

Studienprotokoll

Version 2.0

TELEmedizinisches Kompetenznetzwerk „**Antibiotic Stewardship in PE**diat**Rics**“



Hub _____

München 31.08.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Verantwortlichkeiten	3
2	Einleitende Bemerkung	4
3	Zusammenfassung des Projektes.....	5
4	Aufbau des Kooperationsnetzwerkes	7
5	Wissenschaftlicher Hintergrund	8
6	Projektziele	10
7	Zielgrößen	13
8	Studiendesign.....	14
9	Studienpopulation	15
10	Studienablauf	16
11	Die App.....	17
11.1	App-Bereich: Informationstool.....	18
11.2	App-Bereich: Tool für Weiter- und Fortbildung	18
11.3	App-Bereich: Beratung und Konsile	18
11.4	Allgemeine und patientenbezogene Anfragen	21
12	Erfassung der Zielgrößen.....	22
12.1	Erfassung der defined daily dose oder recommended daily dose	22
12.2	Erfassung der Verordnungsqualität - Punkt-Prävalenz-Erhebungen.....	23
12.3	Erfassung der Versorgungsqualität - aggregierte Daten	24
12.4	Resistenzstatistiken.....	25
12.5	Prozessevaluation - App	25
13	Nutzen-Risiko-Abwägung.....	27
13.1	Mit der Studienteilnahme verbundener individueller Nutzen	27
13.2	Mit der Studienteilnahme verbundene Belastungen und Risiken	27
13.3	Abbruchkriterien	28
14	Biometrie	30
14.1	Powerberechnung	30
14.2	Statistische Analyse	31
15	Datenmanagement und Datenschutz	31
15.1	Aggregierte Daten	32
15.2	Individuelle Patientendaten	32
15.3	Individuelle Nutzerdaten und Nutzungsverhalten der App.....	32
16	Umgang mit Biomaterialien	36
17	Probandenversicherung, Wege-Unfallversicherung (sofern vorgesehen)	39
18	Unterschriften	39
19	Referenzen.....	40

1 Verantwortlichkeiten

Konsortialführung	<p>Prof. Dr. med. Johannes Hübner</p> <p>Klinikum der Universität München, LMU Dr. von Haunerschen Kinderspital Abteilung für pädiatrische Infektiologie Lindwurmstraße 4, 80337 München Tel.: 089-4400-57970 Fax: 089-4400-57614</p>
Ärztliche Projektleitung	<p>PD Dr. med. Ulrich von Both</p> <p>Klinikum der Universität München, LMU Dr. von Haunerschen Kinderspital Abteilung für pädiatrische Infektiologie Lindwurmstraße 4, 80337 München Tel.: 089-4400-52817 Fax: 089-4400-53964</p>
Konsortialpartner	<p>Dr. med. Stefan Moritz</p> <p>Universitätsklinikum Halle Zentraler Dienst 16 - Medizincontrolling, Qualität und Patientensicherheit, Klinische Infektiologie Kiefernweg 34 06120 Halle Tel.: 0345-557-5939 Fax: 0345-557-903038 E-Mail: stefan.moritz@uk-halle.de</p> <p>Prof. Dr. med. Christian Dohna-Schwake</p> <p>Universitätsklinikum Essen AöR Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Klinik für Kinderheilkunde I Tel.: 0201-723-2251 Fax: 0201-723-3793 E-Mail: christian.dohna-schwake@uk-essen.de</p> <p>Prof. Dr. med. Arne Simon</p> <p>Universitätsklinikum des Saarlandes Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie Tel.: 06841-1628399 Fax: 06841-1628424 E-Mail: arne.simon@uks.eu</p>

	<p>Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk</p> <p>Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik Tel.: 0345-557-3571 Fax: 0345-557-3580 E-Mail: rafael.mikolajczyk@uk-halle.de</p> <p>AOK Bayern</p> <p>Vertreten durch Dr. Steffen Hilfer</p> <p>Prof. Dr. Rüdiger von Kries</p> <p>Ludwig-Maximilians-Universität München Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin Haydnstraße 5/IV. Stock, 80336 München Tel.: 089-552734-140 Fax: 089-552734-139 E-Mail: ruediger.kries@med.uni-muenchen.de</p> <p>35 nicht-universitäre Kinderkliniken</p> <p>Die jedem Hub zugeordneten nicht-universitären Kinderkliniken sind im Anhang (Anlage 1) aufgeführt.</p>
Finanzierung	<p>Förderung aus Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss, Förderkennzeichen 01NVF19009.</p>

2 Einleitende Bemerkung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

3 Zusammenfassung des Projektes

Ziel des Projektes TELE-KASPER ist die **Verbesserung der Versorgungsqualität** von pädiatrischen Patienten mit Infektionen im stationären Bereich und, durch einen **geringeren bzw. indikationsgerechteren Einsatz von Antibiotika**, mittelfristig die **Reduktion multiresistenter Erreger** im Krankenhaus. Zu diesem Zweck soll ein nationales, telemedizinisches Kompetenz- und Kooperationsnetzwerk zwischen stationären Einrichtungen der pädiatrischen Versorgung aufgebaut werden. Im Rahmen des Netzwerkes soll ein Konzept basierend auf den vier Säulen von Antibiotic Stewardship (ABS) Programmen umgesetzt werden (Abbildung 1). Geplant ist die

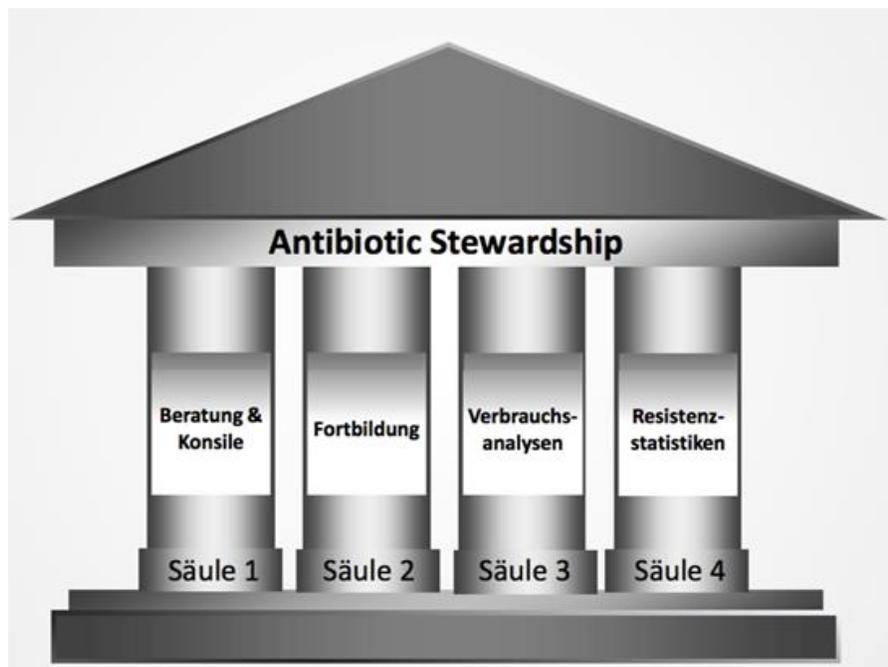


Abbildung 1: Zentrale Komponenten eines Antibiotic Stewardship (ABS) Programms.

telemedizinisch gestützte, flächendeckende Einführung von ABS Programmen in Kinderkliniken, aktiv unterstützt durch jeweils ein spezialisiertes, regionales, pädiatrisch-infektiologisches Kompetenzzentren (*Hub* – engl. Knotenpunkt, Zentrum). Diese Hubs werden etabliert, um die pädiatrisch-infektiologische Kompetenz regional zusammenzuführen und dieses Spezialwissen flächendeckend und damit für eine Vielzahl pädiatrischer Patienten verfügbar zu machen.

Die Mitarbeiter eines jeden Hubs führen zunächst Besuche in den teilnehmenden Kinderkliniken durch, um die ABS Programme und die Kommunikation im Rahmen eines Beratungsangebotes zu etablieren. Der anschließende Konsiliardienst wird telemedizinisch gestützt sein. Als das

zentrale und innovative Kommunikationsmittel wird eine neuartige Web-App entwickelt. Diese soll für die behandelnden Ärzte als Nachschlagewerk fungieren und zudem zur direkten Kommunikation zwischen Kinderklinik und Hub bei infektiologischen Fragestellungen sowie zu Fort- und Weiterbildungszwecken dienen. Um die geltenden gesetzlichen Anforderungen für Informationssicherheit und Datenschutz bei der Verarbeitung patientenbezogener Gesundheitsdaten zu erfüllen, werden die geschützten Kliniknetzwerke (keine Gastnetzwerke) aller teilnehmenden Kliniken (Kooperationskliniken und Hubs) über die Freischaltung zuvor definierter IP-Adressen miteinander verknüpft. Die hier geteilten Daten werden auf einem zentralen Datenbankserver im Rechenzentrum des Universitätsklinikums Halle (Saale) gespeichert (siehe unter dem Abschnitt 15 Datenmanagement und Datenschutz). Das Blockieren unbekannter IP-Adressen führt zu einem abgeschlossenen, sicheren TELE-KASPER Netzwerk.

Über diese TELE-KASPER App können in verschiedenen allgemeinen oder auch speziellen Behandlungssituationen Anfragen durch die Ärzte vor Ort an die jeweiligen in den Hubs tätigen Ärzte gestellt werden. Allgemeine, nicht-patientenbezogene Anfragen (sog. **TELE-Info**) können jederzeit via App sowohl außerhalb als auch innerhalb des gesicherten Kliniknetzwerks, gestellt werden. Patientenbezogene Anfragen (**TELE-Konsile**) können ausschließlich über die ~sichere Kliniknetzwerk-Verbindung via App gestellt werden (also innerhalb der Klinik, unter Nutzung klinikeigener Endgeräte). Alle Anfragen werden durch die Mitarbeiter des jeweils zuständigen Hubs innerhalb der App beantwortet und dokumentiert. Einzelne, sehr komplexe Fälle können zudem im Rahmen von **telemedizinischen Fallkonferenzen** besprochen werden, an denen dann mehrere Kliniken bzw. Hubs beteiligt werden können. Diese telemedizinischen Konferenzen finden ausschließlich außerhalb der App, über ein geschütztes Videokonferenzsystem statt. Für spezielle Probleme und nur auf besonderen Wunsch der betreffenden Klinik sollen auch Konsile am Krankenbett (Bedside Konsil) möglich sein. Weiterhin unterstützt das Referenzzentrum (Hub) die Erstellung von hausinternen Standards zu Diagnostikalgorithmien und der Auswahl antimikrobieller Substanzen für die Versorgung infektiologischer Krankheitsbilder, die dann über die App abrufbar sein sollen. Im Rahmen des Netzwerkes werden infektiologische und ABS-spezifische Fortbildungen durch Schulungen, u.a. in Form von Podcasts per App, und anderen internetbasierten Formaten zur Verfügung gestellt. Zudem sollen regelmäßig lokale Erreger- und Resistenzstatistiken erstellt und der Antibiotikaverbrauch systematisch erhoben werden. Zur Erfassung der Verordnungsqualität von Antibiotika in den einzelnen Kliniken ist die Durchführung von Punkt-Prävalenz-Erhebungen geplant. Die erhobenen Daten werden nach Antibiotic

Stewardship Kriterien bewertet und zur Identifizierung geeigneter ABS Interventionen und zu deren Evaluation verwendet.

4 Aufbau des Kooperationsnetzwerkes

Das globale Netzwerk besteht aus verschiedenen Ebenen. Dabei sind die Krankenhäuser in vier regionalen Netzwerken zusammengeschlossen. Jedes dieser Netzwerke wird von einer universitären Klinik mit Expertise im Bereich pädiatrisches Antibiotic Stewardship und Infektiologie (Hub) koordiniert. Die einzelnen Hubs wiederum sind übergeordnet in einem Verbund zusammengeschlossen (Abbildung 2). Die übergeordnete Koordination aller vier Hubs übernimmt der ärztliche Projektleiter in Absprache mit dem Konsortialführer (beide mit Sitz am LMU Klinikum München). Das im Rahmen des Innovationsfonds zu etablierende Netzwerk ist perspektivisch jederzeit sowohl nach oben (z.B. Regionalverbünde) als auch nach unten (z.B. Arztpraxen) erweiterbar.

