

## **Telemedizinisches, intersektorales Netzwerk als neue digitale Gesundheitsstruktur zur messbaren Verbesserung der wohnortnahen Versorgung**

**(TELnet@NRW)**

### **Evaluationsdesign**

#### Konsortialführung

Univ.-Prof. Dr. med. Gernot Marx, FRCA

Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care

Uniklinik RWTH Aachen

#### Evaluierendes Institut

Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Fakultät für Gesundheitswissen- schaften

Universität Bielefeld

## Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>ARBEITSHYPOTHESE</b> .....                               | <b>3</b>  |
| <b>2</b> | <b>STUDIENDESIGN</b> .....                                  | <b>3</b>  |
| <b>3</b> | <b>STUDIEN-TEILNEHMER</b> .....                             | <b>5</b>  |
| <b>4</b> | <b>WIRKSAMKEITSEVALUATION (UNIVERSITÄT BIELEFELD)</b> ..... | <b>5</b>  |
| 4.1      | FALLZAHLKALKULATION .....                                   | 5         |
| 4.2      | EFFEKTMAßE .....  | 5         |
| 4.2.1    | <i>Primäre Outcomes</i> .....                               | 5         |
| 4.2.2    | <i>Sekundäre Outcomes</i> .....                             | 7         |
| 4.3      | DATENERHEBUNG .....   | 8         |
| 4.3.1    | <i>Case Report Forms</i> .....                              | 8         |
| 4.3.2    | <i>Short Form 36</i> .....                                  | 8         |
| 4.3.3    | <i>KV-Abrechnungsdaten</i> .....                            | 9         |
| 4.4      | STATISTISCHE ANALYSEN.....                                  | 9         |
| 4.4.1    | <i>Primäre Outcomes</i> .....                               | 10        |
| 4.4.2    | <i>Sekundäre Outcomes</i> .....                             | 13        |
| 4.5      | DATENAUFBEREITUNG UND -QUALITÄTSSICHERUNG .....             | 13        |
| 4.5.1    | <i>Grundlegende Datensichtung und -aufbereitung</i> .....   | 13        |
| 4.5.2    | <i>Umgang mit Fehlwerten</i> .....                          | 14        |
| 4.5.3    | <i>Sensitivitätsanalysen</i> .....                          | 14        |
|          | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....                           | <b>15</b> |
|          | <b>ANHANG</b> .....   | <b>17</b> |

## 1 Arbeitshypothese

Die primäre Arbeitshypothese von TELnet@NRW gemäß Projektantrag lautet, dass die im Rahmen des aufgebauten telemedizinischen Netzwerks erbrachten Interventionen (d.h. Schulungen und Telekonsile/-visiten) sektorenübergreifend zu einer Verbesserung der Behandlungsqualität führen sollen. Den primären Bewertungsmaßstab sollten dabei die Erfüllungsgrade der zehn Choosing-Wisely-Empfehlungen der DGI darstellen (Lehmann et al., 2017).

## 2 Studiendesign

TELnet@NRW ist als multizentrische, cluster-randomisierte Studie im stepped-wedge Design (SWD) konzipiert. Das SWD kombiniert Elemente einer klassischen cluster-randomisierten Studie (Randomisierung und Anwendung der Intervention auf Cluster statt auf Patientenebene) sowie eines Vorher-Nachher-Vergleiches (jedes Cluster durchläuft Kontroll- und Interventionsphase) (Hemming et al., 2015). Einen wesentlichen Vorteil des SWD stellt dessen hohe Praktikabilität dar. So ist es möglich, eine Intervention zeitversetzt in den verschiedenen Clustern einzuführen und damit Ressourcen zu schonen. Darüber hinaus stellt das SWD sicher, dass alle Teilnehmer im Verlauf die Intervention erhalten, was bei angenommener Wirksamkeit der Intervention vorteilhaft ist und zudem die Anreize für eine Studienteilnahme erhöht (Hemming et al., 2015).

An der Studie sind zwei Universitätskliniken (Aachen und Münster), 17 Krankenhäuser und 103 ambulant tätige Ärzte aus zwei Ärztenetzen beteiligt sein. Die Gesamtstudie lässt sich grundsätzlich in einen ambulanten Teil und einen stationären Teil differenzieren. Für beide Bereiche werden je vier Studiencluster eingerichtet. Ein unabhängiger Statistiker ordnet die teilnehmenden Krankenhäuser und Ärzte zufällig auf Grundlage computergenerierter Zufallszahlen diesen Clustern zu. Auf diese Weise ergeben sich Cluster von je 23 bis 28 Ärzten bzw. 4 bis 5 Krankenhäusern. Die unterschiedlichen Größen im ambulanten Bereich sind darauf zurückzuführen, dass einige der beteiligten Ärzte in Gemeinschaftspraxen zusammenarbeiten und dementsprechend gemeinsam einem Cluster zugeordnet werden, um mögliche ungewollte Kontaminationseffekte zu vermeiden. Eine Verblindung der Studienbeteiligten wird nicht möglich sein, da die telemedizinische Intervention deren direkte Interaktion erfordert.

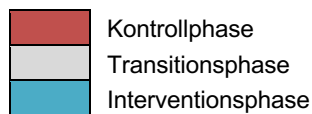
Die Studiendauer beträgt im ambulanten Bereich 30 Monate und im stationären Bereich aus organisatorischen Gründen 29 Monate. Alle Cluster werden drei verschiedene Studienphasen durchlaufen (vgl. Abbildung 1). Während der Kontrollphase erfolgt die übliche Routineversorgung. Im Rahmen der anschließenden Transitionsphase wird die erforderliche Hardware-Infrastruktur in den beteiligten Krankenhäusern und Arztpraxen aufgebaut. Zu Beginn der Transitionsphase erhalten die Beteiligten zudem die vorgesehenen **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden**. Schulungen. Um sich an die neuen Prozesse zu gewöhnen, könnten bereits in der Transitionsphase Telekonsile und -visiten durchgeführt werden. Im Anschluss daran folgt die eigentliche Interventionsphase, während der die Intervention genutzt und die zur Evaluation der Interventionseffekte notwendigen Daten erhoben werden. Die Phasenübergänge der unterschiedlichen Cluster erfolgen im Abstand von 3 Monaten. Die Länge der Transitionsphase wird auf Grundlage der organisatorischen Erfordernisse im Projekt von den an der Durchführung beteiligten Konsortialpartnern festgelegt werden. Im ambulanten Bereich wird sie 13 Monate und im stationären Bereich 10 Monate betragen.

**Ambulant**

| Zeit: | 04-06/17 | 07-09/17 | 10-12/17 | 01-03/18 | 04-06/18 | 07-09/18 | 10-12/18 | 01-03/19 | 04-06/19 | 07-09/19 |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| C 1   | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      |
| C 2   | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      |
| C 3   | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      |
| C 4   | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      |

**Stationär**

| Zeit: | 04-06/17 | 07-09/17 | 10-12/17 | 01-03/18 | 04-06/18 | 07-09/18 | 10-12/18 | 01-03/19 | 04-06/19 | 07-09/19 |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| C 1   | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      |
| C 2   | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      |
| C 3   | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      |
| C 4   | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      | Red      |



**Abbildung 1:** Studienverlaufspläne TELnet@NRW (eigene Darstellung)

Die Studie wird bei ClinicalTrials.gov (Kennzeichen: NCT03137589) registriert. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen hat die Studie ebenfalls genehmigt (Kennzeichen: EK 068/17). Die Finanzierung der Studie erfolgt durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Die Analysen der Wirksamkeitsevaluation werden vom Team des Lehrstuhls für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsanalyse als unabhängiger Evaluator – auf Grundlage der von Seiten der Konsortialführung bereitgestellten Daten – konzipiert und durchgeführt werden. Das Reporting erfolgt gemäß der CONSORT-Empfehlungen. Analysen zur Nutzerakzeptanz der an der Studie teilnehmenden Ärzte und Patienten werden in den Netzzentralen für den ambulanten Bereich konzipiert und durchgeführt; für den stationären Bereich werden diese vom Zentrum für Telematik und Telemedizin GmbH (ZTG) konzipiert und durchgeführt.

