

DOKTORARBEIT

Einfluss einer telemedizinischen Qualitätsindikatorvisite auf den Einsatz
von Antibiotika in der Intensivtherapie

Impact of telemedical quality indicator focused rounds on the use of
antibiotics in intensive care

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Staerck
aus Sömmerda

Erstbetreuer: Priv.-Doz. Dr. med. Sascha Tafelski
Datum der Promotion: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Abstrakt	1
Abstract	2
1 Einleitung	4
1.1 Hintergrund.....	4
1.2 Aktueller Forschungsstand.....	7
1.2.1 Antibiotic Stewardship	7
1.2.2 Telemedizin im Rahmen einer Antibiotic Stewardship.....	8
1.2.3 Qualitätsindikatoren und QI-fokussierte Visite	10
1.2.4 Qualitätsindikator VI – Maßnahmen zum Infektionsmanagement	11
1.2.5 Telemedizin in der Intensivmedizin.....	12
1.3 Zielstellung dieser Arbeit	13
2 Methodik	14
2.1 ERIC - Enhanced Recovery after Intensive Care.....	14
2.2 Studiendesign.....	14
2.3 Datenerhebung für diese Doktorarbeit	17
2.4 SAPS II.....	19
2.5 SOFA.....	21
2.6 Datenverarbeitung und Statistik	22
2.6.1 Statistische Methoden	22
3 Ergebnisse	23

3.1	Basischarakteristika	23
3.2	Primärer Endpunkt	26
3.2.1	Antibiotikafreie Tage	26
3.3	Sekundäre Endpunkte.....	27
3.3.1	Blutkulturentnahmen.....	27
3.3.2	Antibiotikaverbrauch	28
3.3.3	Carbapenemverbrauch	29
3.3.4	Vancomycinverbrauch	30
3.3.5	Reserveantibiotikaverbrauch	30
3.3.6	Adhärenz des Qualitätsindikators Infektionsmanagement.....	31
4	Diskussion	32
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	32
4.2	Diskussion der Methoden.....	35
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	36
4.4	Schlussfolgerung.....	39
4.5	ERIC und die COVID-19-Pandemie	41
4.6	Ausblick	42
5	Literaturverzeichnis	43
6	Eidesstattliche Versicherung	52
7	Lebenslauf.....	53
8	Publikationsliste	54
9	Danksagung	55
10	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Antibiotikanebenwirkungen bei Intensivpatient*innen (17-49).....	6
Abbildung 2: Zeitplan und Studiendesign	15
Abbildung 3: QI-fokussierter Fragebogen.....	16
Abbildung 4: Datenerhebung in der Kontroll- und Interventionsphase	17
Abbildung 5: Entscheidungsbaum QI VI-Adhärenz	19
Abbildung 6: Verteilung der Patient*innen auf die Intensivstationen	25
Abbildung 7: Dot Whisker Plot mit der Zusammenfassung aller Ergebnisse.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kernelemente von Antibiotic Stewardship Programmen in Krankenhäusern (10).....	8
Tabelle 2: Basischarakteristika	24
Tabelle 3: Verteilung der Patient*innen auf die Intensivstationen	25
Tabelle 4: antibiotikafreie Tage - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen und behandelnder ITS.....	26
Tabelle 5: Blutkulturentnahmen - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen und behandelnder ITS.....	27
Tabelle 6: Antibiotikawirkstoffe/ Tag - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen und behandelnder ITS.....	28
Tabelle 7: Carbapenemverbrauch - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen	29
Tabelle 8: Vancomycinverbrauch - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen	30
Tabelle 9: Reserveantibiotika - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen	31
Tabelle 10: QI VI-Adhärenz - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen	32

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ERIC	Enhanced Recovery after Intensive Care
GCS	Glasgow Coma Scale
GLM	generalisiertes lineare Modell
GLMM multivariat	generalisiertes gemischtes lineares Model mit Kovariaten
GLMM univariat	generalisiertes gemischtes lineares Model ohne Kovariaten
ID	Identifikation
ITS	Intensivstation
MRE	Multiresistente Erreger
QI	Qualitätsindikator
RCT	Randomized Controlled Trial
REDCap	Research Electronic Data Capture, Research Electronic Data Capture
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment
VRE	vancomycinresistenten Enterococcus faecium
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abstrakt

Einleitung: Ein suffizientes Infektionsmanagement ist von entscheidender Bedeutung für das Therapieergebnis von Intensivpatient*innen. Sowohl eine inadäquate wie auch Übertherapie mit Antibiotika hat negative Konsequenzen für Patient*innen wie auch den mikrobiologischen Selektionsdruck.

ERIC ist eine Qualitätsverbesserungsstudie, die untersucht, ob ein virtuelles Netzwerk sowie die Implementierung von Qualitätsindikatoren in der Intensivmedizin mittels Telemedizin in der Lage ist, die Qualität der medizinischen Versorgung zu verbessern, um so die funktionellen Beeinträchtigungen der Überlebenden der Intensivstation zu verringern. In diesem Zusammenhang wurde ein QI-fokussierter Fragenbogen erstellt, in dem auch das Infektionsmanagement gemäß QI der DIVI Beachtung fand. Ziel dieser Doktorarbeit war es, den Einfluss von QI-fokussierten telemedizinischen Visiten auf den Antibiotikaverbrauch und das Infektionsmanagement zu untersuchen.

Methodik: ERIC ist eine multizentrische, clusterrandomisierte, kontrollierte Studie im Stepped-Wedge-Design. 1462 Patient*innen wurden von 14 Intensivstationen in Berlin und Brandenburg zwischen 2018 und 2020 eingeschlossen. Für die Kommunikation und Datenerhebung mit den teilnehmenden Zentren wurde an der Charité - Universitätsmedizin Berlin eine telemedizinische Intensivstation (Tele-ITS) eingerichtet. In der Kontrollphase wurden die Patient*innen gemäß der Standardversorgung behandelt und die Einhaltung der QIs wurde überwacht. Nach dem Abschluss einer Blended-Learning-Schulung zu den QIs wechselten die ITS gemäß dem stufenweisen cluster-randomisierten Studienprotokoll in die Interventionsphase. Die Patient*innen erhielten täglich eine QI-zentrierte telemedizinische Visite durch erfahrene Intensivmediziner*innen der Tele-ITS. Kommunikation erfolgte über ein audiovisuelles Gerät. Dabei wurde im QI VI erfasst, ob und welche Antiinfektiva die Patient*innen erhielten. Zudem wurden Daten zur regelmäßigen mikrobiologischen Diagnostik erhoben sowie abgefragt, ob die Antibiotikatherapie innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung begonnen wurde.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 1462 Patient*innen für diese spezifische Fragestellung in einer Subgruppenanalyse ausgewertet. Patient*innen in der Interventionsgruppe hatten statistisch signifikant insgesamt weniger Tage Antibiotika erhalten (OR=0,66; p=0,043), einen höheren Carbapenemverbrauch (RR=1.64; [95%KI 1.11-2.44]; p=0.014),

und eine höhere Wahrscheinlichkeit den QI VI zu erfüllen (OR=4,08; [95%KI 2,54-6,55]; $p<0,001$).

Fazit: QI-fokussierte Televisiten können dazu beitragen, die Adhärenz zu Qualitätsindikatoren signifikant zu steigern und somit auch die Qualität der Versorgung zu verbessern.

Abstract

Introduction: Sufficient infection management is of crucial importance for the outcome of intensive care patients. Both inadequate and overuse of antibiotic therapy have negative consequences for patients and the microbiological selection pressure.

ERIC is a quality improvement study that investigated whether a virtual network and the implementation of quality indicators in intensive care medicine via telemedicine are able to improve the quality of medical care in order to reduce the functional impairment of ICU survivors. In this context, a QI-focused questionnaire was created, in which infection management in accordance to the QIs of the DIVI was also considered. The aim of this dissertation was to investigate the impact of QI-focused telemedical rounds on antibiotic consumption and infection management.

Methods: ERIC is a multicenter, cluster randomized controlled trial with a stepped wedge design. 1462 patients were included from 14 intensive care units in Berlin and Brandenburg between 2018 and 2020. A telemedical Intensive Care Unit (Tele-ICU) was established at Charité - Universitätsmedizin Berlin for communication and data collection with participating centers. In the control phase, patients were treated according to standard care, and compliance with QIs was monitored. After completion of blended learning training on the QIs, the ICU moved to the intervention phase according to the stepwise, cluster-randomized study protocol. Patients received daily QI-centered telemedical rounds by experienced intensivists in the Tele-ICU. Communication was performed via an audiovisual device. QI VI recorded whether and which anti-infectives the patients received. In addition, questions were asked about microbiological diagnostics and whether antibiotic therapy was started within one hour of initial diagnosis.

Results: A total of 1462 patients were evaluated for this specific question in a subgroup analysis. Patients in the intervention group had statistically significantly fewer days of antibiotics overall (OR=0.66; [95%CI 0.44-0.99] $p=0.043$), higher carbapenem use (RR=1.64; [95%CI 1.11-2.44]; $p=0.014$), and higher likelihood of meeting QI VI (OR=4.08; [95%CI 2.54-6.55]; $p<0.001$).

Conclusion: QI-focused tele-visits may help to significantly increase adherence to quality indicators and therefore also improve the quality of care.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

In Deutschland werden jährlich zwei Millionen Menschen auf einer Intensivstation behandelt. Gemäß Jahresbericht des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) aus dem Jahr 2017 erlitten 8,3% aller Patient*innen mit einer Verweildauer von mehr als 48 Stunden auf einer ITS mindestens eine nosokomiale Infektion (1). In der internationalen EPIC II Studie, einer Punktprävalenzstudie, wurde festgestellt, dass von 13796 intensivpflichten Patient*innen 51% einen positiven Infektionsstatus hatten und 71% aller Patient*innen eine antimikrobielle Therapie erhielten (2). Es ist daher nicht überraschend, dass besonders im Intensivbereich der Antibiotikaverbrauch, die Resistenzentwicklung sowie -dichte hoch sind. Allein zwischen 2001 und 2015 wurde in einer Kohortenstudie (SARI) ein Anstieg des Antibiotikaverbrauchs auf deutschen Intensivstationen um 19% festgestellt (3). Insbesondere beim Einsatz von Carbapenemen ließ sich in den letzten 15 Jahren ein Anstieg um 230% verzeichnen. Parallel dazu stieg mit dem vermehrten Einsatz von Reserveantibiotika auch die Resistenzrate. Im grampositiven Bereich kam es zur Ausbreitung des vancomycinresistenten *Enterococcus faecium* (VRE) und im gramnegativen Bereich zu diversen Carbapenemresistenzen bei *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* sowie *Klebsiella pneumoniae* (3). Schätzungen nach wird bereits 2050 bei Verschärfung der Resistenzlage ohne neue Antibiotikaentwicklungen keine effektive antimikrobielle Therapie gegen diverse Infektionen verfügbar sein (4). Studien haben bereits gezeigt, dass die Verbrauchsmengen bestimmter Antibiotikaklassen direkt mit den Resistenzraten diverser Erreger korrelieren (5).

Neben der Resistenzentwicklung entstehen auch hohe finanzielle Belastungen für das Gesundheitswesen durch teils klinisch nicht indizierte oder auch verlängerte Antibiotikagaben. So zeigen einige Studien, dass wiederholte engmaschige Evaluationen der antimikrobiellen Therapie Kosten reduzieren können (6, 7). Ebenfalls zu berücksichtigen sind die zahlreichen Nebenwirkungen, welche Antibiotika bei Patient*innen mit kritischen Erkrankungen hervorrufen können, sodass ein sorgfältiges Abwägen der Therapie besondere Bedeutung hat. Eine Übersicht dieser Nebenwirkungen, welche insgesamt mit schlechterem Outcome und längeren Liegedauern assoziiert werden können, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Verantwortungsvoller und zielgerichteter Umgang mit Antibiotika sind fundamental in der Therapie von Patient*innen, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen. Daher rücken nun vermehrt Deeskalationsstrategien zur Reduzierung des Antibiotikaverbrauchs und kritischen Überwachung von Antibiotikatherapien in den Vordergrund (8). Verschiedene Strategien wurden eingeführt, um schnellstmöglich unnötige Antibiotika abzusetzen bzw. zu deeskalieren (9, 10). Das erfordert jedoch einen hohen Personalaufwand sowie Expertise. Nicht jeden Tag finden in jeder Klinik mikrobiologische Visiten statt und auch im Rahmen der täglichen stationären Visite kann die Evaluation durchaus zu kurz kommen. Die Implementierung der Telemedizin im Intensivbereich bietet eine Plattform des ortsunabhängigen Austausches im interprofessionellen Kontext. Expert*innen aus großen Versorgungszentren können so auch kleineren ITS mit ihrem fundierten Fachwissen zur Seite stehen. Auch der steigende Mangel an Intensivmediziner*innen kann somit überbrückt werden und die notwendige Expertise multipliziert werden (11, 12). Studien konnten zeigen, dass der Behandlungserfolg von Patient*innen mit kritischen Erkrankungen verbessert werden kann, wenn eine Betreuung durch Ärzt*innen mit der Fachzusatzbezeichnung für Intensivmedizin stattfindet (13-15). So stellt sich die Frage, ob Televisiten auf täglicher Basis eine bessere Adhärenz gegenüber Leitlinien bewirken können sowie eine schnelle und kritische Evaluierung gegenüber Antibiotikatherapien (16).

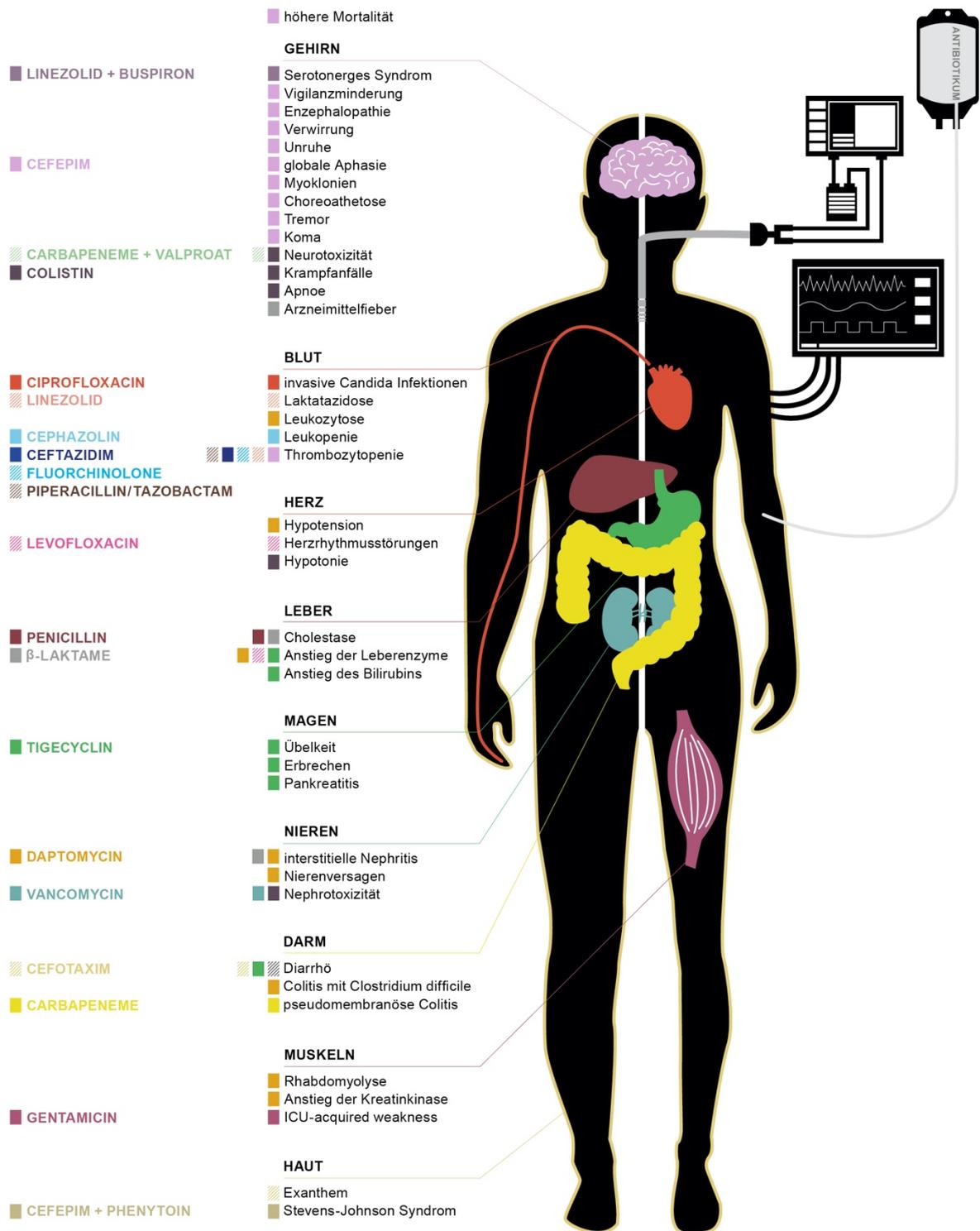


Abbildung 1: Antibiotikanebenwirkungen bei Intensivpatient*innen (17-49)

1.2 Aktueller Forschungsstand

1.2.1 Antibiotic Stewardship

Unter Antibiotic Stewardship versteht man alle Maßnahmen, die zu einer optimalen und individuellen antiinfektiven Therapie beitragen. Das beinhaltet sowohl die Indikationsstellung, Auswahl und Applikationsform als auch die Dosierung und Dauer der Gabe. Diese Maßnahmen sollen dafür sorgen, dass Antibiotika rational eingesetzt und rechtzeitig deeskaliert werden, um der Entwicklung von Resistenzen entgegenzuwirken. Zusätzlich strebt man ein möglichst niedriges Nebenwirkungsprofil an. Studien konnten bereits belegen, dass Antibiotic Stewardship Programme sowohl den Gebrauch als auch die Dauer der Gabe von Breitbandantibiotika reduzieren und somit deutlich zur Prävention von Resistenzentwicklungen beitragen können. Zudem wird durch den sorgfältigeren Antibiotikaeinsatz dem Auftreten von Nebenwirkungen wie bspw. Nierenversagen oder Infektionen mit *Clostridium difficile* vorgebeugt, sodass daraus resultierend auch eine Reduktion der Behandlungskosten ohne Erhöhung der Mortalität erzielt wird (50-52). In diesem Zusammenhang schlägt die CDC mehrere Maßnahmen zur Umsetzung vor (9, 10) (s. Tabelle 1). Man unterscheidet zwischen prüfenden und überwachenden Maßnahmen sowie personellen Ressourcen und Interventionen. Zu den prüfenden und überwachenden Maßnahmen werden regelmäßige mikrobiologische Visiten, Vorabgenehmigung von Ansetzungen sowie Evaluation der laufenden Therapie durch Expert*innen gezählt. Unter personellen Ressourcen versteht man ein interdisziplinäres Team, welches sowohl das Klinikpersonal regelmäßig zum Thema antiinfektive Therapie und Leitlinien schult als auch die lokale Resistenzlage und den Antibiotikaverbrauch überwacht. Interventionen beschreiben beispielsweise computergestützte Programme, welche die Indikationsstellung sowie Entscheidungsfindung bzgl. der Auswahl des passenden Antibiotikums erleichtern sollen. Des Weiteren sind auch Beschränkungen zur freien Verschreibung von Antibiotika sowie Erstellung lokaler Leitlinien als Interventionen zu verstehen.