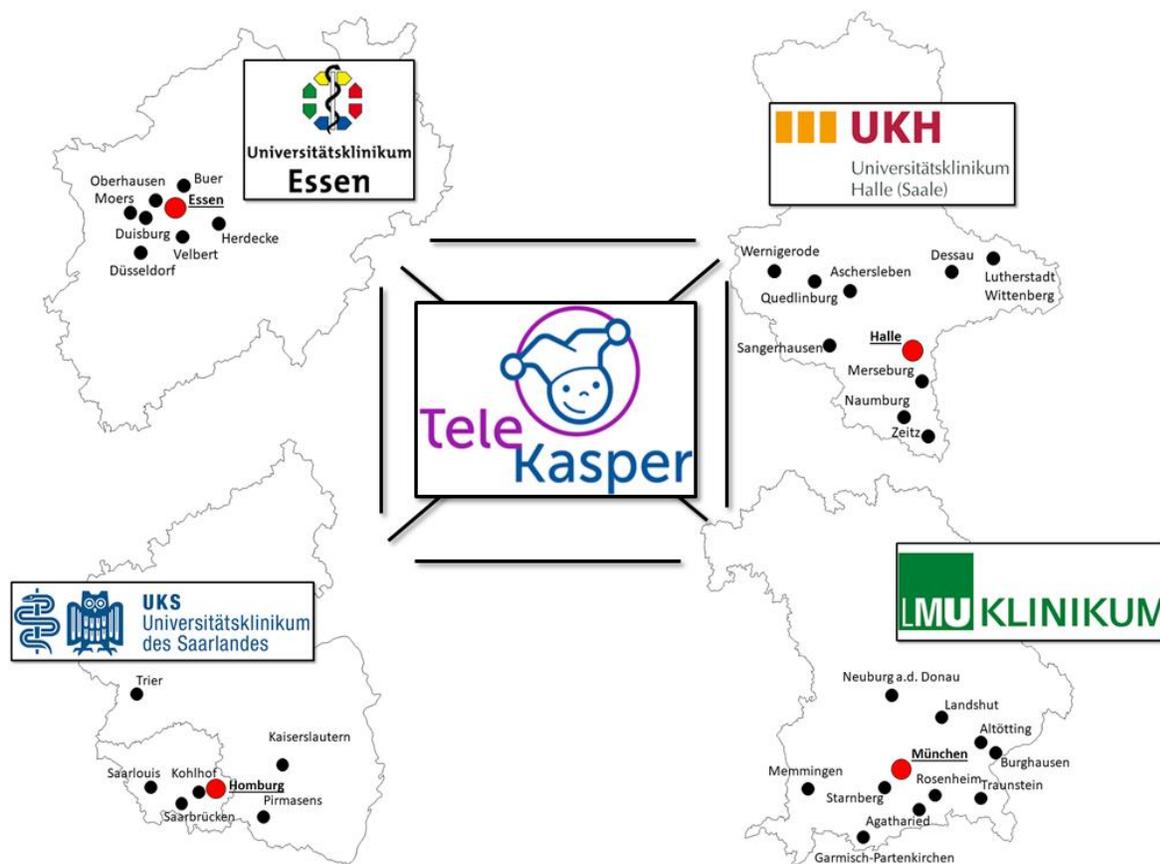


Abbildung 2: Das TELE-KASPER Netzwerk

5 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die zunehmende Häufigkeit multiresistenter Erreger ist eines der dringendsten Probleme der modernen Medizin. Für die USA gibt es Schätzungen, dass ca. 2 Mio. Patienten durch multiresistente Erreger (*MRE*) infiziert sind und ca. 23.000 Patienten pro Jahr an diesen Infektionen sterben. Laut Angaben der WHO sterben weltweit aktuell mehr als 700.000 Menschen pro Jahr an den Folgen einer Antibiotika-Resistenz [1, 2]. Simulationen zeigen, dass diese Zahl in den kommenden Jahrzehnten um ein Mehrfaches ansteigen könnte, falls keine neuen Konzepte in die Versorgung kranker Menschen implementiert werden [3]. Zwar sind in Europa insbesondere die südlichen Länder von hohen Resistenzraten betroffen und in Deutschland konnten mit dem Rückgang der MRSA-Prävalenz erste Erfolge verzeichnet werden; nichtsdestotrotz nimmt die Rate multiresistenter gramnegativer Erreger seit Jahren stetig zu, was in erster Linie auf den weiterhin zu hohen Verbrauch und den unkritischen Einsatz von Antibiotika zurückzuführen ist [4]. Hiervon sind oft auch stationär behandelte pädiatrische Patienten betroffen, bei denen Infektionen einen sehr hohen Anteil aller Behandlungsindikationen ausmachen. Dies betrifft vor allem Patienten der Neonatologie oder Hämato-Onkologie sowie Kinder mit vorbestehenden Risikofaktoren und Komorbiditäten. Häufungen von *MRE*-Kolonisationen und Ausbrüchen auf neonatologischen Intensivstationen werden in der Öffentlichkeit besonders kritisch wahrgenommen, mit teilweise weitreichenden Folgen und Empfehlungen für das infektiologische, krankenhaushygienische und bauliche Management. Bestimmte *MRE* besiedeln zunehmend auch gesunde Kinder, die eine wichtige Rolle in der Transmissionskette der Bevölkerung einnehmen. Eine der Hauptursachen dieser Problematik ist der **ungezielte, nicht restriktive und nicht leitlinienkonforme breite Einsatz von Antibiotika** im stationären wie auch im ambulanten Bereich [5, 6] der **Pädiatrie**. Vorrangiges Ziel aktueller nationaler und internationaler Initiativen ist daher die Förderung des rationalen Einsatzes von Antibiotika [2]. Im Bereich der Kinderheilkunde konnte insbesondere im intensivmedizinischen Bereich für Neu- und Frühgeborene nachgewiesen werden, dass eine fokussierte Verwendung von Schmalspektrumantibiotika nicht zu mehr Komplikationen oder Todesfällen führt und zudem einer **ungezielten und unnötig prolongierten Therapie mit Breitspektrumantibiotika** aufgrund von geringeren Nebenwirkungen zu überlegen ist [7, 8]. Darüber hinaus gibt es mittlerweile zahlreiche Hinweise aus der Mikrobiom-Forschung, dass eine (häufig unnötige) Verabreichung von Antibiotika innerhalb des ersten Lebensjahres das Risiko erhöht, im weiteren Leben an Übergewicht, Asthma oder Autoimmunopathien (z.B. Morbus Crohn) zu erkranken [9]. All diese Krankheitsbilder haben gemeinsam, dass sie chronisch verlaufen und somit einen hohen

volkswirtschaftlichen Schaden nach sich ziehen. Nachdem erstmalig im Jahr 2007 seitens der Infectious Disease Society of America (*IDSA*) Empfehlungen für die Einführung von ABS Programmen auch im pädiatrischen Bereich veröffentlicht wurden, ist dieses Konzept im letzten Jahrzehnt in einigen, vor allem universitären pädiatrischen Kliniken eingeführt worden [10-13]. Neben den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie hinsichtlich der Einführung von ABS verlangt auch das Infektionsschutzgesetz (*IfSG*) im § 23 die fortlaufende Dokumentation und Interpretation des Antibiotika-Verbrauchs sowie entsprechende Anpassungen gemäß der lokalen Resistenzlage und Schulung des Personals [13, 14]. Die Einführung von ABS in der Pädiatrie führt erwiesenermaßen zur Reduktion von Antibiotikaverbrauch ohne die Therapiesicherheit zu gefährden [15]. Darüber hinaus konnte auch eine allgemeine Kostenreduktion und Verkürzung der Liegedauer gezeigt werden [16]. Schließlich bestätigten Analysen, dass mit zeitlichem Abstand nach Antibiotikareduktion auch die Resistenzraten und die Prävalenz *Clostridium difficile* assoziierter Erkrankungen an einer Klinik sinken. In Meta-Analysen konnte darüber hinaus eine Reduktion der Krankenhausmortalität beschrieben werden [17]. Bisher ist die Einführung von ABS im pädiatrischen Bereich allerdings fast ausschließlich auf große Universitätskliniken beschränkt, was in erster Linie an der oft niedrigen Betten- und somit Personalanzahl nicht-universitärer Kinderkliniken, nicht-universitärer Kinderkliniken der Primärversorgung oder der fortgeschrittenen Versorgung ohne bestimmte Spezialabteilungen und -kompetenzen liegt. Ein adultes ABS Programm kann aufgrund spezifischer Besonderheiten der Pädiatrie mit differenter Pathophysiologie und Erregerspektrum, gewichtsbasierten Dosierungen und altersabhängiger Pharmakokinetik nicht ohne weiteres übernommen werden. Darüber hinaus fehlen insbesondere in regionalen Krankenhäusern infektiologisch ausgebildete Ärzte, um eine qualitativ hohe und effiziente Versorgung von Patienten, insbesondere mit komplizierten infektiologischen Krankheitsbildern, zu gewährleisten [18]. In der Regelversorgung steht somit keine ausreichende Versorgung pädiatrischer Patienten im Hinblick auf die oben beschriebenen relevanten klinischen Aspekte von ABS und infektiologischen Fragestellung zur Verfügung, insbesondere in nicht-universitären Kinderkliniken. Diese Versorgungslücke gilt es zu schließen und die wenige Expertise auf diesem Gebiet einer möglichst großen Anzahl von Patienten in deutschen Kinderkliniken zugänglich zu machen. Eine Vernetzung mit universitären Kliniken der Maximalversorgung aus der entsprechenden Region ist daher zur Verbesserung der Behandlungsqualität und Patientensicherheit naheliegend. Die telemedizinischen Leistungen im Rahmen der hier vorgestellten neuen pilotierten Versorgungsform sind von der Regelversorgung klar abzugrenzen. Studien zu **telemedizinischen Anwendungen von ABS** haben gezeigt, dass infektiologische Konsultationen technisch möglich sind und eine gute Adhärenz bzgl. der

infektiologischen Empfehlungen aufweisen, wenn die Anwender aktiv an der Entwicklung beteiligt wurden [19]. Moderne telemedizinische Instrumente können die schrittweise Einführung von ABS in peripheren Kliniken voranbringen [20]. Dies gilt auch für eine Verbesserung der Adhärenz zu elementaren klinisch-infektiologischen Leitlinien [21].

6 Projektziele

Das übergeordnete Ziel von TELE-KASPER ist es, den rationalen Einsatz von Antibiotika mittels telemedizinischer Implementierung von Antibiotic Stewardship Maßnahmen in nicht-universitären Kinderkliniken zu verbessern und den Antibiotikaverbrauch zu reduzieren. Damit soll mittelfristig der zunehmenden Antibiotika-Resistenzentwicklung entgegengewirkt und das Risiko für mögliche gesundheitliche Spätfolgen zu reduziert werden. Es soll eine flächendeckende Verbesserung der infektiologischen Patientenversorgung und der indikationsbezogenen Verschreibung von Antibiotika im pädiatrischen Bereich erreicht werden. Die universitären Kliniken dienen hierbei als Kompetenzzentren (Hubs), mit deren Unterstützung die Ziele der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie 2020 [22] und der kürzlich publizierten S2k Leitlinie "Antibiotic Stewardship - Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin" (AWMF Reg. Nr. 048/15) [23] an den nicht-universitären Kinderkliniken umgesetzt werden sollen. Die **während des Projektes entwickelte App** soll im Rahmen der Intervention unter anderem auch als **Informationstool** mit hinterlegten Leitlinien, Diagnostik-Algorithmen, Hinweisen zur Anwendung von Antibiotika sowie für **Fortbildungsangebote** (ABS-Säule: Fortbildung) genutzt werden. Zudem wird die App als neuartige und innovative **direkte Kommunikationsplattform** zwischen nicht-universitärer Kinderklinik und zuständigem Hub für konkrete, fallbezogene Anfragen (ABS-Säule: Beratung und Konsile) dienen.

Bezüglich der Endpunkte findet ein Prä-Post-Vergleich der Kliniken im **Stepped-Wedge-Design** statt. Es handelt sich um eine confirmatorische Studie, in welcher der geschätzte, erwartete Effekt der Intervention auf den primären Endpunkt vorab spezifiziert wurde, um die Stichprobengröße zu berechnen. Die sekundären Ziele werden explorativ analysiert, das heißt für diese erfolgt keine Berechnung der Stichprobengröße und der erwartete Effekt wird vorab nicht spezifiziert.

Folgende Ziele sind Gegenstand der Auswertungen:

Primäres Outcome ist die **Senkung des Antibiotikaverbrauches** in der stationären pädiatrischen Versorgung der einzelnen beteiligten Kinderkliniken.

Die **sekundären Outcomes** zielen in erster Linie auf eine **Verbesserung der Versorgungs- und Verordnungsqualität** ab. Zur Messung der Zielerreichung dienen verschiedene Indikatoren. Insbesondere der **Antibiotikaverbrauch** der einzelnen Kliniken stellt einen wichtigen Indikator dar. Zur Beurteilung der Verschreibungsdichte wird in enger Zusammenarbeit mit der zuständigen Klinikapotheke für die jeweilige Kinderklinik die von der Apotheke monatlich ausgegebene Menge der i.v. verabreichten Antibiotika genutzt: nach WHO ATC; in defined daily dose (DDD), recommended daily dose (RDD) oder in Gramm pro 100 stationäre Patiententage (g/100 PT). Zusätzlich ist auch eine Analyse für einzelne Abteilungen der Kinderklinik möglich, in denen der Antibiotikaverbrauch erfahrungsgemäß besonders hoch ist. Gleichmaßen lassen die Pharmazentralnummern (PZN) der Apotheke auch eine separate Auswertung der per os verabreichten Antibiotika zu. Ein Fokus wird insbesondere auf die Überprüfung der Verschreibung von Breitspektrum- bzw. Reserveantibiotika (z.B. Piperacillin-Tazobactam, Cephalosporine der Gruppen III und IV, Carbapeneme, Glykopeptide, Fluorchinolone, Linezolid) gelegt. Als Effekt wird eine **relative Reduktion der Antibiotikaverordnungen von 20% angenommen**, wobei auch eine geringere Reduktion (15%) durch das Studiendesign erfasst werden kann.

Zur **Erfassung der Verordnungsqualität von Antibiotika** ist die Durchführung von **Punkt-Prävalenz-Erhebungen** (PPE) zu mehreren Zeitpunkten im Projekt, beginnend vor der Intervention, in allen teilnehmenden Kliniken geplant. Diese sollen durch die Ärzte in den einzelnen Kliniken in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der regionalen Hubs erfolgen. Hierbei ergibt sich als Qualitätsindikator der Anteil angemessener Antibiotikatherapien bzw. Antibiotikaprophylaxen [24-28]. Als Bewertungsmaßstab soll hierbei die Adhärenz an nationalen und lokalen Leitlinien dienen. Es wäre zu erwarten, dass der leitliniengerechte Einsatz und die angemessene Gabe von Antibiotika durch die Intervention erhöht wird. Sie können somit Ansatzpunkte für eine Verbesserung der klinischen Praxis identifizieren [25, 28, 29]. Dabei werden alle erhobenen Daten lokal auf Kinderklinikenebene streng vertraulich behandelt und innerhalb des Projekts nur in anonymisierter Form ausgewertet. Sie dienen nur zur unterstützenden Beratung, wenn diese gewünscht wird, sowie zur qualitativen Analyse der antibiotischen Therapie. Darüber hinaus ist die retrospektive Erfassung von Daten zum therapeutischen Drug Monitoring (TDM) geplant.

