

## Änderungsvorschlag für den OPS 2011

### Hinweise zum Ausfüllen und Benennen des Formulars

Bitte füllen Sie dieses Vorschlagsformular **elektronisch** aus und schicken Sie es als E-Mail-Anhang an [vorschlagsverfahren@dimdi.de](mailto:vorschlagsverfahren@dimdi.de). Aus Gründen der elektronischen Weiterverarbeitung der eingegebenen Formulare Daten können nur unveränderte digitale Kopien dieses Dokuments angenommen werden.

**Bitte stellen Sie für inhaltlich nicht unmittelbar zusammenhängende Änderungsvorschläge getrennte Anträge!**

Bitte fügen Sie die spezifischen Informationen an den folgenden, kursiv gekennzeichneten Textstellen in den Dateinamen ein. Verwenden Sie ausschließlich **Kleinschrift** und benutzen Sie **keine** Umlaute, Leer- oder Sonderzeichen (inkl. Unterstrich):

***ops-kurzbezeichnungdesinhalts-namedesverantwortlichen.doc***

Die *kurzbezeichnungdesinhalts* soll dabei nicht länger als ca. 25 Zeichen sein.

Der *namedesverantwortlichen* soll dem unter 1. (Feld „Name“ s.u.) genannten Namen entsprechen.

**Beispiel: ops-komplexe-fruehreha-mustermann.doc**

### Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Das DIMDI nimmt mit diesem Formular Vorschläge zum **OPS** entgegen, die in erster Linie der Weiterentwicklung der Entgeltsysteme oder der externen Qualitätssicherung dienen.

Die Vorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** (z.B. medizinische Fachgesellschaften, Verbände des Gesundheitswesens) eingebracht werden, um eine effiziente Problemerkennung zu gewährleisten. Das Einbringen von Änderungsvorschlägen über die Organisationen und Institutionen dient zugleich der Qualifizierung und Bündelung der Vorschläge und trägt auf diese Weise zu einer Beschleunigung der Bearbeitung und Erleichterung der Identifikation relevanter Änderungsvorschläge bei.

**Einzelpersonen, die Änderungsvorschläge einbringen** möchten, werden gebeten, sich unmittelbar an die entsprechenden Fachverbände (Fachgesellschaften [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), Verbände des Gesundheitswesens) zu wenden. Für Vorschläge, die von Einzelpersonen eingereicht werden und nicht mit den inhaltlich zuständigen Organisationen abgestimmt sind, muss das DIMDI diesen Abstimmungsprozess einleiten. Dabei besteht die Gefahr, dass die Abstimmung nicht mehr während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen werden kann. Diese Vorschläge können dann im laufenden Vorschlagsverfahren nicht mehr abschließend bearbeitet werden.

Vorschläge für die externe Qualitätssicherung müssen mit der BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH abgestimmt werden ([www.bqs-online.de](http://www.bqs-online.de)).

### Erklärung zum Datenschutz und zur Veröffentlichung des Vorschlags

Ich bin/Wir sind damit einverstanden, dass alle in diesem Formular gemachten Angaben zum Zweck der Antragsbearbeitung gespeichert, maschinell weiterverarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben werden.

Bei Fragen zum Datenschutz wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des DIMDI, den Sie unter [dsb@dimdi.de](mailto:dsb@dimdi.de) erreichen.

Das DIMDI behält sich vor, die eingegangenen Vorschläge in vollem Wortlaut auf seinen Internetseiten zu veröffentlichen.

Ich bin/Wir sind mit der Veröffentlichung meines/unsere Vorschlags auf den Internetseiten des DIMDI einverstanden.