Kernelemente von Antibiotic Stewardship Programmen in Krankenhäusern	
Krankenhausleitung	Bereitstellung der erforderlichen personellen, finanziellen und informationstechnischen Ressourcen
Verantwortlichkeit	Ernennung Verantwortlicher für das Antibiotic Stewardship Programm
Pharmazeutische Expertise	Unterstützung bei der Umsetzung der Maßnahmen zur Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes
Intervention	Implementierung von Maßnahmen, zur Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes
Nachverfolgung	Überwachung der Verschreibungen von Antibiotika, der Auswirkungen der Maßnahmen sowie unerwünschter Effekte durch Antibiotika wie C. difficile-Infektionen und Resistenzmuster
Berichterstattung	Berichterstattung über den Einsatz von Antibiotika und Resistenzen an Verordner*innen, Pharmazeut*innen, Pflege und Krankenhausleitung
Fortbildung	Fortbildungen für Verordner*innen, Pharmazeut*innen, Pflege und Patient*innen über unerwünschte Wirkungen von Antibiotika, Antibiotikaresistenz und optimale Verschreibung

Tabelle 1: Kernelemente von Antibiotic Stewardship Programmen in Krankenhäusern (10)

Die meisten dieser Maßnahmen erfordern einen hohen Personalaufwand sowie Expertise. Nicht jede Klinik kann ein Team bereitstellen, das sich speziell auf die antiinfektive Therapie der Patient*innen konzentriert.

Computerassistierte Entscheidungshilfen auf Basis von Leitlinien konnten zwar bereits zeigen, dass die Leitlinienadhärenz erhöht und der Antibiotikaverbrauch gesenkt werden konnte (53). Ebenso bestätigte sich der Verdacht, dass Patient*innen mit niedriger Leitlinienadhärenz eine erhöhte Mortalität aufweisen. Jedoch hilft dieses System weder bei der Frage nach dem richtigen Zeitpunkt zur Deeskalation noch bei der Früherkennung einer Sepsis. Insgesamt zeigt sich in der publizierten Literatur, dass eine Intervention für die gesamte Breite des Antiinfektiva-Managements gegenwärtig nicht zur Verfügung steht.

1.2.2 Telemedizin im Rahmen einer Antibiotic Stewardship

Der Einsatz von Telemedizin im Rahmen einer Antibiotic Stewardship ist vielfältig. Sie kann genutzt werden, um Patient*innen regelmäßig auf Hinweise für eine neue Infektionen zu screenen und bei der Wahl des richtigen Antibiotikums sowie auch bei der Dauer der Gabe unterstützen. Sie kann zu mikrobiologischer Diagnostik anregen und auch bei der Interpretation der Befunde helfen. Drug Monitoring ist ein wichtiger Pfeiler der Antibiotikatherapie geworden, um Infektionen effektiv zu behandeln und Nebenwirkungen vorzubeugen. Auch hier kann die Telemedizin beratend unterstützen.

Zudem könnten vor allem kleinere Krankenhäuser, denen im Vergleich zu größeren weniger finanzielle Mittel zu Verfügung stehen, über den Einsatz neuerer Antibiotika im Kampf gegen multiresistente Erreger beraten werden und so auch dort gezielt zum Einsatz kommen (54). Es wird grundsätzlich zwischen synchronen und asynchronen telemedizinischen Maßnahmen unterschieden (54). Bei asynchronen Maßnahmen erfolgt in der Regel eine Anfrage über ein Programm oder eine Plattform, die von einer/m Expert*in beantwortet wird. Synchroner Maßnahmen stehen für den Live-Austausch in Form von Telefonaten oder Videokonferenzen. Der Vorteil hier liegt im direkten Austausch und der Möglichkeit, sofort Nachfragen zu stellen. Diverse Studien haben die Möglichkeiten und Effekte verschiedener telemedizinischer Ansätze im Rahmen von Antibiotic Stewardship Programmen untersucht.

Eine Studie aus Aachen zeigte, dass Televisiten sich ebenfalls hervorragend als Maßnahme im Rahmen einer Antibiotic Stewardship eignen könnten. In dieser Studie fand sich eine Assoziation zwischen täglich durchgeführten Televisiten und der Erhöhung der Adhärenz für die Einhaltung von Sepsisleitlinien (55). Gleichzeitig konnte beobachtet werden, dass die Mortalität von Menschen mit Sepsis und septischen Schock durch die Televisiten gesenkt werden konnte.

Eine weitere Studie aus Sizilien fand Hinweise darauf, dass regelmäßige telemedizinische Visiten nosokomiale sowie multiresistente Infektionen reduzieren, Kosten und den Antibiotikaverbrauch senken könnten (56). Zusätzlich zur zweiwöchentlichen Besprechung aller klinischen Fälle wurde für jeden Patient*innen eine Beratung zur Antibiotikastrategie per Televisite angeboten.

Eine Studie aus Brasilien zeigte, dass mikrobiologische Televisiten im Rahmen einer Antibiotic Stewardship die Leitlinienadhärenz von 51,4% auf 81,4% erhöhten. Das hatte zur Folge, dass der Verbrauch an Fluorchinolonen, Cephalosporinen der ersten Generation, Vancomycin und Polymyxinen reduziert werden konnte. Zudem traten wesentlich weniger Infektionen mit Carbapenem resistenten Acinetobacter Spezies auf (57). Umgesetzt wurde die telemedizinische Maßnahme dort als sofortige Überprüfung der Verordnungen und die Bereitstellung von Feedback durch telemedizinische Hilfsmittel in Form einer Plattform. Zudem erfolgte der Austausch auch über Email und Textnachrichten. Eine Studie aus den USA konnte belegen, dass Televisiten sowohl den Antibiotikaverbrauch wie auch die Liegedauer reduzieren konnten (58). In dieser Studie erhielten die Patient*innen Televisiten via Kamera und Mikrofon. Bei Bedarf stand auch ein elektronisches Stethoskop, welches mit dem Telesystem verbunden war, zur

Auskultation zur Verfügung. Eine weitere Studie aus den USA konnte ebenfalls zeigen, dass Telemedizin einen Beitrag zur Reduktion von Antibiotika leisten kann und infolgedessen auch eine Reduktion im Auftreten von antibiotikaassoziierten Clostridium difficile Infektionen bewirkte (59). Dazu wurden tägliche Berichte vom Antibiotic Stewardship Team erstellt, in denen Patient*innen identifiziert werden, die mindestens 7 Tage lang eines oder mehrere bestimmter definierter Antibiotika erhielten. Zu den definierten Antibiotika zählten Breitbandantibiotika wie Cefepim, Piperacillin/Tazobactam und Meropenem, Vancomycin, Metronidazol, Tigecyclin sowie Daptomycin, Linezolid, Amphotericin B und Colistin. Die Patient*innenakten wurden auf die Indikation zur Gabe dieser antimikrobiellen Therapien überprüft. Das Antibiotic Stewardship Team hat daraufhin auch die Überwachung auf unerwünschte Nebenwirkungen übernommen. Dazu gehörten auch das Einfordern bestimmter Laborwerte im Rahmen des Drug Monitoring. Zudem sprachen sie Empfehlungen zu Deeskalation, Änderung oder Unterbrechung einer Therapie aus. Die Ärzt*innen waren zwar nicht verpflichtet, diese Empfehlungen anzunehmen, wurden jedoch dazu motiviert, das Gespräch bei Zweifel aufzusuchen.

Eine dritte Studie aus den USA, die an zwei unterschiedlichen Krankenhäusern in Form von wöchentlichen Videokonferenzen durchgeführt wurde, konnte ebenfalls eine Reduktion des Antibiotikaverbrauchs beobachten (60). Hier wurden zwei Kliniken ein Jahr lang durch wöchentliche Videokonferenzen mit Expert*innen für Infektionskrankheiten begleitet. Dabei wurde eine signifikante Reduktion des Antibiotikaverbrauchs beobachtet.

1.2.3 Qualitätsindikatoren und QI-fokussierte Visite

Immer mehr Patient*innen überleben die intensivmedizinische Behandlung (61). Es ist wichtig, hier stets an der Verbesserung der Versorgungsqualität zu arbeiten, um ein bestmögliches Behandlungsergebnis für die Patient*innen zu erreichen. Allein die hohe Menge an Informationen, die bei den Visiten täglich beachtet werden müssen, sorgt schnell dafür, dass im Klinikalltag etwas Wichtiges übersehen werden könnte. Bis zu 200 Variablen sind bei einer typischen Visitsituation zu überwachen (62).

Die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) hat evidenzbasierte Qualitätsindikatoren definiert, die einen maßgeblichen Einfluss auf die Versorgungsqualität der Patient*innen auf der Intensivstation haben und somit auch auf deren Outcome (63). Bereits einige Studien wiesen darauf hin, dass die Leitlinienadhärenz durch qualitätsverbessernde Maßnahmen gesteigert werden kann

(64-66). Aktuell existieren zehn QIs, die die wichtigsten Kernprozesse der intensivmedizinischen Behandlung abbilden (s. Abbildung 3).

Bereits 2016 konnte eine Studie zeigen, dass visitenbasierte ABS Maßnahmen den Antibiotikaverbrauch maßgeblich reduzieren können (67).

1.2.4 Qualitätsindikator VI – Maßnahmen zum Infektionsmanagement

Der QI VI beinhaltet Maßnahmen zum Infektionsmanagement, wie bspw. die adäquate mikrobiologische Diagnostik und die leitliniengerechte antiinfektive Therapie, um schnellstmögliches Erkennen und Therapieren einer Sepsis zu gewährleisten (68). Weiterhin werden in diesem QI auch Maßnahmen zur Vermeidung inadäquater Antibiotikatherapien berücksichtigt, um überflüssige Antibiotikatherapien zu verhindern bzw. abzusetzen und somit dem steigenden Resistenzdruck entgegenzuwirken. Darüber hinaus sollen unerwünschte Nebenwirkungen für die Patient*innen verhindert werden, die mit einem schlechteren Outcome verbunden sind.

Um die QI-Adhärenz zu messen, werden folgende Säulen im Rahmen des Qualitätsmanagements überprüft:

- Leitlinienadhärenz
- Mikrobiologische Diagnostik vor Gabe von Antibiotika
- Erstgabe innerhalb 1 Stunde (nach Diagnosestellung)
- Interdisziplinäre Visite (Intensivpfleger*in, Intensivmediziner*in, Pharmazeut*in, Mikrobiolog*in, Infektiolog*in, Hygieneärzt*in, Hygienepfleger*in)
- Dokumentation der Indikation und Dauer der Antibiotikagabe
- Überwachung der Dosierung mithilfe von Drug-Monitoring (Messung der Wirkstoffspiegel im Blut v.a. für Glykopeptide und Aminoglykoside)
- Nutzung von Antibiotic Stewardship Programmen

Gemessen wird der Effekt mit folgenden Formeln:

Formel:	Richtwerte:
$\frac{\text{Anzahl der Blutkulturen}}{1000 \text{ Patient*innentage}}$	≥ 100
$\frac{\text{Anzahl adäquater Antibiotikatherapien}}{\text{Gesamtzahl der Patient*innen mit einer antiinfektiven Therapie}} \times 100$	$\geq 80\%$

1.2.5 Telemedizin in der Intensivmedizin

Der steigende Mangel und gleichzeitig wachsende Bedarf an Intensivmediziner*innen führte in den letzten Jahren zu einer Expansion der Telemedizin (69). Telemedizin auf der Intensivstation ist definiert durch das Visitieren und Behandeln von Patient*innen aus der Ferne via Audio-Video-Kommunikationssystemen durch medizinisches Fachpersonal. In diesem Rahmen können u.a. auch Parameter wie beispielsweise Vitalzeichen und Beatmungseinstellungen gemessen und überwacht werden. Die Präsenz von Fachpersonal vor Ort ist unverzichtbar, allerdings bietet die Telemedizin den Vorteil, jedem Krankenhaus jederzeit den Zugang zu Expertise durch Spezialist*innen zu ermöglichen, was sonst nur in größeren Kliniken möglich ist. Neben Visiten am Bett, die auch einen direkten visuellen Eindruck über den Zustand der Patient*innen vermitteln, sind auch Besprechungen mit Angehörigen und Personal vor Ort möglich. Intelligente Computeralgorithmen können die gemessenen Parameter verarbeiten und frühzeitig auf Veränderungen des Zustandes der Patient*innen hinweisen (70, 71).

Mithilfe der Telemedizin kann so ein/eine Intensivmediziner*in 50 bis 400 Intensivpatient*innen betreuen (71). Die Frequenz der virtuellen Visiten hängt dabei unter anderem vom Zustand des/der Patient*in ab und kann zwischen täglich bis stündlich variieren (71).

Studien konnten bereits zeigen, dass Telemedizin in der Intensivmedizin maßgeblich zu einer Reduktion der Mortalität sowie Liegedauer beitragen kann sowie die Behandlungsqualität zu verbessern (16, 65, 72-78).

In einem Review wurden die Anzahl und die Art der Interventionen erfasst, die im Tele-ITS-Support-Center eines großen akademischen Referenzzentrums stattfanden. Dabei entfielen 5% von 6468 Behandlungsplanänderungen auf die antimikrobielle Therapien

(71). Der Bedarf an telemedizinischer ABS Maßnahmen ist eindeutig da. Es fehlen jedoch Studien, die den Effekt der Televisiten auf den Antibiotikaverbrauch untersuchen.

1.3 Zielstellung dieser Arbeit

Ein suffizientes Infektionsmanagement ist von entscheidender Bedeutung für das Outcome von Intensivpatient*innen. Sowohl eine inadäquate wie auch unnötige Antibiotikatherapie hat negative Konsequenzen für Patient*innen wie auch den mikrobiologischen Selektionsdruck. Die steigende Resistenzrate steht mit der Menge der verbrauchten Antibiotika im direkten Zusammenhang. Es müssen also Lösungen geschaffen werden, die den Gebrauch von Antibiotika bei kritisch Kranken auf sichere Weise rationalisieren und eher gezielter behandelt wird. Dazu gehört auch eine regelmäßige mikrobiologische Diagnostik, z.B. in Form von Blutkulturentnahmen. Je gezielter behandelt werden kann, desto sicherer ist die Therapie für die Patient*innen sowie deren Umwelt.

Die grundlegende Hypothese war, dass die regelmäßige interdisziplinäre Evaluation der antiinfektiven Therapien im Rahmen einer Antibiotic Stewardship zu einer höheren Anzahl an antibiotikafreien Tagen führen könnte und somit der allgemeine Antibiotikaverbrauch gesenkt werden könnte. Vor allem Reserveantibiotika so wie Carbapeneme und Vancomycin stellen aufgrund des enormen Resistenzdrucks Substanzen dar, deren Verbrauch kritisch betrachtet werden muss. Da bereits einige Studien zeigen konnten, dass eine erhöhte Leitlinienadhärenz zu einer geringeren Mortalität sowie Liegedauer führen kann, sollte auch diese Arbeit diese Beobachtungen überprüfen. Mithilfe eines QI fokussierten Fragebogens könnten Visiten standardisiert werden und dadurch das Übersehen wichtiger Aspekte bei der Versorgung von Patient*innen verhindert werden. Somit wird die Qualität der Therapie auf täglicher Basis überprüft und kann jederzeit angepasst werden. Infektionsmanagement ist dabei ein Teil des Ganzen und wird auf täglicher Basis evaluiert und diskutiert. Es stellt eine Möglichkeit dar, die Leitlinienadhärenz für Antibiotikatherapien zu erhöhen.