Zur Untersuchung der **Versorgungsqualität** sollen die Anzahl neu geschulter Mitarbeiter in Antibiotic Stewardship sowie die Anzahl der in den einzelnen Kliniken neu eingeführten Leitlinien erfasst werden. Als weitere Indikatoren für die Versorgungsqualität sollen die **Gesamtmortalität** und **Mortalität** von Fällen mit infektiologischer Diagnose, **Verweildauer** auf pädiatrischen Stationen und die **Interhospitaltransfers** erfasst werden.

Es wird erwartet, dass die ABS Maßnahmen die Verordnungsqualität von Antibiotika im Sinne eines schmalen, gezielten und damit nebenwirkungsarmen Einsatz von Antibiotika bei gegebener Indikation verbessern, ohne die Verzögerung notwendiger Therapien. Somit wird erwartet, dass die ABS Maßnahmen keine negativen Auswirkungen auf die Indikatoren der Versorgungsqualität haben und es mittel- bis langfristig zu einer Reduktion multiresistenter Erreger in den Kliniken kommt.

Projektbegleitend, und vor allem vor dem Hintergrund, dass diese neue pilotierte Versorgungsform ggf. im Verlauf in die Regelversorgung übernommen werden kann, findet eine **Prozessevaluation** statt. Hierbei sollen die **kumulative Nutzung der App pro Krankenhaus und Endnutzer**, die **Verfügbarkeit** und **Kommunikationsqualität** für die einzelnen Teilbereiche der App (Information - Fortbildung - Beratung mittels TELE-Info und TELE-Konsil) sowie der **Aufwand dieses Dienstes** auf Seiten der Hubs und deren ärztlicher und pharmazeutischer Mitarbeiter betrachtet werden. Es sollen Zugriffszahlen auf die App und Downloadzahlen von Streaming-Angeboten erfasst werden. Der App-Bereich *Beratung und Konsile* soll zusätzlich stratifiziert nach den Beratungsformen (TELE-Info – TELE-Konsile – TELE-Fallkonferenzen und Bedside Konsile) betrachtet werden. Hierbei sollen als Parameter die Häufigkeit der infektiologischen Anfragen, die Zeitspanne zwischen fachlicher Anfrage bis abschließender Empfehlung dienen. Mittels Feedback-Fragen (in-App) für Ärzte soll die subjektive Zufriedenheit bzgl. der infektiologischen Beratung überprüft werden. Darüber hinaus werden die TELE-Konsil Anfragen auf Hub-Ebene 4 Kategorien zugeordnet, die orientierend und nicht patientenbezogen, den inhaltlichen Fokus der Anfrage abbilden (1. Diagnostik / Erreger; 2. Antibiotikadosierung / Therapeutisches Drug Monitoring; 3. Therapiedauer; 4. (De-) Eskalation (inkl. p.o. / i.v.) / Stopp Antibiotika).

Die Prozessevaluation beinhaltet auch eine **gesundheitsökonomische Evaluation**.

7 Zielgrößen

Als **primäre Zielgröße** wird die aggregierte defined daily dose (DDD) bzw. recommended daily dose (RDD) oder g/100 stationäre Patiententage (g/100 PT) von Antibiotika betrachtet. Hierbei wird summarisch die gesamte pädiatrische Population des jeweiligen Krankenhauses betrachtet, in dem der Verbrauch ermittelt wurde. Es wird erwartet, dass der Gesamtverbrauch der Antibiotika nach der Einführung der Intervention geringer als in der Kontrollphase ist. Aus diesem Grund wird eine relative Reduktion der DDD (bzw. RDD oder g/100 PT) um 20% durch die Einführung des ASB angenommen.

Als **Sekundäre Zielgrößen** der **Versorgungs- und Verordnungsqualität** sollen erfasst werden:

- Anteil der Antibiotikaverordnungen an allen Verordnungen, stratifiziert nach Substanzgruppen bzw. Substanzen,
- Anteil angemessener Antibiotikatherapien/-Prophylaxen an allen Antibiotikatherapien/-Prophylaxen,
- Anzahl neu eingeführter hausinterner Leitlinien,
- Anteil der leitlinienadhärenten Behandlungen an allen Behandlungen,
- Gesamtmortalität und die Mortalität der Fälle mit infektiologischer Diagnose,
- Mittlere Liegedauer auf pädiatrischen Stationen,
- Anteil der Interhospitaltransfers an z.B. allen stationären Fällen,
- Anteil verschiedener Erreger unter allen Nachweisen und Anteil sensibler, resistenter und intermediärer Befunde an allen Befunden, stratifiziert nach Erreger.

Im Rahmen der **Prozessevaluation** sollen **Art und Frequenz der App-Nutzung** sowie die **Nutzerzufriedenheit** erhoben werden. Unter der bei Erstnutzung generierten, dem Arzt zugeordneten Nummer (Arzt-ID), werden Daten zur Person und Technik (genutzte Hardware, Art der Internetverbindung), dem Einsatzort (Art der Station) und studienspezifische Aktivitäten des jeweiligen Nutzers innerhalb der App getrennt nach deren Bereichen erfasst. Zudem soll die Nutzung des App-Bereiches *Beratung und Konsile* stratifiziert nach der Beratungsform betrachtet werden. Zum Abschluss jeder Nutzung wird der Arzt mit Hilfe einer kurzen Befragung darum gebeten, die Relevanz der App-Nutzung für seine Therapieentscheidung einzuschätzen. Zur weiteren Beurteilung der Nutzerzufriedenheit sollen die Zeiträume zwischen Anfrage und

abschließender Beantwortung erfasst werden. Die genauen Details zur Datenerfassung und zur Generierung der Arzt-ID werden unter dem Abschnitt 12 Erfassung der Zielgrößen beschrieben.

Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt eine gesundheitsökonomische Evaluation mit Gegenüberstellung der Kosten – bzw. Kostenersparnis auf Ebene des Krankenhauses und dem Aufwand für die Bereitstellung der Beratungsleistung, als Grundlage für zukünftige Vertragsgestaltungen.

8 Studiendesign

Das Projekt wird im Rahmen einer multizentrischen Cluster-randomisierten Studie in einem **Stepped-Wedge-Design** durchgeführt, wobei sich die Cluster-Randomisierung auf die nicht-universitären Kliniken mit allen lokal behandelten Patienten (Cluster) bezieht und deren aggregiertes Outcome betrachtet wird. Die Randomisierung erfolgt nach Abschluss der Rekrutierung der peripheren Kliniken (voraussichtlich im 6. Monat des Projektes), um die entsprechend nötigen Vorbereitungen zum Übertritt in die Interventionsphase zu ermöglichen. Mittels eines Zufallsnummerngenerators werden jedem Übergang in die Interventionsphase in etwa die gleiche Anzahl an nicht-universitären Kliniken zugewiesen (1-2 Kliniken). Da man auch von regionalen Effekten ausgehen muss, erfolgt eine stratifizierte Randomisierung der Startzeitpunkte nach Hubs. Dies hat auch organisatorische Vorteile, da so pro Schritt (ein Monat) jeweils nur maximal ein Krankenhaus pro Hub in die Interventionsgruppe übergeht. Die Kliniken werden nach Rekrutierung zuerst sieben Monate lang unter Kontrollbedingungen beobachtet, d.h. der im Rahmen der gesetzlichen Verpflichtung in dieser Zeit erhobene Antibiotikaverbrauch entspricht der Ausgangssituation vor Intervention (Beobachtungszeit). Die Stepped-Wedge-Phase beginnt im Monat 8 mit zwei Monaten Beobachtung in allen Krankenhäusern. Während der Beobachtung werden monatliche Verbräuche von Antibiotika und weitere sekundäre Outcomes, die ohnehin routinemäßig erfasst werden, registriert. Anschließend wird, ab Monat 10, die Intervention (ABS) in randomisierter Zeitabfolge ("Steps") in den Kliniken eingeführt (Beginn der Versorgungsphase). Geplant ist die Einführung der Intervention in den ersten zwei Wochen des jeweiligen Monats. Trotzdem wird der gesamte erste Monat der Intervention als run-in Phase betrachtet und aus der späteren Analyse herausgenommen. In monatlichen Schritten gehen weitere Kliniken nach und nach in die Interventionsphase über. Um eine ausreichende Power zu erreichen, erfolgt dieser Prozess in 22 Schritten. Zwei Monate nach der Einführung der Intervention im letzten Krankenhaus endet die Stepped-Wedge-Phase (Abschluss der Studie im

33. Monat). In den verbleibenden drei Monaten des Projektes (Monate 34-36) wird die Intervention ohne Änderung weitergeführt, wodurch Daten zum routinemäßigen Einsatz der

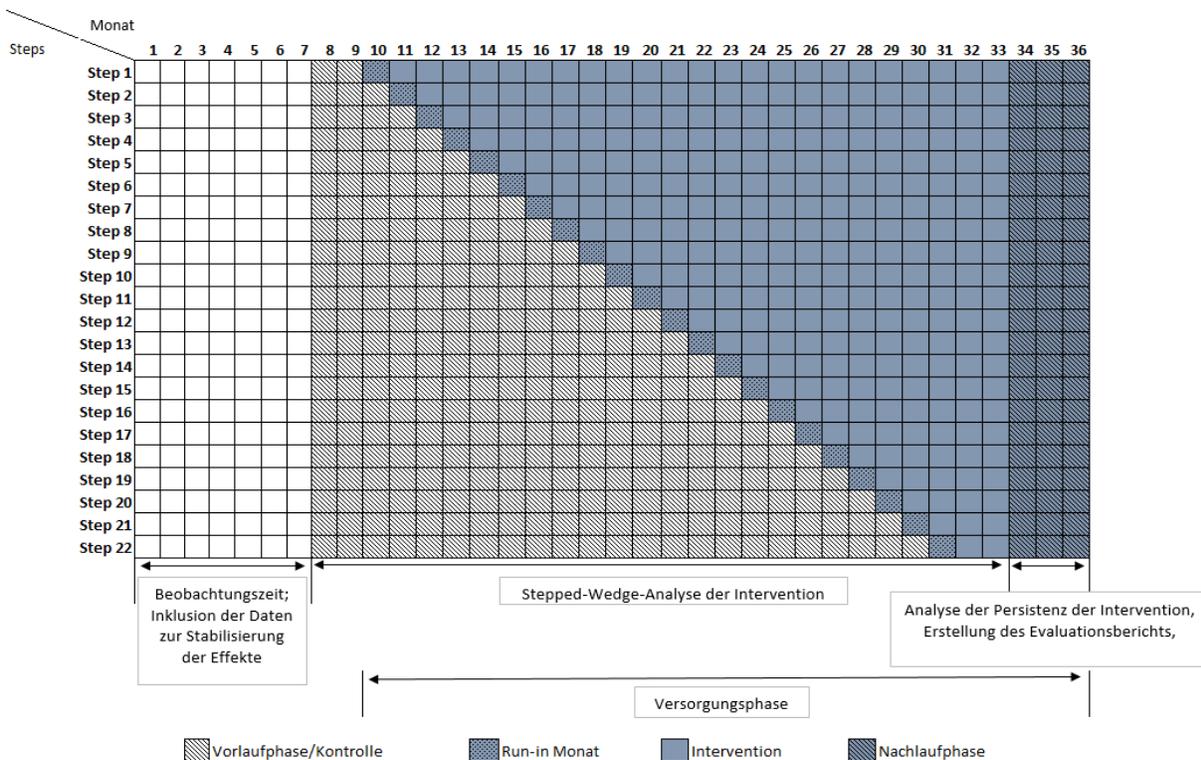


Abbildung 3: Studiendiagramm: Zeitlicher Ablauf und Randomisierung nach Stepped-Wedge-Design.

Intervention generiert werden (Ende der Versorgungsphase nach Monat 36). Der Studienablauf ist in Abbildung 3 dargestellt.

9 Studienpopulation

Pro Hub werden mindestens sechs umliegende Kinderkliniken rekrutiert. Insgesamt ist neben den Hubs von 35 kooperierenden Kliniken auszugehen. Diese versorgen pro Jahr etwa 93.380 pädiatrische Patienten. Über die Gesamtlaufzeit der Versorgungsphase ist somit mit ca. 105.164 stationär versorgten Kindern zu rechnen, wovon erfahrungsgemäß etwa 50.000 eine infektiologische Erkrankung haben. Eine Auflistung der beteiligten Kliniken befindet sich im Anhang.

Im Folgenden werden die **Ein- und Ausschlusskriterien** der Studie aufgeführt:

Einschlusskriterien:

- Kinderkliniken der Primärversorgung oder der fortgeschrittenen Versorgung ohne bestimmte infektiologische Spezialabteilungen und -kompetenzen, hierbei grundsätzlich Einschluss aller stationären Patienten der teilnehmenden kooperierenden Kinderkliniken
- Zustimmung der jeweiligen Klinikleitung (Unterzeichnung eines Kooperationsvertrags)
- Vorliegende Zustimmung der Sorgeberechtigten, wo erforderlich (TELE-Konsil, Fallkonferenzen, Punkt-Prävalenz-Erhebungen).