### **3 Studienteilnehmer**

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgt unmittelbar im Rahmen des üblichen Versorgungsprozesses. Die Triage hinsichtlich des Erfüllens der folgenden Einschlusskriterien wird durch den vor Ort behandelnden Arzt durchgeführt.

Im ambulanten Teil der Studie kommen Patienten für den Studieneinschluss infrage, wenn sie

- das 18. Lebensjahr vollendet haben,
- bei ihrem Arzt mit einem möglichen infektiösen Krankheitsbild auf Grundlage der International Classification of Primary Care (ICPC2) vorstellig werden und
- eine vorherige Aufklärung und ausführliche Information zur Studienteilnahme erhalten haben.

Im stationären Teil der Studie kommen Patienten für den Studieneinschluss infrage, wenn sie

- das 18. Lebensjahr vollendet haben,
- an einer Staphylococcus-aureus-Bakteriämie leiden und/oder eine intensivmedizinische Behandlung benötigen und
- eine vorherige Aufklärung und ausführliche Information zur Studienteilnahme erhalten haben.

Personen, die in einem Abhängigkeits- oder Arbeitsverhältnis mit dem Sponsor der Studie oder einem der Prüfarzte stünden, und solche, die aufgrund einer Rechts- oder Verwaltungsanordnung in einer Einrichtung leben, werden von der Studie ausgeschlossen. Da es sich in erster Linie um eine arztbezogene Intervention handelt, werden Patienten während der Interventionsphase auch dann in die Studie eingeschlossen, wenn ihr jeweiliger Behandlungsfall selbst ohne telemedizinische Unterstützung stattfindet.

## **4 Wirksamkeitsevaluation (Universität Bielefeld)**

### **4.1 Fallzahlkalkulation**

Für das Projekt wird mittels des *stepped-wedge*-Befehls der Statistiksoftware STATA eine Fallzahl von 40.000 Patienten kalkuliert. Dabei wird eine Outcomeverbesserung von 20 % bei einer intra-cluster correlation von 0,1 sowie einem Alpha-Fehler von 0,05 und einem Beta-Fehler von 0,1 zugrunde gelegt.

### **4.2 Effektmaße**

#### **4.2.1 Primäre Outcomes**

Um die Arbeitshypothese (Verbesserung der Behandlungsqualität) zu überprüfen, sind im Projektantrag die Erfüllungsgrade der zehn Choosing-Wisely-Empfehlungen der DGI als primäre Outcomes der Studie festgelegt (Lehmann et al., 2017). Diese beschreiben medizinische Interventionen, welche auf Grundlage bestehender Evidenz ausdrücklich angewandt oder unterlassen werden sollten. Die Choosing-Wisely-Empfehlungen umfassen jeweils fünf Positiv-

und Negativ-Empfehlungen. Diese zielen darauf ab, die Überversorgung antimikrobieller Mittel zu verhindern und Beratung hinsichtlich der Anwendung oder Unterlassung geläufiger diagnostischer und therapeutischer Intervention zu liefern. Vorgeschlagene Interventionen wurden durch 27 DGI-Mitglieder anhand der Kriterien Evidenzstärke, Überschneidung, Neuartigkeit, Optimierungspotenziale sowie Relevanz und Angemessenheit evaluiert, in Rangfolge gebracht und schließlich durch Diskussion konsentiert. Eine Übersicht über die Empfehlungen gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Übersicht primäre Outcomes: Choosing-Wisely-Empfehlungen der DGI (eigene Darstellung)

| <b>Positiv-Empfehlungen (P1 – P5)</b> |   | <b>Ambulan-ter Sektor</b> | <b>Stationä-rer Sektor</b> |
|---------------------------------------|---|---------------------------|----------------------------|
| P1                                    | Bei Staphylococcus-aureus-Blutstrominfektion soll eine konsequente Therapie sowie Fokussuche und Fokussanierung erfolgen.   |                           | <b>X</b>                   |
| P2                                    | Bei dem klinischen Bild einer schweren bakteriellen Infektion sollen rasch Antibiotika nach der Probenasservierung verabreicht und das Regime regelmäßig reevaluiert werden.                                      |                           | <b>X</b>                   |
| P3                                    | Bei Erwachsenen > 60 Jahre, bei Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung oder erhöhter Exposition soll eine Influenzaimpfung durchgeführt werden.  | <b>X</b>                  |                            |
| P4                                    | Bei Kindern soll eine Masernimpfung und bei unvollständig (weniger als zweimal) geimpften Personen oder bei Personen mit unklarem Impfstatus, die nach 1970 geboren wurden, eine Nachimpfung durchgeführt werden. | <b>X</b>                  |                            |
| P5                                    | Bei fehlender klinischer Kontraindikation sollen orale statt intravenöse Antibiotika mit guter oraler Bioverfügbarkeit appliziert werden.   |                           | <b>X</b>                   |
| <b>Negativ-Empfehlungen (N1 – N5)</b> |   |                           |                            |
| N1                                    | Patienten mit unkomplizierten akuten oberen Atemwegsinfektionen inklusive Bronchitis sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden.   | <b>X</b>                  |                            |
| N2                                    | Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden.   | <b>X</b>                  | <b>X</b>                   |
| N3                                    | Der Nachweis von Candida im Bronchialsekret oder in Stuhlproben stellt keine Indikation zur antimykotischen Therapie dar.   |                           | <b>X</b>                   |
| N4                                    | Die perioperative Antibiotikaphylaxe soll nicht verlängert (das heißt: nach der Operation) fortgeführt werden.  |                           | <b>X</b>                   |
| N5                                    | Der Nachweis erhöhter Entzündungswerte wie C-reaktives Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT) allein soll keine Indikation für eine Antibiotikatherapie darstellen.   |                           | <b>X</b>                   |

Da die verschiedenen Empfehlungen zum Teil Themen/Behandlungsfälle adressieren, die vornehmlich in einem der beiden Sektoren auftreten, wird jedoch eine übergreifende Auswertung sowohl für den ambulanten als auch den stationären Teilbereich der Studie nicht für alle zehn Choosing-Wisely-Empfehlungen möglich sein (vgl. Tabelle 1). Die Operationalisierung des Erfüllungsgrades der verschiedenen Behandlungsempfehlungen wurden zwischen dem unabhängigen Evaluator und den medizinischen Konsortialpartnern erarbeitet (insb. UKA). Im Rahmen dieser Abstimmungen wurden Operationalisierungs-/Auswertungsalgorithmen festgelegt, welche die Grundlage für die Beurteilung der Behandlungscompliance und damit die späteren

Analysen im Rahmen der Evaluation darstellen. Detaillierte Darstellungen dieser Algorithmen sind Anhang 1 und Anhang 2 zu entnehmen.

Der Analyse der Impfraten werden die relevanten Dokumentationsschlüssel gemäß Schutzimpfungs-Richtlinie des G-BA zugrunde gelegt. Zur Modellierung der quartalsbezogenen Impfraten werden zunächst die in den KV-Daten dokumentierten quartalsweisen Abrechnungshäufigkeiten der einzelnen Imp fziffern jedes Arztes kumuliert und anschließend ins Verhältnis zu dessen Gesamtfallzahl im jeweiligen Quartal gesetzt.

#### 4.2.2 Sekundäre Outcomes

Neben den primären Outcomes werden im Projektantrag verschiedene sekundäre Effektmaße festgelegt, um mögliche Auswirkungen der Intervention auf die Behandlungsqualität und darüberhinausgehende patientenrelevante Parameter zu beurteilen. Die betrachteten sekundären Outcomeparameter sind in Tabelle 2 aufgeführt. Bis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche für beide Sektoren erfasst wird, finden die dargestellten sekundären Outcomes nur in den Analysen zum stationären Teilbereich der Studie Anwendung.

