

## Hintergrundinformationen zur Ausgangslage und zur neuen Versorgungsform

### Ausgangslage

Ansprechpartner für  
für klinisches  
Fachpersonal

Univ.-Prof. Dr. med.  
Thorsten Brenner  
Universitätsklinikum  
Essen

Klinik für  
Anästhesiologie und  
Intensivmedizin  
Hufelandstraße 55  
45147 Essen

+49 (0)201 7231401

anaesthesiologie@uk-  
essen.de

Die Sepsis stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, bei der die Reaktion des Körpers auf eine Infektion zu einer Schädigung der körpereigenen Organe führt. Ausgelöst wird die Sepsis hauptsächlich von Bakterien; aber auch Pilze, Viren oder Parasiten können ein septisches Krankheitsbild hervorrufen. Legt man allein die „explizite“ ICD-10 Kodierung für Sepsis/schwere Sepsis/septischen Schock zugrunde, so erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 280.000 bis 300.000 Patienten an einem septischen Krankheitsbild, von denen mehr als 70.000 Menschen versterben [1]. Neueste Studien zeigen, dass die globale Inzidenz der Sepsis doppelt so hoch ist wie ursprünglich angenommen, so dass die Sepsis gegenwärtig als eine der größten Herausforderungen in der Intensivmedizin gilt [2]. Trotz weitgreifender Fortschritte in der Sepsisforschung sind neue therapeutische Ansätze rar und die Mortalität der Patienten bleibt weiterhin inakzeptabel hoch [3-5]. Zudem ist der Keimnachweis nach wie vor nicht Gegenstand der zuletzt 2016 aktualisierten Sepsis-3 Definition [6]. Neben einer frühestmöglichen Fokussanierung (Beseitigung des Infektionsherds) stellt die rein kalkulierte (sog. empirische) Therapie mit Breitspektrumantibiotika in der Frühphase der Erkrankung einen Eckpfeiler des gegenwärtigen Behandlungskonzeptes dar [7]. Eine zuverlässige Erregeridentifizierung und patientenindividuelle Therapie hat aber entscheidenden Einfluss auf den Heilungsverlauf sowie das Überleben von Patienten mit Sepsis/septischem Schock [8]. Kulturbasierte Methoden stellen den Goldstandard im Rahmen der Infektionsdiagnostik dar, wenngleich diese mit relevanten Nachteilen assoziiert sind [3, 5, 7]. Eine patientenindividuelle, sog. gezielte Behandlung ist daher oft nicht gewährleistet; die daraus resultierende antiinfektive Übertherapie erhöht das Risiko für Antibiotika-assoziierte Medikamentennebenwirkungen und begünstigt die Selektion multiresistenter Keime. Ebenso ist das Auftreten von Langzeitschäden (wie z.B. die Persistenz der Nierenersatztherapiepflichtigkeit) unmittelbar vom initialen Management (einschließlich der Adäquanz der antiinfektiven Therapie) abhängig, so dass eine gezieltere Diagnostik unmittelbaren und sektorenübergreifenden Einfluss auf die Nachsorge des vormals septischen Patienten hat [9].

Aus gesundheitsökonomischer Sicht weisen Patienten, die an einer Sepsis/einem septischen Schock erkranken, deutlich erhöhte direkte Tageskosten im Vergleich zu anderen intensivpflichtigen Patienten (Intensive Care Unit (ICU)- / Intermediate Care (IMC)-Patienten) auf (Ø1.090 € vs. 745 €) [10]. Weiterhin steigen die Behandlungskosten mit dem Schweregrad der Sepsis, zudem ist im Vergleich zu anderen Erkrankungen die Verweildauer in einem Überwachungsbereich (ICU/IMC-Length of Stay (LOS)) erhöht [1]. Die Kosten, die der Versorgung von Patienten mit Sepsis zugeschrieben werden können, belaufen sich pro Fall auf ca. 27.500 € direkte bzw. 60.000 € indirekte Kosten [1, 11]. So fallen für die Behandlung der Sepsis alleine in Deutschland Ausgaben in Höhe von ca. 1,7 Mrd. € pro Jahr an (ca. ein Drittel des intensivmedizinischen Gesamtbudgets). Obwohl die direkt durch den Krankenhausaufenthalt verursachten Kosten sehr hoch sind, entsteht der überwiegende