Ausschlusskriterien

- Kliniken mit einem bereits umfassend etablierte pädiatrischen ABS Programm
- Fehlende Zustimmung der jeweiligen Klinikleitung

10 Studienablauf

Die Studie soll über insgesamt 36 Monate laufen, mit einer 7-monatigen Beobachtungszeit in allen Kliniken. **Die Studie startet** mit einer 2-monatigen Vorlaufphase, die am **01. August 2021** beginnen soll. Im Anschluss an diese Vorlaufphase beginnt dann in den teilnehmenden Kliniken einem Stepped-Wedge-Design folgend die Interventionsphase. Der zeitliche Ablauf der Studie wurde bereits unter dem Punkt Studiendesign beschrieben bzw. ist im Studiendiagramm dargestellt (Abbildung 3).

Nach Abschluss der Klinik-Rekrutierung wird an alle teilnehmenden Kliniken ein **Strukturfragebogen** versandt. Dieser erfragt die strukturellen Gegebenheiten der einzelnen Kliniken. Es werden Informationen zur Anzahl der Behandlungsbetten, Art der Fachabteilungen, Anzahl der stationären Behandlungsfälle pro Jahr sowie Anzahl der beschäftigten Ärzte erhoben. Zudem werden die Kliniken um eine Einschätzung gebeten, in welchem Rhythmus Daten zu Liegedauer, Mortalität etc. sowie Antibiotikaverbrauch und Resistenzstatistiken geliefert werden können. Ebenso werden Details zur Dokumentation des Antibiotikaverbrauchs erhoben. Diese Informationen bilden die Grundlage für die Planung der Datenerhebung im weiteren Verlauf des Projektes (Harmonisierung der Eingabeformate, Vereinheitlichung der Erhebungsfrequenz).

Während der **Beobachtungsphase** sollen bereits Daten zum monatlichen Antibiotikaverbrauch, zu Resistenzstatistiken sowie zur Gesamtmortalität, Mortalität bei infektiologischen Fällen, mittlerer Liegedauer und Interhospitaltransfer erfasst werden. Zur Erhebung der Verordnungsqualität vor Intervention wird im Beobachtungszeitpunkt in jeder rekrutierten Klinik einmalig eine Punkt-Prävalenz-Erhebung bezogen auf alle stationären Patienten mit

infektiologischen Erkrankungen stattfinden. Im weiteren Verlauf des Projektes, nach Start der Intervention, sollen die Punkt-Prävalenz-Erhebungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Hierbei sollen dann ausgewählte Stationen im Wechsel in die Erhebung eingeschlossen werden. Als weitere Parameter der Versorgungsqualität sollen anonymisierte Daten zum Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) erhoben werden. Diese Datenerhebung soll retrospektiv stattfinden, ohne Einfluss auf die Behandlung der Patienten.

Ab Beginn der Interventionsphase wird in den Kliniken den Patienten und Sorgeberechtigten ein Informationsschreiben mit einer kurzen Beschreibung der Inhalte und der Ziele des Projektes ausgehändigt. Für die Punkt-Prävalenz-Erhebungen sowie für Telefonkonsile und Fallkonferenzen wird jeweils gesondert aufgeklärt und das Einverständnis der Eltern oder Erziehungsberechtigten eingeholt.

11 Die App

Während der Interventionsphase soll als zentrales Kommunikationsmittel innerhalb des Netzwerkes eine innovative App fungieren. Die App wird im Rahmen des Projektes neu konzipiert, entwickelt und mit Inhalten befüllt. Die App soll als **Nachschlagewerk** für die Ärzte in den Kliniken und als **Kommunikationsmittel** für Anfragen aus den Kliniken an die Hubs sowie als **Plattform der Prozessevaluation** dienen. Im Wesentlichen soll sich die Gliederung der App an den Säulen von ABS-Programmen orientieren mit Abbildung der ABS-Säule *Fortbildung* (App-Bereiche: Informationstool, Tool für Weiter- und Fortbildung) und der ABS-Säule *Beratung und Konsile* (App-Bereich: Beratung und Konsile).

Auf Ebene der teilnehmenden Kinderkliniken wird die App mit Beginn der Interventionsphase eingeführt. Alle in der Klinik arbeitenden Ärzte können diese App ab Beginn der Interventionsphase nutzen. Hierzu muss sich **jeder ärztliche Nutzer mit einem persönlichen Account in der App** anmelden. Innerhalb des Projekts wird hierbei jedem Nutzer eine individuelle Identifikationsnummer (ID) zugeteilt, die anschließend für die Auswertung im Rahmen der Evaluation dient. Dieser ID werden im Projektverlauf alle Aktivitäten des Nutzers sowie die jeweils nach einer Kommunikation mit dem Hub zu beantwortenden Feedback Fragen zugeordnet. Die Generierung der ID erfolgt nach dem einfachen Schema „HUB“ – „KLINIK NUMMER INNERHALB DES HUBS“ – „FORTLAUFENDE NUMMER“ (also M-003-001 für den ersten Nutzer in Kinderklinik Nummer 1 innerhalb des lokalen Hub-Netzwerks München). Vor Registrierung innerhalb der App wird jeder neue Nutzer über diese Verwendung seiner persönlichen Daten

sowie die Generierung der ID aufgeklärt. Hierbei wird aktiv das Einverständnis des neuen Nutzers innerhalb der App erfasst. Ohne Einverständnis ist eine Nutzung der App innerhalb des Projekts und zu dessen Zwecken nicht möglich.

11.1 App-Bereich: Informationstool

Ein Nachschlagewerk mit **evidenzbasierten Empfehlungen** zu Antibiotikadosierungen, Kurzinformationen und Flussdiagrammen zu einzelnen infektiologischen Krankheitsbildern. Diese Informationen werden in Zusammenarbeit aller beteiligten Hubs auf der Basis aktueller Literatur, nationaler bzw. internationaler Leitlinien aufbereitet. Ziel ist die Abbildung von häufigen infektiologischen Krankheitsbildern und von im Kindesalter häufig angewandten Antibiotika. Zudem sollen Informationen zu Antimykotika und Virostatika verfügbar sein. Diese Informationen sollen ab Start der Interventionsphase zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sollen, innerhalb dieses Bereiches, für die jeweiligen Kliniken an die lokalen Gegebenheiten angepasste Leitlinien abrufbar sein. Die lokalen Leitlinien werden in Zusammenarbeit zwischen den Kliniken und dem zuständigen Hub im Laufe des Projektes entwickelt und entsprechend schrittweise etabliert. Entsprechend werden Teilbereiche der App vor Beginn der Interventionsphase mit jeder einzelnen Klinik inhaltlich abgestimmt. Dies betrifft vor allem die Festlegung der Erst- und Zweitlinientherapie für bestimmte Infektionserkrankungen. Hierfür wird ein speziell an die lokale Klinik anpassbarer Bereich innerhalb der App vorgesehen. Jede Klinik kann die lokal angepasste App mit dem eigenen Klinik-Logo versehen („Branding“).

11.2 App-Bereich: Tool für Weiter- und Fortbildung

Mit Video und Audio-Podcasts, die durch die Mitarbeiter der Hubs erstellt und in regelmäßigen Abständen bereitgestellt werden, soll eine Plattform zur stetigen Weiter- und Fortbildung geschaffen werden. Diese kurzen Clips (wenige Minuten) sollen Themen im Kontext des Projekts umfassen, wie z.B. die Besprechung aktueller Publikationen oder aktualisierter Leitlinien bzw. Empfehlungen. Darüber hinaus werden voraussichtlich auch Foliensätze zum Download angeboten, die für klinikinterne Fortbildungen genutzt werden können.

11.3 App-Bereich: Beratung und Konsile

Der App-Bereich *Beratung und Konsile* soll die Erstellung allgemeiner (TELE-Info) oder patientenbezogener (TELE-Konsil) Anfragen ermöglichen. Entsprechend wird die App beide Anfrage-Kategorien strukturell sowie auf unterschiedlichen Servern abbilden. Für allgemeine,

nicht-patientenbezogene Anfragen (TELE-Info) kann der anfordernde Arzt jederzeit, auch mit einem Endgerät, das nicht am Kliniknetzwerk angeschlossen ist, Kontakt mit dem zuständigen Hub aufnehmen. Die Anfrage erscheint auf Hub-Ebene in dem vorgesehenen TELE-Info Bereich der App und kann innerhalb der App beantwortet werden. Für diese Art der Anfragen muss der anfordernde Arzt im Vorfeld (bei Stellen der Anfrage) versichern, dass seine Frage keinen Patientenbezug hat und entsprechend nur allgemeiner, fachlicher Natur ist.

Für patientenbezogene Anfragen jeglicher Art und Komplexität steht den Anwendern das sogenannte TELE-Konsil zur Verfügung. Im Vorfeld muss hierfür das schriftliche Einverständnis des betreffenden Patienten bzw. dessen Sorgeberechtigter eingeholt werden. Die Sicherstellung der Information des Patienten sowie die Dokumentation des schriftlichen Einverständnisses für ein TELE-Konsil liegen im Zuständigkeitsbereich der lokalen Klinik. Bei Anmeldung eines TELE-Konsils innerhalb der App muss das Vorliegen des Einverständnisses aktiv bestätigt werden. Ohne diese Bestätigung kann die Konsilanfrage nicht an den Hub versendet werden. Aufgrund der innerhalb des TELE-KASPER Projekts zu etablierenden sicheren Datenverbindung zwischen allen teilnehmenden Kliniken und den Hubs, können dann ausführliche Anfragen via App an den zuständigen Hub gestellt werden. Die Mitarbeiter des Hubs haben keine Kenntnis über die Identität des betreffenden Patienten. Die Anfragen werden dem jeweiligen Hub zugeordnet und unter der Nutzer-ID (anfordernder Arzt) und einer Fall-ID (fortlaufende Nummer) erfasst. Lediglich auf Ebene der lokalen nicht-universitären Kliniken kann die Identität des jeweiligen Patienten der Fall-Nummer in der App sowie der entsprechenden Einverständniserklärung zugeordnet werden. Die Daten innerhalb der App bzw. auf Hub Ebene sind entsprechend **pseudonymisiert**. Im zuständigen Hub wird anhand der Komplexität der Fragestellung über die geeignete Form der Beantwortung entschieden (TELE-Konsil, Eskalation der Anfrage unter Einbeziehen eines weiteren Hubs, TELE-Fallkonferenz oder im Ausnahmefall ein Bedside Konsil vor Ort). Eine direkte Kommunikation zwischen Patient der nicht-universitären Kinderklinik und einem Arzt oder Apotheker im Hub ist nicht vorgesehen. Die Bearbeitung des TELE-Konsils erfolgt durch den / die Hub Mitarbeiter innerhalb der App. Auch die Dokumentation der Empfehlung (Konsiliarbefund) wird der anfordernden Klinik bzw. dem Endnutzer via App übermittelt und steht dann auch zum Ausdruck zur Verfügung. Um die geltenden gesetzlichen Anforderungen für Informationssicherheit und Datenschutz bei der Verarbeitung patientenbezogener Gesundheitsdaten zu erfüllen, erfolgt die Kommunikation zwischen lokaler Klinik und Hub ausschließlich über deren Kliniknetzwerke. Im Anschluss an jede Beratung müssen seitens des Nutzers auf Klinik-Ebene sowie auf Hub-Ebene die Fragen zur Prozessevaluation beantwortet

werden (s.u.). Darüber hinaus werden die TELE-Konsil Anfragen auf Hub-Ebene noch 4 Kategorien zugeordnet, die orientierend und nicht patientenbezogen, den inhaltlichen Fokus der Anfrage abbilden (1. Diagnostik / Erreger; 2. Antibiotikadosierung / Therapeutisches Drug Monitoring; 3. Therapiedauer; 4. (De)Eskalation (inkl. p.o. / i.v.) / Stopp Antibiotika).

~~Hierbei sollen keine den Patienten identifizierenden Angaben in der App hinterlegt werden. Der Bezug zur Fragestellung erfolgt über eine fortlaufende Nummer. Lediglich notwendige Angaben wie Alter, Körpergewicht und Körpergröße werden erfasst. Die Anfragen werden dem jeweiligen Hub zugeordnet und unter der Nutzer-ID und einer Fall-ID (fortlaufende Nummer) gestellt. Es werden keine personenbezogenen Daten über die App übermittelt. Die Kommunikation erfolgt ausschließlich zwischen dem anfragenden Arzt und dem Arzt/Apotheker/Koordinator im Hub zur Beratungszwecken. Eine direkte Kommunikation zwischen Patient der nicht-universitären Kinderklinik und einem Arzt oder Apotheker im Hub ist nicht vorgesehen. Im zuständigen Hub wird anhand der Komplexität der Fragestellung über die geeignete Form der Beantwortung entschieden (kurze Textantwort, Organisation eines telemedizinischen Einzelkonsils bzw. einer größeren Fallkonferenz und im Ausnahmefall ein Bedside-Konsil vor Ort). Via App kann den anfragenden Kliniken ein Zeitpunkt zur Kontaktaufnahme mitgeteilt werden. Die Kontaktaufnahme durch die Klinik erfolgt dann zum vereinbarten Zeitpunkt über eine Telefonnummer des zuständigen Hubs, die den teilnehmenden Kliniken im Rahmen des Projektes bekannt gegeben wird (Konsil-Telefon). Jede telefonische Beratung während des Zeitraums der Interventionsphase einer Kinderklinik erfolgt ausschließlich nach Anmeldung über die App.~~

Die Inhalte der App sind in jedem Falle **ausschließlich als Empfehlungen** für die nutzenden Ärzte zu verstehen. Die therapeutischen Entscheidungen in den einzelnen Kliniken liegen immer und ausschließlich in der Verantwortung der behandelnden Ärzte vor Ort am Krankenbett. Die App wird in keinem Falle als Medizinprodukt nach Medizinproduktegesetz §3 konzipiert und soll auch nicht in diesem Sinne Anwendung finden.