Primäres Ziel dieser Doktorarbeit war es somit zu eruieren, welchen Einfluss tägliche QI fokussierte Televisiten auf den Antibiotikaverbrauch haben. Sekundäres Ziel stellte die Untersuchung dar, welchen Einfluss tägliche QI fokussierte Televisiten auf die mikrobiologische Diagnostik sowie QI-Adhärenz ausüben.

2 Methodik

2.1 ERIC - Enhanced Recovery after Intensive Care

Bei dieser Doktorarbeit handelt es sich um eine Subgruppenanalyse der Daten aus der Studie Enhanced Recovery after Intensive Care (ERIC) (79, 80). Diese Studie stellte eine neue Form der intensivmedizinischen Versorgung dar. Es handelte sich um ein vom Innovationsfond des Innovationsausschusses des Gemeinsamen Bundesausschusses gefördertes Projekt (Fördernummer:01NVF16011) mit dem Ziel der Bewertung des Nutzens einer komplexen telemedizinischen Intervention auf die Einhaltung evidenzbasierter, nationaler QIs, die auf täglicher Basis während der kompletten ITS Liegedauer bewertet werden. Sekundäre Ziele waren, so eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses zu erreichen und Langzeitfolgen einer Intensivtherapie zu minimieren sowie eine Kostenreduktion der Behandlungskosten durch kürzere Beatmungs- oder Liegedauer. Dafür wurde eine E-Health Plattform errichtet, die eine telemedizinische Kommunikation und Datenerfassung zwischen verschiedenen Kliniken ermöglicht. Das Projekt wurde der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/006/18) und der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane (Z-01-20180828) vorgelegt.

2.2 Studiendesign

ERIC (79-81) war eine multizentrische, clusterrandomisierte, kontrollierte Qualitätsverbesserungsstudie im Stepped-Wedge-Design. 1462 Patient*innen wurden zwischen September 2018 und April 2020 auf 14 Intensivstationen in Berlin und Brandenburg eingeschlossen. Es gab 10 Cluster (s. Abbildung 2), die alle mit der Kontrollphase begannen und in unterschiedlichen Intervallen zwischen 3 und 9 Monaten in die Interventionsphase wechselten. Zwei Cluster waren Intensivstationen der Charité. Ein unabhängiger Studienstatistiker randomisierte die Zuteilung der Kliniken zu den jeweiligen Clustern mithilfe der nQuery Advisor[®] Software Version 7.0. Ein Cluster bestand aus einer bis drei Intensivstationen. Die Intensivstationen wurden in einem Cluster zusammengefasst, sofern sie beispielsweise demselben Krankenhausträger angehörten oder in irgendeinem anderen Kontext verbunden waren. Noch während der Kontrollphase erhielten jeweils ein/e Beauftragte/r aus dem Ärzte- und eine/r aus dem Pflorgeteam der Intensivstationen ein kombiniertes Training aus eLearning und Präsenzveranstaltung zu allen Qualitätsindikatoren.

In diesem Training wurden zum einen der neueste wissenschaftliche Stand der intensivmedizinischen Kernprozesse übermittelt und auch in Form von Simulationstrainings geübt. Zum anderen wurden auch der Umgang mit dem Teleroboter und der Ablauf der Televisiten besprochen. Später sollten die Teilnehmer*innen als Multiplikator*innen das erworbene Wissen mit den jeweiligen Kolleg*innen der ITS teilen. Während der Kontrollphase wurden die Patient*innen gemäß den internen Standards der jeweiligen Klinik versorgt, wobei täglich ein Qualitätsindikator (QI) fokussierter Fragebogen ausgefüllt wurde, um die Erfüllung der QIs der DIVI (63) zu erfassen. Es handelte sich um einen elektronischen Prüfbogen in der elektronischen Forschungsdatenbank REDCap®.

Die Inhalte dieses Fragebogens können der Abbildung 3 entnommen werden. Eine Verblindung des Personals war logistisch sowie aufgrund der Art der Studie nicht möglich. Auch die Patient*innen wussten, zu welcher Phase der Studie sie gehörten. Sie wussten jedoch nicht, welchem Cluster die jeweilige ITS angehörte und zu welchem Zeitpunkt ein Studienphasenwechsel stattfand.

In der Interventionsphase erhielten die Patient*innen täglich QI fokussierte Televisiten durch Fachärzt*innen mit Zusatzbezeichnung Intensivmedizin und Pflegefachkräfte mit der Zusatzweiterbildung Intensivmedizin der Tele-Intensivstation der Charité – Universitätsmedizin Berlin (s. Abbildung 4). Zudem bestand ein 24-Stunden-Service. Das heißt, die Tele-ITS war 24/7 durch eine/n erfahrene/n Intensivmediziner*in besetzt, um auch für dringende Belange außerhalb der täglichen Visiten erreichbar zu sein.

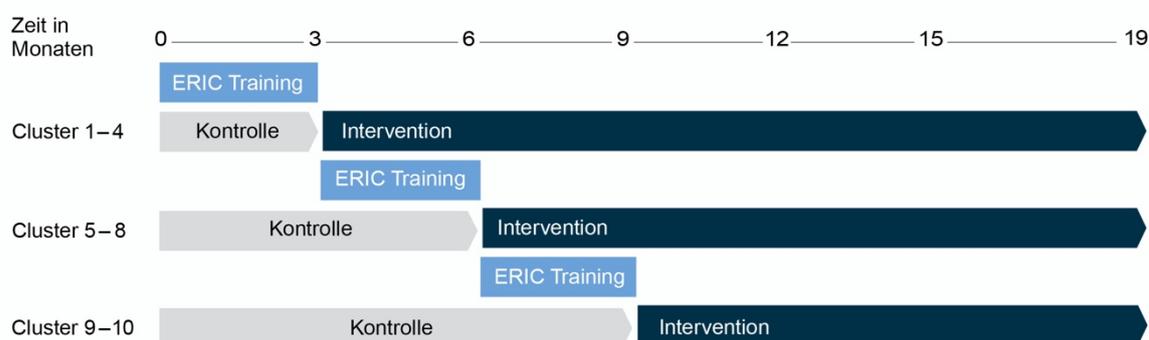


Abbildung 2: Zeitplan und Studiendesign

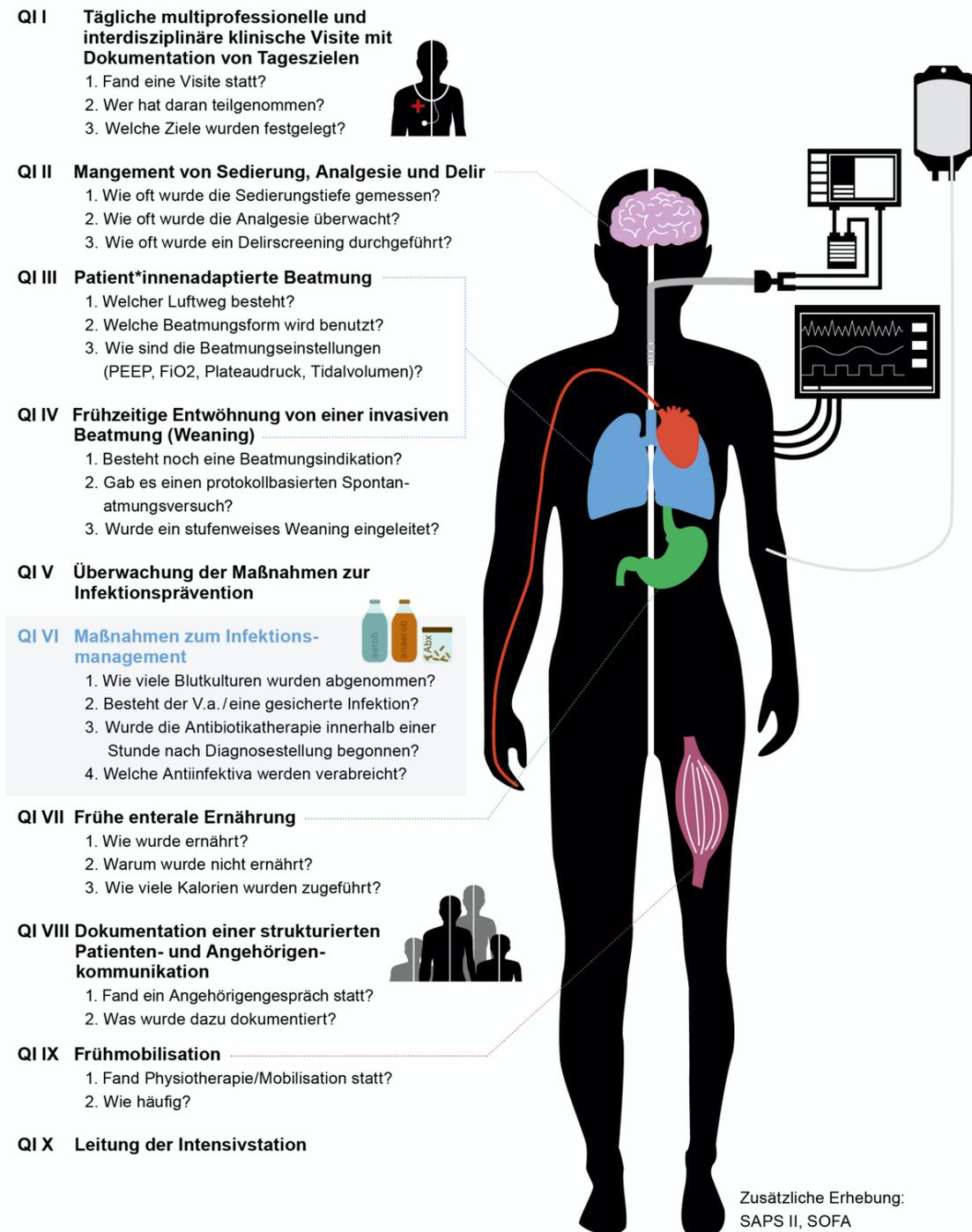


Abbildung 3: QI-fokussierter Fragebogen

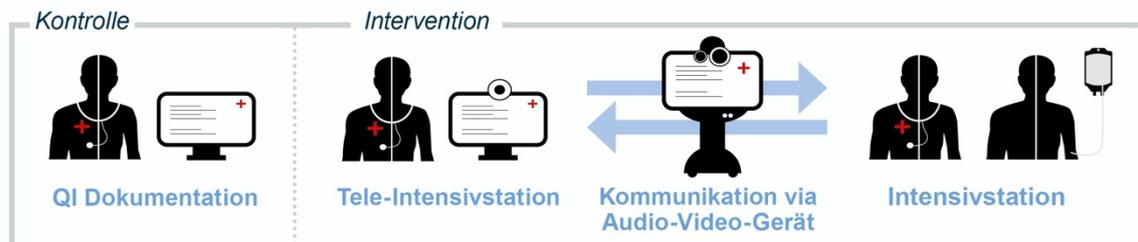


Abbildung 4: Datenerhebung in der Kontroll- und Interventionsphase

Täglich wurden die Patient*innen auf Einschlussmöglichkeit durch das Personal der jeweiligen ITS gescreent. Eingeschlossen wurden alle Patient*innen, die mindestens 18 Jahre alt waren und deren ITS-Aufenthalt mindestens 24 Stunden betrug. Außerdem mussten sie in Deutschland gesetzlich versichert sein und schriftlich in die Teilnahme an der Studie einwilligen. Wird einer der Studienpatient*innen mehrmals intensivstationär aufgenommen, so gelten dieselben Zulassungskriterien und der/die Patient/in kann mehrfach eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt dieser Studie war die tägliche Erfüllung der QIs gemäß der DIVI (Ausgabe 2017) (63). Sekundäre Endpunkte waren langfristige Effekte wie der Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychische und physische Gesundheit 3 und 6 Monate nach der Entlassung von der ITS. Natürlich spielte auch hier die 6-Monats-Mortalität eine Rolle. Parallel zur Studie gab es eine gesundheitsökonomische Evaluation der Intervention. Es wurde jeweils die Kontrollpopulation mit der Interventionspopulation verglichen.

2.3 Datenerhebung für diese Doktorarbeit

In dieser Dissertation wird im Rahmen einer Subgruppenanalyse der QI VI – Infektionsmanagement betrachtet und ausgewertet, welchen Einfluss eine tägliche QI-fokussierte telemedizinische Visite auf den Antibiotikaverbrauch hat sowie auf die Adhärenz zum QI VI hat und die Entnahme von Blutkulturen hat. Dafür wurden Daten der ERIC Studie genutzt.

Primärer Endpunkt dieser Doktorarbeit waren somit die antibiotikafreien Tage. Sekundäre Endpunkte sind die Anzahl an Blutkulturentnahmen, Antibiotikaverbrauch dargestellt in antibakteriellen Wirkstoffen pro Tag, und zudem im Speziellen der Carbapenem-, Vancomycin- und Reserveantibiotikaverbrauch.

Für die Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden folgende Daten aus der ERIC Studie genutzt:

- a) Geschlecht
- b) Alter
- c) BMI
- d) SAPS II
- e) SOFA
- f) Aufnahme- und Entlasszeitpunkt (kardio-, gastroentero-, endokrino-, neuro-, onko-, pulmo-, infekti-, traumatologisch, andere)
- g) Nachweis über multiresistente Erreger bei ITS Aufnahme
- h) Chirurgische Behandlung
- i) behandelnde ITS
- j) Aufnahme- und Entlasszeitpunkt
- k) Sterbedatum

Mithilfe des QI-fokussierten Fragebogens wurden täglich verschiedene Aspekte des Infektionsmanagements erfasst. Folgende Fragen waren zu beantworten:

1. Wie viele Blutkulturen-Sets wurden in den letzten 24 Stunden abgenommen? (0-10)
2. Hat der/die Patient*in aktuell Verdacht auf eine Infektion oder eine bereits gesicherte Infektion? (Ja/Nein)
3. Wurde die Antibiotikatherapie innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung (Sepsis oder septischer Schock) begonnen? (Ja/Nein)
4. Wurden Antiinfektiva verabreicht? (Ja/Nein)
5. Welche Antiinfektiva erhielt der/die Patient*in? (Freitext)
6. Welche Antiinfektiva wurden in den letzten 24 Stunden geändert?

Zudem wurden jeden Tag der SAPS II und SOFA-Score erhoben.

Anhand eines Entscheidungsbaums wurde evaluiert, ob der QI VI von der jeweiligen ITS erfüllt wurde (s. Abbildung 5).

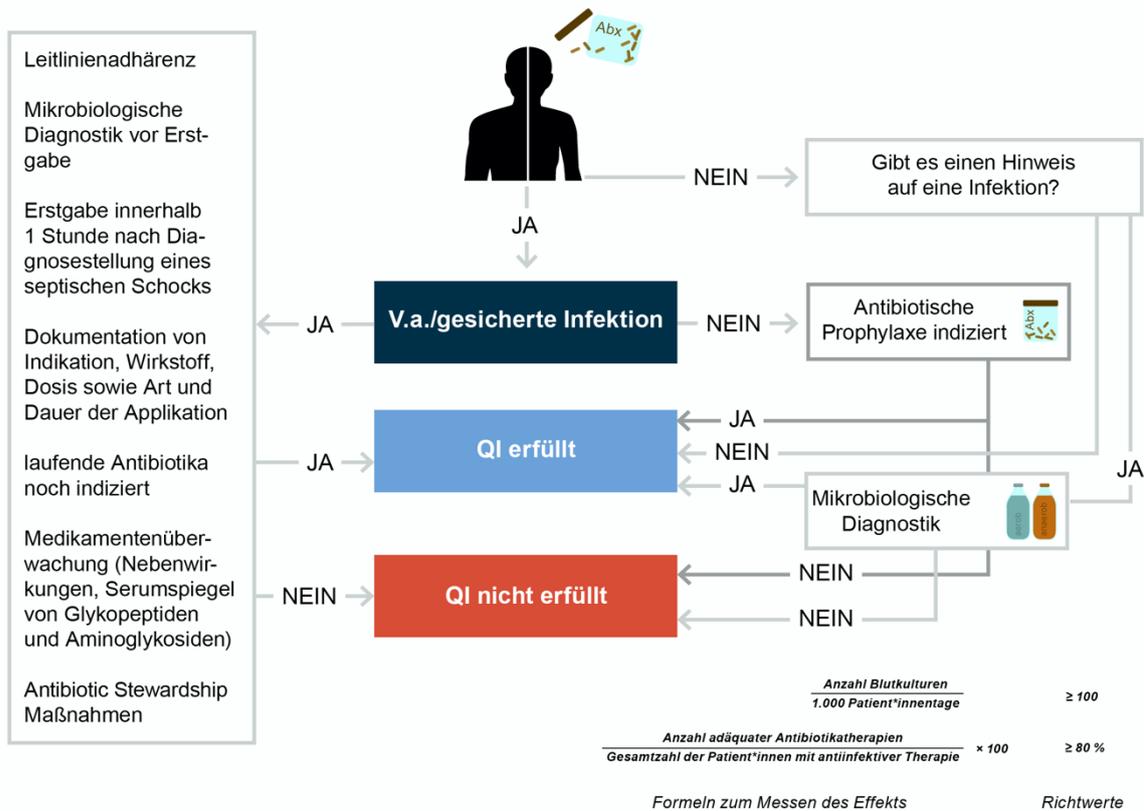


Abbildung 5: Entscheidungsbaum QI VI-Adhärenz

2.4 SAPS II

1993 hat die Arbeitsgruppe von Jean-Roger Le Gall den bereits 1984 entwickelten Simplified Acute Physiologic Score (SAPS) überarbeitet und als SAPS II neu implementiert. Er wurde dazu in einer Studie mit 13152 Patient*innen auf 137 Intensivstationen in 12 Ländern über einen Zeitraum von fünf Monaten validiert. Es handelt sich um ein Instrument in der intensivmedizinischen Versorgung, um die Krankenhaussterblichkeit anhand der objektivierten Krankheitsschwere ohne Primärdiagnose vorherzusagen. Dazu werden im SAPS II 17 Variablen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation gemessen (82). Darunter zählen:

1. Alter
2. Art der Aufnahme (internistisch, geplant oder ungeplant chirurgisch)
3. Körpertemperatur

4. Systolischer Blutdruck
5. Herzfrequenz
6. Glasgow Coma Scale
7. Leukozyten
8. Harnstoff
9. Kalium
10. Natrium
11. Bikarbonat
12. Bilirubin
13. PaO₂/FiO₂ (wenn Patient*in mechanisch beatmet wird)
14. Diurese
15. AIDS
16. Metastasierender Krebs
17. Hämatologisches Malignom

Jedem dieser Variablen wird je nach Gewichtung ein Punktwert zugeordnet und anhand einer Tabelle bzw. einer Formel errechnet sich daraus der Score. Der Score dient verschiedenen Zwecken in der Medizin. Zum einen kann der Score bei der Entscheidung unterstützen, ob Patient*innen eher intensivstationär oder auf einer Überwachungsstation behandelt werden sollten. Das sorgt für mehr Patient*innensicherheit wie auch Kosteneffizienz (83). Des Weiteren ist der Score auch nützlich, um Patient*innen in Studien gezielt ein- oder auszuschließen und vergleichen zu können, unabhängig von der Diagnose (84). Ein zusätzlicher Nutzen des SAPS Score ist der Ausbildungseffekt (84).