Anteil (etwa 70%) durch die vorgenannten "indirekten Kosten" (Krankschreibungen, vorzeitige Rente oder Tod). So beträgt der Sepsis-assoziierte Produktivitätsausfall in Deutschland ca. 5 bis 7,7 Mrd. € pro Jahr [1, 11]. In der intensivstationären Versorgung wird der größte Anteil durch Fixkosten verursacht, d.h. die Gesamtbehandlungskosten korrelieren unmittelbar mit der stationären Verweildauer. Diese wird wiederum maßgeblich durch eine inadäquate antiinfektive Therapie verlängert [12], so dass eine schnellere und zugleich patientenindividuellere antiinfektive Therapie das Potential besitzt, nicht nur die Heilungsaussichten zu verbessern, sondern zugleich auch zu Einsparungen zu führen, und zwar durch reduzierte Verweildauern, geringere Medikamentenkosten, kürzere Beatmungsdauern (direkte Kosten) und weniger Nierenersatztherapiepflichtigkeit (indirekte Folgekosten) [13, 14].

### **Ziele DigiSep**

Mit *DigiSep* soll die Sepsis-Behandlung patientenzentriert und digital gestützt optimiert werden, indem der Erreger mittels Präzisionsdiagnostik zeitnah und verlässlich identifiziert und darauf aufbauend die antiinfektive Therapie ausgerichtet wird. Zusätzlich besteht für die behandelnden Ärzte die Möglichkeit, bei Bedarf ein webbasiertes infektiologisches (fachübergreifendes) Expertenkonsil in Anspruch zu nehmen, im Rahmen dessen Befunde und daraus resultierende Therapieentscheidungen gemeinsam besprochen werden können. Hierdurch können komplexe Befunde mit unabhängigen Experten diskutiert und Therapieentscheidungen ggf. weiter optimiert werden. Bei Erfolg werden dadurch Patienten schneller, sicherer, effizienter und kostensparender behandelt.

### **Indikatoren**

Diese neue Versorgungsform soll im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Interventionsstudie (RCT) evaluiert werden. Erfolgsrelevant sind die stationäre Verweildauer, Morbidität und Mortalität, die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens (ANV), die Dauer der antiinfektiven Therapie, die Auslastung der Intensivstationen, die Lebensqualität der Patienten sowie Folgekosten, u.a. für die ambulante Nachsorge. Weitere Einsparungen, vor allem im Bereich der Rehabilitation, beim Rentenversicherungsträger und der Volkswirtschaft sind zu erwarten, entziehen sich jedoch einer Bewertung im Rahmen dieses Projekts.

## **Neue Versorgungsform**

Zielgruppe für die neue Versorgungsform sind Patienten mit Sepsis/septischem Schock gemäß Sepsis-3-Leitlinie (ICD-10 A02.1, A39, A40, A41, A42.7, B37). Die Intervention erfolgt im Rahmen eines optimierten Versorgungspfads durch Einsatz einer digitalen Präzisionsdiagnostikmethode zur Erregeridentifikation mit darauf basierender individueller Anpassung der antiinfektiven Therapie und der Möglichkeit eines zusätzlich qualitätssichernden Expertenkonsils.

### **Abgrenzung zur bestehenden Versorgung/Innovationsgehalt**

Die Grundlage einer adäquaten Sepsisbehandlung stellt der Erregernachweis dar, der im Falle der rein blutkulturbasierten Diagnostik in 70 bis 90 % der Fälle nicht gewährleistet ist und damit keine patientenindividuelle Therapie ermöglicht. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass eine NGS-basierte Erregerdiagnostik eine höhere Spezifität und Sensitivität im Vergleich zu den kulturbasierten Verfahren zum Nachweis von Blutstrominfektionen aufweist

[13, 15-17]. Grumaz *et al.* konnten zeigen, dass in der untersuchten Kohorte nur in 11 % positive Blutkulturergebnisse erzielt wurden, während die NGS-basierte bioinformatische Methode (digitale Präzisionsdiagnostik) hingegen in über 70 % einen positiven Keimnachweis erbrachte (96 % der Ergebnisse wurden von einem unabhängigen Expertenpanel als plausibel eingestuft) [13]. Die Charakteristika und Vorteile der digitalen Präzisionsdiagnostik sind in Tab. 1 aufgeführt.

