

# Studienprotokoll

## Bloodstream Infection due to Multidrug- Resistant Organisms – Multicenter Study on Determinants of Clinical Outcomes (BLOOMY.COM)

DZIF Projekt TTU 08.810

Version 01.4 vom 20.02.2017

### Studienleitung:

Prof. Dr. Evelina Tacconelli  
Innere Medizin I  
Klinische Infektiologie  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Straße 12  
72076 Tübingen  
[Evelina.Tacconelli@med.uni-tuebingen.de](mailto:Evelina.Tacconelli@med.uni-tuebingen.de)

Prof. Dr. Winfried V. Kern  
Klinik für Innere Medizin II  
Abteilung Infektiologie  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Hugstetter Strasse 55  
D-79106 Freiburg, Germany  
[winfried.kern@uniklinik-freiburg.de](mailto:winfried.kern@uniklinik-freiburg.de)

## Regionale Projektleitungen

Prof. Dr. Petra Gastmeier  
Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Hindenburgdamm 27  
12203 Berlin  
[petra.gastmeier@charite.de](mailto:petra.gastmeier@charite.de)

Prof. Dr. Winfried V. Kern  
Klinik für Innere Medizin II  
Abteilung Infektiologie  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Hugstetter Strasse 55  
D-79106 Freiburg, Germany  
[winfried.kern@uniklinik-freiburg.de](mailto:winfried.kern@uniklinik-freiburg.de)

Prof. Dr. Trinad Chakraborty  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsklinikum Gießen  
Schubertstr. 81  
35392 Gießen  
[Trinad.Chakraborty@mikro.bio.med.uni-giessen.de](mailto:Trinad.Chakraborty@mikro.bio.med.uni-giessen.de)

Prof. Dr. Harald Seifert  
Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Immunologie und Hygiene  
Universitätsklinikum Köln  
Goldenfelsstrasse 19-21  
50935 Köln  
[harald.seifert@uni-koeln.de](mailto:harald.seifert@uni-koeln.de)

Prof. Dr. Jan Rupp  
Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23562 Lübeck  
[jan.rupp@uksh.de](mailto:jan.rupp@uksh.de)

Prof. Dr. Evelina Tacconelli  
Innere Medizin I  
Klinische Infektiologie  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Straße 12  
72076 Tübingen  
[Evelina.Tacconelli@med.uni-tuebingen.de](mailto:Evelina.Tacconelli@med.uni-tuebingen.de)

## Inhalt

Inhalt .....	3
Abkürzungen .....	4
BLOOMY.COM Übersicht.....	6
Zusammenfassung.....	6
Hintergrund und Rationale.....	8
Studiendesign und Studienziel .....	9
Arbeitsprogramm .....	10
Arbeitspaket 1 – Kontinuierliche Überwachung und Bestimmung der Inzidenz von Blutstrominfektionen. ....	10
Arbeitspaket 2 – Datenbankmanagement .....	13
Arbeitspaket 3 – Kurzzeit - und Langzeit-Nachverfolgung .....	26
Arbeitspaket 4 – Epidemiologische- Statistische- und Outcome-Analysen. ....	28
Arbeitspaket 5 - Molekulare Erregerstammtypisierung.....	29
Pilotstudie.....	30
Übersicht Meilensteine .....	32
Übersicht Liefergegenstände .....	33
Zeitablauf .....	34
Auswahl der Studienzentren .....	35
Ethikvotum .....	35
Ethikvotum Pilotstudie .....	35
Einwilligungserklärung (Informed Consent).....	36
Datenschutz.....	36
Relevante Literatur.....	37
Appendices .....	39
Appendix A: V01.1_BLOOMY.COM_Erfassungsbogen_Kurzzeit-Nachverfolgung_Version 08-11-2016 .....	39
Appendix B: V01.1_BLOOMY.COM_Erfassungsbogen_Langzeit-Nachverfolgung_Version 08-11-2016 .....	41
.....	41

## Abkürzungen

ABS	Antibiotic Stewardship
BLOOMY.COM	<b>B</b> loodstream Infection due to Multidrug-Resistant <b>O</b> rganisms – <b>M</b> ulticenter Study on Determinants of <b>C</b> linical <b>O</b> utcomes (BLOOMY.COM)
CDI	<i>Clostridium difficile</i> Infektion
CRAb	<i>Acinetobacter baumannii</i> mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Carbapeneme Imipenem, Meropenem oder Doripenem
CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien
3GCREB	Drittgenerations-Cephalosporin-resistente Enterobakterien
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MALDI-ToF	Matrix–Assistierte Laser–Desorption–Ionisierung mit Time of Flight
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
MLST	Multi Locus Sequenz Typisierung
MRE	Multi-resistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MRGNB	multiresistente gramnegative Bakterien
3 MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen
4-MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen
R-Net	DZIF Resistenz-Netzwerk
REDCap	Research Electronic Data Capture
RBX-JJ-ZZZ-N	RB = R-Net Blutstrominfektionen  X = Anfangsbuchstabe des DZIF-Zentrums (B = Berlin, F= Freiburg, G = Gießen, K = Köln, L=Lübeck, T= Tübingen)  JJ = Jahr (16/ 17/ 18/ 19/ 20)

	ZZZ = laufende Fallnummer im jeweiligen Jahr N = Isolat-identifizierende Nummer
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
BSI	Blutstrominfektionen
HAI	Hospital-acquired infections
ICU	Intensive Care Unit
ID	Identifikationsnummer
QOL	Quality-of-life
WGS	Whole Genome Sequencing

## BLOOMY.COM Übersicht

### Zusammenfassung

Blutstrominfektionen (BSI) sind weltweit mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden und zählen zu einer der schwersten bakteriellen Infektionen, bei der Mikroorganismen von unterschiedlichen Ausgangspunkten im Organismus in die Blutbahn eintreten. Die Folge ist häufig eine Dissemination, bis hin zu einer schweren klinischen Sepsis oder sogar einem septischen Schock. Eine wachsende Anzahl an BSI gilt zudem als nosokomial erworben und selbst bei einer scheinbar ambulant erworbenen BSI, kann diese häufig auf vorhergehende medizinische Maßnahmen zurückgeführt und/oder in Verbindung mit einer schweren Grund- und Begleiterkrankung gebracht werden. Demgegenüber ist nur ein Teil der BSI, abhängig von der Art des Mikroorganismus, tatsächlich ambulant erworben und reflektiert möglicherweise spezifische Expositionen und/oder hypervirulente Klone, oder (genetische) Prädispositionen der Betroffenen für schwere Infektion. Der Nachweis von Mikroorganismen aus Blut kann als relativ sensitiv und spezifisch für die Identifikation schwerer Infektion angesehen werden, und ist deshalb äußerst attraktiv für die Überwachung von Erregern, deren epidemiologische Erforschung, sowie für die Pathogenese und Durchführung von Ergebnisstudien. BSI speziell durch multiresistente Erreger (MRE) haben in den letzten zehn Jahren erheblich zugenommen. Studien von BSI durch multiresistente Erreger zeigen eine Assoziation mit schlechterem Therapieerfolg verglichen mit BSI durch solche, die gegen gängige Antibiotika sensibel sind. In vielen Institutionen war eine empirische Breitspektrum-Antibiotika Therapie als Folge einer solchen Infektion erforderlich. Ferner hat vermutlich das Auftreten und die Ausbreitung ambulant erworbener (einschließlich Nutztier-assoziiertes) MRSA und ambulant erworbener multiresistenter gramnegativer Bakterien (MRGNB wie ESBL-positiver *Escherichia coli*) die Epidemiologie und das Outcome dieser Infektionen verändert, ohne dass gleichzeitig die klinischen Folgen entsprechend definiert wurden. Um diese potentiellen Veränderungen von BSI, sowohl auf epidemiologischer Ebene als auch hinsichtlich des Therapieerfolgs, zu erfassen und notwendige Anpassungen des klinischen BSI-Managements implementieren zu können, müssen umfangreiche klinische, epidemiologische und mikrobiologische Daten erhoben und deren Zusammenhang analysiert werden. Dies ermöglicht zudem eine Verbesserung des evidenzbasierten BSI-Managements für den einzelnen Patienten.