**Tabelle 2:** Übersicht sekundäre Outcomes (eigene Darstellung)

| Sekundäres Outcome   | Operationalisierung  |
|--|--|
| Adäquate Antibiotikatherapie bei Infektionen mit multiresistenten Erregern | Operationalisierung der adäquaten Antibiotikatherapie in Abstimmung mit den medizinischen Konsortialpartnern (vgl. Anhang 3)   |
| Antibiotikaanwendungsdichte  | Anteil der Antibiotikatage an der Zahl der Tage auf der Intensivstation  |
| Behandlungsqualität bei Sepsis (Sepsis-Bundle-Compliance)                  | Operationalisierung des Erfüllungsgrades der 3- und 6-Stunden-Sepsis-Bundles gemäß SSC (Dellinger et al., 2013) in Abstimmung mit den medizinischen Konsortialpartnern (vgl. Anhang 4)   |
| Behandlungsqualität bei Lungenversagen (ARDS-Compliance)                   | Erfüllungsgrad der Beatmungsempfehlung der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ für Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), d. h. $V_T \leq 6$ ml/kg Standard-KG (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF], 2017) |
| Organdysfunktionen   | Beatmungspflicht bei Entlassung aus dem Krankenhaus  |
| Intensivstations- und Krankenhausverweildauer                              | Patiententage auf Intensivstation/im Krankenhaus   |
| Sepsis-Letalität   | Versterben im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes (nur Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock)   |
| Chronisch dialysepflichtige Niereninsuffizienzen                           | Dialysepflicht bei Entlassung aus dem Krankenhaus  |
| Verlegungstransporte   | Verlegung im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes  |

## 4.3 Datenerhebung

### 4.3.1 Case Report Forms

Die Datenerhebung zu den primären und sekundären Outcomeparametern sowie vorgesehenen Kontrollvariablen (vgl. Abschnitt 4.4) erfolgt sowohl im stationären als auch im ambulanten Teilbereich der Studie über im Projekt entwickelte Erhebungsbögen (sog. Case Report Forms – CRF). Die CRFs werden für den ambulanten Bereich durch das Projektmanagement der Ärztenetze in Abstimmung mit den Evaluatoren und der Konsortialführung entwickelt. Für den stationären Bereich wird eine separate Arbeitsgruppe des Projektkonsortiums unter Federführung der Konsortialführung gebildet. Zur Abstimmung grundlegender Anforderungen an die für die Evaluation benötigten Daten wird der unabhängige Evaluator einbezogen.

Der Prozess der Dokumentation wird im ambulanten Bereich durch die jeweiligen Netzzentralen der Ärztenetze MuM und GKS organisiert und koordiniert. Je nach Fachrichtung und Indikation werden die Daten während oder nach Behandlung des Falles in die eigens dafür programmierten CRFs in die ELVI eingetragen. Die Kommunikation und Prozesskoordination erfolgt durch das Ärztenetz MuM. Dazu werden die Ärzte und medizinischen Fachangestellten (MFA) der teilnehmenden Praxen strukturiert durch die Projektleitungen der Netze geschult. Die Eintragung der Daten erfolgt durch dafür in den Praxen individuell vereinbarte Prozesse, die ebenfalls zum Teil in Einzelschulungen an die Praxisprozesse angepasst werden. In jeder Praxis wird im Team ein fester Ansprechpartner benannt, der Kontakt zur Projektleitung in den Ärztenetzen halten wird. Die Praxen erhalten außerdem ein regelmäßiges Feedback und werden bei Bedarf im Hinblick auf die Datenerhebung nachgeschult. Im stationären Bereich erfolgt die Datenerhebung über ein elektronisches CRF bzw. eine Studiendatenbank (OpenClinica). Geschulte Dokumentationskräfte werden die geforderten Daten aus den Patientenakten und Krankenhausinformationssystemen (KIS) der teilnehmenden Kliniken in das elektronische CRF übertragen. Um eine plausible, vollständige und korrekte Datenübertragung zu gewährleisten, erfolgt die Planung und Durchführung des Prozesses gemäß den Standard Operating Procedures des Qualitätsmanagementsystems des Center for Translational & Clinical Research Aachen (CTC-A).

### 4.3.2 Short Form 36

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte über den international etablierten generischen Lebensqualitätsfragebogen Short Form 36 (SF-36) Version 2.0 (Scoggins & Patrick, 2009; Ware, 2000). Sowohl im ambulanten als auch im stationären Teilbereich der Studie sind drei patientenindividuelle Erhebungszeitpunkte vorgesehen.

Im ambulanten Bereich wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt der Behandlung ( $t_0$ ), nach 3 Monaten ( $t_1$ ) sowie nach 12 Monaten ( $t_2$ ) ermittelt werden. Zu  $t_0$  werden den Patienten die Fragebögen von den behandelnden Ärzten ausgehändigt. Dieser werden nach Ausfüllen an den Evaluator geschickt. Die initiale Ausgabe des SF-36 erfolgt im Ermessen des behandelnden Arztes (unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter und Sprachkom-



petenz der jeweiligen Patienten), sodass nicht für alle eingeschlossenen Patienten eine Erhebung stattfinden kann. Zu  $t_1$  und  $t_2$  werden die Patienten dann erneut (postalisch oder per E-Mail) kontaktiert und gebeten, einen weiteren Fragebogen auszufüllen und diesen wiederum an den Evaluator zu senden.

Im stationären Sektor werden Daten zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts ( $t_0$ ), nach 12 Monaten ( $t_1$ ) und nach 24 Monaten ( $t_2$ ) erhoben. Der erste Fragebogen soll direkt im Krankenhaus bei Entlassung ausgefüllt und dort von einer Study Nurse in die Studiendatenbank OpenClinica eingetragen werden. Für die Befragung zum Zeitpunkt  $t_1$  werden die Patienten von dem Krankenhaus, in welchem sie behandelt wurden, erneut kontaktiert. Die ausgefüllten Fragebögen sollen die Patienten direkt an den Evaluator zurücksenden. Bezüglich der Kontaktaufnahme zum Zeitpunkt  $t_2$  meldet der Evaluator die ID Nummern der vom Zeitpunkt  $t_1$  eingegangenen Fragebögen an die Konsortialführung. Über die Konsortialführung wird im Anschluss den peripheren Krankenhäusern mitgeteilt, welche Patienten für die Erhebung zu  $t_2$  kontaktiert werden müssen. Versand und Rückversand der Fragebögen erfolgt dann zu  $t_2$  ebenso wie zu  $t_1$ .

Da patientenindividuelle Nachbeobachtungen nach 12 bzw. 24 Monaten sonst nicht mehr möglich wären, werden erstmalige Erhebungen ( $t_0$ ) nur bis 12 bzw. 24 Monate vor Rekrutierungsende (30. September 2019) durchgeführt werden.

#### **4.3.3 KV-Abrechnungsdaten**

Grundlage für die nachträglich in die Evaluation aufgenommene Bewertung der arztbezogenen Masern- und Influenzaimpfraten bilden Abrechnungsdaten der KVen Nordrhein und Westfalen-Lippe. Die Daten umfassen quartalsweise Angaben zu abgerechneten Imp fziffern sowie insgesamt behandelten Fälle auf Ebene der teilnehmenden Ärzte. Insgesamt werden von den beiden KVen Daten für den Zeitraum von Q1/2016 bis einschließlich Q3/2019 bereitgestellt. Dabei berücksichtigt der gelieferte Datensatz im Anschluss nur jene Studienärzte, die im gesamten Beobachtungszeitraum mindestens eine der entsprechenden Imp fziffern abgerechnet haben.