Die Variablen des Scores sind hilfreich für Berufseinsteiger*innen, um ein Gefühl für Schlüsselparameter zu bekommen und sich darauf zu fokussieren bzw. daran zu orientieren (84). Auch im Rahmen der Qualitätssicherung spielt der SAPS II eine wichtige Rolle. Er dient zur Schweregradklassifikation und damit als Vergleichsmaßstab, um Abteilungen bzw. Stationen besser vergleichen zu können (85).

2.5 SOFA

Der Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) Score wurde entwickelt, um den Schweregrad der Organdysfunktion bei Patient*innen mit Sepsis zu beurteilen. Er wurde 1995 in einer Studie mit 1449 Patient*innen auf 40 Intensivstationen in 16 Ländern entwickelt und evaluiert (86). Organdysfunktion bzw. -versagen ist ein häufiges Problem von kritisch Kranken. Mithilfe des Scores kann die Mortalität vorhergesagt werden. Er wird 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben und dann alle 24 - 48 Stunden reevaluiert. Je höher der Score ist, desto höher ist das Mortalitätsrisiko. Im SOFA-Score werden sechs Parameter erfasst, die jeweils die Funktion eines Organes repräsentieren. So spiegeln der Horowitz-Quotient ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) die Lungenfunktion, die Glasgow Coma Scale (GCS) die Funktion des zentralen Nervensystems, der mittlere arterielle Druck bzw. die Anwendung von Vasopressoren die Herz-Kreislauf-Funktion, Bilirubin die Leberfunktion, die Thrombozytenzahl die Funktion der Blutgerinnung und das Kreatinin die Nierenfunktion wider. Pro Organsystem werden 0 – 4 Punkte vergeben. Aber nicht nur im Rahmen von Sepsis hat sich der SOFA-Score als ein valides Werkzeug zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos bewährt. Der SOFA-Score wurde implementiert, um Patient*innen mit Sepsis, die ein erhöhtes Risiko haben an dieser zu versterben, besser zu identifizieren (87). Die offizielle Definition einer Sepsis gemäß der Sepsis-3 taskforce und der Surviving Sepsis Campaign (SSC) lautet: „Eine Sepsis ist eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion. Für die Diagnose einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion ist eine Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score um ≥ 2 Punkte zu verwenden (68, 87).“

So wurde ein SOFA-Score von ≥ 2 bei Patient*innen mit Sepsis definiert als Sepsis mit einem Mortalitätsrisiko von 10% assoziiert. Der septische Schock wird gemäß der Sepsis-3 taskforce und der Surviving Sepsis Campaign (SSC) wie folgt definiert: „Ein septischer Schock ist definiert als eine trotz adäquater Volumentherapie persistierende arterielle Hypotension mit der Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von ≥ 65 mmHg zu erreichen. Gleichzeitig muss der Laktatwert im Serum > 2 mmol/l betragen (68, 87).“ Wenn diese Patient*innen einen SOFA-Score von ≥ 2 haben, beträgt das Mortalitätsrisiko 40% (88, 89).

2.6 Datenverarbeitung und Statistik

Für die statistische Auswertung wurde das Programm R (Version 4.1.1) mit RStudio (Version 1.4.1717) für macOS10.14 verwendet.

2.6.1 Statistische Methoden

Um die Studienpopulation zu charakterisieren, wurde eine deskriptive Statistik für Alter, Geschlecht, BMI, SAPS II, SOFA, Aufnahmediagnose, multiresistente Erreger sowie Aufnahmekategorie, Mortalität und Liegedauer angefertigt. Stetige Variablen wurden in Mittelwert und \pm Standardabweichung abgebildet bzw. Median und Interquartilbereich, wenn der Mittelwert die Variable nicht adäquat darstellen konnte (Liegedauer). Diskrete Variablen wurden anhand von Häufigkeit (in Prozent) dargestellt.

Die Werte für Interventions- und Kontrollgruppe wurden bei fortlaufenden Variablen entsprechend ihrer Verteilung entweder durch einen T-Test oder einen Wilcoxon-Test verglichen. Anhand eines Levene-Tests wurde ermittelt, ob Varianzgleichheit vorliegt. Bei Heteroskedastizität wurde der Welch's T-Test verwendet. Normalverteilung wurde visuell überprüft. Wenn starke Abweichungen von der Normalverteilung vorlagen, wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Nominale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht.

Für die Überprüfung der primären und sekundären Endpunkte dieser Doktorarbeit wurden jeweils drei Modelle gerechnet. Zunächst wurde eine univariate Regression von Kontroll- bzw. Interventionsgruppe auf die abhängige Variable angewandt. Daraufhin wurde das Modell jeweils um zufällige Effekte von Patient*innen-ID und behandelnder ITS erweitert. Damit kann berücksichtigt werden, dass Patient*innen in Studienzentren gruppiert waren und über mehrere Studientage beobachtet wurden. Konnte die behandelnde Intensivstation als zufälliger Effekt keine Varianz im Modell erklären bzw. wurde auf beinahe Null geschätzt, so wurden sie entfernt. Im dritten Schritt wurden dann

die Kovariaten Alter, Geschlecht, chirurgischer Eingriff, SAPS II, SOFA-Score, multiresistente Erreger und Infektionsstatus, die teils mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Antibiotikagabe einhergehen, mit einbezogen. Für binäre Zielgrößen wurden dabei ein log-Link, für Zählwerte ein Poisson-Link verwendet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte als Signifikanz und Effektstärke in Form von Risk Ratios für Zählwerte und Odds Ratios für binäre Variablen. Bei allen Berechnungen wurde statistische Signifikanz ab einem p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

Insgesamt wurden 1462 Patient*innen in die ERIC Studie eingeschlossen. Davon wurden 1386 Patient*innen einmal, 66 Patient*innen zweimal, 7 Patient*innen dreimal, 2 Patient*innen viermal und 1 Patient sechsmal intensivstationär aufgenommen und in die Studie eingeschlossen. Die Basischarakteristika sowie die Daten für die Auswertung wurden im Rahmen der Subgruppenanalyse jedoch jeweils nur vom ersten intensivstationären Aufenthalt dargestellt, ausgenommen von Liegedauer und Mortalität. Das Alter der Patient*innen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, wobei der jüngste Patient 18 und der älteste Patient 102 Jahre alt war. In weiteren Merkmalen wie Geschlecht, BMI, Aufnahmediagnosekategorie sowie multiresistente Erreger unterschieden sich die Studiengruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander (s. Tabelle 2), zur Kontrollgruppe war die Studienpopulation der Interventionsgruppe jedoch kränker. Die Patient*innen hatten durchschnittlich höhere SAPS II und SOFA-Scores als die Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe lag der SAPS II Score bei Aufnahme durchschnittlich bei 30 vs. 36 in der Interventionsgruppe ($p < 0,001$) und der SOFA-Score bei 4 vs. 6 ($p < 0,001$). Das spiegelt sich auch in der Liegedauer wider. Diese war höher in der Interventionsgruppe. Die Patient*innen der Interventionsgruppe lagen durchschnittlich 5 Tage [IQR 3-12] vs. 4 Tage [IQR 2-10] in der Kontrollgruppe ($p=0,008$). Zudem waren in der Interventionsgruppe mehr Patient*innen, die eine chirurgische Intervention erhielten, in Relation zu denen in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe erhielten 198 (49%) einen chirurgischen Eingriff vs. 578 (55%), in der Interventionsgruppe ($p=0,012$).

Tabelle 2: Basischarakteristika

	Kontrollgruppe (n = 414)	Interventionsgruppe (n = 1048)	p
Alter (Jahre) MW±SD	68,74 ± 14,41	67,25 ± 14,88	0,081
Männer, n (%)	228 (55,1%)	571 (54,5%)	0,885
Frauen, n (%)	186 (44,9%)	477 (45,5%)	0,885
BMI MW±SD	27,45 ± 7,43	27,11 ± 6,90	0,334
SAPS II MW±SD	30 ± 18	36 ± 18	< 0,01
SOFA MW±SD	4 ± 3,9	6 ± 3,9	< 0,01
ITS Liegedauer (Tage), Median (IQR)	4 [2-10]	5 [3-12]	0,008
ITS Mortalität, n (%)	46 (11,1%)	112 (10,7%)	0,814
Aufnahme-Diagnosekategorie, n (%)			0,847
Kardiologisch	95 (22,9%)	287 (27,4%)	
Gastroenterologisch	47 (11,4%)	104 (9,9%)	
Endokrinologisch	20 (4,8%)	36 (3,4%)	
Neurologisch	33 (8%)	107 (10,2%)	
Onkologisch	55 (13,3%)	140 (13,4%)	
Pulmologisch	49 (11,8%)	102 (9,7%)	
Sepsis/Infektion	65 (15,7%)	167 (15,9%)	
Traumatologisch	42 (10,1%)	92 (8,8%)	
Andere	8 (1,9%)	13 (1,2%)	
Multiresistente Erreger, n (%)			0,306
Ja	29 (7%)	57 (5,4%)	
Nicht bekannt	385 (93%)	991 (94,6%)	
Aufnahme-Kategorie, n (%)			0,012
Operation	198 (47,8%)	578 (55,2%)	
Internistisch	208 (50,2%)	449 (42,8%)	
Nicht bekannt	8 (1,9%)	21 (2%)	

Fettgedruckte Werte in der Tabelle zeigen an, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind (p < 0,05).

14 ITS waren an dieser Studie beteiligt und schlossen unterschiedlich viele Patient*innen in der Kontroll- bzw. Interventionsphase ein (s. Abbildung 6). Dabei fiel auf, dass vor allem in den Kliniken A-C, die zu einem Träger gehören, sowie drei weiteren Intensivstationen (F, G, M) deutlich mehr Patient*innen während der Interventionsphase eingeschlossen worden sind, im Vergleich zur Kontrollphase. Die Mehrzahl der Kontrollpatient*innen wurden in den Kliniken A, J, und N rekrutiert.

Mehr als die Hälfte der Interventionspatient*innen wurden durch ITS der Charité in diese Studie eingeschlossen.

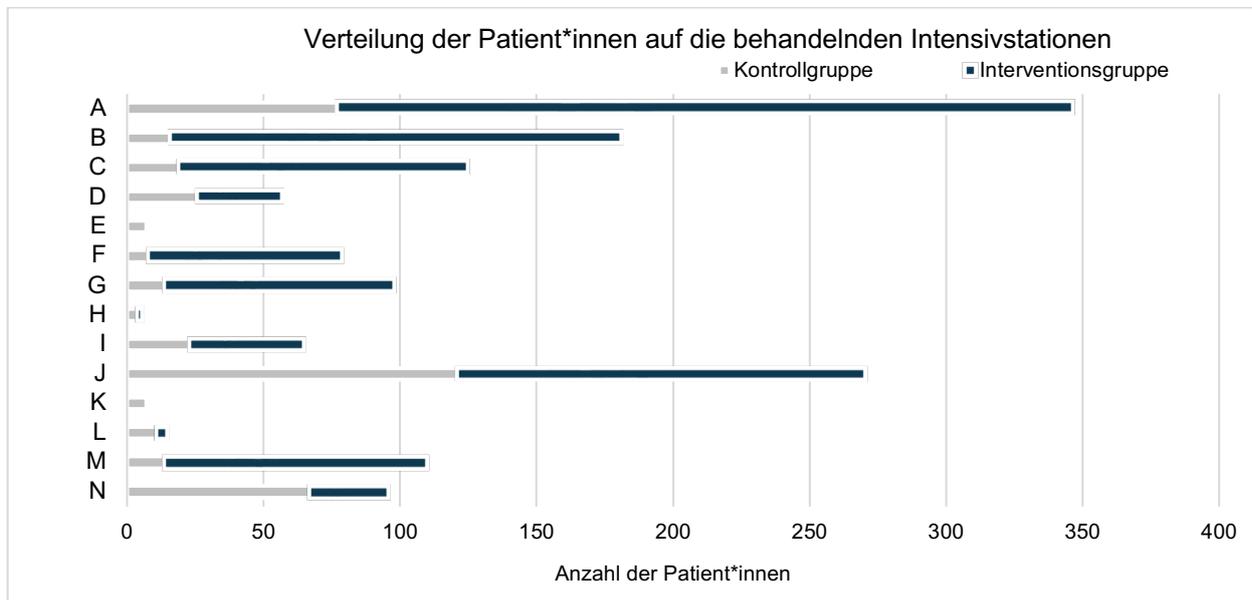


Abbildung 6: Verteilung der Patient*innen auf die Intensivstationen

Tabelle 3: Verteilung der Patient*innen auf die Intensivstationen

Klinikum	Kontrollgruppe (n = 414)	Interventionsgruppe (n = 1048)
A, n (%)	77 (18,6%)	269 (25,7%)
B, n (%)	16 (3,9%)	165 (15,7%)
C, n (%)	19 (4,6%)	106 (10,1%)
D, n (%)	26 (6,3%)	31 (3%)
E, n (%)	7 (1,7%)	0 (0%)
F, n (%)	8 (1,9%)	71 (6,8%)
G, n (%)	14 (3,4%)	84 (8%)
H, n (%)	4 (1%)	2 (0,2%)
I, n (%)	23 (5,6%)	42 (4%)
J, n (%)	121 (29,2%)	149 (14,2%)
K, n (%)	7 (1,7%)	0 (0%)
L, n (%)	11 (2,7%)	4 (0,4%)
M, n (%)	14 (3,4%)	96 (9,2%)
N, n (%)	67 (16,2%)	29 (2,8%)

3.2 Primärer Endpunkt

3.2.1 Antibiotikafreie Tage

Bei der Analyse zu antibiotikafreien Tagen ergab sich für die Interventionsgruppe bei der einfachen logistischen Regression eine geringfügig niedrigere Wahrscheinlichkeit, an einem gegebenen Studientag Antibiotika verschrieben zu bekommen (OR=0,91; [95%KI 0,84-0,99]; p=0,024). Im einfachen gemischten Modell zeigte sich unter Einbezug zufälliger Effekte für die Patient*innen und die behandelnde ITS kein signifikanter Unterschied (OR=0,88; [95%KI 0,60-1,29]; p=0,526). Jedoch unter Berücksichtigung relevanter Kovariaten der Krankheitsschwere wurde das Ergebnis statistisch signifikant (OR=0,66; [95%KI 0,44-0,99] p=0,043). Ein chirurgischer Eingriff, ein höherer SAPS II und SOFA-Score, positiver Infektionsstatus sowie der Nachweis multiresistenter Erreger gingen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, Antibiotika verschrieben zu bekommen. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt können in der Tabelle 4 eingesehen werden.

Tabelle 4: antibiotikafreie Tage - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen und behandelnder ITS

Charakteristika	Logistische Regression ohne Kovariaten			Gemischtes Modell ohne Kovariaten			Gemischtes Modell mit Kovariaten		
	OR	[95%KI]	p	OR	[95%KI]	p	OR	[95%KI]	p
Intercept	2,28	[2,13-2,44]	< 0,001	3,46	[2,17-5,51]	< 0,001	0,193	[0,06-0,60]	0,004
Interventionsgruppe	0,91	[0,84-0,99]	0,024	0,88	[0,60-1,29]	0,526	0,66	[0,44-0,99]	0,043
Geschlecht (männlich)							1,18	[0,85-1,64]	0,326
Alter (Jahre)							1,00	[0,98-1,01]	0,435
Z.n. OP							1,73	[1,21-2,45]	0,002
SAPS II							1,02	[1,02-1,03]	<0,001
SOFA							1,17	[1,14-1,20]	<0,001
MRE							2,67	[1,38-5,15]	0,004
Positiver Infektionsstatus							362,28	[269,02-487,86,00]	<0,001

Fettgedruckte Werte in der Tabelle zeigen an, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind (p < 0,05).