Innerhalb dieser multizentrischen Beobachtungsstudie sollen prospektiv krankenhausesweit Fälle von BSI zunächst identifiziert und anschließend innerhalb dieser Studie im Detail analysiert werden. Dabei liegt der Hauptfokus der Studie vor allem darin, den Kurzzeit- und Langzeit-Therapieerfolg bei erwachsenen Patienten mit BSI durch die bedeutenden sensiblen und resistenten bakteriellen Erreger wie *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* und *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Acinetobacter baumannii* (Zielorganismen) zu ermitteln. Dabei werden sowohl umfassende klinische Daten, als auch detaillierte Daten molekularer Erregerstammpisierungen genutzt,

um das Auftreten von Variationen der Therapieergebnisse nach Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung definieren zu können. Zur Erfassung des Kurzzeit- und Langzeit-Therapieerfolges gehören unter anderem die Überlebensrate und die Morbidität nach Entlassung (Rezidive, ein reduzierter Funktionsstatus und Quality-of-life [QOL]), sowie eine anhaltende Kolonisation mit MRE.

Innerhalb der BLOOMY.COM-Studie werden diese umfassenden klinischen, epidemiologischen und mikrobiologischen Daten sowohl über sensible Erreger, als auch MRE zunächst über drei Jahre innerhalb folgender Teilprojekte erhoben:

**Arbeitspaket 1: Kontinuierliche Surveillance** von ambulant und nosokomial erworbenen monomikrobiellen und polymikrobiellen BSI ausgelöst durch sensible und resistente Zielorganismen (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* und *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Acinetobacter baumannii*). Hierzu werden klinische, epidemiologische und mikrobiologische Daten erfasst. An allen sechs Studienzentren zusammen werden über die Studienzeit von drei Jahren insgesamt circa 6000 Patienten/Isolate erwartet.

**Arbeitspaket 2: Datenbankmanagement.** Als Grundlage der Datenerfassung der Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung wird zunächst eine klinische Datenbank etabliert. Diese Datenbank ermöglicht die Eingabe aller erforderlichen klinischen, epidemiologischen und mikrobiologischen Daten. Für die BLOOMY.COM-Datenbank werden alle Patientendaten pseudonymisiert lokal im jeweiligen Zentrum erfasst und in die BLOOMY.COM-Online-Datenbank eingegeben.

**Arbeitspaket 3: Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung** des Therapieverlaufs/-erfolges bei BSI. Mit Erhalt des ersten positiven mikrobiologischen Befundes einer Blutkultur für einen der oben genannten Zielorganismen, werden die Patienten für die Studie identifiziert. Die Kurzzeit-Nachverfolgung startet nun mit dem Erfassen von klinischen Daten an Tag 0 (= Tag der Blutkulturabnahme auf der einsendenden Station) und mit dem Eintragen der mikrobiologischen Ergebnisse der ersten positiven Befunde. An Tag 3 (= dritter Tag nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur) erfolgt eine Visite des Patienten durch den Studienarzt. Bei dieser Visite wird der Patient über die Studie aufgeklärt und die Einwilligung eingeholt. Im Weiteren findet die Datenerfassung zur Kurzzeit-Nachverfolgung an den Tagen 3, 7 und 14 statt, ab Tag 14 alle 7 Tage bis zur Entlassung des Patienten. Die Daten der Langzeit-Nachverfolgung werden sechs Monate nach dem Datum der Abnahme der ersten positiven Blutkultur mit Hilfe eines Interviewfragebogens über einen direkten Telefonkontakt erhoben.

Die Daten werden von einer Study Nurse in die Datenbank eingepflegt und einmal pro Woche von einem Studienarzt geprüft. Daten zur Langzeit-Nachverfolgung werden sechs Monate nach dem Datum der Abnahme der ersten positiven Blutkultur mit Hilfe eines Interviewfragebogens über einen direkten Telefonkontakt erhoben.

**Arbeitspaket 4: Epidemiologische, Statistische und Outcome-Analysen** der erhobenen Daten. Die gewonnenen Daten werden mittels univariaten und multivariaten Ansätze analysiert. Es wird eine Support-Vector-Machine getestet, um einen intelligenten

Vorhersage-Score für eine Point-of-Care Definition in Hochrisikopopulationen und spezifische BSI-Management Leitlinien zu entwickeln.

**Arbeitspaket 5: Molekulare Erregerstammtypisierung** ausgewählter Isolate. Nach vorausgehenden Analysen des Arbeitspaketes 4 werden Stämme von Hochrisikopatienten oder aus einem Hochrisiko-Umfeld (in Absprache mit den lokalen Zentren) für molekulare Analysen an die Zentren Köln und Gießen versandt. Die ursprünglichen Isolate verbleiben dabei in den jeweiligen Zentren und werden hier lokal gelagert (bei -80°C). Die erweiterten molekularen Typisierungen umfassen Multi Locus Sequence Typing (MLST) und Whole Genome Sequencing (WGS), resultierende Daten werden gesammelt, gespeichert und analysiert; dieser Teil des Arbeitspaketes wird in erster Linie in Gießen und Köln durchgeführt. Finale Analysen werden in Zusammenarbeit mit Tübingen gemacht. Das Hauptziel wird sein, die klinischen, epidemiologischen und molekularen Daten in Verbindung zu bringen. Das detaillierte Protokoll zur molekularen Erregerstammtypisierung wird als Teilprojekt 7 im R-Net Studienprotokoll ausformuliert werden.

## Hintergrund und Rationale

Mit Hilfe der Daten aus europäischen Überwachungssystemen wird geschätzt, dass 6% der Patienten in Akutkliniken nosokomiale Infektionen (Hospital-acquired infections =HAI) entwickeln, mit davon insgesamt 3,2 Millionen solcher Fälle pro Jahr, die wiederum einen direkten Beitrag zu rund 150.000 Todesfällen und 16 Millionen zusätzlichen Krankenhaustagen pro Jahr leisten. Darüber hinaus sind die durch antimikrobielle Resistenzen verursachten Kosten nicht nur auf das medizinische Umfeld oder das Umfeld des öffentlichen Gesundheitswesens beschränkt. Durch einen anhaltenden Anstieg der antimikrobiellen Resistenzen bis zum Jahr 2050, könnte das weltweite Bruttoinlandsprodukt um 2% auf 3,5% reduziert werden, was möglicherweise zu einem Verlust der Weltwirtschaft in Höhe von 100 Billionen US-Dollar führen könnte.