Zur **Prozessevaluation** erfolgt nach jeder Nutzung durch Arzt und Hub-Mitarbeiter eine kurze standardisierte Befragung (in-App), die maximal eine Minute in Anspruch nehmen wird. Eine genauere Erläuterung hierzu ist im Abschnitt 12 Erfassung der Zielgrößen zu finden.

11.4 Allgemeine (TELE-Info) und patientenbezogene Anfragen (TELE-Konsil)

Zur Verbesserung der individuellen Patientenversorgung werden als Herzstück dieses telemedizinischen Projektes den nicht-universitären Kliniken Beratungen und Konsile durch die Hubs angeboten. Hierfür stehen je nach Dringlichkeit und Komplexität verschiedene Möglichkeiten zu Verfügung:

TELE-Info (werktätlich verfügbar)

Über die App können jederzeit niedrigkomplexe Anfragen **ohne** direkten Patientenbezug an den Hub gestellt werden. Fragen im weitesten Sinne fachlicher oder inhaltlicher Natur können auch außerhalb des Kliniknetzwerks via App gesendet werden. Damit hat der Endnutzer neben der Nutzung der App-Funktionen des Nachschlagewerks und der Fortbildungsinhalte auch die Möglichkeit, z.B. von einem privaten mobilen Endgerät eine nicht-patientenbezogene Anfrage zu formulieren. Diese wird von den Hub Mitarbeitern bearbeitet und innerhalb der App beantwortet,

~~(wie z.B. Dosierungen) mittels Textnachricht direkt durch den Arzt oder Apotheker beantwortet werden. Hierbei sollen lediglich Alter, Größe und Gewicht des betreffenden Patienten eingegeben werden. Eine vorab innerhalb der App definierte thematische Einteilung der Kurzanfrage soll den anfragenden Arzt entsprechend weiterleiten und ggf. weitere Details an nicht-personenidentifizierbaren Daten abfragen. Die eigentliche Kurzanfrage soll letztlich nur wenige Zeichen umfassen (Twitter Format).~~

Telemedizinische **Einzel**Konsile (TELE-Konsil)

Alle patientenbezogenen Anfragen innerhalb des Projekts werden ausschließlich zwischen den geschützten Netzwerken, aller Kliniken und Hubs als sog. TELE-Konsil in der App geführt. Die Anfragen können nur bei vorliegendem schriftlichen Einverständnis der betreffenden Patienten gestellt werden (s.o.). Die Beantwortung erfolgt primär durch den zuständigen Hub. Die Dokumentation der Empfehlung erfolgt innerhalb der App und kann bei Bedarf als Konsiliarbefund ausgedruckt und in der Patientenakte abgelegt werden. Entscheidet der zuständige Arzt oder Apotheker des Hubs, dass die Frage innerhalb des Hubs nicht vollständig beantwortet werden kann, so gibt er die Anfrage an die Koordinatoren der anderen Hubs weiter. Hub-Koordinator/Arzt

und Spezialist können abschließend darüber entscheiden, ob die Anfrage in anonymisierter Form mit der entsprechenden Antwort in der App als Fortbildungsangebot für alle App-Nutzer hinterlegt wird (Fallvignette).

~~Auf diesem Wege sollen dringliche oder moderat komplexe Fälle besprochen werden. Bei Bedarf können weitere Fachabteilungen hinzugezogen werden. Findet sich in den anderen Hubs ein Spezialist, der die Anfrage beantworten kann, so wird eine Dreierkonferenz aus Anfragersteller, dem Arzt des zuständigen Hub und dem jeweiligen Spezialisten organisiert (1-2-2 Konsil).~~

Telemedizinische Fallkonferenzen (bei Bedarf wöchentlich)

Komplexere Fälle können in telemedizinischen Fallkonferenzen behandelt werden. An dieser Fallkonferenz, die über ein datenschutzkonformes Videokonferenzsystem stattfinden wird, können alle im Hub vertretenen Kliniken teilnehmen. Ggf. können auch hier Spezialisten aus anderen Hubs hinzugezogen werden. Entscheidet der Hub-Koordinator/Arzt, dass eine Anfrage in der telemedizinischen Fallkonferenz behandelt wird, so präsentiert die anfragende Klinik den Fall nach einer festgelegten Struktur im Rahmen der wöchentlichen Konferenz. Anschließend wird der Fall diskutiert und gemeinsam eine Empfehlung zum weiteren Prozedere getroffen. Die Konferenz legt fest, ob die Anfrage und die entsprechende Empfehlung anonymisiert als Fortbildungsangebot für alle App-Nutzer in der App hinterlegt werden soll (Fallvignette).

Bedside Konsile vor Ort

Wenn der Hub Koordinator/Arzt keine Möglichkeit einer telemedizinischen Betreuung sieht z.B., weil eine persönliche Untersuchung des Patienten unabdingbar ist, so vermittelt der Hub-Koordinator ein persönliches infektiologisches Konsil, das von einem Mitarbeiter des Hubs vor Ort durchgeführt wird.

Vor allen TELE-Konsil-Anfragen oder TELE-Fallkonferenzen werden immer die Sorgeberechtigten und bei vorliegender Einsichtsfähigkeit auch die Patienten aufgeklärt und das entsprechende schriftliche Einverständnis eingeholt.

12 Erfassung der Zielgrößen

12.1 Erfassung der defined daily dose oder recommended daily dose

Die primäre Zielgröße wird anhand der regelmäßig gelieferten Apothekendaten gemäß ATC/WHO-Klassifikation bestimmt. Die Apothekendaten können zur Auswertung der DDD bzw. RDD basierend auf dem ATC/DDD-System, sowie für die Auswertung des Verbrauchs in g/100

PT genutzt werden. Hierfür müssen jedoch die Apothekendaten mit Patientenliegedaten aus dem Krankenhauscontrolling in Relation gesetzt werden. Außerdem dienen die Apothekendaten zur Erfassung des Anteils der Antibiotikaverordnungen an allen Verordnungen, stratifiziert nach Substanzgruppen bzw. Substanzen, basierend auf dem ATC-Code. Um den Antibiotikaverbrauch zu untersuchen, werden keine individuellen Patientendaten weder vom auswertendem Institut (Institut für Med. Epidemiologie, Biometrie und Informatik) noch von den nicht-universitären Kliniken erfasst, gespeichert oder verarbeitet. Die Daten zum Antibiotikaverbrauch werden dem Institut für Med. Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in aggregierter Form übermittelt. Die Universitätskliniken erhalten die Daten von den jeweiligen Krankenhausapotheken der kooperierenden Kliniken in aggregierter Form. So übermittelt die jeweilige Krankenhausapotheke der kooperierenden Klinik dem Hub beispielsweise nur die Anzahl der Antibiotikaverordnungen und die Anzahl aller Verordnungen für jeden Monat.

12.2 Erfassung der Verordnungsqualität - Punkt-Prävalenz-Erhebungen

Die weiteren Zielgrößen für die Evaluation der Verordnungsqualität werden durch Punkt-Prävalenz-Erhebungen erfasst. Bei diesen Erhebungen werden quartalsweise, an einem definierten Tag alle um 08:00 Uhr in einem definierten Rahmen stationär behandelten Patienten erfasst (Anzahl aller stationärer Patienten unabhängig von der Grunddiagnose). Hierbei ist innerhalb einer Klinik ein Wechsel zwischen unterschiedlichen Abteilungen wie z.B. Neonatologie oder Allgemeinpädiatrie vorgesehen. Die Auswahl der jeweils einzuschließenden Stationen erfolgt in Rücksprache mit den Kliniken. Für alle Patienten der ausgewählten Stationen, welche zu diesem Zeitpunkt eine antibiotische Therapie erhalten, werden zusätzliche Basisinformationen erfasst. Zudem werden weitere Informationen über den eingebenden Arzt, die behandelnde Klinik, sowie konkrete Daten zur antibiotischen Therapie und mikrobiologischen Diagnostik erhoben. Alle Daten werden auf der Ebene der lokalen Klinik in pseudonymisierter Form erfasst. Zu den Punkt-Prävalenz-Erhebungen werden die Sorgeberechtigten und bei vorliegender Einsichtsfähigkeit auch die Patienten durch den betreuenden Arzt aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis eingeholt.

Es wird mittels fortlaufender Nummer eine Fall-ID vergeben. Diese Fall-ID und die den jeweiligen Patienten identifizierenden Daten (Name, Vorname, Geburtsdatum) werden in einer Patientenidentifikationsliste in den Kliniken lokal, also nur vor Ort, entsprechend der geltenden Datenschutzregelungen aufbewahrt. Die Datenerhebung wird durch Fachärzte oder

Facharztäquivalenz der nicht-universitären Kliniken nach Anweisung durch den entsprechenden Hub durchgeführt und unter einer Patienten-ID (zusammengesetzt aus Klinik-ID und Fall-ID) über patientenindividuelle Fragebögen vor Ort erfasst. Anschließend werden die Daten dann durch Fachärzte oder Facharztäquivalenz unter einer fortlaufenden Nummer online erfasst und an die zuständigen Hubs übermittelt. Nach einer Plausibilitätsprüfung (bis max. 4 Wochen ab Dateneingabe) durch die Hub Mitarbeiter und ggf. inhaltlich notwendiger Korrekturen (z.B. Eingabefehlern wie eine deutlich zu hohe Einzeldosis oder unrealistische Gewichtsangaben, u.a.m.) werden die Daten durch Vernichtung der lokalen Patientenidentifikationslisten auf der Ebene der lokalen Klinik irreversibel anonymisiert. An das auswertende Institut werden die Daten ausschließlich in **irreversibel anonymisierter** Form übermittelt.

Die wichtigsten Zielkriterien der durch die Punkt-Prävalenz-Erhebungen erhobenen Daten sind:

- Anteil der Patienten mit antibiotischer Therapie an der Gesamtzahl der Patienten
- Anteil der Patienten mit Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika an der Gesamtzahl der mit Antibiotika behandelten Patienten
- Anteil der Patienten mit Antibiotika-Prophylaxe an der Gesamtzahl der mit Antibiotika behandelten Patienten
- Anteil der Patienten mit Leitlinien-gerechter perioperativer antibiotischer Prophylaxe an der Gesamtzahl der Patienten mit perioperativer antibiotischer Prophylaxe
- Anteil der Patienten mit empirischer, kalkulierter und gezielter antibiotischer Therapie an der Gesamtzahl der mit Antibiotika behandelten Patienten (Prophylaxe ausgenommen)
- Anteil der Patienten mit Vancomycin oder Aminoglykosid-Therapie, die ein Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) erhalten haben, an der Gesamtzahl der mit Vancomycin oder Aminoglykosiden behandelten Patienten
- Anteil der Patienten mit definierter Infektion (z. B. Bronchitis/Bronchiolitis, komplizierter Harnwegsinfekt) und adäquater Antibiotika-Therapie an der Gesamtzahl der wegen dieser Indikation behandelten Patienten

12.3 Erfassung der Versorgungsqualität - aggregierte Daten

Die Zielgrößen für die Evaluation der Versorgungsqualität setzen sich größtenteils aus Daten aus dem Krankenhauscontrolling zusammen. So können die Zielgrößen der Mortalitäten, die mittlere Patientenliegedauer und Interhospitaltransfers mit Hilfe dieser Daten erfasst werden. Hierbei werden keine individuellen Patientendaten weder vom auswertendem Institut (Institut für Med.

Epidemiologie, Biometrie und Informatik Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) noch von den nicht-universitären Kliniken erfasst, gespeichert oder verarbeitet. Die Daten werden vom jeweiligen Krankenhauscontrolling der kooperierenden Kliniken in aggregierter Form an die Hubs übermittelt und von dort aus an das Institut für Med. Epidemiologie, Biometrie und Informatik weitergeleitet, ebenfalls in aggregierter Form. So übermittelt das jeweilige Krankenhauscontrolling der kooperierenden Klinik dem Universitätsklinikum beispielsweise nur die Anzahl der Todesfälle und die Anzahl aller stationären Fälle für jeden Monat.

12.4 Resistenzstatistiken

Der Anteil der verschiedenen Erreger unter allen Nachweisen, sowie die Anteile sensibler, resistenter und intermediärer Befunde an allen Befunden, stratifiziert nach Erreger, können durch Auswertungen mikrobiologischer Befunde (EUCAST/CLSI) bestimmt werden. Wie für die Endpunkte Antibiotikaverbrauch, Mortalität, Liegedauer und Interhospitaltransfer erfolgt hier die Lieferung von aggregierten und nicht patientenindividuellen Daten der kooperierenden Kliniken an das entsprechende Universitätsklinikum (Hub).