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 Blutkulturentnahmen

Bei der Analyse zu Anzahl an Blutkulturentnahmen ergab sich für die Interventionsgruppe bei der einfachen Poisson-Regression im Mittel signifikant mehr Blutkulturen-Sets abgenommen zu bekommen (RR=1,20; [95%KI 1,11-1,30]; $p < 0,001$). Im einfachen gemischten Modell zeigte sich unter Einbezug zufälliger Effekte für die Patient*innen und die behandelnde ITS kein signifikanter Unterschied (RR=0,99; [95%KI 0,85-1,16]; $p = 0,840$). Ebenso verhielt es sich auch unter Einbezug relevanter Kovariaten der Krankheitsschwere (RR=0,87; [95%KI 0,74-1,02]; $p = 0,091$). Ein höherer SAPS II und SOFA-Score sowie positiver Infektionsstatus gingen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, dass Blutkulturen abgenommen wurden. Chirurgische Eingriffe und ein höheres Alter hingegen gingen mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit einher, dass Blutkulturen abgenommen wurden. Die Ergebnisse zu Blutkulturentnahmen können in der Tabelle 5 eingesehen werden.

Tabelle 5: Blutkulturentnahmen - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen und behandelnder ITS

Charakteristika	Poisson-Regression ohne Kovariaten			Gemischtes Modell ohne Kovariaten			Gemischtes Modell mit Kovariaten		
	RR	[95%KI]	p	RR	[95%KI]	p	RR	[95%KI]	p
Intercept	0,22	[0,20-0,23]	< 0,001	0,16	[0,13-0,20]	< 0,001	0,09	[0,06-0,14]	< 0,001
Interventionsgruppe	1,20	[1,11-1,30]	< 0,001	0,99	[0,85-1,16]	0,840	0,87	[0,74-1,02]	0,091
Geschlecht (männlich)							1,00	[0,88-1,15]	0,977
Alter (Jahre)							0,99	[0,99-1,00]	< 0,001
Z.n. OP							0,76	[0,66-0,87]	< 0,001
SAPS II							1,02	[1,02-1,02]	< 0,001
SOFA							1,05	[1,04-1,07]	< 0,001
MRE							0,89	[0,70-1,14]	0,37
Positiver Infektionsstatus							2,98	[2,72-3,27]	< 0,001

Fettgedruckte Werte in der Tabelle zeigen an, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind ($p < 0,05$).

3.3.2 Antibiotikaverbrauch

Bei der Analyse des Antibiotikaverbrauchs (Anzahl an Wirkstoffen pro Tag) ergab sich für die Interventionsgruppe bei der einfachen Poisson-Regression eine im Mittel signifikant höhere Anzahl an Wirkstoffen pro Studientag (RR=1,08; [95%KI 1,05-1,12]; $p < 0,001$). Im einfachen gemischten Modell zeigte sich unter Einbezug zufälliger Effekte für die Patient*innen und die behandelnde ITS kein signifikanter Unterschied (RR=1,02; [95%KI 0,97-1,08]; $p = 0,529$). Ebenso verhielt es sich auch unter Einbezug relevanter Kovariaten der Krankheitsschwere (RR=0,99; [95%KI 0,94-1,05]; $p = 0,826$). Das männliche Geschlecht, ein höherer SOFA-Score, positiver Infektionsstatus sowie der Nachweis multiresistenter Erreger hingen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zusammen, mehrere Antiinfektiva pro Tag zu bekommen. Je älter die Patient*innen, desto weniger Antibiotika wurden verbraucht. Der SAPS II hatte nur einen geringen positiven Einfluss auf den Antibiotikaverbrauch (RR = 1,003; [95%KI 1,002-1,004]; $p < 0,001$). Die Ergebnisse zum Antibiotikaverbrauch können in der eingesehenen Tabelle 6 werden.

Tabelle 6: Antibiotikawirkstoffe/ Tag - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen und behandelnder ITS

Charakteristika	Poisson-Regression ohne Kovariaten			Gemischtes Modell ohne Kovariaten			Gemischtes Modell mit Kovariaten		
	RR	[95%KI]	p	RR	[95%KI]	p	RR	[95%KI]	p
Intercept	1,43	[1,39-1,47]	< 0,001	1,32	[1,23-1,41]	< 0,001	1,17	[1,03-1,33]	< 0,001
Interventionsgruppe	1,08	[1,05-1,12]	< 0,001	1,02	[0,97-1,08]	0,508	0,99	[0,94-1,05]	0,826
Geschlecht (männlich)							1,07	[1,02-1,11]	0,003
Alter (Jahre)							0,99	[0,996-0,999]	0,002
Z.n. OP							1,00	[0,96-1,05]	0,998
SAPS II							1,003	[1,002-1,004]	< 0,001
SOFA							1,02	[1,01-1,02]	< 0,001
MRE							1,20	[1,11-1,29]	< 0,001
Positiver Infektionsstatus							1,23	[1,19-1,28]	< 0,001

Fettgedruckte Werte in der Tabelle zeigen an, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind ($p < 0,05$).

3.3.3 Carbapenemverbrauch

Bei der Analyse des Verbrauchs von Carbapenemen ergab sich bei der einfachen Poisson-Regression eine im Mittel signifikant höhere Anzahl an verabreichten Carbapenemen (Meropenem, Imipenem, Ertapenem) für die Interventionsgruppe (RR=1,38; [95%KI 1,27-1,51]; $p < 0,001$). Im einfachen gemischten Modell zeigte sich unter Einbezug zufälliger Effekte für die Patient*innen und die behandelnde ITS kein signifikanter Unterschied (RR=1,12; [95%KI 0,79-1,56]; $p = 0,526$). Nach Einbezug relevanter Kovariaten der Krankheitsschwere zeigte sich jedoch ein signifikant höherer Carbapenemverbrauch (RR=1,64; [95%KI 1,11-2,44]; $p = 0,014$). Ein höherer SAPS II und SOFA-Score, positiver Infektionsstatus sowie der Nachweis multiresistenter Erreger gingen mit einem höheren Carbapenemverbrauch je Liegetag auf der ITS einher. Die Ergebnisse zum Carbapenemverbrauch können in der Tabelle 7 eingesehen werden.

Tabelle 7: Carbapenemverbrauch - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen

Charakteristika	Poisson-Regression ohne Kovariaten			Gemischtes Modell ohne Kovariaten			Gemischtes Modell mit Kovariaten		
	RR	[95%KI]	p	RR	[95%KI]	p	RR	[95%KI]	p
Intercept	0,17	[0,16-0,19]	< 0,001	0,05	[0,03-0,08]	< 0,001	0,01	[0,01-0,03]	< 0,001
Interventionsgruppe	1,38	[1,27-1,51]	< 0,001	1,12	[0,79-1,57]	0,526	1,64	[1,11-2,44]	0,014
Geschlecht (männlich)							1,36	[0,97-1,91]	0,078
Alter (Jahre)							0,99	[0,98-1,00]	0,132
Z.n. OP							1,08	[0,78-1,51]	0,644
SAPS II							1,01	[1,01-1,01]	< 0,001
SOFA							1,03	[1,01-1,04]	0,001
MRE							5,38	[3,24-8,95]	< 0,001
Positiver Infektionsstatus							2,11	[1,90-2,35]	< 0,001

Fettgedruckte Werte in der Tabelle zeigen an, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind ($p < 0,05$).

3.3.4 Vancomycinverbrauch

Bei der Analyse des Vancomycinverbrauchs ergab sich für die Interventionsgruppe bei der einfachen logistischen Regression eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, an einem gegebenen Studientag mit diesem Antibiotikum behandelt zu werden (OR=1,16; [95%KI 1,03-1,31]; p=0,016). Im eiwechfachen gemischten Modell zeigte sich unter Einbezug zufälliger Effekte für die Patient*innen und die behandelnde ITS kein signifikanter Unterschied (OR=1,43; [95%KI 0,58-3,51]; p=0,437). Ebenso verhielt es sich auch unter Einbezug relevanter Kovariaten der Krankheitsschwere (OR=1,27; [95%KI 0,65-2,45]; p=0,486). Höhere SAPS II und SOFA-Scores sowie ein chirurgischer Eingriff, der Nachweis multiresistenter Erreger und positiver Infektionsstatus gingen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Vancomycin je Liegetag auf der ITS verschrieben zu bekommen, einher. Ein höheres Alter ging mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit einher. Die Ergebnisse zum Vancomycinverbrauch können in der Tabelle 8 eingesehen werden.

Tabelle 8: Vancomycinverbrauch - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen

Charakteristika	Logistische Regression ohne Kovariaten			Gemischtes Modell ohne Kovariaten			Gemischtes Modell mit Kovariaten		
	OR	[95%KI]	p	OR	[95%KI]	p	OR	[95%KI]	p
Intercept	0,12	[0,10-0,13]	< 0,001	0,00	[0,00-0,00]	< 0,001	0,01	[0,00-0,03]	< 0,001
Interventionsgruppe	1,16	[1,03-1,31]	0,016	1,43	[0,58-3,51]	0,437	1,27	[0,65-2,45]	0,486
Geschlecht (männlich)							1,36	[0,76-2,42]	0,300
Alter (Jahre)							0,98	[0,96-1,00]	0,059
Z.n. OP							2,32	[1,30-4,12]	0,004
SAPS II							1,02	[1,01-1,03]	< 0,001
SOFA							1,05	[1,02-1,08]	0,001
MRE							4,25	[1,72-10,47]	0,002
Positiver Infektionsstatus							2,92	[2,40-3,56]	< 0,001

Fettgedruckte Werte in der Tabelle zeigen an, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind (p < 0,05).

3.3.5 Reserveantibiotikaverbrauch

Zu den Reserveantibiotika zählen laut WHO Cephalosporine der 4. und 5. Generation, Oxazolidinone, Polymyxine, Aztreonam, Daptomycin, Fosfomycin, Tigecyclin (90). Bei der Analyse des Reserveantibiotikaverbrauchs ergab sich für die Interventionsgruppe eine im Mittel signifikant höhere Anzahl an verabreichten Reserveantibiotika bei der einfachen Poisson-Regression (RR=1,58; [1,40-1,78]; p<0,001).

Im einfachen gemischten Modell zeigte sich unter Einbezug zufälliger Effekte für die Patient*innen und die behandelnde ITS kein signifikanter Unterschied (RR=1,49; [95%KI 0,66-3,37]; p = 0,341). Ebenso verhielt es sich auch unter Einbezug relevanter Kovariaten der Krankheitsschwere (RR=1,66; [95%KI 0,95-2,92]; p=0,078). Ein höherer SOFA-Score sowie Nachweis multiresistenter Erreger und positiver Infektionsstatus gingen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, Reserveantibiotika je Liegetag auf der ITS zu erhalten. Die Ergebnisse zum Verbrauch von Reserveantibiotika können in der Tabelle 9 eingesehen werden.

Tabelle 9: Reserveantibiotika - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen

Charakteristika	Poisson-Regression ohne Kovariaten			Gemischtes Modell ohne Kovariaten			Gemischtes Modell mit Kovariaten		
	RR	[95%KI]	p	RR	[95%KI]	p	RR	[95%KI]	p
Intercept	0,09	[0,08-0,10]	<0,001	0	[0,00-0,00]	<0,001	0,01	[0,00-0,02]	<0,001
Interventionsgruppe	1,58	[1,40-1,78]	<0,001	1,49	[0,66-3,37]	0,341	1,66	[0,95-2,92]	0,078
Geschlecht (männlich)							1,28	[0,79-2,07]	0,322
Alter (Jahre)							1,00	[0,98-1,02]	0,971
Z.n. OP							1,03	[0,65-1,66]	0,892
SAPS II							1,00	[1,00-1,01]	0,139
SOFA							1,03	[1,01-1,05]	0,009
MRE							7,54	[3,81-14,93]	<0,001
Positiver Infektionsstatus							1,95	[1,67-2,28]	<0,001

Fettgedruckte Werte in der Tabelle zeigen an, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind (p < 0,05).

3.3.6 Adhärenz des Qualitätsindikators Infektionsmanagement

Bei der Analyse der Adhärenz zu QI VI - Maßnahmen zum Infektionsmanagement ergab sich bei der einfachen logistischen Regression sowie beim gemischten Modell, ohne wie auch mit Kovariaten, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, dass dieser in der Interventionsgruppe erfüllt wurde (OR=3,28; [95%KI 2,19-4,91]; p<0,001). Ein positiver Infektionsstatus geht mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einher, den QI zu erfüllen. Die Ergebnisse zur QI-Adhärenz können in der Tabelle 10 eingesehen werden.

Tabelle 10: QI VI-Adhärenz - gemischte Modelle mit zufälligen Effekten für Patient*innen

Charakteristika	Logistische Regression ohne Kovariaten			Gemischtes Modell ohne Kovariaten			Gemischtes Modell mit Kovariaten		
	OR	[95%KI]	p	OR	[95%KI]	p	OR	[95%KI]	p
Intercept	10,51	[9,40-11,79]	<0,001	218,16	[91,53-520,02]	<0,001	53,68	[15,33-188,02]	<0,001
Interventionsgruppe	3,47	[2,95-4,08]	<0,001	3,67	[2,14-6,29]	<0,001	4,08	[2,54-6,55]	<0,001
Geschlecht (männlich)							1,16	[0,73-1,86]	0,525
Alter_(Jahre)							1,01	[0,99-1,02]	0,347
Z.n. OP							0,79	[0,50-1,26]	0,322
SAPS II							1,00	[0,99-1,01]	0,343
SOFA							1,00	[0,96-1,04]	0,883
MRE							0,86	[0,38-1,93]	0,708
Positiver Infektionsstatus							0,42	[0,32-0,55]	<0,001

Fettgedruckte Werte in der Tabelle zeigen an, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind ($p < 0,05$).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es zeigen sich bei der Datenanalyse statistisch signifikante Ergebnisse in den gemischten multivariaten Modellen für antibiotikafreie Tage, Carbapenemverbrauch sowie QI-Adhärenz .

Patient*innen der Interventionsgruppe erhielten statistisch signifikant (OR=0,66; [95%KI 0,44-0,99] $p=0,043$) an weniger Tagen Antibiotika als Patient*innen der Kontrollgruppe. Eine tägliche QI-zentrierte Televisite scheint also einen positiven Einfluss auf den Antibiotikaverbrauch zu haben. Der Carbapenemverbrauch ist jedoch höher in der Interventionsgruppe (RR=1,64; [95%KI 1,11-2,44]; $p=0,014$). In der Interventionsgruppe ist die Wahrscheinlichkeit, den QI VI zu erfüllen, um ein Vielfaches erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR=3,28; [95%KI 2,19-4,91]; $p<0,001$). Ansonsten fiel in der Zusammenschau der Ergebnisse auf, dass die Patient*innen der Interventionsgruppe insgesamt in einem kritischeren Allgemeinzustand waren als die der Kontrollgruppe. Gemessen wurde das an signifikant höheren SAPS II und SOFA-Scores bei Aufnahme. Das spiegelte sich ebenfalls in einer längeren Liegedauer bei den Interventionspatient*innen wider. Zudem befanden sich in der Interventionsgruppe mehr Patient*innen, die chirurgische Interventionen erhielten.

Bei der Datenanalyse sind diese Variablen auch überwiegend als statistisch signifikante Kovariaten in den gemischten Modellen bei dem primären sowie den sekundären Endpunkten aufgefallen. Sie standen in Verbindung mit einem insgesamt höheren Antibiotikaverbrauch.

Auch das Alter der Patient*innen hat einen Einfluss auf den Antibiotikaverbrauch. Die Patient*innen im Kontrollarm waren tendenziell etwas älter als die Interventionspatient*innen. Ein höheres Alter ging mit einem tendenziell niedrigeren Antibiotikaverbrauch, aber auch mit weniger Blutkulturentnahmen einher.

Alle Endpunkte zeigen statistisch signifikante Ergebnisse in der einfachen logistischen bzw. Poisson-Regression. Dieser Effekt verschwindet jedoch häufig unter Einbezug der Patient*innen-ID sowie der behandelnden ITS.

Die Patient*innen, die in der Interventionsgruppe waren, hatten eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit, den QI Infektionsmanagement zu erfüllen. Patient*innen mit einem positiven Infektionsstatus hatten eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, den QI zu erfüllen.

Neben der Schwere der Erkrankung sowie dem Alter haben auch chirurgische Interventionen, multiresistente Erreger sowie der Infektionsstatus einen Einfluss auf den Antibiotikaverbrauch sowie die Blutkulturentnahmen gehabt. Vor allem der Nachweis von multiresistenten Erregern zeigt einen enorm höheren Reserveantibiotikaverbrauch.

Eine Zusammenfassung aller Ergebnisse können der Abbildung 7 entnommen werden.