Die nosokomiale BSI ist hierbei immer noch eine der schwersten bakteriellen Infektionen, assoziiert mit einer hohen und nicht selten auch kurzfristigen Mortalität. Darüber hinaus hat sich die Inzidenz von BSI in den letzten Jahrzehnten trotz Fortschritten in der unterstützenden Pflege (supportive care) erhöht und die nosokomiale Sterblichkeitsrate bei Patienten mit Sepsis bleibt hoch. Eine Sepsis kann zudem erhebliche, verkannte, langfristige Folgen mit sekundären Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme haben, einschließlich akutem Lungenversagen, Multiorganversagen, kritischer Schwäche und Delirium, verursacht durch die pathogenen Mechanismen des Mikroorganismus, der Antwort des Wirtsorganismus oder einer Kombination aus beidem. Auch aktuelle Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Auswirkungen einer BSI für den Patienten weit über die ersten Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus andauern. Die meisten bisherigen klinischen Studien, die Patienten mit Sepsis erforschten, verwendeten als klinischen Endpunkt jedoch eine Mortalität von 28 Tagen. Da Patienten mit Sepsis allerdings Komplikationen im Zusammenhang mit langfristigen Folgeerkrankungen zeigen können, unterschätzt die

Bewertung der kurzfristigen Mortalität die tatsächliche Morbidität und Mortalität und führt zu ungenauen Schlussfolgerungen. Zudem scheint die Lebensqualität dieser Patienten signifikant beeinflusst zu werden, und zwar bis zu drei Jahre nach einer BSI. Dies ist ein deutlicher Anhaltspunkt, dass sich Therapieergebnisse für BSI nicht ausschließlich mittels kurzfristigen Indikatoren erklären lassen, sondern dass hierfür eine Langzeit-Nachverfolgung der Patienten nötig ist.

Drei Erklärungsansätze für die Langzeitauswirkungen einer Sepsis können hier weiterverfolgt werden:

- i) Eine Sepsis kommt häufiger in höherem Alter und bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen vor
- ii) Eine Wechselwirkung zwischen spezifischen Mechanismen der Sepsis und einer zugrundeliegenden Erkrankung
- iii) Langzeitkomplikationen die direkt mit der Infektion in Verbindung stehen

Beschränkungen früherer Studien lagen überdies im Fehlen des Abgleichs mit Komorbiditäten und anderen Risikofaktoren, sowie einer Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung der Patienten und einer ausreichenden Unterscheidungskraft bei der Typisierung des jeweiligen Erregerstammes. Der Outcome einer BSI ist auch beeinflusst durch die Antibiotika-Sensibilität der verursachenden Mikroorganismen gegenüber den vorhandenen Antibiotika. So zeigen Studien in denen BSI aufgrund von MRE untersucht wurden ein schlechteres Outcome, verglichen mit BSI welche durch sensible Mikroorganismen ausgelöst wurden. Ferner haben das Aufkommen und die Verbreitung von 3-MRGN und 4-MRGN vermutlich zu einer Veränderung der Epidemiologie und Outcomes solcher Infektionen geführt, ohne dass jedoch die klinischen Folgen dieser mutmaßlichen Veränderungen bestimmt wurden. Neueste Erkenntnisse weisen außerdem auf einen geschlechtsspezifischen Faktor in Bezug auf die Mortalität bei bestimmten Erregerspezies hin. So zeigen aktuelle Daten, dass das weibliche Geschlecht unabhängig assoziiert ist mit einer erhöhten Mortalität in Patienten mit krankenhaussassoziierter *Staphylococcus aureus* BSI. Das retrospektive Design dieser Studien und das Fehlen klinischer Daten ermöglicht allerdings nicht, maßgebliche Ergebnisse abzuleiten. Es fehlen im Moment noch prospektive Studien mit einer geeigneten Anzahl an Studienteilnehmern und Erfassung detaillierter klinischer Informationen. Die BLOOMY.COM-Studie mit einem geplanten Umfang von circa 6000 Patienten wurde konzipiert, um das Fehlen von Nachweisen durch einen translationalen Ansatz zu decken.

## Studiendesign und Studienziel

In dieser prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie ist geplant, die krankenhausesweiten Fälle von BSI zunächst zu identifizieren und innerhalb der BLOOMY.COM-Studie die BSI durch sensible und resistente Bakterien bei erwachsenen Patienten nachzuverfolgen und im Detail zu analysieren. Die Häufigkeit und Belastung mit nosokomialen und Antibiotika-resistenten BSI sollen ermittelt werden, genauso wie kritische und spezifisch klinische und mikrobielle Faktoren, einschließlich des Nachweises

hypervirulenter Klone, um deren Beitrag zu einem schlechten BSI Outcome zu messen. Die Kenntnis spezifischer Ergebnisindikatoren, nach kurzer und langer Nachverfolgung, soll es erlauben, spezifische Ergebnisindikatoren mit Prozessindikatoren zu verknüpfen, so dass optimierte personalisierte Therapiestrategien möglich sind. Außerdem ist es Ziel der BLOOMY.COM Studie, die größte Kohorte von hospitalisierten Patienten (inklusive internistischen und chirurgischen Stationen) mit Sepsis in Europa zu erfassen und zum ersten Mal klinische / epidemiologische Daten mit molekularen Daten zu verbinden.

Um Risiken zu minimieren, die verbunden sind mit großen Kohorten, sowie eine gute Datenerfassung und zuverlässigen Datenaustausch und eine angemessene Ausbildung des Personals zu gewährleisten, ist eine Pilotstudie geplant. Hauptziel der Pilotstudie wird sein, fehleranfällige Bereiche zu definieren, die Vorgehensweise unter den Zentren zu vereinheitlichen, eine Verbindung zwischen den bestehenden Online-Datenbanken (R-Net und BLOOMY.COM) auf den Weg zu bringen und die personelle Leistung zu maximieren. Diese Vorarbeiten reduzieren deutlich das Risiko zu niedriger Einschussraten, die einen erheblichen Einfluss auf die erwarteten Ergebnisse haben würden. Die angestrebte Stichprobengröße sollte ein Verständnis der langfristigen Therapieergebnisse erlauben, genauso wie das Verständnis des Einflusses eines nosokomialen Erwerbs multiresistenter Bakterien und es außerdem ermöglichen entsprechende therapeutische Interventionen anzuzeigen und somit die Sepsis bedingte Mortalität zu reduzieren. Außerdem können die innerhalb dieser Studie gewonnenen Daten als Grundlage zur Optimierung des klinischen Managements von BSI verwendet werden und auch zur Vermeidung der Eskalation von empirischen Therapieansätzen dienen.

## Arbeitsprogramm

In dieser prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie ist geplant, die krankenhausesweiten Fälle von BSI durch R-Net (DZIF Resistenznetzwerk) zu identifizieren und Fälle von BSI durch resistente und sensible Bakterien bei erwachsenen Patienten nachzuverfolgen und im Detail zu analysieren.

## Arbeitspaket 1 – Kontinuierliche Überwachung und Bestimmung der Inzidenz von Blutstrominfektionen.

**Leader:** E. Tacconelli; **Co-Leader:** P. Gastmeier und M. Vehreschild; **Zentren:** Alle

**Spezifische Ziele.** 1) Kontinuierliche Überwachung und Bestimmung der Inzidenz aller monomikrobiellen und polymikrobiellen Blutstrominfektionen durch sensible Erreger und MRE. 2) Überwachung der Resistenzentwicklung und Verbreitung. 3) Erfassung der klinischen Belastung durch resistente Erreger bei BSI.