Im Geschäftsbereich des



Bundesministerium  
für Gesundheit

**Pflichtangaben sind mit einem \* markiert.**

### 1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags

Organisation \* Verband der Diagnostica-Industrie e.V.  
Offizielles Kürzel der Organisation \* VDGH  
Internetadresse der Organisation \* www.vdgh.de  
Anrede (inkl. Titel) \* Herr Dr.  
Name \* Walger  
Vorname \* Martin  
Straße \* Neustädtische Kirchstraße 8  
PLZ \* 10117  
Ort \* Berlin  
E-Mail \* walger@vdgh.de  
Telefon \* 030/20059941

### 2. Ansprechpartner (wenn nicht mit 1. identisch)

Organisation \* Roche Diagnostics GmbH  
Offizielles Kürzel der Organisation \* RDG  
Internetadresse der Organisation \* www.roche.de  
Anrede (inkl. Titel) \* Herr Dr.  
Name \* Deickert  
Vorname \* Frank  
Straße \* Sandhofer Straße 116  
PLZ \* 68305  
Ort \* Mannheim  
E-Mail \* frank.deickert@roche.com  
Telefon \* 0621/759 3139

### 3. Mit welchen Fachverbänden ist Ihr Vorschlag abgestimmt? \* (siehe Hinweise am Anfang des Formulars)

Antrag mit Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst von der Deutschen Sepsis Gesellschaft vorab besprochen.  
Der Antrag ist zur Prüfung durch die Deutsche Sepsis Gesellschaft angenommen worden und wird auf der nächsten Sitzung der DSG am 29. und 30. April zur Entscheidung vorgelegt.

Kontakt Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst (Generalsekretär Deutsche Sepsis Gesellschaft):  
Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V.  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07737 Jena  
Tel.: 03641/9323384  
email: Frank.Brunckhorst@med.uni-jena.de

Dem Antragsteller liegt eine/liegen schriftliche Erklärung/en seitens der beteiligten Fachgesellschaft/en über die Unterstützung des Antrags vor.

**4. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlag (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \***

Einführung eines OPS-Kodes für die PCR-basierte Erregerdiagnostik bei Sepsis

**5. Art der vorgeschlagenen Änderung \***

- Redaktionell (z.B. Schreibfehlerkorrektur)
- Inhaltlich
  - Neuaufnahme von Schlüsselnummern
  - Differenzierung bestehender Schlüsselnummern
  - Textänderungen bestehender Schlüsselnummern
  - Neuaufnahmen bzw. Änderungen von Inklusiva, Exklusiva und Hinweistexten
  - Zusammenfassung bestehender Schlüsselnummern
  - Streichung von Schlüsselnummern

**6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags \*** (inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Inklusiva, Exklusiva, Texte und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

In Deutschland treten jährlich etwa 154.000 Sepsis-Fälle auf der ICU auf. Mit insgesamt 60.000 Todesfällen stellt sie damit die dritthäufigste Todesursache der nicht-koronaren ICU dar (38).

Eine Sepsis ist die klinisch manifeste Reaktion des Immunsystems auf eine systemische Infektion mit Bakterien, Pilzen, Viren oder Parasiten. Es gibt derzeit keinen Parameter, der alleine zur Diagnose der Sepsis führen kann (15).

Bei der Mehrheit der klinisch als septisch eingestuft Patienten wird trotz mehrerer Blutabnahmen kein Erreger gefunden (39) und in ca. 30% der Patienten kann, auch bei Hinzunahme anderer Proben, kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis geführt werden, obwohl eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist und "empirisch" in fast jedem Fall behandelt wird.

Deshalb wird eine Sepsis anhand der Kombination ihrer verschiedenen klinischen Merkmale (wie Hyper- oder Hypothermie, Hyperventilation, Tachykardie und schwere Beeinträchtigung des Allgemeinzustands), Laborwerten und anderen Indikatoren von Organdysfunktionen definiert.

Viele Studien haben gezeigt, dass eine frühe, adäquate Antibiotika-Therapie entscheidend ist für die Überlebenschancen der Patienten (17, 19, 21, 22, 30, 33). Beim unbehandelten Verbleiben im Zustand des septischen Schocks steigt mit jeder Stunde die Mortalität stark an (nach 5 Stunden liegt sie bereits bei 50%) (18). In der Diskrepanz dieser klinischen Beobachtungen und der Zeitdauer einer mikrobiologischen Kultur liegt bisher ein ungelöstes medizinisches Problem.

Aufgrund des zeitlichen Drucks wird der mikrobiologische Befund nicht abgewartet, sondern sofort mit einer empirischen Breitband-Behandlung begonnen. Diese jedoch liegt bei Intensivpatienten in ca. 30% der Fälle falsch (17, 19, 28, 40, 41) und führt so zu einem Sinken der Überlebenschance der Patienten (17,19) und einem Anstieg neuer Resistenzen (29, 41).