**Tab. 1:** Vergleich der konventionellen Tests mit der digitalen Präzisionsdiagnostik

Konventionelle Tests	Digitale Präzisionsdiagnostik mit Expertenkonsil
<p><b>Blutkultur:</b></p> <p>Falsch negativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- auf die Kultur lebender Mikroorganismen angewiesen (sehr wenig im Blut)</li> <li>- nicht alle Keime sind kultivierbar</li> <li>- kaum positive Ergebnisse nach bereits begonnener antiinfektiver Therapie</li> </ul> <p>Falsch positiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontaminationen</li> </ul>	<p><b>Zellfreie DNA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- extrem häufig vorkommender Biomarker im Blut (falsch-negative Ergebnisse dadurch äußerst selten)</li> <li>- auch kleinste Mengen nachweisbar</li> <li>- unabhängig von bereits begonnener antiinfektiver Therapie</li> <li>- kurze Halbwertszeit ermöglicht genaue Betrachtung des Zustands zum Abnahmezeitpunkt</li> <li>- kulturunabhängig</li> <li>- Detektion vieler Erregerklassen in einem Test (Bakterien, DNA-Viren, Pilze und Parasiten)</li> <li>- quantitative Messmethode / Verlaufskontrollen möglich</li> </ul>
<p><b>PCR-Panel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sind hypothesenbasiert und auf eine geringe Keimzahl begrenzt</li> <li>- qualitative oder allenfalls semiquantitative Messmethode</li> </ul>	<p><b>Digitale Relevanzbewertung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- durch bioinformatische Analyse werden Kontaminationen und natürlich vorkommende Organismen von infektiösen Keimen unterschieden (durch Sequenzierung und Relevanzbewertung kommen falsch-positive Ergebnisse durch Kontaminationen extrem selten vor [13])</li> <li>- hypothesenfrei und ergebnisoffen</li> </ul>

Durch die angestrebte Optimierung und Qualitätssicherung der Sepsis-Behandlung soll auch bei Patienten mit langen Verweildauern oder nach Zuweisung aus externen Krankenhäusern eine zuverlässige Erregeridentifikation sowie eine zielgerichtete und patientenindividuelle antiinfektive Therapie zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt gewährleistet werden. Dadurch werden u.a. Intensivkapazitäten schneller wieder frei.

**Leistungen, Prozesse, Strukturen, Instrumente und sonstige organisatorische Maßnahmen:**

Bei Patienten mit Sepsis/septischem Schock wird die Präzisionsdiagnostik (z. B. über den CE-markierten IVD Erregertest DISQVER) auf Basis einer Standardblutabnahme (8,5 ml, erfolgt ohne Mehraufwand im Rahmen der Routineprozesse auf der Station) durchgeführt. Dazu wird die Probe über bestehende klinikinterne Prozesse an das betreffende Labor des Diagnostikanbieters weitergeleitet, wo die Probenaufbereitung erfolgt. Cloudbasiert findet dann die bioinformatische Analyse der Probe statt. Humane DNA wird ausgefiltert und

verworfen, anschließend werden die nichthumanen zellfreien DNA-Fragmente mit einer proprietären Datenbank mit über 15.000 Genomen verglichen. Dies ermöglicht die Unterscheidung zwischen Kommensalen, Kontaminationen und über 1.500 relevanten Pathogenen (Bakterien, DNA-Viren, Pilze und Parasiten). Die Ergebnisse werden digital und nach höchsten Sicherheitsansprüchen gesichert an die Klinik zurück übermittelt und fließen dort in die therapeutische Entscheidung mit ein. Der Prozess ist in weniger als 24 Stunden ab Eingang der Probe im Labor bis zur Ergebnisversendung möglich. Die Ergebnisse werden digital direkt an den behandelnden Kliniker zurückgesendet und können somit unverzüglich in die Therapieplanung mit einbezogen werden.

Die infektiologischen Expertenkonile in der Interventionsgruppe (IG) sollen vor allem bei denjenigen Patienten durchgeführt werden, bei denen große Diskrepanzen zwischen der konventionellen Standarddiagnostik und der Präzisionsdiagnostik bestehen. Hierfür wird den jeweiligen Studienzentren ein standardisierter, anonymisierter Fragebogen für die Fallvorstellung zur Verfügung gestellt, um tagesaktuell Behandlungsoptionen und Best Practices besprechen und in die Therapieplanung einfließen lassen zu können. Es werden dabei alle technischen und rechtlichen Anforderungen unter Wahrung höchster Datenschutzstandards eingehalten. Durch die Beobachtung der poststationären Versorgung von Patienten im Rahmen von *DigiSep* zu den Zeitpunkten 90 und 180 Tage nach Sepsis-Onset ist gewährleistet, dass Effekte auf indirekte Kosten, die jedoch in direktem Zusammenhang mit dem stationären Aufenthalt stehen, evaluiert werden können. *DigiSep* stellt demzufolge eine innovative, hocheffektive und kosteneffiziente Maßnahme zur Verbesserung der stationären und ambulanten Versorgung von Sepsis-Patienten dar. Das für *DigiSep* gewählte Studien- und Projektdesign kann durch seinen modularen Ansatz die Umsetzung in der klinischen Realität unter Berücksichtigung der derzeitigen Versorgungsstruktur gewährleisten.