**Das folgende Kapitel, bis zum Unterpunkt der Datenerfassung, ist in Zusammenarbeit mit R-Net entwickelt worden und an dieser Stelle bis auf wenige Zusätze (betreffen unter anderem die Aufbewahrung von Folgeisolate!) übernommen, um ein konformes Vorgehen gewährleisten zu können.**

**Vorgehensweise.** An allen teilnehmenden Zentren erfolgt eine krankenhausesweite Erfassung aller Fälle von BSI.

**Einschlusskriterien bei BSI:** Ambulant und nosokomial erworbene, monomikrobielle und polymikrobielle Blutstrominfektionen mit einem der folgenden Target-Organismen: *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*. Es werden alle erwachsenen Patienten (Alter  $\geq 18$  Jahre) eingeschlossen die stationär behandelt werden, einschließlich der Patienten der jeweiligen Intensivstationen. **Ausschlusskriterien bei BSI:** Alle Patienten  $\leq 18$ , sowie erwachsene Patienten aus den Fachabteilungen der Ophthalmologie, Pädiatrie und Psychiatrie/Psychosomatik sind von der Studie ausgeschlossen.

**Materialgewinnung:** Die Entnahme der Blutprobe, sowie die mikrobiologische Diagnostik der Blutkulturen erfolgt aufgrund einer klinischen Indikation.

**Mikrobiologische Diagnostik:** Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt entsprechend der am jeweiligen Standort üblichen diagnostischen Standards. Die Speziesidentifizierung erfolgt in der Regel mit MALDI-ToF, die Antibiotika-Sensitivitätstestung mit semiautomatisierten Verfahren, mittels Agardiffusion oder mittels Etest. Die Blutkultur gilt im Sinne der Studie als positiv, sobald einer der oben genannten Target-Organismen über MALDI-ToF nachgewiesen werden konnte, zu diesem Zeitpunkt sollte daher die Meldung einer positiven Blutkultur durch die jeweils lokale Mikrobiologie an das Studienteam erfolgen. Die Interpretation der Resistenztestung erfolgt im jeweiligen Labor nach Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)). Jedes falldefinierende Isolat erhält eine Studienisolat-Nummer. Diese hat folgendes Format: RBX-JJ-ZZZ-N. **Erläuterung:** RB = R-Net Blutstrominfektionen; X = Anfangsbuchstabe des DZIF-Zentrums (B = Berlin, F = Freiburg, G = Gießen, K = Köln, L=Lübeck, T = Tübingen); JJ = Jahr (16/ 17/ 18/ 19/ 20); ZZZ = laufende Fallnummer im jeweiligen Jahr; N = Isolat-identifizierende Nummer (1, 2, 3...; 1 für Patienten mit nur einem Isolat, 2 dementsprechend bei polymikrobieller Bakteriämie für das 2. Isolat von diesem Patienten usw.). Erstisolate, sowie alle Folgeisolate der Target-Organismen *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* die nach sieben Tagen Therapie noch eine positive Blutkultur zeigen (als Folgeblutkultur/Isolat gilt jede Folgeblutkultur/Isolate das mindestens 72h nach der Erstblutkultur/Isolat gewonnen wurde), von sensiblen und resistenten Erregern werden in einem geeigneten Kryokonservierungsmedium bis zum Abschluss der Studie (also bis Dezember 2020, mindestens aber über einen Zeitraum von 24 Monaten) bei  $-80$  °C aufbewahrt. 4x jährlich an den DZIF-Standort Köln verschickt (als Inventarliste dient der webKess Export, siehe TP 6 R-Net-Protokoll). Dort werden die Isolate für die gesamte Studienzeit und zwei Jahre darüber hinaus aufbewahrt werden, mindestens also bis zum

31.12.2022. Ein Teil der Isolate wird weiter an den Partner-Standort Gießen geschickt. In Köln und Gießen erfolgen eine molekulare Charakterisierung der Resistenzmechanismen und die anschließende Datenübermittlung an die lokalen Studienzentren (siehe TP 7 R-Net-Protokoll).

**Definitonen:** Blutstrominfektion: Jeder Nachweis eines Erregers aus der Gruppe der oben genannten Targetorganismen in mindestens einer peripher oder zentral entnommenen Blutkultur stellt unabhängig von der klinischen Symptomatik eine Blutstrominfektion dar.

MRE: Das Kriterium MRE gilt als erfüllt, wenn einer der folgenden Resistenzenphänotypen vorliegt: Oxacillin-Resistenz bei *S. aureus* (MRSA); Vancomycin-Resistenz bei *E. faecalis* und *E. faecium* (VRE); Enterobakterien mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Drittgenerations-Cephalosporine Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ceftazidim (3GCREB); Enterobakterien (nur *E. coli*, *Enterobacter* und *Klebsiella* spp.) mit phänotypischer Resistenz (Definitionen siehe TP 1 R-Net-Protokoll) gegenüber mindestens einem der Carbapeneme Imipenem, Meropenem oder Doripenem (CRE); *Acinetobacter baumannii* mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens einem der Carbapeneme Imipenem, Meropenem oder Doripenem (CRAB); *Pseudomonas aeruginosa* mit phänotypischer Resistenz gegenüber mindestens drei der vier Antibiotika(gruppen) Piperacillin; Ceftazidim und Cefepim; Ciprofloxacin; Imipenem und Meropenem (analog der KRINKO-Klassifizierung).

Monomikrobielle Blutstrominfektionen: Der Nachweis eines Targetorganismus sowie zusätzlich eines Nicht-Targetorganismus oder eines Bakteriums der normalen Hautflora (Koagulase-negative Staphylokokken, Korynebakterien, Propionibakterien etc.).

Polymikrobielle Blutstrominfektion: Polymikrobielle Blutstrominfektionen mit Nachweis zweier Targetorganismen, z. B. *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* werden eingeschlossen. Hierbei ist der zweite oder dritte Targetorganismus zum gleichen Fall zu dokumentieren. Der Nachweis eines Targetorganismus sowie zusätzlich eines Nicht-Targetorganismus oder eines Bakteriums der normalen Hautflora (Koagulase-negative Staphylokokken, Korynebakterien, Propionibakterien etc.) erfüllt dagegen nicht die Definition der polymikrobiellen Blutstrominfektion.

**Datenerfassung:** Alle relevanten patientenbezogenen, klinischen, epidemiologischen sowie mikrobiologischen Daten werden in einer Online-Datenbank (REDCap) eingetragen. Da innerhalb der BLOOMY.COM-Studie die Datenerfassung pseudonymisiert erfolgt, muss zunächst eine Patienten ID vergeben werden. Die Patienten ID entspricht weitgehend der Vergabe der R-Net Studien-Isolatnummer [RBX-JJ-ZZZ (RB = R-Net Blutstrominfektionen; X = Anfangsbuchstabe des DZIF-Zentrums (B = Berlin, F= Freiburg, G = Gießen, K = Köln, L=Lübeck, T= Tübingen); JJ = Jahr (16/ 17/ 18/ 19/ 20); ZZZ = laufende Fallnummer im jeweiligen Jahr)], jedoch ohne Isolat-identifizierende Nummer. Zusätzlich wird es eine Fall-ID geben, mit dieser werden Patientenfälle erfasst, falls derselbe Patient weitere Male während der Studienlaufzeit als BSI-Patient aufgenommen wird. Somit ist gewährleistet, dass sowohl die Blutkulturen als auch alle erfassten Daten der Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung

Patienten bzw. Fallspezifisch ausgewertet und analysiert werden können. Hierfür muss an jedem Zentrum eine Pseudonymisierungsliste geführt werden. Der Zugriff zu dieser Pseudonymisierungsliste ist beschränkt auf den Studienarzt und das Studienteam. Die Daten für BLOOMY.COM werden in eine geeignete Online Datenbank eingepflegt (siehe folgendes Kapitel). Insbesondere die Daten am Tag der ersten positiven Blutkultur werden homolog zur R-Net Studie erfasst und sind dem BLOOMY.COM Datenbank Modul Mikrobiologie untergegliedert. Die Datenbanken BLOOMY.COM und R-Net (webkess) sollen in Verbindung gebracht werden, um die notwendigen Eintragungen zu erleichtern.