Die geschätzte Prävalenz der Sepsis auf allen deutschen Intensivstationen beträgt 11-14%, die Prävalenz der schweren Sepsis (inkl. des septischen Schocks) 10-12% (38). Die Kosten zur Behandlung dieser Patienten auf der Intensivstation belaufen sich auf ca. € 1,77 Mrd. direkter Kosten - dies entspricht etwa 30% der Gesamtkosten der Intensivstationen (13). Die indirekten Kosten werden auf noch einmal rund € 4,5 Mrd. geschätzt (43).

Mit Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Verfahren kann ein stark beschleunigter und hoch sensitiver Erregernachweis bei Sepsis erzielt werden (1-11,23-26,28-29).

Das erste in Deutschland kommerziell verfügbare Verfahren, der LightCycler SeptiFast Test (Roche Diagnostics) beruht auf der Real-time PCR-Technologie und ermöglicht die Identifizierung von Bakterien und Pilzen aus 1,5 ml Vollblut innerhalb von sechs Stunden. Die Detektion erfolgt mittels fluoreszierender Farbstoffe, die spezifisch an die amplifizierten DNA-Fragmente angelagert werden (3, 7, 24).

Der Test identifiziert und differenziert folgende pathogene Erreger:

- gram Negative: E. coli, Klebsiella (pneumoniae/oxytoca), Serratia marcescens, Enterobacter (cloacae/aerogenes), Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia
- gram Positive: Staphylococcus aureus, CoNS (Coagulas negative Staphylococci), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp., Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis
- Pilze: Candida albicans, Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida krusei, Candida glabrata, Aspergillus fumigatus.

Mit dem LightCycler SeptiFast Test konnte gezeigt werden, dass Ergebnisse am gleichen Tag ermöglicht werden (3,5,9) und somit ein frühzeitiger Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie bei Sepsis ermöglicht wird (23-26,28).

Im Vergleich dazu benötigen herkömmliche mikrobiologische Blutkulturverfahren zwei bis fünf Tage, bei Pilzen sogar bis zu acht Tagen für einen Befund (28). Zudem ist der kulturbasierte Nachweis von Erregern bei Patienten, die bereits mit Antibiotika vorbehandelt sind, deutlich erschwert (26).

Vorschlag zur Einordnung im OPS: Bereich 1-90 bis 1-99

Vorschlagstext: PCR-basierte Erregerdiagnostik bei Sepsis

Bei von oben beschriebenen Panel-Test abweichender Spezifikation ist an einem klinisch relevanten, multi-zentrischen Patienten-Kollektiv Äquivalenz nachzuweisen bezüglich

- 1) vergleichbarer (hoher) Positivrate in Patientenkollektiven mit (vermuteter) Sepsis
- 2) vergleichbarem (geringem) Anteil als positiv reportierter Kontaminanten
- 3) vergleichbarer Fähigkeit, die hinter inadäquater empirischer Behandlungen stehenden Keime adressieren zu können
- 4) vergleichbarer (kurzer) Dauer von der Ziehung der Patientenprobe bis zum Ergebnisbericht.

Hinweis: Aufgrund der bisher vorliegenden Studien, insbesondere (28, 1, 3, 5, 9, 10) empfiehlt es sich, die Anwendung zu konzentrieren auf:

- 1) ICU-Patienten, insbesondere mit Antibiotika vorbehandelte Patienten unter Sepsisverdacht
- 2) Postoperative Patienten und andere Patienten mit Verdacht auf eine schwerwiegende invasive Infektion und
- 3) immungeschwächte Patienten wie hämato-onkologische Patienten, Neugeborene oder Patienten nach Organtransplantation.

Um die in Studien (insbes. (28)) skizzierten Effekte zu erzielen, muss die PCR Methode bei Patientengruppen angewandt werden, die durchschnittlich eine 25-30prozentige Inzidenz von inadäquater empirischer Antibiose erwarten lassen.