#### **4.4 Statistische Analysen**

Für die Analysen der primären und sekundären Outcomes werden deskriptive und inferenzstatistische Auswertungsmethoden genutzt. In deskriptiven Analysen werden die Daten hinsichtlich der Fallzahlen der unterschiedlichen Einrichtungen und Studiengruppen unter Berücksichtigung verschiedener Personencharakteristika (Alter und Geschlecht) betrachtet. Die Studiengruppen werden hinsichtlich verschiedener Sample-Charakteristika miteinander verglichen. Für metrische Variablen werden die Charakteristika der Gruppen jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe mittels t-Tests bewertet. Odds Ratios (OR) werden für kategoriale Variablen berechnet und auf Signifikanz getestet. Auch hierbei wird jeweils der Vergleich zur Kontrollgruppe betrachtet. Da die Transitionsphase als Übergangsphase gilt und nicht inferenzstatistisch betrachtet wird, wird sie nur in deskriptive Analysen einbezogen werden. Die inferenzstatistischen Analysen der primären und sekundären Outcomes erfolgen über verschiedene im Folgenden beschriebene Regressionsmodelle, welche je nach Modellart mittels der Befehle *lm*, *glm* und *gam* in der Statistiksoftware R (Version 3.6.2) geschätzt werden. Die angegebenen Konfidenzintervalle werden mittels *confint*-Befehl aus dem *stats*-Paket (Version 4.0.2)

berechnet. Es handelt sich dabei um profile-Konfidenzintervalle. Den statistischen Analysen wird ein Signifikanzniveau von 5 % zugrunde gelegt.

Das cluster-randomisierte Design der vorliegenden Studie macht es notwendig, relevante Störfaktoren, die neben der eigentlichen Intervention einen Einfluss auf das beobachtete Outcome haben könnten, durch die Integration entsprechender Kontrollvariablen in den statistischen Modellen zu berücksichtigen. So ist davon auszugehen, dass sich die beteiligten Ärzte und Krankenhäuser unabhängig von der Intervention hinsichtlich des Erfüllungsgrades der Choosing-Wisely-Empfehlungen unterscheiden können. Diese arzt- bzw. krankenhausspezifischen Effekte äußern sich in Korrelationen zwischen den Patienten, die bei demselben Behandler bzw. in derselben Einrichtung vorstellig werden (unabhängig von der Studienphase, in der sie vorstellig werden). Insbesondere da die beteiligten Ärzte und Krankenhäuser im Rahmen des SWD sowohl die Kontroll- als auch die Interventionsphase durchlaufen und sich die Längen der jeweiligen Phasen in Abhängigkeit des zugeteilten Clusters individuell unterscheiden, müssen solche potenziell störenden Einflüsse in den statistischen Modellen erfasst werden, um Verzerrungen hinsichtlich der Interventionseffekte zu vermeiden. Sofern entsprechende Daten verfügbar sein waren, wird zudem auf patientenindividuelle Parameter wie das Alter und den Krankheitsschweregrad kontrolliert.

Grundsätzlich wird hinsichtlich der Beurteilung der Interventionseffekte im Zuge der Modellentwicklung angestrebt, zwischen direkten und indirekten Effekten der durchgeführten Telekonsile und -visiten sowie Einflüssen der initialen Schulung zu unterscheiden. Dies soll unter anderem der Vermutung Rechnung tragen, dass sich im Rahmen von Telekonsilen und -visiten vermitteltes Wissen nicht nur im jeweils betrachteten Behandlungsfall positiv auf die Behandlungsqualität auswirken könnte (direkter Effekt), sondern auch bei späteren Behandlungsfällen desselben Behandlers, in welchen ggf. kein Telekonsil bzw. keine Televisite durchgeführt wird (indirekter Effekt).

#### **4.4.1 Primäre Outcomes**

Für die Analyse der primären Outcomes werden im ambulanten wie auch im stationären Teil dieser Studie logistische Regressionsmodelle verwendet werden. Als Link-Funktion ist die logit-Funktion vorgesehen, welche die natürliche Link-Funktion in der logistischen Regression darstellt und somit den Fehlerterm minimiert (Fahrmeir et al., 2015). Modelliert wird jeweils die logarithmierte Chance, dass das betrachtete Kriterium in Abhängigkeit der erklärenden Variablen erfüllt ist. Die Analyse der arztbezogenen Influenza- und Masernimpfraten erfolgt mittels Zero Inflated Beta-Regression. Modelliert wird der logarithmierte Anteil abgerechneter Impffehlfälle pro Quartal an der Gesamtfallzahl im jeweiligen Quartal.

Aufgrund unterschiedlicher Settings und Datengrundlagen werden die primären Outcomes nach den jeweiligen Sektoren getrennt ausgewertet. Die verschiedenen für die Analysen konzipierten statistischen Modelle werden somit separat für den ambulanten und den stationären Teilbereich dieser Studie dargestellt.

#### Auswertungsmodelle ambulante Teilstudie

Im ambulanten Bereich wird die Unterscheidung der verschiedenen Arten von Interventions-  
effekten in der praktischen Umsetzung durch verschiedene Limitationen der erhobenen Pri-  
märdaten erschwert. So kann nicht über die gesamte Interventionsphase hinweg zugeschlüs-  
selt werden, welche eingeschlossenen Patienten tatsächlich ein Telekonsil erhalten. Dies führt  
dazu, dass eine Unterscheidung zwischen direkten und indirekten Effekten in den entwickelten  
Modellen nicht möglich sein wird. Da in den Primärdaten der Zeitpunkt jedes Telekonsils do-  
kumentiert wird, kann auf dieser Basis für jeden Patienten berechnet werden, an wie vielen  
Telekonsilen der behandelnde Arzt vor der Behandlung des jeweiligen Patienten schon teilge-  
nommen hat. Auf diese Weise ist eine Unterscheidung zwischen dem Gesamteffekt der Tele-  
konsile (direkt und indirekt) und den Effekten der initialen Schulung möglich. Ferner ermöglicht  
die (Telekonsil-)Zählvariable eine Modellierung etwaiger Lerneffekte auf Seiten der Behandler.  
So ist anzunehmen, dass der zusätzliche Effekt jedes neuen Telekonsils auf den Erfüllungs-  
grad der Choosing-Wisely-Empfehlungen auch von der Zahl der Telekonsile abhängt, die der  
jeweilige Behandler zuvor bereits zum selben Thema abgehalten hat.

Auf Grundlage dieser Vorüberlegungen wurden für jede in den Primärdaten abbildbare Cho-  
osing-Wisely-Empfehlung (N1 und N2; vgl. Tabelle 1) jeweils drei aufeinander aufbauende lo-  
gistische Regressionsmodelle entwickelt. Diese enthalten neben Variablen zur Abbildung der  
Interventionseffekte auch Kontrollvariablen für das Patientenalter sowie den jeweils behan-  
delnden Arzt. Die (vollständige) Modellstruktur ist wie folgt spezifiziert:

$$\ln \frac{P(Y_p = 1)}{P(Y_p = 0)} = \beta_{1i} * Arzt_{ip} + \beta_2 * Alter_p + \beta_3 * Interventionsgruppe_p + \beta_4 * n_p + \beta_5 * n_p^2 + \epsilon_p$$

Y = Erfüllungsgrad, i = Zählvariable Arzt, p = Zählvariable Patient

Folgende drei Teilmodelle sind für jedes Outcome geschätzt worden:

- **Modell 1** beinhaltet neben den Kontrollvariablen (Dummyvariable für den behandelnden Arzt und metrische Variable für das Alter des Patienten) nur die Interventionsgruppenvariable. Letztere soll zunächst den Gesamteffekt der Intervention (Schulung und Telekonsile) erfassen.
- **Modell 2** enthält zusätzlich eine Zählvariable  $n$ , welche die Zahl der Telekonsile angibt, die der Arzt vor dem Besuch des jeweiligen Patienten bereits in Anspruch genommen hat. Hierdurch wird eine Unterscheidung zwischen schulungs- und konsilbezogenen Interventionseffekten möglich.
- **Modell 3** enthält zusätzlich einen quadratischen Term für die Zählvariable. Dies ermöglicht die Abbildung etwaiger Lernkurven der behandelnden Ärzte im Zuge der fortlaufenden Durchführung von Telekonsilen.