**Zeitplan.** Die Pilotstudie des BLOOMY.COM startet am 01.09.2016 an allen beteiligten Zentren (Details siehe Abschnitt Pilotstudie). Die Kohortenstudie startet an allen beteiligten Zentren am 01.01.2017.

**Meilensteine.** 1) Qualitätskontrolle der Datenbank-Eintragungen anhand der Primärdaten in den Monaten M16, M20 und M22. Pro Zentrum soll die Dateneingabe anhand von Patienten-Stichproben geprüft werden. Die erste Qualitätskontrolle wird vom Zentrum Freiburg durchgeführt und erfolgt anschließend immer im Wechsel mit Tübingen.

## Arbeitspaket 2 – Datenbankmanagement

**Leader:** E. Tacconelli; **Co-Leader:** W. Kern; **Zentren:** Tübingen und Freiburg

**Spezifische Ziele.** 1) Sorgfältige Auswahl der Variablen 2) Entwicklung und Implementierung der Datenbank 3) Prüfung der Datenqualität.

**Vorgehensweise.** Während der Pilotphase zur BLOOMY.COM-Studie wird eine Datenbank implementiert die Online-Zugang für die Eingabe aller erforderlichen Daten in pseudonymisierter Form bietet. Für die Dateneingabe werden innerhalb der Vorbereitungsphase alle klinischen, epidemiologischen und mikrobiologischen Variablen, sowie die Endpunkte der Studie sorgfältig ausgewählt und innerhalb der Pilotphase auf Machbarkeit und Zweckhaftigkeit geprüft.

**Struktur der Datenbank:** Die Datenbank gliedert sich in mehrere separate Eingabemodule. Diese BLOOMY.COM-Module enthalten alle Variablen die zum entsprechenden Erfassungszeitpunkt der Kurz- oder Langzeit-Nachverfolgung einzugeben sind, bei Variablen die sich auf einen anderen Zeitpunkt oder Zeitraum beziehen ist dies eindeutig angegeben. Außerdem gibt es zwei separate Module in die fortlaufend zu jedem Erfassungszeitpunkt sowohl die Antibiotikatherapie, als auch alle Mikrobiologischen Daten eingetragen bzw. aktualisiert werden. Für die Mehrzahl der Variablen ist eine automatische Vorauswahl (A) vorhanden, bei Eingaben wie Laborwerte, Dosierung des Antibiotikums etc. sowie wenigen weiteren Variablen ist eine schriftliche Eingabe per Freitexteingabe (S) möglich .

**Die Verknüpfung der BLOOMY.COM- und R-Net-Datenbank:** Eine Verknüpfung der beiden Datenbanken soll über einen automatischen Datentransfer (Datenexport bzw. Datenimport) gewährleistet werden.

Das erste **Modul „Mikrobiologie“** enthält als Starteingaben alle R-Net Variablen, die bei Erhalt des mikrobiologischen Befundes zur ersten positiven Blutkultur sowohl für R-Net als auch BLOOMY.COM zu erfassen sind. Überdies ermöglicht das Modul die fortlaufende Eingabe aller weiteren mikrobiologischen Daten zu etwaigen Folgeblutkulturen (= mindestens 72h nach erster positiver BK) und andere positiver mikrobiologischer Befunde (Abstrich/ Urinkultur usw.), die für die spätere Fokusbestätigung relevant sind.

Variablen Modul „Mikrobiologie“:

<b>Überschrift Abschnitt</b>	<b>Abgefragte Variablen</b>	
Patienten ID	Studien-ID	S
	Fall-ID	S
	Studienisolatnummer	S
	Geburtsjahr	S
	Geschlecht	S
	Datum der stationären Aufnahme	S
Erste positive Blutkultur:	Abnahmedatum	S
	Eingangsdatum im mikrobiologischen Labor	S
Erwerbsart der BSI:	Nosokomial	A
	Ambulant	A
	Healthcare Associated	A
Station bei Blutkulturabnahme	Station/Abteilung	S
	Falls Notaufnahme: später aufnehmende Station/Abteilung	S
Erster Erreger der ersten positiven Blutkultur:	Gram-Negative	A
	Gram-Positive	A
Erster Erreger ist Gram-Negativ:	Core-Antibiogramm und MHK-Werte eintragen.	A
Erster Erreger ist Gram-Positiv:	Core-Antibiogramm und MHK-Werte eintragen.	A
MRE-Status Erreger 1: Das Kriterium MRE gilt als erfüllt, wenn einer der folgenden Resistenz- Phänotypen vorliegt.	3GCREB	A
	CRE	A
	VRE	A
	MRSA	A
	3MRGN	A
	4MRGN	A

	CRAb	A
	MRE	A
Blutstrominfektion durch einen oder mehrere Erreger:	Monomikrobielle	A
	Polymikrobielle	A
Zweiter Erreger der ersten positiven Blutkultur:	Ist ein zweiter Erreger vorhanden?	A
Falls ein zweiter Erreger vorhanden ist werden dieselben Variablen wie für Erreger 1 abgefragt. Dies gilt auch für alle Folgeblutkulturen (mindestens 3 Tage nach der Erstblutkultur gewonnen).		
Gibt es noch andere positive mikrobiologische Befunde?	Urinkultur?	A
	Wundabstrich?	A
	Intraoperativer Abstrich?	A
	Abszesspunktat?	A
	Anderes Material?	A
Folgendes wird für jeden anderen positive mikrobiologische Befunde abgefragt:	Abnahmedatum	A
	Eingangsdatum im mikrobiologischen Labor	A
MRE-Status: Das Kriterium MRE gilt als erfüllt, wenn einer der folgenden Resistenzphänotypen vorliegt.	MRSA	A
	VRE	A
	3MRGN	A
	4MRGN	A

#### Definitionen:

Eingangsdatum im mikrobiologischen Labor: Das Eingangsdatum im mikrobiologischen Labor ist nur als Alternative einzutragen, falls das Abnahmedatum der Blutkultur unbekannt ist.

Zweiter Erreger der ersten positiven Blutkultur: Nachweis eines zweiten Targetorganismus in der ersten positiven Blutkultur.

Das folgende **Modul „Tag 0“** enthält alle Daten die zum Zeitpunkt der Abnahme der ersten positiven Blutkultur zu erfassen sind, falls nicht explizit ein andere Zeitpunkt bzw. Zeitraum in der Datenbank angegeben ist. Der Tag 0 (=Tag der Abnahme der ersten positiven BK) ist außerdem der zeitliche Bezugspunkt für alle folgenden Erhebungszeitpunkte, so ist Tag3 der dritte Tag nach Abnahme der ersten positiven BK usw.