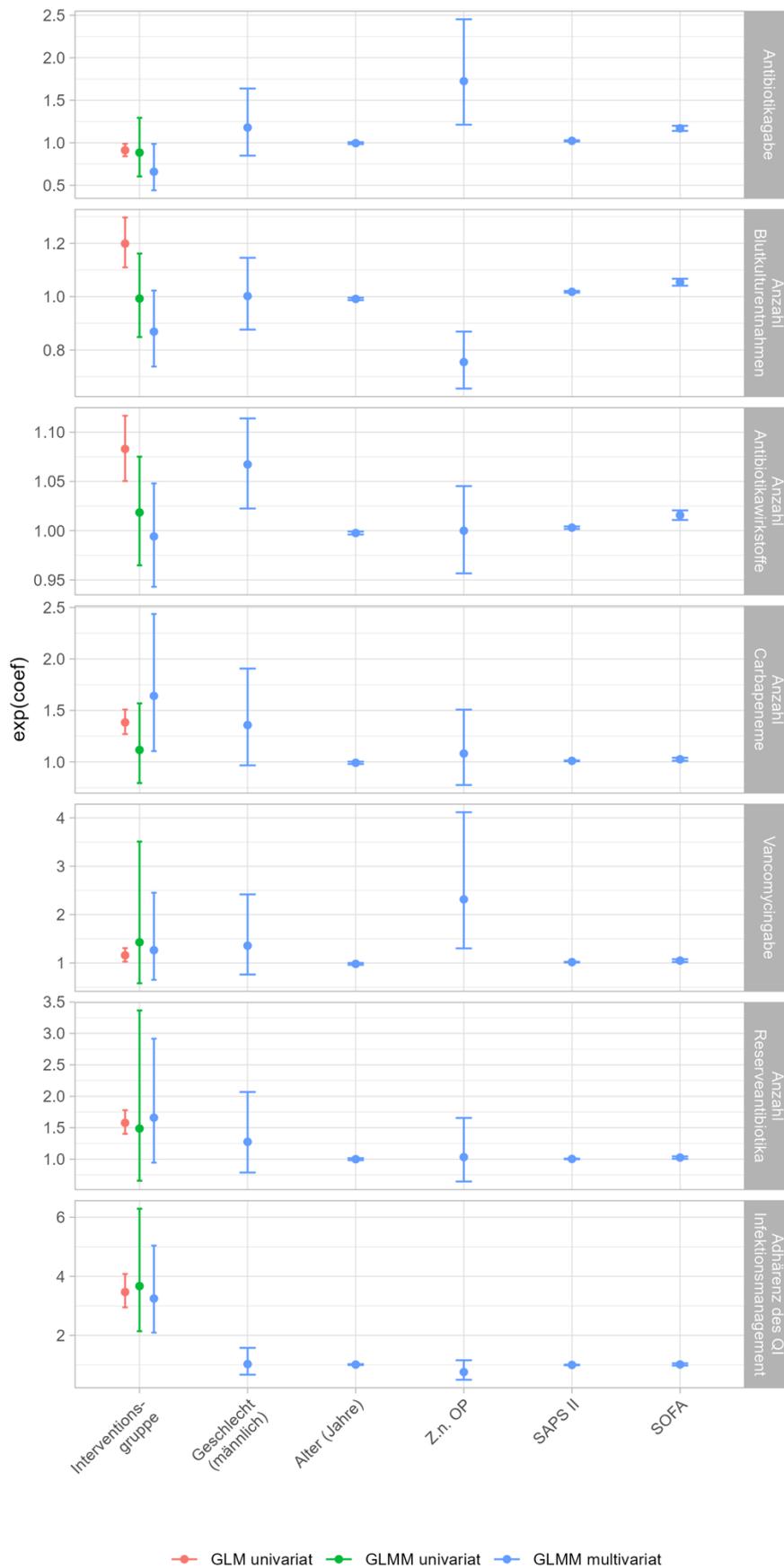


Abbildung 7: Dot Whisker Plot mit der Zusammenfassung aller Ergebnisse

4.2 Diskussion der Methoden

Es gibt viele Studien, die Maßnahmen im Rahmen einer Antibiotic Stewardship untersuchen, diese sind jedoch sowohl in Art der Maßnahmen wie auch in der Umsetzung sehr heterogen und daher schwer zu vergleichen (91). Doch die ERIC Studie hebt sich von vielen anderen durch ihr cluster-randomisiertes Stepped-Wedge-Design ab. Die meisten telemedizinischen Studien auf Intensivstationen sind Vorher-Nachher-Beobachtungsstudien mit hoher Wahrscheinlichkeit für Bias (92).

Es ist auffällig, dass weniger Patient*innen in der Kontrollphase (n=414) als in der Interventionsphase (n=1048) eingeschlossen wurden. Das hat mehrere Gründe. Zum einen wurden wesentlich weniger Patient*innen in die Studie eingeschlossen als erwartet und zum anderen gab es aufgrund von datenschutzrechtlichen Gründen zeitliche Verzögerungen mit einigen teilnehmenden Kliniken. Eine Klinik ist noch von der Studie zurückgetreten, als die Kontrollphase bereits begonnen hatte.

Alle Kliniken erhielten vor dem Wechsel in die Interventionsphase Fortbildungen zu den einzelnen QIs. Jeweils ein/e Arzt/Ärztin und/oder ein/e Gesundheits- und Krankenpfleger*in der jeweiligen Intensivstation nahmen teil und sollten später als Multiplikator*innen das erworbene Wissen mit den jeweiligen Kolleg*innen der ITS teilen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die signifikant höhere QI-Adhärenz in der Interventionsphase auch bedingt war durch den Effekt dieser Schulung, wie bereits in einer Studie gezeigt werden konnte (93). Weitere Studien konnten zeigen, dass die Akzeptanz gegenüber der Telemedizin durch Schulungen verbessert werden kann (94). Jedoch ist der Effekt einer zweitägigen Schulung sicherlich allein nicht ausreichend, um den hier abgebildeten Effekt zu erklären.

Trotz alledem waren die Kommunikation und die Akzeptanz der täglichen Televisiten nicht überall gleich. Teilweise wurden die Visiten als zeitliche Bürden bzw. Mehrarbeit im Klinikalltag neben der bereits vorherrschenden Arbeitsbelastung empfunden.

Des Weiteren sollte auch der Wettbewerbsdruck nicht unterschätzt werden. Wie bereits Studien zeigten, spielen bei qualitätsverbessernden Studien auch der Reputationsdruck der eigenen Institution eine große Rolle (95). Während des Beobachtungszeitraumes wurden gegebenenfalls mehr personelle Ressourcen bzw. Expertisen mobilisiert und daher die Grundvoraussetzungen schon während der Kontrollphase verbessert.

Mehrere Studien zeigen, dass einer der größten positiven Effekte von Antibiotic Stewardship Programmen in der Reduktion von multiresistenten Erregern liegt (54, 96). Diese wurde jedoch in dieser Studie nicht gemessen und evaluiert. Grundvoraussetzung für die Reduktion von Resistenzen war jedoch stets die Reduktion von Antibiotika.

Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 19 Monaten. Um jedoch Veränderungen zu akzeptieren und zu verankern, benötigt es eventuell länger (97). Es ist daher durchaus denkbar, dass sich auch die Ergebnisse bei einer längeren Studiendauer ändern könnten.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Es sind wesentlich mehr Interventionspatient*innen als Kontrollpatient*innen eingeschlossen worden. Zudem sind über die Hälfte der Patient*innen in großen Kliniken versorgt worden. In der Regel sind vor allem die großen Krankenhäuser mit Antibiotic Stewardship Programmen ausgestattet. Der Effekt in den kleineren Krankenhäusern wurde somit vermutlich unterrepräsentiert.

Trotz der höheren SOFA-Scores in der Interventionsgruppe sowie der längeren Liegedauer konnte dennoch ein geringerer Antibiotikagebrauch gemessen werden. Jedoch war dafür der Carbapenemverbrauch statistisch signifikant höher in der Interventionsgruppe. Gründe hierfür könnten sein, dass die Patient*innen kränker waren und somit gegebenenfalls bereits mit Antibiotika vorbehandelt worden sind oder vermehrt Resistenzen gegenüber anderer Betalaktame im Resistogramm aufwiesen. Diese Aspekte wurden im Rahmen der ERIC Studie jedoch nicht erfasst und konnten somit nicht ausgewertet werden.

Man kann also sagen, dass im Rahmen der ERIC Studie antibiotisch breiter, aber dafür kürzer therapiert wurde.

Es wurde bereits mehrfach gezeigt, dass Antibiotic Stewardship einen maßgeblichen Beitrag dazu leistet, den Antibiotikaverbrauch zu reduzieren und folglich der Entwicklung von Resistenzen entgegenzuwirken (67, 98). Und das konnte im Rahmen der Datenanalyse der Studie gezeigt werden. Patient*innen in der Interventionsgruppe haben an weniger Tagen Antibiotika erhalten als Kontrollpatient*innen.

Die Mortalität ist in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich und das, obwohl die Interventionspatient*innen signifikant kränker waren als die Kontrollpatient*innen. So hätte man davon ausgehen können, dass die Mortalität aufgrund des kritischeren Allgemeinzustandes bei Aufnahme auch zu einer höheren Mortalität führen könnte. Das lässt vermuten, dass die Intervention doch durchaus auch einen Effekt auf die Mortalität hat, der sich aber aufgrund der Heterogenität der Studiengruppen nicht abbilden lässt. Eine Studie konnte zeigen, dass vor allem die Mortalität bei Patient*innen auf internistischen Intensivstationen durch Telemedizin gesenkt werden konnte (73). Die Interventionspatient*innen waren jedoch in der ERIC Studie in der Mehrzahl chirurgische Patient*innen. In einer Beobachtungsstudie wiederum konnte aufgezeigt werden, dass auch bei chirurgischen Intensivpatient*innen eine Reduktion der Mortalität sowie Liegedauer gezeigt werden konnte (76). Dies konnte mit der ERIC Studie nicht reproduziert werden. Zudem scheint es so, als ob ein Einfluss auf die Mortalität sowie Liegedauer und Outcome erst bei Übergabe größerer Verantwortung an den/ der Arzt*in der Tele-ITS entsteht (70). In der ERIC Studie haben die Ärzte*innen der Tele-ITS keine Ansetzungen ohne Rücksprache mit den behandelnden Ärzten*innen vorgenommen. Sie hatten lediglich eine beratende Funktion. Eine etwas ältere Studie zeigte, dass über einen Zeitraum von 84 Tagen lediglich 46% von 654 Behandlungsvorschlägen angenommen worden sind (99). Eine neuere Studie bestätigte jedoch diese Beobachtung. Hier wurden 50% der Handlungsempfehlungen umgesetzt, jedoch ausreichend, um eine Reduktion des Gesamtantibiotikaverbrauchs zu erzielen. Im Rahmen der ERIC Studie wurde keine Evaluation bezüglich der Annahme der Behandlungsvorschläge vorgenommen, sodass dieser Aspekt in dieser Untersuchung nicht beurteilt werden konnte. In der Literatur lässt sich dabei zeigen, dass auch andere Studien in diesem Zusammenhang keine Reduktion der Mortalität oder Liegedauer beobachten konnten (100, 101). Die QI-Adhärenz war in der Interventionsgruppe wesentlich höher als in der Kontrollgruppe. Das hier berichtete Ergebnis zur QI VI-Adhärenz entspricht dabei dem Gesamtbild aus dem bereits publizierten Evaluationsbericht der ERIC Studie (OR=4,397; [2,018–9,583]; $p < 0,001$), obschon numerische Unterschiede aufgrund der hier betrachteten Subpopulation der Gesamterhebung bestehen. Insgesamt zeigt sich dabei für diesen Qualitätsindikator eine hohe statistische Signifikanz und klinische Relevanz des Studienergebnisses. In einer weiteren Vorstudie berichteten Nachtigall et al., dass die Leitlinienadhärenz bei Patient*innen, die mit einer Pneumonie auf ITS behandelt wurden, mit einem niedrigerem Antibiotikaverbrauch und einer niedrigeren ITS Verweildauer einhergegangen sind im

Vergleich zu Patient*innen, die eine weniger leitlinienadhärente Therapie erhielten (102). Diese Beobachtung konnte mit der ERIC Studie teilweise reproduziert werden. Die Patient*innen in der Interventionsphase hatten statistisch signifikant mehr antibiotikafreie Tage, jedoch erhielten sie nicht weniger Antibiotikawirkstoffe pro Tag und lagen im Durchschnitt einen Tag länger auf ITS. Insbesondere das Design dieser Untersuchungen weicht allerdings von der hier vorliegenden Studie ab, da es sich um nicht-randomisierte Untersuchungen an einem universitären Zentrum handelte. Eine weitere Studie hatte zudem gezeigt, dass Leitlinienadhärenz bei Patient*innen mit septischen Schock die Mortalität reduzieren kann (93). Allerdings hatten die Interventionspatient*innen der ERIC Studie auch bei Aufnahme bereits im Mittel höhere SAPS II und SOFA-Scores. Es bleibt also weiterhin zu untersuchen, welchen Effekt eine hohe QI-Adhärenz auf das Outcome der Patient*innen hat. Patient*innen mit einem positiven Infektionsstatus hatten jedoch eine niedrigere Wahrscheinlichkeit den QI zu erfüllen. Eine mögliche Ursache dafür könnte die Komplexität von Infektionen bei kritisch Kranken auf ITS sein. Je nach Art der Infektion kommen Intensivmediziner*innen an die Grenzen der Standardtherapien. Patient*innen mit hohem Risiko für Infektionen, z.B. durch Katheter oder durch künstliche Beatmung, werden instabil und zeigen Zeichen einer Inflammation. Nun muss entschieden werden, ob Blutkulturen abgenommen werden und auf das Resistogramm gewartet wird, um gezielt zu therapieren oder ob bereits empirisch mit Antibiotika behandelt wird, bevor es zu einer Verschlechterung im Rahmen eines septischen Geschehens kommt. Aufgrund der vielen möglichen Infektionsursachen bei kritisch Kranken ist auch nicht immer gleich der Fokus bekannt und gegebenenfalls müssen mehrere mögliche Infektionsherde gleichzeitig empirisch anbehandelt werden. Der Grat zwischen Über- und Untertherapie ist bei schwerstkranken Menschen häufig recht schmal. Es ist zudem nicht dokumentiert worden, wie oft Empfehlungen bezüglich der Antibiotikatherapie wirklich umgesetzt worden sind. Auch hier könnte die Akzeptanz der Telemedizin eine mögliche Barriere darstellen. In einem Review konnten bereits mehreren Studien zeigen, dass Leitlinienadhärenz durch Telemedizin maßgeblich gesteigert werden kann (103).

Schlussendlich zeigen alle Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse in der einfachen logistischen Regression. Dieser Effekt verschwindet jedoch stets unter Einbeziehung der Patient*innen bzw. der behandelnden ITS. Scheinbar haben die behandelnden ITS einen hohen Einfluss auf den Antibiotikaverbrauch, ohne dass evaluiert werden konnte, woran

das liegt. Ebenfalls scheinen Patient*innen Eigenschaften aufzuweisen, neben denen, die als Kovariaten in den Berechnungen berücksichtigt wurden, die evtl. mit einem höheren Antibiotikaverbrauch einhergehen.

Die Akzeptanz der Telemedizin ist noch nicht überall gleichermaßen verbreitet. Während einige dem Thema sehr offen gegenüberstehen, sind andere der Meinung, dass Teleärzt*innen keine Ärzt*innen am Bett ersetzen können (94, 104). Der Mangel an Intensivmediziner*innen ist unumstritten und kann nicht durch telemedizinische Ansätze vollständig ausgeglichen werden. Des Weiteren ist das Thema Privatsphäre und Datenschutz vor allem in Deutschland sehr präsent und erschwert die Akzeptanz (105-107). Auch scheint es einigen Ärzt*innen unangenehm zu sein, bei ihrer Arbeit beobachtet bzw. beurteilt zu werden (94, 105-109). Weitere Studien zeigten, dass die Unkenntnis über lokale Standards und Begebenheiten die Umsetzung von Behandlungsempfehlungen durch telemedizinisches Personal ebenfalls erschwert (94, 107, 110).

4.4 Schlussfolgerung

ERIC ist die erste deutsche cluster-randomisierte kontrollierte Studie, die untersucht, ob ein virtuelles Netzwerk sowie die Implementierung von QIs in der Intensivmedizin mittels Telemedizin in der Lage ist, die Qualität der medizinischen Versorgung zu verbessern, um so die funktionellen Beeinträchtigungen der Überlebenden der Intensivstation zu verringern. Damit ist diese Studie von besonderer Bedeutung für die Zukunft der Intensivmedizin sowie in der Versorgung kritisch Kranker.

Es hat sich gezeigt, dass Telemedizin dazu beitragen kann, die Adhärenz zu Qualitätsindikatoren signifikant zu steigern und somit auch die Qualität der Versorgung zu verbessern.

In welcher Hinsicht sie jedoch von größtem Nutzen für Intensivpatient*innen ist, ist weiterhin noch unklar. Die Untersuchungen in dieser Doktorarbeit zeigen, dass QI-Visiten durchaus das Potenzial haben, die QI-Adhärenz maßgeblich zu erhöhen und somit den Antibiotikaverbrauch zu reduzieren. Die Ergebnisse sind vielversprechend und lassen ahnen, dass hier viel Potenzial in der Optimierung der intensivmedizinischen Antibiotikatherapie sowie dem Infektionsmanagement allgemein stecken. Weitere Studien, die vor allem ein homogeneres Patient*innenkollektiv untersuchen und in denen auch mehr kleinere Krankenhäuser vertreten sind, sind nötig, um den Effekt dort zu untersuchen und klarer herauszuarbeiten.

