7] Pschyrembel S. 1351
- [8] Angus DC, Wax RS: Epidemiology of sepsis: An update. *Crit Care Med* 29 (2001) 109-116 No. 7 (Suppl.)
- [9] Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H: Sepsis: Ein Begriff im Wandel. *Dtsch. Med. Wschr.* 120 (1995) 498-502
- [10] Marshall J, Sweeney D: Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. *Arch Surg* 125 (1/1990) 17-23
- [11] Bone RC: Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. *Crit Care Med* 19 (7/1991) 973-976
- [12] Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, et al: The sepsis syndrome in a Dutch university hospital: Clinical observations. *Arch Intern Med* 153 (1993) 2241-2247
- [13] Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, et al: Assessment of the safety and efficiency of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: A multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 24 (1996) 733-742

- [14] Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, et al: Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis: A dynamic analysis of ICU-patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153 (1996) 684-693
- [15] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest* 101 (1992) 1644-1655
- [16] Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 25 (1997) 372-374
- [17] Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. The International Septic Forum. *Intensive Care Med* 27 Suppl.1 (2001) 1-134
- [18] Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27 (2001) 49-62
- [19] Hubmayr RD, Burchardi H, Elliot M, et al: Statement of the 4th international consensus conference in critical care on ICU-acquired pneumonia: Chicago (IL) May 2002. *Intensive Care Med* 28 (2002) 1521-36
- [20] Langenfeld H, Burrows G: Kochbuch internistische Intensivmedizin 2. Auflage 273-283
- [21] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344 (2001) 699-709
- [22] Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340 (1999) 207-214
- [23] Hammond JMJ, Potgieter PD: Current disease management strategies in the treatment of serious infections. *Clin Drug Invest* 15 (1998) 9-17
- [24] Bodmann KF, Vogel F: Antibacterial therapy of sepsis (Antimikrobielle Therapie der Sepsis). *Chemotherapie J* 10 (2001) 43-56
- [25] Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348 (2003) 138-150
- [26] Bone RC: The sepsis syndrome: definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 17 (1996) 175-181
- [27] Martin C, Saux P, Eon B, et al: Septic shock: a goal directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (1990) 413-417

- [28] Task Force of the American College of Critical Care Medicine: Practice Parameters for haemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 27 (1999) 639-660
- [29] Meier-Hellmann A, Sakka S, Reinhart K: Supportive therapy of the sepsis syndrome. *Clin Chem Lab Med* 37 (1999) 333-339
- [30] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345 (2001) 1368-1377
- [31] Moerer O, Burchardi H: Außerordentliche ökonomische Belastung - Epidemiologie und Kosten der Sepsis. *Kliniker* 2004 177-180
- [32] Gyldmark M: A review of costs studies in intensive care units: problems with the cost concept. *Crit Care Med* 23 (1995) 964-972
- [33] Bone RC: Economic analysis of the intensive care unit: a dilemma (editorial). *Crit Care Med* 23 (1995) 805
- [34] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicher J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 29 (2001) 1303-1310
- [35] Edbrooke DL, Hibbert C, Ridley S, et al: The development of a method for comparative costing of individual intensive care units. The Intensive Care Working Group on Costing. *Anaesthesia* 54 (1999) 110-120
- [36] Edbrooke DL, Stevens VG, Hibbert CL, et al: A new method of accurately identifying cost of individual patients in intensive care: the initial results. *Intensive Care Med* 23 (1997) 645-650
- [37] Elliot D: Costing intensive care services: a review of study methods, results and limitations. *Aust Crit Care* 10 (1997) 55-63
- [38] Noseworthy TW, Konopad E, Shustack A, et al: Cost accounting of adult intensive care: methods and human and capital inputs. *Crit Care Med* 24 (1996) 1168-1172
- [39] Heyland DK, Konopad E, Noseworthy TW, et al: Is it `worth-while` to continue treating patients with a prolonged stay (>14 days) in the ICU? An economic evaluation. *Chest* 114 (1998) 192-198