Variablen Modul „Tag 0“:

Überschrift Abschnitt	Abgefragte Variablen	
Gab es eine Antibiotikatherapie vor Abnahme der Blutkultur?	Gab es eine Antibiotikatherapie in den letzten 12 Stunden vor Abnahme der Blutkultur?	A
	Name des Antibiotikum vor Abnahme der Blutkultur	S
Laborwerte am Tag der Blutkulturabnahme (falls an diesem Tag keine vorhanden, dann $\pm$ 2 Tage; bei mehreren Werten pro Zeitraum immer den pathologischsten Wert eintragen)?	Datum Laborwerte	S
	Leukozyten	S
	Thrombozyten	S
	Neutrophile Granulozyten	S
	GPT/ALT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase)	S
	Glukose	S
	LDH (Laktat-Dehydrogenase)	S
	Kreatinin	S
	INR (International Normalized Ratio)	S
	Quick (%)	S
	Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	S
	Blutdruck (mmHg)	S
	CRP (mg/dl)	S
	PCT (ng/ml)	S
Pitt Bakteriämie Score (1) (*Alle Kriterien werden innerhalb von 48 Stunden vor oder am Tag der ersten positiven Blutkultur eingestuft. Der Wert mit dem jeweils höchsten Punkt-Score wird in dieser Zeit erfasst.)	Temperatur, oral gemessen	S
	Temperatur, nicht oral gemessen (z.B. rektal etc.)	S
	Hypotonie	
	Mechanische Beatmung	A
	Herz-Kreislauf-Stillstand	A
	Mentaler Zustand	A
Charlson Komorbiditäts-Index (2).	Herzinfarkt	A
	16	
	Herzinsuffizienz	A

	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	A
	Demenz	A
	Cerebrovaskuläre Erkrankungen	A
	Chronische Lungenerkrankung	A
	Kollagenose	A
	Gastroduodenale Ulkuskrankheit	A
	Leichte Lebererkrankung	A
	Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	A
	Halbseitenlähmung	A
	mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	A
	Diabetes mellitus mit Endorganschäden	
	Tumorerkrankung	A
	mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	A
	Metastasierter solider Tumor	A
	HIV/AIDS	A
Anamnese/ Risikofaktoren der letzten 2 Wochen vor Abnahme der Blutkultur und/ oder Fokus der BSI/Eintrittspforte des Erregers in den Blutkreislauf:	Harnableitende Katheter ( Blasenkatheter; Mono-J-Katheter; Doppel-J-Katheter; Urostoma (Ileum- oder Colon-Conduit)	A
	Wunddrainagen (Robinsondrainage; Easy-Flow-Drainage)	A
	Cerebrale Drainagen und Katheter [ventrikulo-peritonealer Shunt (VP-Shunt) (Liquorshunt); Ventrikulo-atrialer Shunt (VA-Shunt) (Liquorshunt); Liquorshunt außer VP-Shunt oder VA-Shunt; Externe Ventrikeldrainage (eVD); Epiduralkatheter; Tuohydrainage; Sonde zur Messung des Hirndrucks (ICP-Sonde): epidural, subdural, im Parenchym oder im Ventrikel; Ommaya-Reservoir = Rickham-Reservoir (intraventrikulär); Intraspinal drug delivery device	A
	Organdrainagen (Pigtail-Katheter; T-Drain; PTD/PTCD (perkutane transhepatische (Cholangio-)Drainage); Pleuradrainage = Thoraxdrainage (z.B. Bülau-Drainage etc.); andere Drainagen (z.B. Redon-Saugdrainage etc.)	A

	Dialyse-Katheter (Hickman-Katheter (großlumiger ZVK); Shaldon-Katheter (zweilumiger Hämodialyse-Katheter); Demers-Katheter (einlumiger Hämodialyse-Katheter); Shunt zur Hämodialyse; Peritonealdialyse-Katheter (z.B. Tenckhoff-Katheter etc.)	A
	Endotracheal tuben [Tracheostoma / Trachealkanüle; Beatmungsschlauch (bei mechanischer Beatmung)]	A
	Ernährungs sonden [transnasale oder transorale Magensonde; PEG-Magensonde (perkutane endoskopische Gastrostomie) ; PJG (perkutane Jejunogastrostomie)]	A
	Herzkreislaufsystem [Peripherer Venenkatheter; Peripherer Arterienkatheter ; Zentraler Venenkatheter (ZVK) (Kurzzeit); Portkatheter (subkutan implantierbarer Port (Metall- oder Kunststoffreservoir)); Pulmonalarterienkatheter]	A
	parenterale Ernährung	A
	invasive diagnostische Maßnahmen (Herzkatheter, Endoskopien)	A
	invasive therapeutische Maßnahmen (Nierenersatzverfahren, Extracorporale Lungenersatzverfahren, Leberersatzverfahren, kardiales Assistverfahren)	A
	Herzschrittmacher-Kabel extern	A
	Gibt es einen anderen Fokus? Ja/Nein/Wahrscheinlich/Unbekannt	A

Das **Modul „Tag 3“** enthält alle Daten die zu Beginn der Kurzzeit-Nachverfolgung, am dritten Tag nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur, zu erfassen sind. Falls sich die Datenerfassung zu einer Variablen auf einen anderen Zeitpunkt als den durch das Eingabemodul definierten Zeitpunkt bezieht, ist dieser in der Datenbank angegeben. Die Daten zur Erreichbarkeit des Patienten für die 6 Monats-Langzeit-Nachverfolgung müssen nicht zwingend in die Datenbank eingegeben werden, falls eines der Zentren diese Informationen nur lokal dokumentieren möchte/kann, sollte dafür auch eine lokale Regelung gefunden werden.

Variablen Modul „Tag 3“:

<b>Überschrift Abschnitt</b>	<b>Abgefragte Variablen</b>	
Fragen zur Erreichbarkeit für die Langzeit-Nachverfolgung :	Hat der Patient in die Teilnahme an der Studie eingewilligt?	A
	Telefonnummer für das Telefoninterview der Langzeit-Nachverfolgung?	S
	Bevorzugter Wochentag für das Telefoninterview.	S
	Bevorzugte Uhrzeit für das Telefoninterview.	S
Demografische Daten:	Körpergewicht (kg)	S
	Körpergröße (cm)	S
Anamnese/ Risikofaktoren der letzten 3 Monate:	Vorheriger Krankenhausaufenthalt?	A
	Vorheriger Aufenthalt ICU.	A
	Vorheriger Aufenthalt in Reha-Einrichtung?	A
	Vorherige chirurgische Eingriffe?	A
	Welche chirurgischen Eingriffe in den letzten 3 Monaten: Abdominal chirurgischer Eingriff , Herzchirurgischer Eingriff, orthopädisch chirurgischer Eingriff, andere oder unbekannt	A
Vorangegangene Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 2 Wochen vor Abnahme der Blutkultur:	Hat eine Antibiotikatherapie stattgefunden?	A
Vorheriger Nachweis (Infektion ODER Besiedelung, z.B. screening) in den letzten 3 Monaten vor Abnahme der Blutkultur durch:	MRSA	A
	VRE	A
	ESBL-Bildner	A
	3GCREB	A
	3MRGN	A
	4MRGN	A