Es wird eine kombinierte Anwendung der PCR-Testung mit der traditionellen Blutkultur empfohlen, da so

- 1) die beste Gesamt-Sensitivität erzielt wird
- 2) Daten zur Resistenz erzeugt werden können
- 3) ein höchst-mögliches Spektrum an Erregern abgedeckt wird.

Die PCR soll eine leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik und Resistenztestung nicht ersetzen, sondern in ausgewählten Fällen (s.o.) zusätzliche Informationen zur Beurteilung liefern. Im Übrigen wird man auch den Befund der PCR-Mikrobiologie nicht abwarten, sondern immer und sofort mit einer Breitbandantibiotikatherapie beginnen.

## 7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags \*

### a. Problembeschreibung

Die Zahl der nosokomialen Infektionen (wie der Sepsis) und die Zahl der Resistenzen nehmen stetig zu. Für eine adäquate und erfolgreiche Therapie ist eine schnelle Erregerdiagnostik von großer Bedeutung.

Kultur-basierte mikrobiologische Verfahren sind hierbei zu langsam und zu wenig sensitiv, um die frühe Therapie zu beeinflussen. Besonders schwierig ist heute die Feststellung systemischer (invasiver) Pilzinfektionen (26).

Die Schwierigkeit des Erregernachweises verzögert die adäquate Therapie und ist mitverantwortlich für die hohe Mortalitätsrate.

Am Beispiel des LightCycler SeptiFast Tests wurde gezeigt, dass bei Multiplex PCR Testung ein zeitlicher Vorteil von durchschnittlich 2,3 Tagen und eine etwa 2-fach höhere Gesamtpositivitätsrate im Vergleich zur Blutkultur zu erzielen sind. Schon wenn man - aus Kostengründen - nur einen PCR Test pro Sepsis-Episode zulässt, kann gemäß (28) die Zahl der im Blut gefundenen Pathogene um 72% (=201/117 - 1) erhöht werden und die klinisch relevanten Resultate liegen im Schnitt 2,3 Tage (=106,5 / 46), speziell im ICU Kollektiv 2,7 Tage (=80,5/29), früher vor.

Da die PCR-basierte Detektion während eines stationären Aufenthaltes (meist auf der Intensivstation) durchgeführt wird, wird ein OPS-Kode zur Erfassung benötigt.

### b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant?

Durch die schnellere Detektion der Bakterien und die deutlich höhere Sensitivität kann eine adäquate mikrobielle Therapie frühzeitiger eingeleitet werden. Dadurch können unzureichende empirische Therapien entscheidend verkürzt, sowie Resistenzbildungen reduziert werden. Auch die Mortalitätsrate von Sepsis-Patienten sollte sich reduzieren.

Studien zeigten, dass PCR basierte Korrekturen der Antibiose im Schnitt 2,3 - bzw im ICU-Kollektiv 2,7 Tage - früher erfolgen als auf Basis der Blutkultur (24). Weiter wurde gezeigt, dass durch PCR Testung 22,8 inadäquate Behandlungstage je 100 Patienten eingespart werden könnten, bzw. - betrachtet man nur die ICU-Patienten - sogar 36,4 Tage je 100 Patienten (Daten erzielt mit LightCycler SeptiFast Test, (28)).

Durch die Identifizierung durch den PCR-basierten Test ist daher ein relevanter Kostenunterschied gegenüber dem traditionellen Blutkultur-Verfahren zu erwarten: Inadäquat empirisch behandelte Patienten liegen im Schnitt um 3,8 Tage länger beatmet in der ICU (22, 19). 1 Tag inadäquate empirische Behandlung bedeutet daher im Schnitt etwa 1,2 Tage längeren ICU Aufenthalt (bei breiter individueller Streuung) ( $3,8 / (2,7 + 0,5) = 1,2$ ). Anm.: Dauer inadäquater Behandlung war 2,7 Tage (verkürzbar) plus 0,5 Tage, die durchschnittliche Zeit zwischen Probennahme und Report des PCR Resultats (in der die inadäquate Behandlung weiterhin bestehen bleibt).