- [40] Neilson AR, Moerer O, Burchardi H, Schneider H: A new concept for DRG-based reimbursement of services in intensive care units: results of a pilot study. *Intensive Care Medicine* 30 (6) (6/2004) 1220-1223
- [41] Oye RK, Bellamy PE: Patterns of resource consumption in medical intensive care. *Chest* 99 (1991) 685-689
- [42] Surgenor SD, Corwin HL, Henry SA, et al: The cost of providing intensive care to Diagnosis Related Groups. *Clin Intensive Care* 12 (2001) 161-167
- [43] Pittet D, Tarara D, Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 271 (1994) 1598-1601
- [44] Moerer O, Hein S, Schürgers D, et al: Cost of infections in the ICU: a matched pairs study (abstract). *Intensive Care Med* 26 (2000) A453
- [45] Moerer O, Schmid A, Hofmann M, et al: Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 28 (2002) 1440-1446
- [46] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, et al: Cost-effectiveness of drotrecogin- α (activated) in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 31 (2003) 1-11
- [47] Burchardi H, Schneider H: Economic aspects of severe sepsis. A review of intensive care units costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 22 (12) (2004) 793-813
- [48] Cole L, Bellomo R, Journois D, et al: High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 27 (2001) 978-986
- [49] Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T: Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 25 (1999) 805-813
- [50] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356 (2000) 26-30
- [51] Scott WG, Scott HM, Henderson S, et al: Cost comparison of antibacterial therapies for serious infections: a New Zealand 3-hospital study. *Pharmacoeconomics* 16 (1999) 183-192

- [52] Martin SJ, Sahloff EG, Close SJ: Evaluation and cost assessment of fluorchinolones in community-acquired respiratory infections. *Expert Opin Pharmacother* 3 (2002) 1251-1266
- [53] Schmid A, Schneider H, Adolf A, et al: Economic burden of illness imposed by severe sepsis in Austria. *Wien klin Wochenschr* 114 (2002) 697-701
- [54] Chalfin DB, Holbein ME, Fein AM, et al: Cost-effectiveness of monoclonal antibodies to gram-negative endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis in ICU-patients. *JAMA* 269 (1993) 249-254
- [55] Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, et al: Cost-effectiveness of drotrecogin- α (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. *J Crit Care* 18 (2003) 217-227
- [56] Letarte J, Longo CJ, Pelletier J, et al: Patient characteristics and costs of severe sepsis and septic shock in Quebec. *J Crit Care* 17(1) (2002) 33-49
- [57] Lucioni C, Mazzi S, Currado I: Sepsis costs in Italy. *Intensive Care Med* 27 Suppl.2 (2001) 284
- [58] Norris C, Jacobs P, Rapoport J, et al: ICU and non-ICU cost per day. *Can J Anaesth* 42 (1995) 192-196
- [59] Keenan SP, Massel D, Inman KJ, et al: A systematic review of the cost effectiveness of non-cardiac transitional care units. *Chest* 113 (1998) 172-177
- [60] Schmid A, Burchardi H, Clouth J, et al: Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econ* 3 (2002) 77-82

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. med. Prof. h. c. Arnulf Thiede, Direktor der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universitätsklinik Würzburg, für die Themenstellung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hans Bernd Reith, Chefarzt der Klinik und Poliklinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Klinikums Konstanz und ehemaliger Oberarzt der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg, für die freundliche und hilfreiche Betreuung.

Ein weiterer Dank geht an die Ärzte, Pflegerinnen und Pfleger der chirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg, die mir bei der Datenerhebung stets freundlich begegneten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein herzliches Dankeschön sage ich auch meiner Familie und meinen Freunden für ihre allumfassende, liebevolle Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Wichelmann
Vorname: Christian
Geburtsdatum: 11.03.1977
Geburtsort: Arnsberg
Wohnort: Semmelstraße 67
97070 Würzburg
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch
Vater: Günther Franz Wichelmann, Jurist
Mutter: Anna Margarete Theresia Wichelmann,
geb. Berning, Lehrerin
Schwester: Carolin Wichelmann, Ärztin

Schulbildung:

1983-1987 Bodelschwingh-Grundschule Arnsberg
1987-1996 Städt. Gymnasium Laurentianum Arnsberg
Juni 1996 Abitur

Zivildienst:

Juli 1996- Juli 1997 Caritas-Behindertenwohnheim Mariannahill,
Arnsberg

Studium:

Oktober 1997 Immatrikulation für das Studium der
Rechtswissenschaften, Geschichte, Politik,
Englisch an der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