Zur Analyse der Effekte der telemedizinischen Intervention auf die quartalsweisen, arztbezogenen Impfraten wird dann ein Zero Inflated Beta-Regressionsmodell entwickelt. Dieses wird in seiner Grundstruktur sowohl für die Analyse der Influenza- als auch der Masernimpfraten verwendet. Die Modellstruktur ist wie folgt spezifiziert:

$$\ln(\text{Impfquote}_{ilk}) = \beta_{1i} * Arzt_i + \beta_2 * \text{Fallzahl}_{ilk} + \beta_{3l} * \text{Quartal}_{il} + \beta_4 * \text{Interventionsgruppe}_{ilk} + \epsilon_{ilk}$$

i = Zählvariable Arzt, l = Zählvariable Quartal, k = Zählvariable Jahr

Das Modell kontrolliert sowohl den jeweils betrachteten Arzt als auch die im jeweiligen Quartal beobachtete Gesamtfallzahl dieses Arztes. Ferner wird berücksichtigt, für welches Quartal ei-

nes jeden Jahres die Impfrate betrachtet wird. Hierdurch sollen etwaige saisonale Effekte erfasst werden. Quartal 1 bildet dabei das Referenzquartal. Zur besseren Kontrolle etwaiger saisonaler Effekte werden bei der Analyse der Impfraten daher (abweichend vom eigentlichen Studienplan) sämtliche in den KV-Daten dokumentierten Quartale vor Interventionsstart (d.h. ab Q1/2016) der Kontrollgruppe zugeordnet.

### Auswertungsmodelle stationäre Teilstudie

Da die Primärdaten im stationären Sektor eine direkte Zuschlüsselung von durchgeführten Televisiten zu einem Patienten zuließen, könnte hier die Unterscheidung zwischen direkten und indirekten Interventionseffekten bei der Modellentwicklung berücksichtigt werden. Die Interventionsgruppe würde dafür in zwei Patientengruppen unterteilt: diejenigen mit und diejenigen ohne telemedizinisch unterstützte Behandlung (Televisite). Annahmegemäß würden sich festgestellte Effekte in der Ersteren auf die initiale Schulung und/oder den direkten Effekt von Televisiten und in der Letzteren auf die initiale Schulung und/oder den indirekten Effekt von Televisiten zurückführen lassen.

Als geeignete Kontrollvariable für den Krankheitsschweregrad wurde in Abstimmung mit den Intensivmedizinern des UKA der sogenannte Sequential Organ Failure Assessment Score (früher: Sepsis-related Organ Failure Assessment Score – SOFA-Score) gewählt. Der SOFA-Score dient zur Bestimmung des Grades der Organdysfunktion eines Patienten und setzt sich aus sechs Sub-Scores (Atemtätigkeit, Zentrales Nervensystem, Herz-Kreislauf-System, Leberfunktion, Blutgerinnung und Nierenfunktion) zusammen (Vincent et al., 1996; Vincent et al., 2000). Diese werden je nach Ausprägung der Organdysfunktion und damit einhergehender klinischer Parameter jeweils mit einem Wert von 1 (normale Funktion) bis 4 (abnormale Funktion) versehen und anschließend zum Gesamtscore kumuliert. Studien belegen, dass ein höherer SOFA-Score in direktem Zusammenhang mit verschlechterten klinischen Outcomes und erhöhter Mortalität steht (Bories et al., 1989; Ferreira et al., 2001; Minne et al., 2008).

Das grundlegende logistische Regressionsmodell für die Analysen der Erfüllungsgrade der verschiedenen Choosing-Wisely-Empfehlungen im stationären Sektor strukturiert sich damit wie folgt:

$$\ln \frac{P(Y_p = 1)}{P(Y_p = 0)} = \beta_{1i} * KH_{ip} + \beta_2 * Alter_p + \beta_3 * SOFA_p + \beta_{4j} * Interventionsgruppe_{jp} + \varepsilon_p$$

i = Zählvariable Krankenhaus, p = Zählvariable Patient, j = Zählvariable Gruppe (Intervention mit/ohne Televisite)

Neben den Kontrollvariablen für das behandelnde Krankenhaus, das Alter des Patienten sowie den SOFA-Score bei Studieneinschluss enthalten die Analysemodelle je eine Gruppenvariable für Interventionspatienten mit und ohne Televisite.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Die Analyse des Erfüllungsgrades der Choosing-Wisely-Empfehlung P1 erfolgte ohne diese Zweiteilung der Interventionsgruppe, da sämtliche Patienten in der Interventionsgruppe auch eine Televisite erhalten haben. Ferner wurde bei dieser Analyse auf Veranlassung der Konsortialführung auf die Adjustierung für den SOFA-Score verzichtet, da dieser im primären Anwendungsbereich der Choosing-Wisely-Empfehlung (d.h. auf Normalstation) in der Regel nicht ausreichend dokumentiert wird.

#### 4.4.2 Sekundäre Outcomes

Zur Analyse der Interventionseffekte auf die sekundären Outcomes wird je nach Skalenniveau des Outcomes auf lineare, logistische oder Beta-Regressionsmodelle zurückgegriffen. Da bis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität alle sekundären Outcomes nur für den stationären Teilbereich dieser Studie betrachtet werden, gleichen die Modelle im Hinblick auf die unabhängigen Variablen der zuvor dargestellten Modellstruktur zur Auswertung der primären Outcomes im stationären Bereich. Eine Übersicht über die angewandten Analyseverfahren gibt Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Analyseverfahren sekundäre Outcomes (eigene Darstellung)

| Sekundäre Outcome  | Analyseverfahren  |
|--|---|
| Adäquate Antibiotikatherapie bei Infektionen mit multiresistenten Erregern | Deskriptive Analysen von Lagemaßen  |
| Antibiotikaanwendungsdichte  | Beta-Regression   |
| Behandlungsqualität bei Sepsis   | Logistische Regression  |
| Behandlungsqualität bei Lungenversagen (ARDS)                              | Logistische Regression  |
| Organdysfunktionen   | Logistische Regression  |
| Intensivstations- und Krankenhausverweildauer                              | Lineare Regression  |
| Sepsis-Letalität   | Logistische Regression  |
| Chronisch dialysepflichtige Niereninsuffizienzen                           | Logistische Regression  |
| Verlegungstransporte   | Logistische Regression  |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | Deskriptive Analysen von Lage- und Streuungsmaßen für die verschiedenen Domänen |

#### 4.5 Datenaufbereitung und -qualitätssicherung

##### 4.5.1 Grundlegende Datensichtung und -aufbereitung

Im ambulanten Sektor werden die Daten aus der Videoanrufsoftware ELVI von der ZTG GmbH auf Plausibilität geprüft und anschließend an die Universität Bielefeld übermittelt. Dort wird der Code zur Operationalisierung der primären Outcomes entwickelt und umgesetzt.

Die stationären Daten werden von der Konsortialführung in Aachen aus der Datenbank Open-Clinica exportiert und an die Universität Bielefeld übermittelt. Dort erfolgt das Zusammenführen der unterschiedlichen Datenbankabzüge und die Aufbereitung der hoch komplexen Daten. Um die Daten in ein auswertbares Format zu überführen, werden mehrere R-Funktionen entwickelt und umgesetzt. Erst anschließend können die Daten auf Vollständigkeit und Fehler geprüft werden.

## 4.5.2 Umgang mit Fehlwerten

Erfahrungsgemäß wird der SOFA-Score häufig nur unvollständig in der klinischen Dokumentation erfasst. Sollte sich im Rahmen der Datensichtung und -aufbereitung herausstellen, dass die zur Ermittlung des SOFA-Scores notwendigen Baseline-Informationen nicht vollständig in den Primärdaten dokumentiert sind, werden zunächst lediglich die Patienten in die Analysen einbezogen, für die bei Studieneintritt vollständige Angaben zum SOFA-Score vorliegen. Da bei einem hohen Anteil unvollständiger SOFA-Scores dies jedoch zu einem Ausschluss einer großen Zahl von Teilnehmern führen würde, sollen verschiedene (u.a. regressionsbasierte) Verfahren zur Imputation von Fehlwerten bei den einzelnen Subscores getestet werden (z.B.: das Prinzip „next observation carried backward“). Dabei sollen Fehlwerte durch Werte ersetzt werden, welche im Zeitraum von bis zu 3 Tagen nach Studieneintritt gemessen werden.