Bei Gesamtkosten von ~300€/Test könnte ab einem ICU-Tagespreis von ca. 717 € der Multiplex PCR Test kostendeckend eingesetzt werden - ab hier wären bei den in der multizentrischen Studie (28) untersuchten ICU Patienten die Kosten für den Test mit den Einsparungen für die verkürzte Liegedauer neutralisiert (kombinierte Daten aus (28, 22, 19), zur Veröffentlichung eingereicht). Bei einem ICU-Tagespreis von 1.800€ könnten bei 100 ICU-Patienten ca 48.000 € (=36,4 \* 1,2 \* 1800€ - 100 \* 300€) eingespart werden. Realistisch ist dies, wenn die freiwerdende Kapazität für weitere Patienten (mit DRG-Budget) genutzt werden kann. Engpässe bei ICU Betten haben gemäß (37) gravierende Konsequenzen hinsichtlich Mortalität und Morbidität (Wiederaufnahme, Kosten).

### c. Verbreitung des Verfahrens

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Standard      | <input checked="" type="checkbox"/> Etabliert | <input type="checkbox"/> In der Evaluation |
| <input type="checkbox"/> Experimentell | <input type="checkbox"/> Unbekannt            |  |

#### d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens

Gesamtkosten pro Test bzw. Testergebnis (Daten für LightCycler SeptiFast Test):

|  |         |
|--|---------|
| - Reagenzien und Kontrollen (@ 4 Proben/Lauf): | 172,- € |
| - Arbeitskosten:                               | 29,- €  |
| - Abschreibung von Investitionen:              | 21,- €  |
| - Gemeinkosten- und Risikozuschlag:            | 78,- €  |

Risiken:

- 1) < 4 Proben/Lauf => teurer in Pos. 1
- 2) Kontamination => Invalid Run

=> Gesamtkosten: 300,-€

#### e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt

In Deutschland treten jährlich etwa 154.000 Sepsisfälle auf einer ICU auf, 75.000 davon in Form einer schweren Sepsis. Für ein schnelles Erkennen der Fälle mit schwerer Sepsis (Organversagen und Verdacht systemischer Infektionen) in deutschen ICU müsste die Mehrzahl der Antibiotika-behandelten ICU-Patienten mit Organdysfunktion mit Hilfe des PCR-Verfahrens getestet werden. Die anhand der Studienlage definierten Patientenkollektive (siehe 6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags), für die eine PCR-Testung sinnvoll ist liegt nach vorsichtiger Schätzung bei ca. 35.000 Fällen. Um diese zu identifizieren sind voraussichtlich die doppelte Menge an Tests (ca. 70.000) nötig (39, 13).

Maximal 7 Patientenproben können in einem Lauf (realistisch: 1 oder 2 Läufe pro Tag) abgearbeitet werden. Mehr wird auch nicht benötigt, da die tägliche Inzidenz 35.000 / 365= 96 landesweit, oder pro größeres Krankenhaus, ca 1-2 Fälle, bzw. 2-4 PCR-Tests pro Tag beträgt.

#### f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern)

Da kein vergleichbares Verfahren vorhanden ist und die Blutkultur durch das PCR-basierte Verfahren nicht ersetzt sondern ergänzt werden soll, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung von Kostenunterschieden verzichtet, jedoch wird in der Anlage ein Vergleich zur Blutkultur dargestellt.

Der Einsatz des Tests ist sinnvoll in einem Krankenhaus mit einer Mindest-Anzahl von 50 ICU-Betten, um eine Routine zu ermöglichen.

Abschätzung der Monatskosten in einem größeren Krankenhaus (mehrere ICUs):

6 Wochentage wird PCR im Labor angeboten (1 Lauf tägl.)

3,5 Tests/Tag (siehe Abschnitt e.) => monatl. 90 Tests (=30\*6/7\*3,5)

=> Testkosten pro Monat 27.000 € (=90\*300€)

(Es wird hier nicht angenommen, bei den Blutkulturkosten einzusparen)

13% der 90 Tests = 12 Tests führen zu 2,2 – 2,7 Tagen früherer adäquater Behandlung = 26 - 32 Tage inadäquate Behandlung werden eliminiert ((28), Daten der ICU-Subgruppe).