## Postulierte Effekte

### Outputs

Verfügbarkeit von umfassenden, patientenindividuellen Erregerinformationen mittels digitaler Präzisionsdiagnostik.

### Outcomes

Gezielte und optimierte Therapiesteuerung von Patienten mit Sepsis/septischem Schock auf Grundlage der patientenindividuellen Erregerinformationen. Hieraus können verringerte Verweildauern auf ICU/IMC-Stationen und ein reduzierter Antibiotikaverbrauch resultieren.

### Impacts

Durch eine frühzeitige und zielgerichtete Behandlung der Sepsis kann der progrediente Verlauf der Erkrankung, insbesondere die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, verhindert werden. Darüber hinaus kann dies zu einer Senkung der Gesamtmortalität sowie einer verbesserten Lebensqualität der betroffenen Patienten führen. Die frühzeitige Diagnose kann demzufolge mit erheblichen Kosteneinsparungen einhergehen.

[1] C. Fleischmann et al., 'Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: A...', Dtsch. Arzteblatt Online, Mar. 2016, doi: 10.3238/arztebl.2016.0159.

- [2] K. E. Rudd et al., 'Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: ...', *The Lancet*, vol. 395, no. 10219, pp. 200-211, Jan. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] S. C. C. T. SepNet Study Group - INSEP, 'Incidence of severe sepsis and septic shock ...', *Intensive Care Med.*, vol. 42, no. 12, pp. 1980-1989, 2016, doi: 10.1007/s00134-016-4504-3.
- [4] F. B. Mayr, S. Yende, and D. C. Angus, 'Epidemiology of severe sepsis', *Virulence*, vol. 5, no. 1, pp. 4-11, 2014, doi: 10.4161/viru.27372.
- [5] A. J. Walkey, et al., 'Utilization Patterns and Outcomes ...', *Crit. Care Med.*, vol. 41, no. 6, p. 1450, 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31827caa89.
- [6] M. Singer et al., 'The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)', *JAMA*, vol. 315, no. 8, p. 801, Feb. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [7] A. Rhodes et al., 'Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management ...', *Intensive Care Med.*, vol. 43, no. 3, pp. 304-377, Mar. 2017, doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [8] F. M. Brunkhorst et al., 'S3-Leitlinie Sepsis -...', *Med. Klin. - Intensivmed. Notfallmedizin*, vol. 115, no. 3, pp. 178-188, Apr. 2020, doi: 10.1007/s00063-020-00671-6.
- [9] B. Tiru et al., 'The Economic and Humanistic Burden of Severe Sepsis', *PharmacoEconomics*, vol. 33, no. 9, pp. 925-937, Sep. 2015, doi: 10.1007/s40273-015-0282-y.
- [10] O. Moerer et al., 'A German national prevalence study on the cost of intensive care: ...', *Crit. Care*, vol. 11, no. 3, p. R69, 2007, doi: 10.1186/cc5952.
- [11] O. Moerer and H. Burchardi, 'Kosten der Sepsis', *Anaesthesist*, vol. 55, no. S1, pp. 36-42, May 2006, doi: 10.1007/s00101-006-1039-y.
- [12] A. F. Shorr, et al., 'Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis...': *Crit. Care Med.*, vol. 39, no. 1, pp. 46-51, Jan. 2011, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7.
- [13] S. Grumaz et al., 'Enhanced Performance of Next-Generation Sequencing Diagnostics...': *Crit. Care Med.*, vol. 47, no. 5, pp. e394-e402, May 2019, doi: 10.1097/CCM.0000000000003658.
- [14] D. C. Richter et al., 'Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion', *Infection*, Aug. 2019, doi: 10.1007/s15010-019-01352-z.
- [15] S. Decker et al., 'Immune-Response Patterns and Next Generation Sequencing Diagnostics', *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 8, p. 1796, Aug. 2017, doi: 10.3390/ijms18081796.
- [16] S. Grumaz et al., 'Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in septic patients', *Genome Med.*, vol. 8, no. 1, p. 73, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13073-016-0326-8.
- [17] P. Parize et al., 'Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study', *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 23, no. 8, pp. 574.e1-574.e6, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.006.