## 4.5.3 Sensitivitätsanalysen

Um die Ergebnisse gegen Verzerrungen durch die zuvor dargestellten Patientenausschlüsse abzusichern, werden sämtliche Modelle auch wie folgt geschätzt:

- ohne die Kontrollvariable SOFA-Score
- ohne die Kontrollvariable Alter
- ohne die Kontrollvariablen SOFA-Score und Alter

In diesen Analysen werden entsprechend auch Patienten ohne (vollständig) dokumentierten SOFA-Score und/oder dokumentiertes Alter berücksichtigt. Zur Einschätzung, wie gut die primären Modelle die Daten erfassen, werden darüber hinaus Residuenanalysen mittels Binned Residual Plots für logistische Regressionen durchgeführt (Kasza, 2015). Eine gute Modellanpassung zeichnet sich dadurch aus, dass die dargestellten Werte möglichst keinem Muster folgen und innerhalb der Standardfehler liegen, welche in den Plots als graue Linien ersichtlich sind. Darüber hinaus wird der Hosmer-Lemeshow Test zur Beurteilung der Güte der einzelnen logistischen Modellrechnungen herangezogen. Wenn dieser kein signifikantes Ergebnis aufweist, folgt daraus, dass das Modell die Daten angemessen erfassen kann. Zudem wird zur Beurteilung der Anpassungsgüte die Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (Area Under the Curve – AUC) betrachtet. Daraus geht ebenfalls hervor, wie gut ein Modell die zugrundeliegenden Daten klassifizieren konnte. Werte von 70 % bis 80 % weisen nach Hosmer und Lemeshow (2013) akzeptable Modelle aus, Werte zwischen 80 % und 90 % kennzeichnen gute Modelle und Werte > 90 % finden sich bei exzellenter Erfassung der Daten.

## Literaturverzeichnis

- Bories, D., Raynal, M. C., Solomon, D. H., Darzynkiewicz, Z. & Cayre, Y. E. (1989). Down-regulation of a serine protease, myeloblastin, causes growth arrest and differentiation of promyelocytic leukemia cells. *Cell*, 59(6), 959–968. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90752-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90752-6)
- Buck, S. (2009). Nine human factors contributing to the user acceptance of telemedicine applications: a cognitive-emotional approach. *Journal of telemedicine and telecare*, 15(2), 55–58. <https://doi.org/10.1258/jtt.2008.008007>
- Cassidy, S. & Eachus, P. (2002). Developing the Computer User Self-Efficacy (Cuse) Scale: Investigating the Relationship between Computer Self-Efficacy, Gender and Experience with Computers. *Journal of Educational Computing Research*, 26(2), 133–153. <https://doi.org/10.2190/JGJR-0KVL-HRF7-GCNV>
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschman, C. S., Machado, F. R., Rubinfeld, G. D., . . . Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 39(2), 165–228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
- Fahrmeir, L., Kneib, T., Lang, S. & Marx, B. D. (2015). *Regression: Models, methods and applications* (Softcover re-print). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-34333-9>
- Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C. & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 286(14), 1754–1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S. & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (3. Aufl.). *Wiley series in probability and statistics: Bd. 398*. John Wiley and Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118548387>
- Kasza, J. (2015). Stata Tip 125: Binned Residual Plots for Assessing the Fit of Regression Models for Binary Outcomes. *The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata*, 15(2), 599–604. <https://doi.org/10.1177/1536867X1501500219>
- Lehmann, C., Berner, R., Bogner, J. R., Cornely, O. A., With, K. de, Herold, S., Kern, W. V., Lemmen, S., Pletz, M. W., Ruf, B., Salzberger, B., Stellbrink, H. J., Suttorp, N., Ullmann, A. J., Fätkenheuer, G. & Jung, N. (2017). The "Choosing Wisely" initiative in infectious diseases. *Infection*, 45(3), 263–268. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0997-0>
- Minne, L., Abu-Hanna, A. & Jonge, E. de (2008). Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical care*, 12(6), R161. <https://doi.org/10.1186/cc7160>
- Scoggins, J. F. & Patrick, D. L. (2009). The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemporary clinical trials*, 30(4), 289–292. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2009.02.005>

- Venkatesh, Thong & Xu (2012). Consumer Acceptance and Use of Information Technology: Extending the Unified Theory of Acceptance and Use of Technology. *MIS Quarterly*, 36(1), 157. <https://doi.org/10.2307/41410412>
- Vincent, J. L., Ferreira, F. & Moreno, R. (2000). Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Critical Care Clinics*, 16(2), 353–366. [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(05\)70114-7](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(05)70114-7)
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., Mendonça, A. de, Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M. & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Ware, J. E. (2000). SF-36 health survey update. *Spine*, 25(24), 3130–3139. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00008>



## Anhang

### Anhang 1: Auswertungsalgorithmen primäre Outcomes, ambulante Teilstudie

**Outcome N1:** Patienten mit unkomplizierten akuten oberen Atemwegsinfektionen inklusive Bronchitis sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden.

#### Bestimmung des Analysesamples:

Grundgesamtheit: Patienten mit einer Infektion im oberen Respirationstrakt

#### Bestimmung der Patienten mit Infektion im oberen Respirationstrakt:

Es werden alle Patienten in der Analyse berücksichtigt, für die gilt os (Organsystem) = 8 (oberer Respirationstrakt)

Hinweis: Es kann lediglich der Respirationstrakt als betroffenes Organsystem abgebildet werden. Eine Information darüber, ob es sich um eine „unkomplizierte“ Infektion handelt, lässt sich nicht aus den Daten ziehen.

#### Bestimmung, ob N1 erfüllt ist:

Antibiotikagabe: v\_ab = Antibiotikagabe: 0 = nein, 1 = ja

|          |      |   |    |      |             |   |    |
|----------|------|---|----|------|-------------|---|----|
| Wenn     | v_ab | = | 1, | dann | N1_erfuellt | = | 0, |
| wenn     | v_ab | = | 0, | dann | N1_erfuellt | = | 1, |
| sonst NA |      |   |    |      |             |   |    |

#### Analysemethode:

Auswertung anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Abschätzung einer Lernfunktionskurve durch Telekonsile unter Kontrolle auf die einzelnen Ärzte.

**Outcome N2:** Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden.

Bestimmung des Analysesamples:

Grundgesamtheit: Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie

Identifikation von Patienten mit Bakteriurie:

Es werden alle Patienten in der Analyse berücksichtigt, für die gilt abc (asymptomatische Bakteriurie) = 1 (vorliegend)

Bestimmung, ob N2 erfüllt ist:

Antibiotikagabe: v\_ab = Antibiotikagabe: 0 = nein, 1 = ja

|          |      |   |    |      |             |   |    |
|----------|------|---|----|------|-------------|---|----|
| Wenn     | v_ab | = | 1, | dann | N2_erfuellt | = | 0, |
| wenn     | v_ab | = | 0, | dann | N2_erfuellt | = | 1, |
| sonst NA |      |   |    |      |             |   |    |

Analysemethode:

Auswertung anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Abschätzung einer Lerneffekt-kurve durch Telekonsile unter Kontrolle auf die einzelnen Ärzte.

## Anhang 2: Auswertungsalgorithmen primäre Outcomes, stationäre Teilstudie

**Outcome P1:** Bei Staph.-aureus-Blutstrominfektion soll eine konsequente Therapie sowie Fokussuche und Fokussanierung erfolgen.