12.5 Prozessevaluation - App

Die Nutzung der im Rahmen des Projektes entwickelten App soll fortlaufend evaluiert werden. Die Zielgrößen der Prozessevaluation setzen sich aus erhobenen App-Daten und in der App durchgeführten Feedbackfragebögen zusammen. Es wird davon ausgegangen, dass der Nutzer ein behandelnder Arzt einer pädiatrischen Klinik ist. Bei der Erstnutzung wird für jeden Arzt ein Nutzercode generiert. Dieser setzt sich aus der Klinik-ID (welche zum Zeitpunkt der Randomisierung vergeben wird) und einer Arzt-ID (fortlaufende Nummer, welche innerhalb der App generiert wird) zusammen. Jeder so pseudonym erfasste Arzt hat damit eine persönliche Kennung. Vor dem erstmaligen Gebrauch der App wird der Arzt aufgefordert ein persönliches Profil anzulegen. Es werden Geschlecht, Alter in 5-Jahresspannen, Position innerhalb der Klinikhierarchie, Jahr der Approbation, Jahr der Facharztausbildung und Wochenarbeitszeit (Voll-/Teilzeit) erfragt. Darüber hinaus wird auch der Einsatzort des Arztes (z.B. Art der Station) erfasst. Hierdurch wird eine Stratifizierung der einzelnen Nutzer ermöglicht. Diese Daten können während der Projektlaufzeit jederzeit vom Profilinhaber angepasst werden. Alle zukünftigen Nutzungsszenarien der App werden nur unter diesem Nutzercode erfasst. Bei jeder App-Anmeldung wird die Art des Endgerätes (z.B. Smartphone, Tablet oder Desktop-PC) und die Art

des Netzes (z.B. mobil, privat oder Klinik-intern) und das Datum der Nutzung bestimmt. Diese Daten dienen der Auswertung technischer Aspekte der App-Nutzung.

Zu Beginn der Erstnutzung wird mittels einer in der App implementierten datenschutzrechtlichen Aufklärung die Einwilligung des Nutzers zur Speicherung der Daten eingeholt.

Für die Erhebung der Nutzungsdaten im Rahmen der Prozessevaluation wird der Anteil der Ärzte, die die App in Anspruch nehmen, erfasst. Dieser Anteil ist operationalisiert als Anzahl der Personenwochen der möglichen App-Nutzung durch den Arzt (Datenquelle: App), der in den betreffenden Kliniken angestellten Ärzte (Datenquelle: App), bezogen auf die Personenwochen der Anstellung (Datenquelle: Angaben der Klinik im Nenner).

Es soll für die einzelnen Bereiche der App (Informationstool - Tool für Weiter-und Fortbildung - Beratung und Konsile) die Häufigkeit der Nutzung erfasst werden. Für die Bereiche mit Informationen und Fortbildungen soll jeweils im Anschluss an die Nutzung mittels Kurzanfrage die Zufriedenheit ermittelt werden (ja/nein oder skalenbasiert). Für den App-Bereich *Beratung und Konsile* werden stratifiziert nach den Beantwortungsmodi (TELE-Info, TELE-Konsil, Telemedizinische Fallkonferenz, Bedside Konsil) sowohl die Häufigkeit der Nutzung als auch die Zeiträume zwischen abgeschendeter Anfrage und abschließender Beantwortung erfasst. Mit Hilfe eines abschließenden, kurzen Fragebogens, welcher sowohl vom nutzenden Arzt als auch vom Mitarbeiter des zuständigen Hub (sofern aktiv beteiligt) ausgefüllt wird, soll der Erfolg der App-Intervention für eine konkrete Anfrage abgeschätzt und das Nutzer-orientierte Verbesserungspotential definiert werden. Zusätzlich soll der Nutzen der Intervention für eine konkrete Anfrage und die daraus resultierende Therapie-Konsequenz (z.B. Eskalation, Deeskalation, Art der Applikation, Stopp der antibiotischen Therapie, Dosisanpassung, Therapeutisches Drug-Monitoring oder Therapiedauer) abgefragt werden. Eine Verknüpfung der Einschätzungen vom anfragenden Arzt und Hub-Mitarbeiter erfolgt über die Arzt-ID und dem Zeitpunkt der Anfrage. Die vollständige Beantwortung des Fragebogens führt zum erfolgreichen Abschluss. Eine wiederkehrende Benachrichtigung des Nutzers soll diesen an noch offenen Fragebögen und somit an nicht vollständig abgeschlossene Anfragen erinnern. Bei längerer Inaktivität eines Arztes erfolgt eine kurze Befragung, welche die Gründe der Abwesenheit erfasst.

Die **gesundheitsökonomische Evaluation** erfolgt im Rahmen der Prozessevaluation. Hierbei müssen Kosten bzw. Kostenersparnis auf Ebene des Krankenhauses, ermittelt aus den Daten der primären Endpunkte, dem Aufwand für die Bereitstellung der Beratungsleistung, ermittelt aus

den Daten der Prozessevaluation, gegenübergestellt werden. Dies dient als Grundlage zukünftiger Vertragsgestaltungen.

13 Nutzen-Risiko-Abwägung

13.1 Mit der Studienteilnahme verbundener individueller Nutzen

Durch die Teilnahme der Kliniken an dieser Studie wird der Zugang zu einer breiten infektiologischen Expertise erleichtert. Dies kann für den einzelnen Patienten zu einer unmittelbaren Verbesserung der infektiologischen Diagnostik und zu einer Optimierung der antibiotischen Therapie führen. Insbesondere ist eine nicht korrekte Diagnose einer der wichtigsten Gründe für ein Therapieversagen, für eine erhöhte Mortalität, für zum Teil nicht notwendige Verlegungen und letztlich auch für Klagen gegen Kliniken und deren Ärzte [30]. Langfristig wird die Expertise vor Ort gestärkt und durch den gezielten und bedarfsgerechten Einsatz von Antibiotika wird ein positiver Einfluss auf die lokalen Resistenzstatistiken und ein Rückgang der Prävalenz u.a. *Clostridium difficile* assoziierter Erkrankungen erwartet. In Studien wurde durch die Einführung von ABS in pädiatrischen Krankenhäusern eine Reduktion von Antibiotikaverbrauch ohne Beeinträchtigung der Therapiesicherheit gezeigt [15]. Auch eine allgemeine Kostenreduktion und Verkürzung der Liegedauer ist als Effekt beschrieben [16]. In Meta-Analysen konnte darüber hinaus eine Reduktion der Krankenhausmortalität beschrieben werden [17]. All diese Faktoren führen für die von Infektionen betroffenen Patienten zukünftig flächendeckend zu einer Verbesserung der Versorgung in allen teilnehmenden Kliniken.

13.2 Mit der Studienteilnahme verbundene Belastungen und Risiken

Mit der Teilnahme verpflichten sich die Kliniken auf der Grundlage des zur Bereitstellung aggregierter, individueller pseudonymisierter bzw. anonymisierter Daten. Diese Daten werden zum Teil durch Abfragen aus den Krankenhausinformationssystemen generiert (aggregierte Daten zu Liegedauer, Anzahl der Patienten etc. - anonymisiert). Die Überwachung des Antibiotikaverbrauches und die Erfassung von Daten zum Auftreten von resistenten Erregern ist gesetzlich für Krankenhäuser vorgeschrieben (§23 Infektionsschutzgesetz), so dass davon auszugehen ist, dass diese Daten in den Kliniken vorliegen bzw. bereits routinemäßig zusammengestellt werden. Im Rahmen der hier vorliegenden Studie soll auf diese bereits vorliegenden Daten zugegriffen werden. Der mit der Übermittlung der Daten verbundene Aufwand erscheint damit vertretbar.

Die Teilnahme an den Punkt-Prävalenz-Erhebungen beinhaltet eine Erfassung von pseudonymisierten Patienten- und Behandlungsdaten einmal pro Quartal. In diesem Rahmen werden tagesaktuelle Verordnungen von Antibiotika abgefragt. Mittels eines strukturierten Online-Fragebogens wird der dokumentierende Arzt durch die Befragung geführt. Dabei werden nur notwendige Informationen abgefragt, sodass der zeitliche Aufwand der Datenerfassung auf ein sinnvolles Maß begrenzt wird.

Aufgrund der Kommunikation zwischen den Kliniken und Hubs, per TELE-Info, TELE-Konsil oder TELE-Fallkonferenz, kann durch zeitliche Verzögerung der Beantwortung von medizinischen Fragestellungen ein verzögerter Therapiebeginn des betreffenden Patienten nicht ausgeschlossen werden, ist aber sehr unwahrscheinlich. Wie bei allen Konsiliardienstleistungen obliegt es den ärztlichen Kollegen vor Ort, mit denen der Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter einen Behandlungsvertrag bei Aufnahme abgeschlossen hat, entsprechend des klinischen Zustandes des Patienten sich für eine adäquate Therapie unter Berücksichtigung der ärztlichen Sorgfaltspflicht zu entscheiden. Zusätzlich sollen die im Rahmen der Konsile und Fallkonferenzen erteilten Empfehlungen nicht in die Behandlungshoheit der Ärzte der einzelnen Kliniken eingreifen.

Im Rahmen der Studie werden neben anonymisierten Daten auch pseudonymisierte Daten gespeichert. Dies beinhaltet das Risiko eines unbefugten Zugangs bzw. einer unbefugten Offenlegung personenbezogener Daten. Die im Rahmen dieser Studie getroffenen technischen und organisatorischen Maßnahmen können diese Risiken jedoch soweit minimieren, dass das Eintreten als weitestgehend unwahrscheinlich anzusehen ist. Nach Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses lässt sich einschätzen, dass der zu erwartende Nutzen der Studie, dem Risiko einer missbräuchlichen Nutzung der Patientendaten überwiegt.

13.3 Abbruchkriterien

Die Studie sieht aufgrund des Designs und des Studienziels keine Abbruchkriterien vor. Alle Patienten und deren gesetzliche Vertreter werden bei Aufnahme in der jeweiligen Klinik über die Teilnahme der Klinik an der Studie informiert. Im Falle einer notwendigen Übermittlung von Patientendaten, z.B. im Rahmen von Konsilen und Fallkonferenzen, ist eine Zustimmung des Patienten und/oder des gesetzlichen Vertreters nötig. Dafür werden die Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten gesondert aufgeklärt. Diese Zustimmung kann jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden und gilt nur für den jeweiligen Klinikaufenthalt.

Im Vorfeld der Studie wurden alle für die Teilnahme in Frage kommenden Kliniken kontaktiert und deren Teilnahmebereitschaft erfragt und dokumentiert. Auf dieser Evaluation beruht die zu erwartende Anzahl von 35 teilnehmenden Kliniken als Grundlage der für das primäre Outcome berechneten Power. In einigen Regionen (Bsp. Raum München) hatten bereits mehr Kliniken Interesse zur Teilnahme bekundet, als für die Rekrutierung im Projektbudget vorgesehen war. Im Falle einer Nichtteilnahme bereits im Voraus informierter Kliniken besteht demzufolge ein ausreichendes Potenzial für die, teilweise Hub-übergreifende, Nachrekrutierung weiterer Kliniken. Zudem ist bei einer Teilnahme von z.B. nur 32 Kliniken immer noch eine ausreichende Power von etwa 80 % gegeben (Tabelle 1), sodass eine Reduktion der RDD um etwa 20 % nach wie vor nachgewiesen werden kann.

14 Biometrie

14.1 Powerberechnung

Anhand der Graphiken in den Berichten der Antiinfektiva Surveillance [31] lässt sich der monatliche Verbrauch von Antibiotika auf pädiatrischen Stationen nicht-universitärer Akutkliniken mit einer Normalverteilung mit Mittelwert 1,85 recommended daily dose (RDD) und Standardabweichung von 7,45 RDD approximieren. Die Power wurde basierend auf RDDs berechnet da keine vergleichbaren Daten zu DDDs oder g/100 PT vorlagen. Auf kurzfristige Anfrage äußerten 35 solcher nicht-universitären peripheren Kliniken ihre Teilnahmebereitschaft am Projekt. Geht man nun von einer Vorlaufphase von 2 Monaten, einer Umstellungsphase von 22 Monaten und einer Nachlaufphase von 2 Monaten aus, ergibt sich bei einer Gesamtanzahl von 35 peripheren Kliniken, einer Annahme, dass 60% der Varianz in den monatlichen Verbrauchsdaten der Klinika durch Krankenseffekte erklärt werden und einer angenommenen Reduktion des Antibiotikaverbrauchs um 20%, eine Studienpower von 83%. Tabelle 1 zeigt die approximierte Power der Studie in Abhängigkeit vom erwarteten Effekt und Anzahl der Krankenhäuser pro Hub. Aufgrund fehlender Informationen werden mögliche Effekte der Saisonalität für die Powerberechnung nicht berücksichtigt. Durch den Stepped-Wedge-Ansatz, in dem die Kliniken über einen Zeitraum von 22 Monaten der Reihe nach zufällig umgestellt werden, lassen sich diese Effekte, falls vorhanden, jedoch gut in der statistischen Analyse schätzen.

Tabelle 1: Power der Studie in Abhängigkeit vom erwarteten Effekt und Anzahl der Krankenhäuser pro Hub (da es für aggregierte Outcomes kein Standardprogramm zur Power-Berechnung vorliegt, erfolgte die Berechnung in einem Simulationsansatz).

Effekt (Reduktion der RDD)	Krankenhäuser pro Hub					
	5	6	7	8	9	10
5%	0,09	0,09	0,09	0,11	0,11	0,12
10%	0,18	0,21	0,25	0,27	0,31	0,34
15%	0,37	0,42	0,49	0,54	0,60	0,63
20%	0,59	0,63	0,72	0,78	0,84	0,86

Bei einem Effekt von 20% hat eine Studie mit 36 Kliniken Power von 84% und mit 32 Kliniken 78%. Mit derzeit 35 Kliniken, die sich für die Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben, ist die Power knapp über 80%. Sollten Kliniken in der Vorbereitungsphase ausfallen, so soll jeder Ausfall eines Krankenhauses durch Aufnahme einer neuen peripheren Klinik kompensiert werden.