Symptome der BSI am Tag der Blutkulturabnahme:	Magen-Darm-Symptome (Erbrechen; Übelkeit; Durchfall)	A
	Respiratorische Symptome (Atemnot)	A
	Neurologische Symptome (Kopfschmerzen; Bewegungsstörungen; Bewusstseinstörung; Nackensteifheit; Sensibilitätsstörungen)	A
Hat der Patient seit Aufnahme Katecholamine bekommen?	Katecholamine	A
Hat der Patient aktuell an Tag 3 einen Katheter?	Katheter aktuell vorhanden?	A
	Neuer Katheter vorhanden	A
	Peripherer Venenkatheter	A
	Zentraler Venenkatheter (ZVK) (Kurzzeit)	A
	Portkatheter	A
	Blasenkatheter	A
	Andere Katheter?	A
Pitt Bakteriämie Score (*Alle Kriterien werden innerhalb von 48 Stunden vor oder am Tag der ersten positiven Blutkultur eingestuft. Der Wert mit dem jeweils höchsten Punkt-Score wird in dieser Zeit erfasst.)	Temperatur	S
	Temperatur, nicht oral gemessen (z.B. rektal etc.)	S
	Hypotonie	A
	Mechanische Beatmung	A
	Herz-Kreislauf-Stillstand	A
	Mentaler Zustand	A
Andere medikamentöse Therapie zusätzlich zur Antibiotikatherapie Tag3?	Andere Therapie Tag 3: Chemotherapie (Zytostatika), Cortison, Magensäurehemmer, Immunsuppressiva, Immunglobuline, Virostatika,	A

Folgen der BSI Tag3?	Nierenversagen	A
	Lungenversagen	A
	Allergische Reaktion	
Fieber an Tag3?	Fieber (Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	S
Laborwerte an Tag3 (falls an diesem Tag keine vorhanden, dann $\pm 2$ Tage; bei mehreren Werten pro Zeitraum immer den pathologischeren Wert eintragen)	Datum Laborwerte	S
	Hb (Hämoglobin)-Konzentration	S
	Thrombozyten	S
	Neutrophile Granulozyten	S
	TSH (Thyreostimulierendes Hormon)	S
	GPT/ALT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase)	S
	Kreatinin	S
	INR (International Normalized Ratio)	S
	Quick (%) (Thromboplastinzeit)	S
	Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	S
	Blutdruck	S
	Glukose	S
	Leukozyten	S
	CRP (C-reaktives Protein)	S
	PCT (Procalcitonin)	S

Definition:

Vorheriger Nachweis (Infektion ODER Besiedelung, z.B. screening) in den letzten 3 Monaten vor Abnahme der Blutkultur durch: Hier zählt der Nachweis einer Infektion oder Besiedelung unabhängig vom Material aus dem der Nachweis erfolgte.

Das **Modul Tag 7**“ enthält alle Daten die am siebten Tag nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur über die Kurzzeit-Nachverfolgung zu erfassen sind falls nicht explizit ein andere Zeitpunkt bzw. Zeitraum in der Datenbank angegeben ist.

Variablen Modul „Tag 7“:

**Modul bzw. Erfassungszeitpunkt Tag 7:**

<b>Überschrift Abschnitt</b>	<b>Abgefragte Variablen</b>	
Andere medikamentöse Therapie zusätzlich zur Antibiotikatherapie Tag7?	Andere Therapie Tag 7: Chemotherapie (Zytostatika), Cortison, Immunsuppressiva ,	A
Folgen der BSI an Tag7?	Nierenversagen	A
	Lungenversagen	A
	Allergische Reaktion	A
Fieber an Tag7 ?	Fieber (Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	S
Laborwerte an Tag7 (falls an diesem Tag keine vorhanden, dann $\pm 2$ Tage; bei mehreren Werten pro Zeitraum immer den pathologischeren Wert eintragen)	Datum Laborwerte	S
	Hb (Hämoglobin)-Konzentration	S
	Thrombozyten	S
	Neutrophile Granulozyten	S
	Leukozyten	S
	GPT/ALT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase)	S
	Kreatinin	S
	CRP (C-reaktives Protein)	S

Die folgenden Module Tag „14“, „21“, „28“ und im Weiteren alle sieben Tage bis zur Entlassung enthalten dieselben Variablen wie Modul „Tag 7“ und sind daher nicht aufgeführt.

**Modul bzw. Erfassungszeitpunkt Antibiotikatherapie:**

<b>Überschrift Abschnitt</b>	<b>Abgefragte Variablen</b>	
Antibiotikatherapie nach Blutkulturabnahme:	Name des Antibiotikums	S
	Anderes Antibiotikum	A
	Dosierung der Einzeldosis in mg pro Tag	S
	Wie oft pro Tag	A
	Andere Dosierung	S
	Art der Verabreichung	A

	Beginn der Antibiotikatherapie	S
	Ende der Antibiotikatherapie	S
	Grund für Beendigung der Antibiotikatherapie: gezielte Therapie auf Erreger , gezielte Therapie auf anderen Erreger , neue empirische Therapie (mikrobiologischer Befund BK negativ) , unklar, Therapie abgeschlossen, Nebenwirkungen der Therapie, Entlassung, Exitus letalis	A
	Nebenwirkungen der Therapie: allergische Reaktion, Nierenversagen, Leberversagen, andere	A
Für jedes weiter verabreichte Antibiotikum werden dieselben Variablen erfasst wie oben.		
Antibiotikatherapie bei Entlassung:	Name des Antibiotikums	A
	Anderes Antibiotikum	S
	Dosierung der Einzeldosis in mg pro Tag an	S
	Wie oft pro Tag	A
	Andere Dosierung	S
	Art der Verabreichung	A
	Beginn der Antibiotikatherapie	S
	Ende der Antibiotikatherapie	S
	Grund für Beendigung der Antibiotikagabe : gezielte Therapie auf Erreger , gezielte Therapie auf anderen Erreger , neue empirische Therapie (mikrobiologischer Befund BK negativ) , unklar, Therapie abgeschlossen, Nebenwirkungen der Therapie, Entlassung, Exitus letalis	A
	Nebenwirkungen der Therapie: allergische Reaktion, Nierenversagen, Leberversagen, andere	A
	Empfehlung für Dauer der Therapiefortführung bei Entlassung	S
Für jedes weiter verabreichte Antibiotikum bei Entlassung werden dieselben		

Variablen erfasst wie oben.	
-----------------------------	--

Das **Modul „Entlassung“** enthält alle Daten die bei Entlassung des Patienten zu erfassen sind:

<b>Überschrift Abschnitt</b>	<b>Abgefragte Variablen</b>	
Komplikationen im Verlauf der BSI mit Angabe des Datums wann die Komplikation aufgetreten ist?	Septischer Schock	A
	Nachweis sekundärer Herde hämatogener Streuung	A
	Verschluss eines großen Gefäßes	A
	Leberversagen	A
	ARDS/Lungenversagen	A
	Nierenversagen	A
	Neurologische Probleme	A
	Bewegungsprobleme	A
	Dekubitus	A
	Andere	S
Laborwerte bei Entlassung (falls an diesem Tag keine vorhanden, dann $\pm$ 2 Tage; bei mehreren Werten pro Zeitraum immer den pathologischeren Wert eintragen.)	Datum Laborwerte	S
	Hb (Hämoglobin)-Konzentration	S
	Thrombozyten	S
	Leukozyten	S
	Neutrophile Granulozyten	S
	GPT/ALT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase)	S
	Kreatinin	S
	CRP (C-reaktives Protein)	S
Ist der Patient auf Intensivstation (ICU) verlegt?	Datum (von –bis)	S
Wurde der Patient auf Intensivstation beatmet?	Datum (von –bis)	S
	PCT (Procalcitonin)	S
Entlassung Werte und Daten:	Dauer Fieber	S
	Dauer des ICU Aufenthalts	S
	Dauer der Beatmung auf ICU	S
	Entlassungsdatum	S
	Entlassungsort	S
	Entlass Diagnose	S
	Superinfektion als Diagnose bei Entlassung	A
	Entlassungsstatus	A
	Datum der letzten positiven Blutkultur	S

	Anzahl positiver Blutkulturen	S
Fokus der BSI bei Entlassung laut Diagnosetext?	Fokus BSI bei Entlassung	S
Welche positiven Kulturen sind bei Entlassung vorhanden (positiver Mikrobiologischer Befund)?	Welche andere positive Kulturen gab es:	S

Definitionen:

Anzahl positiver Blutkulturen: Hier ist die Anzahl aller positiven Blutkulturen von der ersten positiven Blutkultur bis zum Zeitpunkt der Entlassung anzugeben.