Es ist wichtig zu identifizieren in welchen Bereichen die Telemedizin den größten positiven Effekt erzielt, um den technischen Fortschritt gezielt dort zu nutzen und schlussendlich auch gezielt weiter auszubauen (105). Weitere RCTs sind hierfür nötig. In Bezug auf Antibiotika sollte es weitere RCTs geben, in denen direkt untersucht wird, welchen Einfluss nicht nur Empfehlungen, sondern direkte Umsetzungen der Empfehlungen auf den Antibiotikaverbrauch und das Sepsismanagement haben. Diverse Studien haben gezeigt, dass die Adhärenz zu Leitlinien wie dem Sepsis Bundle zu einer Reduktion der Mortalität beitragen können. Das funktioniert nur, sofern leitliniengerechte Empfehlungen auch angenommen und umgesetzt werden (55, 70, 111-113). Die ERIC Studie ist nicht nur aus soziökonomischer, sondern auch aus versorgungsqualitativer Sicht ein Fortschritt in der Intensivmedizin. Da ERIC eine Verbesserung der Adhärenz fast aller QIs durch Telemedizin nachweisen konnte und die gesundheitsökonomische Bewertung positiv ausfällt, ist dieses telemedizinische Programm bereit, bundesweit eingesetzt zu werden. Sehr viele Kliniken könnten von nun an von der Expertise größerer Kliniken profitieren und Patient*innen könnten in großen wie in kleinen Kliniken nach neuestem evidenzbasierten Standards die bestmögliche Versorgung erhalten. Ein bundesweiter Austausch wäre möglich und auch Verlegungen wären so schneller zu bahnen.

4.5 ERIC und die COVID-19-Pandemie

Seit Anfang 2020 dominierte die COVID-19-Pandemie die Welt sowie im Besonderen die Intensivstationen. Dieser spezielle Coronavirus verbreitete sich blitzschnell und füllte binnen kürzester Zeit die Intensivbetten weltweit. Ein Wettlauf gegen die Zeit hatte begonnen und die Sorge um eine Intensivbettenknappheit, wie sie in Italien eintraf, beschäftigte nicht nur Mediziner*innen. Die Charité – Universitätsmedizin Berlin hatte aus diesem Grund mit Beginn der COVID-19-Pandemie das sogenannte „SAVE-Konzept“ entwickelt. Dieses Konzept war nicht mit ERIC verbunden, nutzte jedoch die bereits vorhandenen Strukturen und wurde ebenfalls durch die Tele-ITS der Charité – Universitätsmedizin Berlin betreut. Ziel war es, alle Berliner Intensivbetten zu vernetzen und zu koordinieren. Somit sollten COVID-Patient*innen schnellstmöglich dahin verlegt werden, wo ihnen am besten geholfen werden konnte. Täglich wurden die Intensivkapazitäten überwacht. Dafür wurden alle 16 Berliner Level-2-Kliniken mit Telerobotern ausgestattet. Alle COVID-Patient*innen konnten zudem berlinweit aus der Ferne von Expert*innen visitiert werden. Das Projekt stand wie ERIC unter der Leitung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité. Telemedizin wurde hier in der Versorgung der COVID-Patient*innen als Vehikel zur schnellen Verbreitung neuester evidenzbasierter Forschungserkenntnisse genutzt. Alle Berliner Kliniken waren telemedizinisch vernetzt. Es fanden täglich bis zu 60 Visiten statt. Die Kliniken wurden beraten und die Intensivbetten koordiniert. Das ERIC Projekt erreichte somit die nächste Stufe und wurde flächendeckend zur Bekämpfung der Pandemie eingesetzt. Die Strukturen sowie Erfahrungen im Bereich der Telemedizin in der Intensivmedizin waren bereits durch mehrere Monate ERIC vorhanden und konnten nun optimal eingesetzt werden. Die Studie konnte sich somit bereits vor der Evaluierung als nützlich und absolut sinnvoll für verschiedenste Bereiche der Intensivmedizin etablieren. Das Projekt konnte sehr schnell an die neuen Herausforderungen im Rahmen der Pandemie angepasst werden und konnte unter Beweis stellen, wie hilfreich die Telemedizin im Intensivbereich ist. Kliniken, die bisher wenig Erfahrung im Bereich der Therapie eines schweren Lungenversagens hatten, wurden z.B. telemedizinisch zur Bauchlage sowie Einstellung der Beatmungsparameter angeleitet. Die Möglichkeit, jederzeit Expert*innen um Rat fragen zu können, gab vielen Ärzt*innen mehr Sicherheit in der Behandlung. Darüber hinaus führte dieses Netzwerk zu mehr Zusammenhalt. Niemand war allein und Expert*innen waren stets und schnell verfügbar.

4.6 Ausblick

Mit Beginn der COVID-19-Pandemie setzten Forscher alles daran, einen Weg aus der Pandemie zu finden. Mutationen, Therapien, Postinfektionssyndrom und Impfungen sind die großen Forschungsthemen. Täglich werden neue Erkenntnisse erlangt. Allein zwischen Januar und Oktober 2020 wurden mehr als 87000 Artikel rund um den Virus veröffentlicht (114). Am 29.12.2021 ergab eine Suche auf PubMed mit dem Suchbegriff „COVID-19“ 212792 Ergebnisse. Noch nie zuvor wurde so viel neues Wissen innerhalb so kurzer Zeit veröffentlicht und somit weltweit zugänglich gemacht. Kräfte raubende Dienste bestimmen den Covid-Alltag des Personals im Krankenhaus, sodass wenig Zeit für Recherche bleibt. Die Telemedizin bietet auch hierfür ein innovatives Vehikel zum Transport und zur Verbreitung neuen Wissens auf aktuellstem Stand der Forschung. Das Team des telemedizinischen Hubs betreibt neben der Koordination von Intensivbetten sowie Beratung zur Therapie der Patient*innen auch intensive Literaturrecherche und kann das erworbene Wissen durch die täglichen Televisiten schnell verbreiten und für alle zugänglich machen. Somit ergibt sich ein weiterer wichtiger Aspekt der Telemedizin, der vielversprechend ist und auf einen Ausbau diesen Sektors hoffen lässt.

5 Literaturverzeichnis

1. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. [Internet]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, Investigators EI. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-910.1001/jama.2009.1754.
3. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(50):858-6510.3238/arztebl.2017.0858.
4. Vivas R, Barbosa AAT, Dolabela SS, Jain S. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microbial Drug Resistance*. 2019;10.1089/mdr.2018.0319.
5. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, Kipnis E, Kollef M, Laupland K, Paiva JA, Rodríguez-Baño J, Ruppé É, Salluh J, Taccone FS, Weiss E, Barbier F. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2019;45(2):172-8910.1007/s00134-019-05520-5.
6. Okumura LM, Riveros BS, Gomes-da-Silva MM, Veroneze I. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016;20(3):255-6110.1016/j.bjid.2016.02.005.
7. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Critical Care Medicine*. 2013;41(9):2099-10710.1097/CCM.0b013e31828e9863.
8. Fachgesellschaften AdWM. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus 2013 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf].
9. Nachtigall I TS, Deja M, Spies C. Systematische Steuerung der Antibiotikatherapie auf Intensivstationen. *Intensivmedizin up2date*. 2011;7(01):21 - 3310.1055/s-0030-1256092.
10. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019.: CDC - Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>].
11. Duke EM. The critical care workforce: A study of the supply and demand for critical care physicians. 2006.
12. Gutsche JT, Kohl BA. Who should care for intensive care unit patients? *Critical Care Medicine*. 2007;35(2):18-2310.1097/01.CCM.0000252907.47050.FE.
13. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA*. 2002;288(17):2151-6210.1001/jama.288.17.2151.
14. Young M, Birkmeyer J. Potential reduction in mortality rates using an intensivist model to manage intensive care units. *Effective Clinical Practice*. 2000;3(6):284-89
15. Wilcox ME, Chong CA, Niven DJ, Rubenfeld GD, Rowan KM, Wunsch H, Fan E. Do intensivist staffing patterns influence hospital mortality following ICU admission? A

- systematic review and meta-analyses. *Critical Care Medicine*. 2013;41(10):2253-7410.1097/CCM.0b013e318292313a.
16. Lilly CM, McLaughlin JM, Zhao H, Baker SP, Cody S, Irwin RS, Group UMCCO. A multicenter study of ICU telemedicine reengineering of adult critical care. *Chest*. 2014;145(3):500-710.1378/chest.13-1973.
 17. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Sierra R, Cerda E, Crítico GdEdleeP. Cefotaxime, twenty years later. Observational study in critically ill patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(5):211-810.1016/s0213-005x(01)72615-8.
 18. Domingo-Chiva E, Díaz-Rangel M, Monsalve-Naharro J, Cuesta-Montero P, Catalá-Ripoll JV, García-Martínez EM. Ceftazidime-induced thrombocytopenia. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2017;64(10):590-310.1016/j.redar.2017.03.016.
 19. Brown JE, Fominaya C, Christensen KJ, McConnell SA, Lamp KC. Daptomycin experience in critical care patients: results from a registry. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46(4):495-50210.1345/aph.1Q490.
 20. Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, Pilon D. Drug-induced thrombocytopenia in the critically ill: a case-control study. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(6):697-70410.1177/1060028013519065.
 21. Wieske L, van Hest RM, Witteveen E, Verhamme C, Schultz MJ, van Schaik IN, Horn J. Is gentamicin affecting the neuromuscular system of critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2015;41(4):727-810.1007/s00134-015-3731-3.
 22. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, León C, Sánchez M, Bermejo B, UCI GdEdLe. Observational study investigating the use of levofloxacin in ICU patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(4):220-610.1016/s0213-005x(04)73070-0.
 23. Sakka SG, Schürmann A, Knüttgen D, Wappler F. Case report: severe thrombocytopenia. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2009;44(4):242-510.1055/s-0029-1222431.
 24. Kopterides P, Papadomichelakis E, Armaganidis A. Linezolid use associated with lactic acidosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2005;37(2):153-410.1080/00365540410026022.
 25. Morrison EK, Rowe AS. Probable drug-drug interaction leading to serotonin syndrome in a patient treated with concomitant buspirone and linezolid in the setting of therapeutic hypothermia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012;37(5):610-310.1111/j.1365-2710.2012.01344.x.
 26. Boyce K, Brar H, Stabler SN. Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):730-210.1111/jcpt.12458.
 27. Frenette AJ, Dufresne ME, Bonhomme V, Albert M, Williamson DR. Drug-induced hepatic cholestasis in the critically ill. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(7):1225-610.1007/s00134-011-2188-2.
 28. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(2):734-4410.1128/AAC.01568-12.
 29. Cianferoni S, Devigili A, Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, Abdelhadii A, De Backer D, Beumier M, Jacobs F, Vincent JL, Taccone FS. Development of acute kidney injury during continuous infusion of vancomycin in septic patients. *Infection*. 2013;41(4):811-2010.1007/s15010-013-0460-9.
 30. Lacave G, Caille V, Bruneel F, Palette C, Legriel S, Grimaldi D, Eurin M, Bedos JP. Incidence and risk factors of acute kidney injury associated with continuous

- intravenous high-dose vancomycin in critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(7):602310.1097/MD.0000000000006023.
31. Bernas Albeniz A, Aveiga Valencia DA, Etxeberria Zabala L, Zaldibar-Gerrikagoitia Bilbao J, Aguilera Celorrio L. Acute pancreatitis in ICU secondary to treatment with tigecycline. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017;64(1):46-910.1016/j.redar.2016.05.009.
 32. Bassetti M, Nicolini L, Repetto E, Righi E, Del Bono V, Viscoli C. Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation. *BMC Infect Dis*. 2010;10:28710.1186/1471-2334-10-287.
 33. Eckmann C, Heizmann WR, Leitner E, von Eiff C, Bodmann KF. Prospective, non-interventional, multi-centre trial of tigecycline in the treatment of severely ill patients with complicated infections: new insights into clinical results and treatment practice. *Chemotherapy*. 2011;57(4):275-8410.1159/000329406.
 34. Roberts JA, Uldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;36(4):332-910.1016/j.ijantimicag.2010.06.008.
 35. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(2):176-8910.1093/jac/dki448.
 36. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr T, Andersen MH, Løken J, Tousi H, Søre-Jensen P, Lauritsen A, Strange D, Petersen JA, Thormar K, Larsen KM, Drenck NE, Helweg-Larsen J, Johansen ME, Reinholdt K, Møller JK, Olesen B, Arendrup MC, Østergaard C, Cozzi-Lepri A, Grarup J, Lundgren JD, Group PaSS. Invasive *Candida* infections and the harm from antibacterial drugs in critically ill patients: data from a randomized, controlled trial to determine the role of ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, and cefuroxime. *Critical Care Medicine*. 2015;43(3):594-60210.1097/CCM.0000000000000746.
 37. Whitman CB, Joseph JM, Sjöholm LO. Cephalosporin-induced leukopenia following rechallenge with cefoxitin. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008;42(9):1327-3210.1345/aph.1L183.
 38. Tobin JK, Golightly LK, Kick SD, Jones MA. Valproic acid-carbapenem interaction: report of six cases and a review of the literature. *Drug Metabolism and Drug Interactions*. 2009;24(2-4):153-8210.1515/dmdi.2009.24.2-4.153.
 39. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioloro R, Schaller MD, Berger MM, Bolay S, Décosterd LA, Bugnon D, Moreillon P. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Critical Care*. 2010;14(2):5110.1186/cc8941.
 40. Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(3):966-7010.1093/ndt/gfm713.
 41. Lim PP, Chong CP, Aziz NA. Cefepime-associated thrombocytopenia in a critically ill patient. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2011;33(6):902-410.1007/s11096-011-9571-5.
 42. Marco-Del Río J, Domingo-Chiva E, Cuesta-Montero P, Valladolid-Walsh A, García-Martínez EM. Cefepime Associated With Phenytoin Induced Stevens-Johnson Syndrome. *American Journal of Therapeutics*. 2017;24(4):e481-e410.1097/MJT.0000000000000520.
 43. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium

- compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1300-310.1093/cid/cit453.
44. Binh NG, Hayakawa K, Co DX, Tuan ND, Anh NH, Thuy NT, Phuong DM, Huong NT, Thuy PT, Chau NQ, Nhung PH, Gam dT, Hai DT, Huong TT, Van Anh L, Takeshita N, Ohmagari N. The efficacy and nephrotoxicity associated with colistin use in an intensive care unit in Vietnam: Use of colistin in a population of lower body weight. *Int J Infect Dis*. 2015;35:18-2310.1016/j.ijid.2015.03.020.
 45. Boisson M, Gregoire N, Couet W, Mimoz O. Colistin in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica*. 2013;79(2):200-8
 46. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2011;31(12):1257-6410.1592/phco.31.12.1257.
 47. Hakeam HA, Almohaizeie AM. Hypotension following treatment with aerosolized colistin in a patient with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(9):1677-8010.1345/aph.1H019.
 48. Spapen HD, Honore PM, Gregoire N, Gobin P, de Regt J, Martens GA, Pierard D, Couet W. Convulsions and apnoea in a patient infected with New Delhi metallo- β -lactamase-1 *Escherichia coli* treated with colistin. *Journal of Infection*. 2011;63(6):468-7010.1016/j.jinf.2011.07.008.
 49. Aydoğan BB, Yıldırım F, Zerman A, Gönderen K, Türkoğlu M, Aygencel G. Colistin nephrotoxicity in the ICU: Is it different in the geriatric patients? *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(6):573-8010.1007/s40520-017-0827-3.
 50. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990-100110.1016/S1473-3099(17)30325-0.
 51. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(8):4840-5210.1128/AAC.00825-16.
 52. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1223-3010.1093/jac/dkr137.
 53. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C. Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective 'before/after' cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e00537010.1136/bmjopen-2014-005370.
 54. File TM, Jump RLP, Goff DA. The Role of Antibiotic Stewardship and Telemedicine in the Management of Multidrug-Resistant Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2020;34(4):903-2010.1016/j.idc.2020.05.002.
 55. Deisz R, Rademacher S, Gilger K, Jegen R, Sauerzapfe B, Fitzner C, Stoppe C, Benstoem C, Marx G. Additional Telemedicine Rounds as a Successful Performance-Improvement Strategy for Sepsis Management: Observational Multicenter Study. *Journal of Medical Internet Research*. 2019;21(1):e1116110.2196/11161.
 56. Ceradini J, Tozzi AE, D'Argenio P, Bernaschi P, Manuri L, Brusco C, Raponi M. Telemedicine as an effective intervention to improve antibiotic appropriateness prescription and to reduce costs in pediatrics. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017;43(1):10510.1186/s13052-017-0423-3.