14.2 Statistische Analyse

Der primäre Endpunkt wird im Rahmen der Studie konfirmatorisch untersucht. Die statistische Analyse erfolgt mittels eines Poisson Mixed Effects Modells (Alternative: Population Average/Marginal Modell mit Generalized Estimating Equations (GEE) und „Sandwich“ Standardfehler (Cluster-robuster Standardfehler). Dieses Modell schließt die unterschiedlichen peripheren Kliniken als zufällige Effekte ein und die Intervention, sowie saisonale Effekte und generelle Zeittrends auf Monatebene werden als statische Effekte betrachtet. Die unterschiedliche Krankenhausgröße wird mittels eines Gewichtungsfaktors berücksichtigt. Um zu untersuchen, ob und wie sich der Effekt der Intervention über die Zeit auswirkt, kann eine Interaktion zwischen der Behandlungsmethode und der Zeit eingeschlossen werden. Eine mögliche Bias-Quelle sind saisonale Änderungen im Antibiotikaverbrauch. Um diesen Effekt entgegenzuwirken wurde die Stepped-Wedge-Phase auf einen Zeitraum von über 2 Jahren festgelegt. Zusätzlich werden die Monate vor der Stepped-Wedge-Phase zur Stabilisierung dieser Effekte einbezogen. Weitere mögliche Bias-Quellen sind säkulare Trends. Diese werden anhand des vorangehenden Kontrollzeitraums bestimmt und können so in der weiteren Analyse berücksichtigt werden. Möglich ist auch eine selektive Teilnahme von Kliniken mit besserem Umgang mit ABS. Dies würde zu einer konservativen Schätzung des Effektes der Intervention führen. Sollten Kliniken aus der Studie aussteigen wollen, so wird versucht, ihren Antibiotikaverbrauch weiter zu überwachen, um mögliche Bias durch differentiellen Lost to follow-up zu untersuchen.

Die sekundären Endpunkte werden explorativ untersucht. Hierfür werden deskriptive Analysen durchgeführt, in welchen kategoriale Endpunkte in Prozent und metrische Endpunkte, je nach Verteilung der Daten, entweder als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Interquartilsabstand angegeben werden. In der Prozessevaluation soll außerdem univariable und multivariable Analysen zu den Faktoren, die die App-Nutzung beeinflussen, durchgeführt werden.

15 Datenmanagement und Datenschutz

Innerhalb des TELE-KASPER-Projektes gilt ein definiertes Rechte- und Rollenkonzept. Das Einsehen und Auswerten der Daten erfolgt nur nach diesem Konzept.

Für die Beschreibung des Datenmanagements und des Datenflusses muss zwischen aggregierten Daten und individuellen anonymisierten bzw. pseudonymisierten Daten unterschieden werden. Die zusammenfassenden Datenfluss-Modelle befinden sich in **Fehler!**

Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. und Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..

15.1 Aggregierte Daten

Daten aus den Strukturfragebögen, der Apotheke und dem Krankenhauscontrolling, sowie Daten aus Erreger- und Resistenzstatistiken werden in aggregierter Form erfasst. **Jede nicht-universitäre Klinik** sendet die Daten entweder als E-Mail oder im Falle des Strukturfragebogens in Papierform an den entsprechenden Hub, welcher sie im Anschluss auf Vollständigkeit und Korrektheit prüft. Nach dieser Qualitätsprüfung werden die Strukturdaten vom verantwortlichen Hub-Koordinator manuell in die **Electronic Data Capture** (EDC) Software LimeSurvey übertragen und digitalisiert. Alle weiteren Daten werden auf der Plattform Confluence hochgeladen und somit aus allen Hubs zusammengeführt. Confluence ist ein online Arbeitsbereich für das gemeinsame Projekt- und Wissensmanagement eines Teams. Da aggregierte Daten nicht der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) unterliegen, kann das Programm für eine Zentralisierung der Daten bedenkenlos verwendet werden. Um die Sicherheit weiter zu erhöhen, können definierte Seiten durch festgelegte Zugriffsrechte und Verschlüsselungen geschützt werden. Für das Hochladen und den Zugriff auf diese aggregierten Daten werden nur die Hub-Koordinatoren und die Projekt-Mitarbeiter des Institutes für Med. Epidemiologie, Biometrie und Informatik (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) berechtigt sein (Abbildung 5B). Des Weiteren kann durch dieses Vorgehen das Vorhandensein der Datensätze aller nicht-universitären Kliniken mit nur geringem Aufwand überprüft werden. Im Anschluss kann das evaluierende Institut die Daten zur Auswertung herunterladen.

15.2 Punkt-Prävalenz-Erhebungen

In den Punkt-Prävalenz-Erhebungen werden individuelle Patientendaten zu Alter, Gewicht und Körpergröße, mikrobiologischer Diagnostik sowie der erhaltenen Therapie erhoben. Dies erfolgt nur nach vorheriger Aufklärung und Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten aller darin eingeschlossenen Patienten entsprechend der DSGVO. Um Rückfragen bei vermeintlich fehlerhaften oder unvollständigen Angaben zu ermöglichen, werden diese Daten auf Ebene der lokalen Klinik in pseudonymisierter Form erfasst. Für die zugriffssichere, datenschutzkonforme Lagerung dieser Listen sind die nicht-universitären Kliniken zuständig. **Nach einer Plausibilitätsprüfung (bis max. 4 Wochen ab Dateneingabe) durch die Hub Mitarbeiter und ggf. inhaltlich notwendiger Korrekturen (z.B. Eingabefehlern wie eine deutlich zu hohe Einzeldosis oder unrealistische Gewichtsangaben, u.a.m.) werden die Daten auf der Ebene der lokalen Klinik**

irreversibel anonymisiert und die entsprechenden lokalen Patientenidentifikationslisten vernichtet. An das auswertende Institut für Epidemiologie, Biometrie und Informatik (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg), werden die Daten ebenfalls nur in **irreversibel anonymisierter** Form übermittelt (Abbildung 5B).

Die Datenerhebung erfolgt durch die Ärzte der nicht-universitären Kliniken unter einer Patienten-ID (zusammengesetzt aus Klinik-ID und Fall-ID) mittels Fall-individueller Online-Fragebögen. Hierfür soll ebenfalls eine datenschutzkonforme (EDC) Software, wie LimeSurvey, verwendet werden. EDC Softwares sind sichere Webapplikationen zur Erstellung und Verwaltung von Online-Umfragen und Datenbanken. In diesem Kontext agieren die Programme als einfache Instrumente für die Sammlung von online und offline erfassten Daten. Mit Hilfe der EDC Software können somit die Daten aus den Punkt-Prävalenz-Erhebungen von der Klinik direkt online in das Programm eingegeben oder auf Papier erfasst und im Anschluss in die Software hochgeladen oder eingegeben werden.

Die Teilnahme an den Punkt-Prävalenz-Erhebungen ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Bei Widerruf erfolgt ein sofortiger Stopp der Datenerhebung und sämtliche bis zu diesem Zeitpunkt erfassten **und noch nicht anonymisierten** Daten werden, falls nicht bereits erfolgt, anonymisiert. **Die Teilnehmer haben bis zum Zeitpunkt der Anonymisierung das Recht auf Löschung Ihrer Daten. Dies muss bei Widerruf der Teilnahme dem Studienteam gegenüber kommuniziert werden. Alternativ zur Löschung der Daten kann auch eine sofortige Anonymisierung erfolgen, sofern der betroffene Teilnehmer einverstanden ist.**

Die in diesem Rahmen erhobenen **anonymisierten** Daten werden bis zu 15 Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Studie verschlüsselt aufbewahrt und anschließend gelöscht.

Das Umsetzungskonzept zur DSGVO-konformen, gegen unberechtigten Zugriff gesicherten Datenspeicherung und Verarbeitung, wird in enger Zusammenarbeit mit den Datenschutzbeauftragten der vier Universitätskliniken (Hubs) erarbeitet.

15.3 TELE-KASPER App

Innerhalb der App fließen vier grundsätzlich verschiedene Arten von Daten:

- Nicht-patientenbezogene Daten
- pseudonymisierte Patientendaten

- pseudonymisierte Nutzerdaten
- Systemdaten.

Diese werden von verschiedenen Anwendern, gemäß dem Rechte- und Rollenkonzept erstellt, abgerufen und verarbeitet. Abbildung 4 beschreibt das zugehörige Datenflussmodell.

Nicht-patientenbezogene Daten:

Mitarbeiter aller HUBs können anonyme, nicht-patientenbezogene Daten in Form von Texten und anderen Multimediadaten über ein zur Verfügung stehendes Content Management System (CMS) und Videomanagement System (VMS) eingeben. Diese Daten bilden die Inhalte der App-Module Nachschlagewerk und Information & Weiterbildung. Sie werden in entsprechenden Datenbanken in der Microsoft Azure Cloud gespeichert und stehen nach Abruf dem vollständigen Netzwerk zur Verfügung.

In Form von TELE-Infos können Nutzer nicht-universitärer Kliniken inhaltliche Fragen zum Nachschlagewerk stellen, welche wiederum von zuständigen HUB-Mitarbeitern, gemäß dem Rechte- und Rollenkonzept, beantwortet werden. Diese nicht-patientenbezogenen Daten werden ebenfalls in der Microsoft Azure Cloud gespeichert.

In Feedbackfragebögen werden Informationen zur App-Nutzung und Zufriedenheit der Ärzte mit Hilfe einer Arzt-ID und einer Klinik-ID erfasst. Da dieses Feedback sowohl die Funktionen TELE-Info und TELE-Konsil betrifft, werden die Daten sowohl in Datenbanken der Microsoft Azure Cloud als auch auf dem Datenbankserver des UK Halle (Saale) abgelegt. Über Datenexport stehen diese dem Institut für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin in München für eine statistische Auswertung zur Verfügung. Da für eine klinikspezifische Evaluation eine Zuordnung zum bewertenden Arzt nicht ausgeschlossen werden kann, werden diese Daten ebenfalls als pseudonymisiert betrachtet.

Pseudonymisierte patientenbezogene Daten:

Nutzer nicht-universitärer Kliniken können im Rahmen eines TELE-Konsils pseudonymisierte Patientendaten eingeben (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe sowie für die Beantwortung der Konsil-Anfrage notwendige medizinische Informationen). Im Vorfeld muss hierfür das schriftliche Einverständnis des betreffenden Patienten eingeholt werden. Die Sicherstellung der Information des Patienten sowie die Dokumentation des schriftlichen Einverständnisses für ein TELE-Konsil

liegen im Zuständigkeitsbereich der lokalen Klinik. Bei Anmeldung eines TELE-Konsils innerhalb der App muss das Vorliegen des Einverständnisses aktiv bestätigt werden. Ohne diese Bestätigung kann die Konsilanfrage nicht an den Hub versendet werden. Zuständige HUB-Mitarbeiter erhalten gemäß eines Rechte- und Rollenkonzepts die Anfrage und können innerhalb des TELE-Konsils Empfehlungen zur Therapie aussprechen, welche dem Nutzer der nicht-universitären Klinik nach Abruf wieder zur Verfügung stehen. Die Mitarbeiter des Hubs haben keine Kenntnis über die Identität des betreffenden Patienten, da **Anfragen nur unter der Nutzer-ID (anfordernder Arzt) und einer Fall-ID (fortlaufende Nummer) erfasst werden**. Alle dabei entstehenden Daten werden ausschließlich in Datenbanken auf Servern des UK Halle (Saale) gespeichert. Bei Wiederruf der Datenschutzvereinbarung werden alle Daten des betreffenden Chatverlaufes gelöscht oder nach Einverständnis der Betroffenen anonymisiert.

Die im Rahmen der TELE-Konsile gespeicherten Patientendaten werden nur zweckgebunden und gemäß den gesetzlichen Richtlinien für die Aufbewahrung von patientenbezogenen Daten gespeichert. Nach Zweckerfüllung (nach Beendigung oder Abbruch der Studie) werden Daten der TELE-Konsil-Chatverläufe gelöscht. Ausgenommen hiervon sind die am Ende eines TELE-Konsils durch die Hub-Mitarbeiter erstellten Befunde (Konsilbefunde), welche bis zu 15 Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Studie auf den Servern des UK Halle (Saale) abgelegt und bei Bedarf durch die lokalen Kinderkliniken zu einem späteren Zeitpunkt abgerufen werden können. Auch die für eine Zuordnung dieser Daten erforderliche Liste sowie die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme werden auf Ebene der lokalen Kinderklinik für 15 Jahre sicher aufbewahrt. Dies dient vornehmlich der medizinischen Dokumentation. Eine statistische Auswertung ist ausgeschlossen.

Pseudonymisierte Nutzerdaten:

Die App-nutzenden Ärzte werden vor Registrierung datenschutzrechtlich aufgeklärt und deren Einwilligung zur Datenspeicherung eingeholt (innerhalb der App). Da Daten zu Alter, Position und Qualifikation erfasst, jedoch eine genaue Zuordnung aufgrund der verschiedenen Klinikgrößen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, werden diese Daten grundsätzlich als pseudonymisiert behandelt. Bei Widerruf der Datenschutzvereinbarung durch den Arzt werden alle bis dahin erfassten Daten anonymisiert und das Nutzerprofil gelöscht.

Die hier generierten Daten werden auf den Servern des UK-Halle abgespeichert und dienen in aufbereiteter Form dem Institut für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin zur Prozessevaluation.

Die Synchronisation der UKH Server mit den MEKmedia GmbH zur Verfügung stehenden Servern erfolgt durch das Übermitteln spezifischer Nutzerdaten in Echtzeit (E-Mail, Nutzer ID, Passwort).

Die Verantwortung für eine DSGVO-konforme Sicherung der Nutzerdaten liegt vollständig beim Inhaber der App, dem LMU Klinikum München. Ein entsprechendes Konzept wird mit dem dort zuständigen Datenschutzbeauftragten erarbeitet.