Aufgriff: Staph.-aureus-Nachweis durch Befundeingang einer für Staph.-aureus positiven Blutkultur erbracht (Patient kommt in den Staph.-aureus-Daten vor)

Abfrage:

1. Nach Aufnahme in die Studie wurde mindestens eine weitere Blutkultur entnommen (d. h. ab Event Number 7).
2. Fokussuche: Mindestens eine Bildgebung (TTE; TEE; Röntgen; CT) hat nach oder bei Aufnahme in die Studie (d. h. ab Event Number 1 aber ohne Event Number 2 bis 6) stattgefunden.
3. Fokussanierung: Katheter wurde gewechselt (oder OP Eintrag TEL\_M040\_SURGERY\_Q010) nach oder bei Aufnahme in die Studie
4. Antibiotika: Mindestens 14 Tage intravenöse Antibiotika-Gabe (unabhängig von Substanz und ggf. Substanzwechsel)

Population: Alle Patienten in den Staph.-aureus-Daten

Kriterium erfüllt, wenn: P1 gilt als erfüllt, wenn alle Punkte 1-4 erfüllt sind.

(Operationalisierung in Open Clinica: Wenn der Patient bei einem der aufgeführten Items mindestens einen Eintrag mit dem angegebenen/gesuchten Wert seit Studienbeginn hat, dann gilt dieses Kriterium bei ihm als erfüllt.)

**Outcome P2:** Bei dem klinischen Bild einer schweren bakteriellen Infektion sollen rasch Antibiotika nach der Probenasservierung verabreicht und das Regime regelmäßig reevaluiert werden.

Aufgriff: Nachgewiesener septischer Schock ODER schwere Sepsis (Patient hat ausgefülltes Sepsis Bundle)

Abfrage: 1. AB-Gabe nach 1 ODER 2 ODER 3 Stunden ODER schon bestehende AB-Therapie in den letzten 12 Stunden vor Diagnose

Erläuterung: Kriterien der besonderen Infektionsschwere können auch mit einem zeitlichen Versatz auftreten. Wenn beispielsweise eine Pneumonie erkannt und behandelt wurde, aber sich der Gasaustausch oder die Kreislagsituation erst am Folgetag verschlechtert, wird erst mit auftreten der genannten Störungen die Diagnose schwere Sepsis oder Septischer Schock (infolge eben jener Behandelten Pneumonie) zu stellen sein.

2. Reevaluation über mehrere Tage;

Kriterium erfüllt, wenn a, b, c oder d erfüllt:

a. mehr als 1 Substanz und Anfangsdatum unterschiedlich (d. h. Wechsel hat stattgefunden bzw. Anzahl wurde erhöht)

b. mehr als 1 Substanz und Enddatum unterschiedlich (d. h. Wechsel hat stattgefunden bzw. Anzahl wurde verringert)

c. mehr als 1 Substanz aber alle maximal 4 Tage (gleiches Start-/Enddatum möglich)

d. nur 1 Substanz für maximal 4 Tage

Hinweis: Die so erkannten Fälle haben auf Grundlage der Daten sicher reevaluiert. Es kann in den Daten jedoch nicht erkannt werden, wenn jemand reevaluiert hat und zu dem Schluss kam, dass keine Veränderung vorgenommen werden muss. D. h. es gibt eine Dunkelziffer reevaluierter Fälle, die nicht als solche erkannt werden.

In den Televisiten findet grundsätzlich bei jedem Patienten mit einer Antibiotikatherapie eine Überprüfung bzgl. Indikation, Dauer, Dosierung und Anpassung statt. Für die Interventionsgruppe mit Telekonsil wird der Punkt Reevaluation daher immer als erfüllt angesehen.

3. Blutkulturen in Stunde 0 bis 3

Hinweis: Das Kriterium wird als „erfüllt“ gewertet, wenn eine ausreichende Anzahl (4 Flaschen) von Blutkulturen bis zu drei Stunden nach Diagnosestellung abgenommen wurde. Wenn Blutkulturen nach dem Beginn/unterlaufender Antibiotikatherapie abgenommen wurden UND das Antibiotikum gewechselt wurde wird das Kriterium auch mit „erfüllt“ gewertet. Häufig geschieht dies bei Zunahme der Erkrankungsschwere. Also wenn unter laufender Therapie die Kriterien der besonderen Schwere der Infektion erstmals auftraten oder von einem fehlenden Ansprechen der Initialtherapie ausgegangen wird.

Population: Alle Patienten mit ausgefülltem/angelegtem Sepsis Bundle

Kriterium erfüllt, wenn: P2 gilt als erfüllt, alle Punkte 1-3 erfüllt sind. Es erfolgt auch eine Auswertung der Einzelkriterien (1-3).

Hinweis: Wenn eine Diagnosestellung zur vollen Stunde dokumentiert wurde (z.B. 16:00 Uhr) und mit dem Abnahmezeitpunkt der Blutkulturen und Antibiotikagabe zusammenfällt (ebenfalls 16:00 Uhr) wird die richtige Abfolge angenommen. Anderenfalls würde eine besonders rasche Abarbeitung aber weniger exakte Dokumentation als falsch niedrige Zielerreichung gewertet werden.

**Outcome P5:** Bei fehlender klinischer Kontraindikation sollen orale statt intravenöse Antibiotika mit guter oraler Bioverfügbarkeit appliziert werden.

Aufgriff: Gabe der definierten Ziel-AB (Ciprofloxacin, Clindamycin, Levofloxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol)

Abfrage: 1. Ausschluss von Patienten mit Kontraindikation: Meningitis, Staph.-aureus-Bakteriämie, Endokarditis, Sepsis, Schluckstörungen

Hinweis: Ohne zeitlichen Zusammenhang zur AB-Gabe, d. h. wenn irgendwann eine der o. g. Diagnosen dokumentiert wurde, wird die Person aus der Beurteilung von P5 ausgeschlossen

2. Intravenöse oder orale Gabe des AB (Zusammenzuführen über Event Number)

Population: Patienten, denen die unter Punkt 1 angegebenen AB verabreicht wurden und bei denen keine Kontraindikation vorliegt

Kriterium erfüllt, wenn: P5 gilt als erfüllt, wenn die AB-Gabe (Punkt 2) oral und nicht intravenös erfolgte.

Hinweis: Wechsel des Verabreichungsweges (d.h. von oral auf Leitsubstanz IV oder von IV auf oral) werden ebenfalls als „erfüllt“ betrachtet.

**Outcome N2:** Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden.

Aufgriff: Patienten mit einem dokumentierten Eingang einer positiven Urinprobe

- Abfrage:
1. Ausschluss von Patienten nach den SIRS Kriterien für Temperatur und/oder Leukozyten (24 h +/- Befundeingang, Zusammenfügen der Werte über die Event Number):
    - a. Temperatur: Ausschluss, wenn die Körpertemperatur innerhalb 24 Stunden vor und nach Eingang des Befundes der Urinprobe (mit dem Befund „Nachweis von Bakterien im Urin“) über 38 oder unter 36 Grad war, d. h. Ausschluss, wenn gilt: niedrigste Körpertemperatur des Tages ist über oder gleich 38 Grad bzw. höchste Temperatur des Tages ist unter oder gleich 36 Grad
    - b. Leukozyten: Ausschluss, wenn die Leukozytenzahl im Blut innerhalb 24 Stunden vor und nach Eingang des Befundes über 12000 oder unter 4000 war
  2. Ausschluss von Patienten, die am Tag des Eingangs des Befundes einen SOFA-Score > 3 hatten
  3. Wurde ein AB mit der Begründung „Bakterien im Urin“, „Keine Begründung dokumentiert“ oder „Begründung nicht bekannt“ gegeben oder fehlt die Angabe einer Begründung komplett?

Population: Patienten mit positivem Urinbefund, für welche die SIRS-Kriterien für Temperatur und/oder Leukozyten 24 Stunden vor und nach dem Eingang des Befunds nicht erfüllt waren und die keinen SOFA-Score > 3 am Tag des Befundes hatten

Kriterium erfüllt, wenn: N2 gilt als erfüllt, wenn Punkt 3 mit nein beantwortet werden kann (d. h. das Kriterium wird auch dann als erfüllt angesehen, wenn der Patient zwar AB erhält, die Begründung dafür aber eine andere ist als die unter Punkt 3 genannten).