57. Dos Santos RP, Dalmora CH, Lukasewicz SA, Carvalho O, Deutschendorf C, Lima R, Leitzke T, Correa NC, Gambetta MV. Antimicrobial stewardship through telemedicine and its impact on multi-drug resistance. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2019;25(5):294-300.10.1177/1357633x18767702.
58. Assimacopoulos A, Alam R, Arbo M, Nazir J, Chen DG, Weaver S, Dahler-Penticoff M, Knobloch K, DeVany M, Ageton C. A brief retrospective review of medical records comparing outcomes for inpatients treated via telehealth versus in-person protocols: is telehealth equally effective as in-person visits for treating neutropenic fever, bacterial pneumonia, and infected bacterial wounds? *Telemed J E Health*. 2008;14(8):762-810.1089/tmj.2007.0128.
59. Beaulac K, Corcione S, Epstein L, Davidson LE, Doron S. Antimicrobial Stewardship in a Long-Term Acute Care Hospital Using Offsite Electronic Medical Record Audit. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016;37(4):433-910.1017/ice.2015.319.
60. Wilson BM, Banks RE, Crnich CJ, Ide E, Viau RA, El Chakhtoura NG, Jones YR, Cherry JB, Anderson BA, Jump RLP. Changes in antibiotic use following implementation of a telehealth stewardship pilot program. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2019;40(7):810-410.1017/ice.2019.128.
61. Lilly CM, Swami S, Liu X, Riker RR, Badawi O. Five-year trends of critical care practice and outcomes. *Chest*. 2017;152(4):723-35.10.1016/j.chest.2017.06.050.
62. Martich GD, Waldmann CS, Imhoff M. Clinical informatics in critical care. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2004;19(3):154-63.10.1177/0885066604264016.
63. Kumpf O, Braun JP, Brinkmann A, Bause H, Bellgardt M, Bloos F, Dubb R, Greim C, Kaltwasser A, Marx G, Riessen R, Spies C, Weimann J, Wöbker G, Muhl E, Waydhas C. Quality indicators in intensive care medicine for Germany - third edition 2017. *Ger Med Sci*. 2017;15:1010.3205/000251.
64. Scales DC, Dainty K, Hales B, Pinto R, Fowler RA, Adhikari NK, Zwarenstein M. A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units: a cluster randomized trial. *JAMA*. 2011;305(4):363-72.10.1001/jama.2010.2000.
65. Lilly CM, Cody S, Zhao H, Landry K, Baker SP, McIlwaine J, Chandler MW, Irwin RS. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes. *Jama*. 2011;305(21):2175-83.10.1001/jama.2011.697.
66. Forni A, Skehan N, Hartman CA, Yogaratnam D, Njoroge M, Schifferdecker C, Lilly CM. Evaluation of the Impact of a tele-ICU Pharmacist on the Management of Sedation in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(3):432-810.1345/aph.1M576.
67. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35(10):1104-1010.1097/INF.0000000000001245.
68. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving

- Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3):304-7710.1007/s00134-017-4683-6.
69. Kahn JM. Intensive care unit telemedicine: Promises and pitfalls. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(6):495-610.1001/archinternmed.2011.23.
70. Cummings J, Krsek C, Vermoch K, Matuszewski K. Intensive care unit telemedicine: Review and consensus recommendations. *American Journal of Medical Quality*. 2007;22(4):239-50.
<https://doi.org/10.1177/106286060730277710.1177/1062860607302777>.
71. Lilly CM, Thomas EJ. Tele-ICU: experience to date. *Journal of intensive care medicine*. 2010;25(1):16-2210.1177/0885066609349216.
72. Rosenfeld BA, Dorman T, Breslow MJ, Pronovost P, Jenckes M, Zhang N, Anderson G, Rubin H. Intensive care unit telemedicine: Alternate paradigm for providing continuous intensivists care. *Critical Care Medicine*. 2000;28(12):3925-3110.1097/00003246-200012000-00034.
73. Breslow MJ, Rosenfeld BA, Doerfler M, Burke G, Yates G, Stone DJ, Tomaszewicz P, Hochman R, Plocher DW. Effect of a multiple-site intensive care unit telemedicine program on clinical and economic outcomes: An alternative paradigm for intensivist staffing. *Critical Care Medicine*. 2004;32(1):31-8.
10.1097/01.CCM.0000104204.61296.41.
74. Chen J, Sun D, Yang W, Liu M, Zhang S, Peng J, Ren C. Clinical and economic outcomes of telemedicine programs in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2018;33(7):383-9310.1177/0885066617726942.
75. Deslich S, Coustasse A. Expanding technology in the ICU: The case for the utilization of telemedicine. *Telemedicine and e-Health*. 2014;20(5):485-9210.1089/tmj.2013.0102.
76. diskussion
77. Thomas EJ, Lucke JF, Wueste L, Weavind L, Patel B. Association of telemedicine for remote monitoring of intensive care patients with mortality, complications, and length of stay. *JAMA*. 2009;302(24):2671-810.1001/jama.2009.1902.
78. Youn BA. ICU process improvement: using telemedicine to enhance compliance and documentation for the ventilator bundle. *Chest*. 2006;130(4):226https://doi.org/10.1378/chest.130.4_MeetingAbstracts.226S-c.
79. Adrion C, Weiss B, Paul N, Berger E, Busse R, Marschall U, Caumanns J, Rosseau S, Mansmann U, Spies C, group Es. Enhanced Recovery after Intensive Care (ERIC): study protocol for a German stepped wedge cluster randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of a critical care telehealth program on process quality and functional outcomes. *BMJ Open*. 2020;10(9):03609610.1136/bmjopen-2019-036096.
80. Spies CD, Paul N, Adrion C, Berger E, Busse R, Kraufmann B, Marschall U, Rosseau S, Denke C, Krampe H, Dähnert E, Mansmann U, Weiss B, Adam MF, Albers L, Andrees N, Angermair S, Balzer F, Bartsch S, Becherer S, Boie S, Braun J-P, Busch F, Büyüközer A, Caumanns J, Cittadino J, Düllmann EM, Edel A, Eymold L, Franke CS, Fritz G, Gaßner M, Geissler A, Goedecke M, Görtzen S, Grunow J, Hartung E, Heidemann S, Hennig B, Herm J, Heymann A, Höft M, Janke J, Janssen H-J, Kastrup M, Kibat T, Kirsten S, Kleinwächter R, Klink W, Klöpffer T, Knauth A-C, König J-P, König T, Krautz MR, Landgraf P, Loock C, Lorenz R, Melnikov A, Memmert B, Menk M, Moormann T, Nibbe L, Niemetz S, Ocken M, Oppert M, Pigorsch M, Pille C, Pobering I, Puhlmann B, Rahmel M, Reyle-Hahn S-M, Buse ELR, Röber S, Rohde S, Röhrs A, Rosenthal M, Roßberg K, Rumschüssel K, Sander U, Sanft C, Schmidt M, Schmidt M,

- Schmidt S, Schmittner M, Schön J, Schröder T, Staerck F, Steinecke K, Tafelski S, Treskatsch S, Vogler M, Weber-Carstens S, Weiland D, Wojcik R, Group ES. Effectiveness of an intensive care telehealth programme to improve process quality (ERIC): a multicentre stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2023;191-20410.1007/s00134-022-06949-x.
81. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [cited 2020 Jun 10]. Identifier: NCT03671447, Enhanced Recovery After Intensive Care (ERIC); 2018 Sep 14. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03671447>.
 82. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-6310.1001/jama.1993.03510240069035.
 83. Auriant I, Vinatier I, Thaler F, Tourneur M, Loirat P. Simplified acute physiology score II for measuring severity of illness in intermediate care units. *Crit Care Med*. 1998;26(8):1368-7110.1097/00003246-199808000-00023.
 84. Lefering R. Scores in der Intensivmedizin. In: Marx G, Muhl E, Zacharowski K, editors. *Die Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-18.
 85. Lefering R. Erste Ergebnisse des nationalen Registers zum externen Qualitätsvergleich der Intensivmedizin. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2002;39(4):334-4010.1007/s00390-002-0316-5.
 86. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 1998;26(11):1793-80010.1097/00003246-199811000-00016.
 87. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-1010.1001/jama.2016.0287.
 88. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-7410.1001/jama.2016.0288.
 89. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-8710.1001/jama.2016.0289.
 90. WHO. 20th WHO Model List of Essential Medicines 2017 [Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?sequence=1>].
 91. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CMPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(7):847-5610.1016/S1473-3099(16)00065-7.
 92. Kahn JM, Hill NS, Lilly CM, Angus DC, Jacobi J, Rubenfeld GD, Rothschild JM, Sales AE, Scales DC, Mathers JA. The research agenda in ICU telemedicine: a

statement from the Critical Care Societies Collaborative. *Chest*. 2011;140(1):230-810.1378/chest.11-0610.

93. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibáñez J, Palencia E, Quintana M, de la Torre-Prados MV, Group ES. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299(19):2294-30310.1001/jama.299.19.2294.

94. Moeckli J, Cram P, Cunningham C, Reisinger HS. Staff acceptance of a telemedicine intensive care unit program: A qualitative study. *Journal of Critical Care*. 2013;28(6):890-90110.1016/j.jcrc.2013.05.008.

95. Dainty KN, Scales DC, Sinuff T, Zwarenstein M. Competition in collaborative clothing: a qualitative case study of influences on collaborative quality improvement in the ICU. *BMJ Quality & Safety*. 2013;22(4):317-2310.1136/bmjqs-2012-001166.

96. Strymish J, Gupte G, Afable MK, Gupta K, Kim EJ, Vimalananda V, Simon SR, Orlander JD. Electronic Consultations (E-consults): Advancing Infectious Disease Care in a Large Veterans Affairs Healthcare System. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(8):1123-2510.1093/cid/cix058.

97. Edmondson AC, Bohmer RM, Pisano GP. Disrupted routines: Team learning and new technology implementation in hospitals. *Administrative Science Quarterly*. 2001;46(4):685-71610.2307/3094828.

98. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(4):354310.1002/14651858.CD003543.pub3.

99. Grundy BL, Crawford P, Jones PK, Kiley ML, Reisman A, Pao YH, Wilkerson EL, Gravenstein JS. Telemedicine in critical care: an experiment in health care delivery. *Journal of the American College of Emergency Physicians*. 1977;6(10):439-4410.1016/s0361-1124(77)80239-6.

100. Morrison JL, Cai Q, Davis N, Yan Y, Berbaum ML, Ries M, Solomon G. Clinical and economic outcomes of the electronic intensive care unit: Results from two community hospitals. *Critical Care Medicine*. 2010;38(1):2-810.1097/CCM.0b013e3181b78fa8.

101. Nassar BS, Vaughan-Sarrazin MS, Jiang L, Reisinger HS, Bonello R, Cram P. Impact of an intensive care unit telemedicine program on patient outcomes in an integrated health care system. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(7):1160-710.1001/jamainternmed.2014.1503.

102. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*. 2009;37(1):159-6610.1097/CCM.0b013e3181934f1b.

103. Ramnath VR, Ho L, Maggio LA, Khazeni N. Centralized monitoring and virtual consultant models of tele-ICU care: A systematic review. *Telemedicine and e-Health*. 2014;20(10):936-6110.1089/tmj.2013.0352.

104. Berenson RA, Grossman JM, November EA. Does telemonitoring of patients--the eICU--improve intensive care? *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(5):w937-4710.1377/hlthaff.28.5.w937.

105. Thomas JT, Moeckli J, Mengeling MA, Goedken CC, Bunch J, Cram P, Reisinger HS. Bedside critical care staff use of intensive care unit telemedicine: comparisons by intensive care unit complexity. *Telemedicine and e-Health*. 2017;23(9):718-2510.1089/tmj.2016.0243.

106. Shahpori R, Hebert M, Kushniruk A, Zuege D. Telemedicine in the intensive care unit environment--a survey of the attitudes and perspectives of critical care clinicians. *Journal of Critical Care*. 2011;26(3):328.e9-1510.1016/j.jcrc.2010.07.013.
107. Mullen-Fortino M, DiMartino J, Entrikin L, Mulliner S, Hanson CW, Kahn JM. Bedside nurses' perceptions of intensive care unit telemedicine. *Am J Crit Care*. 2012;21(1):24-31; quiz 210.4037/ajcc2012801.
108. Crawley E, editor eICU impact in the military. American Telemedicine Association Thirteenth Annual Meeting and Exposition; 2008.
109. Ward MM, Ullrich F, Potter AJ, MacKinney AC, Kappel S, Mueller KJ. Factors Affecting Staff Perceptions of Tele-ICU Service in Rural Hospitals. *Telemedicine and e-Health*. 2015;21(6):459-6610.1089/tmj.2014.0137.
110. Wilkes MS, Marcin JP, Ritter LA, Pruitt S. Organizational and Teamwork Factors of Tele-Intensive Care Units. *American Journal of Critical Care*. 2016;25(5):431-910.4037/ajcc2016357.
111. van Zanten AR, Brinkman S, Arbous MS, Abu-Hanna A, Levy MM, de Keizer NF. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2014;42(8):1890-810.1097/ccm.0000000000000297.
112. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2010;36(2):222-3110.1007/s00134-009-1738-3.
113. Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, Busani S, Girardis M. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e012582710.1371/journal.pone.0125827.
114. Cai X, Fry CV, Wagner CS. International collaboration during the COVID-19 crisis: autumn 2020 developments. *Scientometrics*. 2021;126(4):3683-9210.1007/s11192-021-03873-7.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Franziska Staerck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer telemedizinischen Qualitätsindikatorvisite auf den Einsatz von Antibiotika in der Intensivtherapie“, „The impact of quality focused telemedical rounds on the use of antibiotics in intensive care“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

_____ Datum

_____ Unterschrift

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Publikationsliste

Publikation: Spies CD, Paul N, Adrion C, Berger E, Busse R, Kraufmann B, Marschall U, Rosseau S, Denke C, Krampe H, Dähnert E, Mansmann U, Weiss B, Adam MF, Albers L, Andrees N, Angermair S, Balzer F, Bartsch S, Becherer S, Boie S, Braun J-P, Busch F, Büyüközer A, Caumanns J, Cittadino J, Düllmann EM, Edel A, Eymold L, Franke CS, Fritz G, Gaßner M, Geissler A, Goedecke M, Görtzen S, Grunow J, Hartung E, Heidemann S, Hennig B, Herm J, Heymann A, Höft M, Janke J, Janssen H-J, Kastrup M, Kibat T, Kirsten S, Kleinwächter R, Klink W, Klöpffer T, Knauthe A-C, König J-P, König T, Krautz MR, Landgraf P, Loock C, Lorenz R, Melnikov A, Memmert B, Menk M, Moormann T, Nibbe L, Niemetz S, Ocken M, Oppert M, Pigorsch M, Pille C, Pobering I, Puhlmann B, Rahmel M, Reyle-Hahn S-M, Buse ELR, Röber S, Rohde S, Röhrs A, Rosenthal M, Roßberg K, Rumschüssel K, Sander U, Sanft C, Schmidt M, Schmidt M, Schmidt S, Schmittner M, Schön J, Schröder T, Staerck F, Steinecke K, Tafelski S, Treskatsch S, Vogler M, Weber-Carstens S, Weiland D, Wojcik R, Group ES. Effectiveness of an intensive care telehealth programme to improve process quality (ERIC): a multicentre stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2023.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06949-x>

Wissenschaftliches Poster: Franziska Staerck, Lucas Albers, Moritz Adam, Ivo Pobering, Julian Herm, Nicolas Paul, Karin Steinecke, Martina Gassner, Robin Kleinwächter, Mario Menk, Andreas Edel, Björn Weiß, Claudia D Spies and the ERIC Consortium, ENHANCED RECOVERY AFTER INTENSIVE CARE (ERIC): Tele-ICU, Vorstellung beim Leopoldina Symposiums am 28.02.2020

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg der Dissertation begleitet haben.

Ich bedanke mich bei meinem Erstbetreuer Herrn PD Dr. med. Sascha Tafelski, der mir mit kompetenten Ratschlägen, motivierenden Worten zur Seite stand und mir maßgeblich dabei geholfen hat diese Doktorarbeit zu finalisieren. Mein besonderer Dank gilt meinem engagiertem Betreuer Herrn. Dr. med. Robin Kleinwächter, der mich während des gesamten Verlaufs meiner Promotion begleitet hat und den ich jederzeit um Rat bitten konnte. Auch sein intensiver Einsatz auf Intensivstation, während der Corona Pandemie hat ihn nicht davon abgehalten, sich Zeit für mich und meine Arbeit zu nehmen.

Des Weiteren gilt mein Dank den Patient*innen sowie dem gesamten Kolleg der ERIC Studie.

Ich danke Ina Hengstler, dir mir geholfen hat, mein geistiges Eigentum in ansprechende Infografiken zu wandeln und somit das gestalterische Niveau dieser Arbeit anzuheben. Die Zusammenarbeit mit dir war sehr produktiv und höchst angenehm.

Zudem möchte ich mich bei Annika Schröder, Cynthia-Sandra Franke, Steffen Kaas und Nicolas Paul bedanken, die sich die Zeit genommen und Mühe gemacht haben diese Arbeit zu lesen und zu korrigieren.

Meinem Lebensgefährten Maximilian Freund, meiner Tochter Mathilda Freund sowie meiner gesamten Familie gilt der meiste Dank für ihre unerschöpfliche Unterstützung beim Erreichen all meiner Ziele. Ohne euch wäre ich nie so weit gekommen. Ihr habt mir stets gut zugeredet und mir „hoch“ geholfen, wenn meine Motivation am Boden war.

10 Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Name, Vorname: Staerck, Franziska
Emailadresse: [REDACTED]
Matrikelnummer: [REDACTED]
PromotionsbetreuerIn: PD Dr Sascha Tafelski
Promotionsinstitution / Klinik: Charité – Klinik für
Anästhesiologie mS operative Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Frankziska Staerck innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 29.07.2021
- Termin 2: 22.09.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Deskription schiefer Variablen mit Median, IQR statt Mittelwert, SD*
- *Gemischtes logistisches Modell in R erstellen für Antibiotikatage, Bericht von Odds ratio mit CI und p-Wert*
- *Interpretation kleiner Odds ratios: OR ist abhängig von Skalierung der unabhängigen Variable, z.B. ist das OR pro Altersjahr kleiner als das OR pro Dekade – der p-Wert von Alter wäre aber in beiden Fällen gleich.*
- *Interpretation der Koeffizienten des Poissonmodells: Positiver Koeffizient bedeutet im Mittel höhere Anzahl (von Antibiotika oder anderen Outcomes)*

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 14.10.2021

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz
Besucheranschrift

Name der Beraterin: [REDACTED]

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