Systemdaten:

Im Rahmen von Updates und Upgrades werden Systemdaten sowohl von MEKmedia GmbH als auch der Administration des TELE-Kasper Projektes generiert, welche unter Umständen die auf den Servern vorhandenen Datenbanken beeinflussen können. Die Systemdaten der Firma MEKmedia werden dabei über eine VPN-Verbindung und unter Kontrolle des Rechenzentrums des UK Halle (Saale) transferiert.

Alle für die Studie relevanten Daten werden gemäß den Vorgaben 15 Jahre aufbewahrt.

Für eine DSGVO-konforme, gegen unberechtigten Zugriff gesicherte Datenverarbeitung und Speicherung sind auf Hub-Ebene die Datenschutzbeauftragten der jeweiligen Universitätsklinik (Hub) und innerhalb der anfragenden Klinik deren Datenschutzbeauftragte zuständig.

Das Umsetzungskonzept zur DSGVO-konformen, gegen unberechtigten Zugriff gesicherten Datenspeicherung und Verarbeitung, wird in enger Zusammenarbeit mit den Datenschutzbeauftragten der vier Universitätskliniken (Hubs) erarbeitet.

15.4 Fallkonferenzen mit einem Videokonferenzsystem

Für die Durchführung von telemedizinischen Fallkonferenzen wird der Einsatz eines Videokonferenzsystems vorgesehen. Dabei wird die finale Entscheidung vor allem von folgenden Faktoren beeinflusst:

- IT-Sicherheit
- Datenschutz
- Intuitive Bedienbarkeit
- Konferenzqualität und -stabilität

- Funktionalität

Die Möglichkeit der Durchführung von Punkt-zu-Punkt-Verbindungen als auch die Organisation von sicheren Mehrpunktkonferenzen (Fallkonferenzen) bilden zentrale Elemente der Videokonferenzlösung. Dabei werden die Echtzeitdaten der Konferenz entweder direkt zwischen den Video-Endpunkten oder über Server in Deutschland, maximal innerhalb der EU / des EWR transferiert. Aus Dokumentationsgründen soll eine Fallkonferenz auch aufgezeichnet werden können. Diese Entscheidung wird aktiv von allen Teilnehmern nach vorheriger Aufklärung über den Zweck getroffen. Die entstandenen Audio-und Videodateien werden nur in lokalen Verzeichnissen gespeichert und nach Zweckerfüllung gelöscht.

Potentiell erhobene Nutzerdaten (E-Mail, Name, IP-Adressen) werden ebenfalls datenschutzkonform abgespeichert. Wird eine Übermittlung dieser Daten in Drittländer nötig, so wird dies über geeignete Datenschutzgarantien abgesichert. Die Dauer der Speicherung ist zweckgebunden und überschreitet nicht die Projektlaufzeit.

Vor der Teilnahme an einer Konferenz werden alle Nutzer datenschutzrechtlich und über den geplanten Zweck der Datenerhebung aufgeklärt. Deren Einwilligung muss aktiv erfolgen.

15.5 Datenflussmodelle

TELE-KASPER: TELEmedizinisches Kompetenznetzwerk „Antibiotic Stewardship in PEdiatRics“

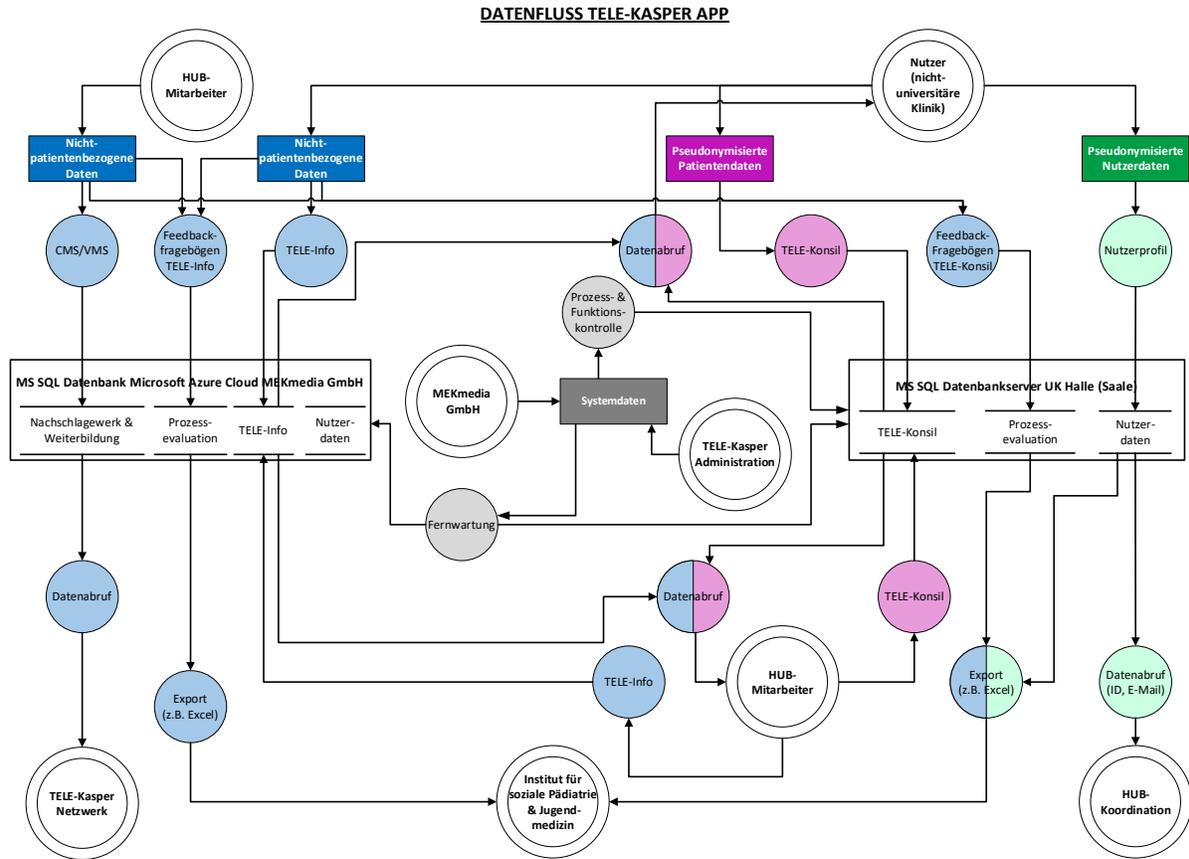
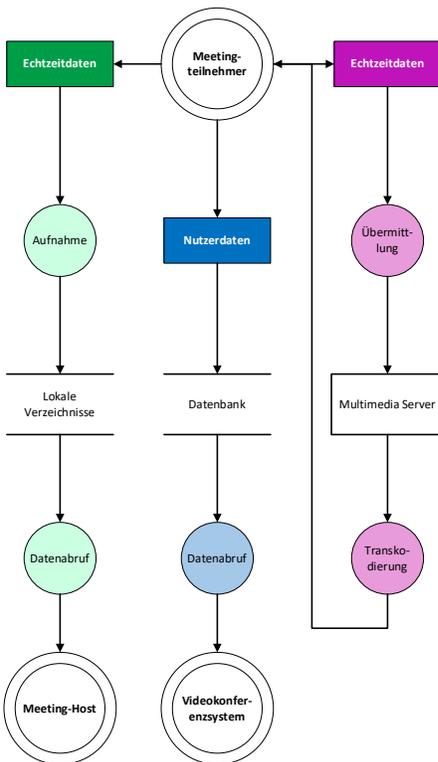


Abbildung 4: Datenflussmodell der TELE-KASPER App.

A) DATENFLUSS VIDEOKONFERENZ



B) DATENFLUSS AGGREGIERTE DATEN UND DATEN DER PUNKT-PRÄVALENZ-ERHEBUNGEN

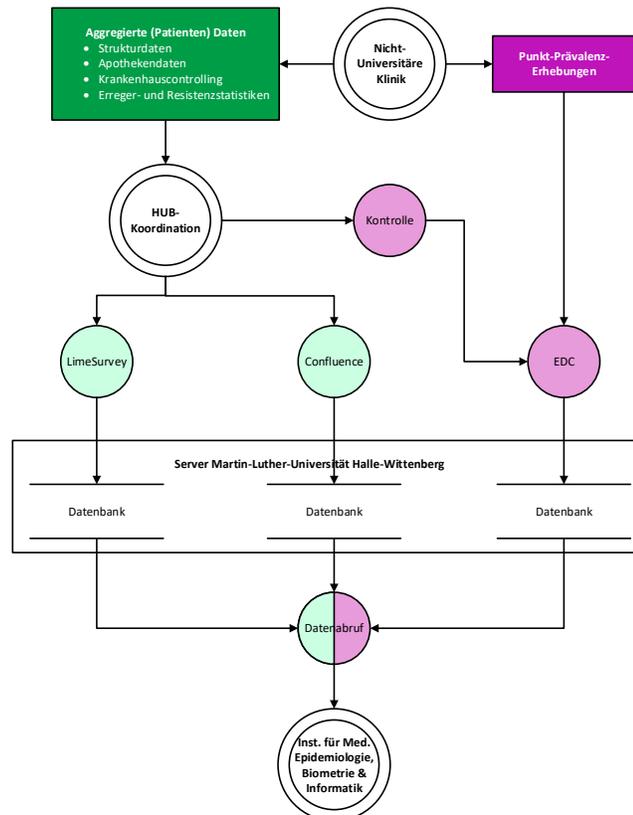


Abbildung 5: Datenflussmodelle für Fallkonferenzen mit einem Videokonferenzsystem (A) und aggregierte Daten (B, grün), Punkt-Prävalenz-Erhebungen (B, pink).

16 Umgang mit Biomaterialien

Entfällt.

17 Probandenversicherung, Wege-Unfallversicherung (sofern vorgesehen)

Entfällt.

18 Unterschriften

Priv. Doz. Dr. med. Ulrich von Both
 ärztlicher Projektleiter TELE-KASPER

19 Referenzen

1. J, O.N. *Tackling drug-resistant infections globally*. 2016.
2. WHO, *Global action plan on antimicrobial resistance*. 2016.
3. J, O.N. *Tackling a global health crisis: initial steps*. 2015.
4. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, ed. P.-E.-G.f.C.e.V. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Infektiologie Freiburg. 2014, Rheinbach: Antiinfectives Intelligence.
5. Versporten, A., et al., *The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(4): p. 1106-17.
6. *Themenblatt Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen*, ed. B. Stiftung. 2012: Verlag Bertelsmann Stiftung.
7. Cantey, J.B., et al., *Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(10): p. 1178-1184.
8. Esaïassen, E., et al., *Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(7): p. 1858-1870.
9. Shaw, S.Y., J.F. Blanchard, and C.N. Bernstein, *Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(12): p. 2687-92.
10. Dellit, T.H., 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**(2): p. 159-77.
11. Godbout, E.J., et al., *Pediatric Antimicrobial Stewardship: State of the Art*. Curr Infect Dis Rep, 2018. **20**(10): p. 39.
12. Weiss, K. and A. Simon, *Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene in German Paediatric Inpatient Facilities: A Qualitative Survey from the Paed IC Working Group*. Klin Padiatr, 2016. **228**(5): p. 257-62.
13. *S3-Leitlinie AWMF-Registernummer 092/001 Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendungen im Krankenhaus 2013*.
14. *Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (IfSG), letzte Änderung 01.01.2019, § 23, Abs. 4*.
15. Turner, R.B., et al., *Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Use at a Nonfreestanding Children's Hospital*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017. **6**(3): p. e36-e40.
16. Willis, Z.I., et al., *Reducing Antimicrobial Use in an Academic Pediatric Institution: Evaluation of the Effectiveness of a Prospective Audit With Real-Time Feedback*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017. **6**(4): p. 339-345.
17. Schuts, E.C., et al., *Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(7): p. 847-856.
18. Kern, W., *Jahrestagung DGI*. 2017.
19. Morquin, D., et al., *Implementing a tele-expertise system to optimise the antibiotic use and stewardship: The case of the Montpellier University Hospital (France)*. Stud Health Technol Inform, 2015. **210**: p. 296-300.
20. James, R., et al., *A mixed methods study of the barriers and enablers in implementing antimicrobial stewardship programmes in Australian regional and rural hospitals*. J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(9): p. 2665-70.
21. Badawi, O. and E. Hassan, *Telemedicine and the patient with sepsis*. Crit Care Clin, 2015. **31**(2): p. 291-304.
22. *DART 2020*.
23. Hübner, J., *Antibiotic Stewardship: Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin*. Monatsschr Kinderheilk, 2019. **167**.

24. Hufnagel, M., *Antibiotic prescription pattern in 23 German pediatric hospitals: results from a point prevalence survey*, in *Annual Meeting der European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID) in Dublin, Irland* Poster 2014.
25. Hufnagel, M., et al., *High Rates of Prescribing Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results From the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Point Prevalence Survey*. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2019. **8**(2): p. 143-151.
26. Gharbi, M., et al., *Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK*. *BMJ Open*, 2016. **6**(11): p. e012675.
27. Versporten, A., et al., *The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide*. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. **32**(6): p. e242-53.
28. Adriaenssens, N., et al., *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe*. *J Antimicrob Chemother*, 2011. **66 Suppl 6**: p. vi71-77.
29. De Luca, M., et al., *Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): p. e0154662.
30. Wallace, E., et al., *The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review*. *BMJ Open*, 2013. **3**(7).
31. *ADKA-if-DGI Antiinfektiva-Surveillance - 9. Krankenhausvergleichs-Report 2016/2017*.