**Outcome N3:** Der Nachweis von Candida im Bronchialsekret oder in Stuhlproben stellt keine Indikation zur antimykotischen Therapie dar.

Aufgriff: Personen mit einem Candida Nachweis im Stuhl oder respiratorischem Material

Abfrage:

1. Ausschluss von Patienten, die auch in einem anderen Probenmaterial (Blut, Gewebe, Punktat/Sekret, Liquor) einen Nachweis von Candida haben (ohne zeitlichen Zusammenhang zu der Stuhlprobe/Probe des respiratorischen Materials)
2. Wurde dem Patienten ein Antimykotikum mit der Begründung „Candida im respiratorischen Trakt“, „Candida im Stuhl“, „Keine Begründung dokumentiert“ oder „Begründung nicht bekannt“ gegeben oder fehlt die Angabe einer Begründung komplett? (ohne zeitlichen Zusammenhang zu der Stuhlprobe/Probe des respiratorischen Materials)

Population: Patienten mit Candida-Nachweis im Stuhl oder respiratorischem Material ohne weitere Candida-Nachweise

Kriterium erfüllt, wenn: N3 gilt als erfüllt, wenn Punkt 2 mit nein beantwortet werden kann.



**Outcome N4:** Die perioperative Antibiotikaphylaxe soll nicht verlängert (das heißt: nach der Operation) fortgeführt werden.

Aufgriff: Patienten mit einer OP

Abfrage: 1. Ausschluss von Patienten mit

a. einer dokumentierten Infektion (Infektion in ZNS, Endokaritis, Meningitis, Sepsis, Herz, Gefaess, Kreislauf, Gastro, Lunge, Harnweg, Haut) oder einem Infektionsverdacht oder intraoperativen Proben, wenn diese zeitgleich zum Tag der Antibiotikagabe vorlag (Zusammenführen der Angaben über die Event Number) oder

b. einem SOFA-Score > 3 am AB Tag (Zusammenführen der Angaben über die Event Number)

2. Wurde ein AB nach der OP mit der Begründung „Perioperativ“, „Keine Begründung dokumentiert“ oder „Begründung nicht bekannt“ gegeben oder fehlt die Angabe einer Begründung komplett?

Population: Patienten mit OP, aber ohne Infektion, Infektionsverdacht, intraoperative Proben oder SOFA-Score > 3 am Tag der AB-Gabe

Kriterium erfüllt, wenn: N4 gilt als erfüllt, wenn Punkt 2 mit nein beantwortet werden kann.

**Outcome N5:** Der Nachweis erhöhter Entzündungswerte wie C-reaktives Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT) allein soll keine Indikation für eine Antibiotikatherapie darstellen.

Aufgriff: Patienten mit erhöhtem CRP (CRP  $\geq$  5)

- Abfrage:
1. Ausschluss aller Patienten
    - a. mit Infektionen (keine Berücksichtigung des zeitlichen Zusammenhangs zum erhöhten CRP)
    - b. mit SOFA-Score  $>$  3 (zeitlicher Zusammenhang zum Tag der AB-Gabe und erhöhtem CRP über Event Number)
  2. Wurde ein AB nach der OP mit der Begründung „Erhöhtes CRP und/oder PCT“, „Keine Begründung dokumentiert“ oder „Begründung nicht bekannt“ gegeben oder fehlt die Angabe einer Begründung komplett?

Population: Patienten mit erhöhtem CRP, aber ohne diagnostizierte Infektion oder SOFA-Score  $>$  3 am Tag der AB-Gabe.

Hinweis: Patienten mit erhöhtem PCT wurden nicht berücksichtigt, da die Bestimmung von PCT in Häusern der Grund- und Regelversorgung nach Einschätzung der Konsortialführung nur selten stattfindet.

Kriterium erfüllt, wenn: N5 gilt als erfüllt, wenn Punkt 2 mit nein beantwortet werden kann.

### **Anhang 3: Auswertungsalgorithmus „Adäquate Antibiotikatherapie bei Infektionen mit multiresistenten Erregern“**

Es werden die Ergebnisse von Blutkulturen mit einem Nachweis von Enterococcus, Enterobacter und Staphylococcus aureus als Grundlage betrachtet. Bei diesen wird das Freitextfeld „Nachweis“ auf mögliche Resistenzen durchsucht:

- Enterococcus: Resistenz auf Vancomycin
- Enterobacter: Resistenz auf Ampicillin Sulbactam ODER Cefuroxim UND Ceftazidim
- Staphylococcus aureus: Resistenz auf Oxacillin

Bei dokumentierter Resistenz, werden im Anschluss die je nach Erreger optimalen, intravenös zu verabreichenden Antibiotika mit der tatsächlichen Antibiotikagabe abgeglichen:

- Enterococcus: Linezolid ODER Daptomycin
- Enterobacter: Meropenem ODER Imipinem-Cilastin
- Staphylococcus aureus: Vancomycin

Entspricht das tatsächlich verabreichte Antibiotikum der als optimal festgelegten Antibiotikatherapie, wird die Antibiotikatherapie als adäquat betrachtet.

## Anhang 4: Auswertungsalgorithmen Sepsis-Bundle-Compliance

### 3-Stunden-Bundle

Analysesample: Alle Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock, für die ein Sepsis-Bundle-CRF ausgefüllt wurde.

*Betrachtung des Zeitraums 0 bis 3 Stunden nach Diagnose:*

|   |   |
|---|---|
| 1 | Bei indiziertem Volumen (wenn MAP < 65 mmHg oder Laktatwert $\geq$ 4 mmol/l), ausreichend gegeben (Soll:30 ml/kg)?  |
| 2 | Blutkultur in den ersten 3 Stunden entnommen?   |
| 3 | Antibiotikum innerhalb von 3 Stunden nach Diagnose gegeben?   |
| 4 | Blutkultur vor Gabe des Antibiotikums entnommen?<br><b>ODER</b><br>Abnahme der Blutkultur vor Gabe des Antibiotikums nicht möglich (Bspw. weil bereits vorher gegeben)? |
| 5 | Laktat gemessen?  |
| 6 | Bei Indikation für Katecholamingabe (wenn MAP < 65 mmHg), Katecholamine verabreicht?  |

Behandlung gilt als compliant mit dem 3-Stunden-Sepsis-Bundle, wenn alle Fragen (1-6) mit „Ja“ beantwortet werden können.

### 6-Stunden-Sepsis-Bundle

Analysesample: Alle Patienten mit Indikation für das 6-Stunden-Bundle (d.h. wenn Katecholamingabe innerhalb der ersten 3 Stunden oder MAP persistierend < 65mmHg oder initiales Laktat >4 mmol/L), für die ein Sepsis-Bundle-CRF ausgefüllt wurde.

*Betrachtung des Zeitraums 4 bis 6 Stunden nach Diagnose:*

|   |   |
|---|---|
| 1   | Erneute Messung MAP und Wert < 65 mmHg?                           |
| 2   | Erneute Messung Laktat?   |
| 3   | Reevaluation Kreislauf (mindestens 2 der u.g. Kriterien erfüllt)* |
| * Kriterien Reevaluation Kreislauf: <ul style="list-style-type: none"><li>- Passive Leg Raise</li><li>- Echokardiographie</li><li>- ScvO<sub>2</sub>-Messung</li><li>- ZVD-Messung</li><li>- Laktat-Messung</li></ul> |   |

Behandlung gilt als compliant mit dem 3-Stunden-Sepsis-Bundle, wenn alle Fragen (1-3) mit „Ja“ beantwortet werden können.

## Gesamt-Compliance

Gesamt-Compliance mit den Vorgaben der 3- und 6-Stunden-Sepsis-Bundles gilt als gegeben, wenn:

- **keine** Indikation für das 6-Stunden-Bundle vorlag und die Vorgaben des 3-Stunden-Bundles erfüllt wurden oder
- **eine** Indikation für das 6-Stunden-Bundle vorlag und sowohl die Vorgaben des 3- als auch des 6-Stunden-Bundles erfüllt wurden.