Pro solchem Tag werden im Schnitt 1,2 Bettentage frei (Beatmungstage, s. Abschnitt 7b und (19, 22)) => 31 - 38 ICU-Bettentage (die das Krankenhaus in der Regel dann nicht als Beatmungstage abrechnen kann, während es aber mit PCR Testkosten – ohne Vergütung – in Vorleistung gegangen wäre).

31 ICU Bettentage sind wertvoller als 27.000 € aufgewendete Testkosten (35, 37). Ferner wird ein

Beitrag zur Mortalitätsenkung erwartet. Klinische Studien mit Endpunktanalyse Mortalität sind aufgrund der klinischen Variabilität der Sepsis sehr schwierig und benötigen hohe Fallzahlen, um eine statistisch abgesicherte Aussage treffen zu können. Die hier dargestellten und publizierten Daten einer früheren adäquaten Therapie machen einen positiven Effekt auf die Mortalitätsrate sehr naheliegend. Zur Zeit wird in einer prospektiv randomisierten Studie die Mortalitätsrate als sekundärer Endpunkt mitgeführt, allerdings ist nicht sicher, ob in einem solchen Studiendesign die Fragestellung konklusiv beantwortet werden kann (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00709358).

- g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant?** (Vorschläge für die externe Qualitätssicherung müssen mit der BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH abgestimmt werden.)

nicht relevant

## 8. Sonstiges (z.B. Kommentare, Anregungen)

Literaturhinweise:

1. Bloos F, Hinder F, Becker K, Sachse S, Mekontso Dessap A, Straube E, Cattoir V, Brun-Buisson C, Reinhart K, Peters G, Bauer M. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive Care Med.* 2009 Nov 19. [Epub ahead of print]
2. Tsalik EL, Jones D, Nicholson B, Waring L, Lisenfeld O, Park LP, Glickam SW, Caram LB, Langley RJ, va Velkinburgh JC, Cairns CB, Ribers EP, EOttero RM, Kingsmore SF, Lalani T, Fowler VG, Woods CW. Multiplex PCR to Diagnose Blood Stream Infections in Patients Admitted from the Emergency Department with Sepsis. *J. Clin. Microbiol.* published online ahead of print on 21 October 2009
3. Lehmann LE, Hunfeld KP, Steinbrucker M, Brade V, Book M, Seifert H, Bingold T, Hoefl A, Wissing H, Stüber F. Improved detection of blood stream pathogens by real-time PCR in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2009 Sep 15. [Epub ahead of print]
4. F. Wallet, S. Nseir, L. Baumann, S. Herwegh, B. Sendid, M. Boulo, M. Roussel-Delvallez, A.V. Durocher and R.J. Courcol. Preliminary clinical study using a multiplex real-time PCR test for the detection of bacterial and fungal DNA directly in blood. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Aug 18. [Epub ahead of print]
5. Marie von Lilienfeld-Toal, Lutz E Lehmann, Ansgar D Raadts, Corinna Hahn-Ast, Katjana S Orlopp, Günter Marklein, Ingwill Purr, Gordon Cook, Andreas Hoefl, Axel Glasmacher, Frank Stüber. Utility of a Commercially Available Multiplex Real-time PCR Assay to Detect Bacterial und Fungal Pathogens in Febrile Neutropenia. *J. Clin. Microbiol.* 2009 Aug;47(8):2405-10
6. U. Lodes, F. Meyer, B. König, H. Lippert. Microbiological Sepsis Screening in Surgical ICU Patients with the "Lightcycler" Septifast® Test - A Pilot Study, *Zentralbl Chir* 2009; 134; 249-253
7. H. Westh, G. Lisby, F. Breyse, B. Boddington, M. Chomarat, V. Gant, A. Goglio, A. Raglio, H. Schuster, F. Stuber, H. Wissing and A. Hoefl. Multiplex real-time PCR on blood culture for identification of blood stream pathogens in patients with suspected sepsis. *Clin Microbiol Inf* (2009) Jun; 15(6): 544-51
8. N. Mancini, S. Carletti, N. Ghidoli, P. Cichero, C. M. Ossi, R. Ieri, E. Poli, R. Burioni and M. Clementi. Letters to the Editor Molecular Diagnosis of Polymicrobial Sepsis. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Apr. 2009, p. 1274-1275
9. Paolucci M, Capretti MG, Dal Monte P, Corvaglia L, Landini MP, Varani S, Pession A, Faldella G, Sambri V. Laboratory diagnosis of late-onset sepsis in newborns by multiplex real-time PCR. *J Med Microbiol.* 2009 Apr;58 (Pt 4):533-4
10. Varani S, Stanzani M, Paolucci M, Melchionda F, Castellani G, Nardi L, Landini MP, Baccarani M, Pession A, Sambri V. Diagnosis of bloodstream infections in immunocompromised patients by real-time PCR. *Journal of Infection* (2009) May; 58 (5):346-51.
11. J. Steinmann, J. Buer, P.-M. Rath, A. Paul, F. Saner. Invasive aspergillosis in two liver



- transplantrecipients: diagnosis by SeptiFast. *Transplant Infectious Disease* (2009) Apr; 11 (2): 175-8.
12. Bone R C, Fisher C J, Clemmer T P, et al : Sepsis syndrome : A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989 ; [17]:389-393
  13. Brunkhorst, F. M. 2006 : Epidemiologie, Ökonomie und Praxis – Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie (AINS)* (41):43-44
  14. Intensive News Forum für Intensiv Mediziner. Jahrgang 11/Ausgabe 4/07
  15. Leitlinien Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V. 2005
  16. Rello, et al *AM J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200
  17. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 2000; 118:146-155
  18. Kumar A, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human. *Crit Care Med* 2006; 34(6):1589-1596
  19. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-155
  20. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-177
  21. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al: Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:760-766
  22. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-474
  23. Bloos F, et al.: Relevance of testing for microbial DNA in patients with severe sepsis and septic shock. Weimar Conference 2007.
  24. Louie RF, Tang Z, Albertson TE, et al: Multiplex polymerase chain reaction detection enhancement of bacteremia and fungemia. *Crit Care Med* 2008; 36: 1487-1492
  25. Dierkes C, Ehrenstein B, et al: Clinical impact of a commercially available multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with sepsis. *ICAAC* 2007
  26. Lamoth F, et al: SeptiFast PCR for microbiological documentation of blood culture-negative infections in febrile neutropenic patients. *ICAAC* 2007
  27. Klepzig H et al, Treatment costs in a medical intensive care unit: a comparison of 1992 and 1997. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123(23):719-725
  28. Lehmann L E, et al: Potential clinical utility of PCR in microbiological testing of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 3085-390
  29. Peterson LR and Dalhoff A: Towards targeted prescribing: will the cure for antimicrobial resistance be specific, directed therapy through improved diagnostic testing? *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:902-905
  30. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al: Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003; 115:529-535
  31. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:R764-770
  32. 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* 2001;345:1368-1377
  33. Anderson DJ et al Treatment Delay for Drug-Resistant K. pneumoniae Predicts Mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1715-1720.
  34. Clec'h C, Timsit JF, Arnaud De Lassence A, et al : Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Medicine* 2004;30:1327-1333
  35. Dasta JF, et al: Daily cost of an intensive care unit day: The contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33:1266-1271
  36. Deutsche Sepsis Hilfe e.V. - Information für Patienten & Angehörige, 2009

37. Chrusch CA, Olafson KP, McMillan PM, et al: High occupancy increases the risk of early death or readmission after transfer from intensive care. Crit Care Med 2009;37:2753-2758
38. Engel, C. et al.: Diagnose und Epidemiologie der Sepsis. Ärzteblatt Thüringen, Ausgabe 7-8/2007 18. Jahrgang; 414-417
39. Vincent, J.-L. et al.: Sepsis in European Intensive Care Units: Results of the SOAP Study. Crit Care Med. 2006;34(2):344-353. Fig.1
40. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al: Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. Clin Infect Dis 1999;29:60-66;
41. Pop-Vicas AE, D'Agata EM: The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 2005;40:1792-1798
42. Brezmes MF, Ochoa C and Eiros JM: Cost Analysis in a Clinical Microbiology Laboratory. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21:582-588
43. Graf J., Brunkhorst F. M., Reinhart K.: Sepsis - Langzeitfolgen und soioökonomische Bedeutung. Ärzteblatt Thüringen, Ausgabe 7-8/2007 18. Jahrgang; 423