Entlassdiagnose: Die Diagnose bei Entlassung muss ausschließlich dem Diagnosetext im Arzt-/Entlassbrief entnommen werden.

Das **Modul „6 Monate“** enthält alle Daten die für die Langzeit-Nachverfolgung, 6 Monate nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur des Patienten, zu erfassen sind:

Überschrift Abschnitt	Abgefragte Variablen	
	Wann wurde der Patient erreicht?	S
	Gewicht (kg)	S
Erneute stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus?	Wiederaufnahme in ein Krankenhaus?	A
	Wiederaufnahme Grund	S
	Aufnahmedatum	S
	Entlassdatum	S
Gab es eine erneute Antibiotikatherapie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus?	Neue Antibiotikatherapie	A
Sonstige Beeinträchtigungen/Langzeitfolgen seit der Entlassung aus dem Krankenhaus nach BSI?	Depression	A
	Schlafstörungen	A
	Angstzustände	A
	Körperliche Schwäche	A
	Taubheit oder Lähmung von Gliedmaßen	A
	Nervenschäden	A
	Muskelschwäche	A
	Infekt-Neigung	A
	Appetit	A
	Ernährungsverhalten	A
	neurologische Störungen	A
	kognitive Störungen	A
	immunologische Störungen (Immunsuppression)	A
	neuromuskuläre Schwäche	A
	posttraumatische Belastungsstörung	A

	Lungenfunktionsstörung	A
	Schluckstörungen	A
	Reizdarmsyndrom	A

**Zusätzlich zu diesen Fragen soll der SF36 Interviewfragebogen (M. Bullinger, I. Kirchberger Hogrefe Verlag, Göttingen) zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt werden.**

**Zeitplan.** Entwicklung der Datenbank während der Pilotstudie bis zum 31.12.2016 (M12)

**Meilensteine.** 1) Entwicklung der Online-Datenbank (M12).

## Arbeitspaket 3 – Kurzzeit - und Langzeit-Nachverfolgung

**Leader:** E. Tacconelli; **Co-Leader:** W. Kern und J. Rupp; **Zentren:** Alle

**Spezifische Ziele.** 1) Erfassung aller Daten für die Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung  
2) Verknüpfung spezifische Ergebnisindikatoren mit Prozessindikatoren 3) Entwicklung optimierter personalisierter Therapiestrategien.

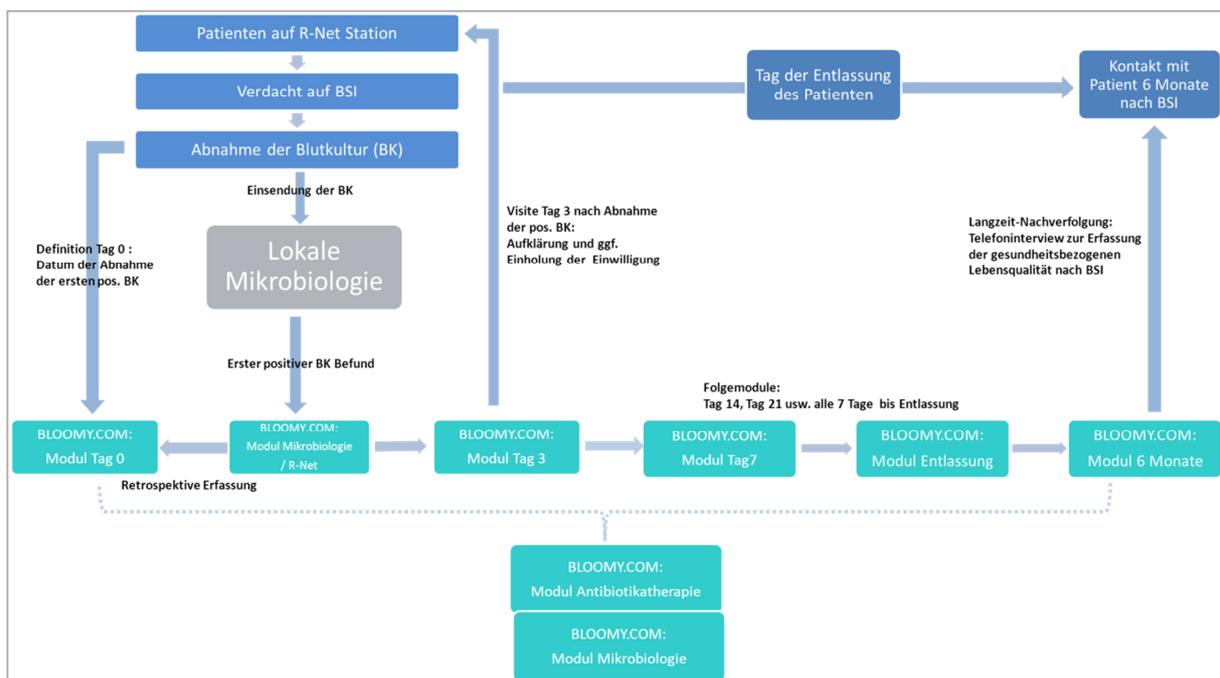
**Vorgehensweise.** In die Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung werden alle Patienten eingeschlossen, die bereits über die Einschlusskriterien des Arbeitspaketes 1 in die Datenbank aufgenommen wurden. Wird derselbe Patient innerhalb der Studienlaufzeit ein weiteres Mal als BSI-Patienten aufgenommen, durchläuft er jedes Mal die vollständige Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung. Ausgeschlossen sind alle Patienten  $\leq 18$ , sowie erwachsene Patienten aus den Fachabteilungen der Ophthalmologie, Pädiatrie und Psychiatrie/Psychosomatik.

**Datenerfassung:** Die Datenerfassung beginnt mit dem Erhalt des mikrobiologischen Befunds der ersten positiven Blutkultur. Entsprechend der BLOOMY.COM Datenbankstruktur (siehe Arbeitspaket 2), erfolgen die ersten Eintragungen in das Modul „Mikrobiologie“, hier zunächst in den „R-Net Teil“ mit den R-Net Variablen. Für die Erfassung dieser Variablen ist noch keine Einwilligung des Patienten nötig (siehe Protokoll R-Net). In dieses Modul „Mikrobiologie“ werden später außerdem alle Befunde etwaiger Folgeblutkulturen sowie mikrobiologische Daten anderer positiver Befunde (Urinkulturen; Abstriche usw.), die der mikrobiologischen Verifikation des Fokus dienen, eingetragen. In das Modul Tag 0 (=Tag der Abnahme der Blutkultur) werden Variablen wie Laborwerte, der Pitt Bakteriämie Score, Katheter und Komorbiditäten erfasst, nachdem die Einwilligungserklärung des Patienten vorliegt. An Tag 3 (= dritter Tag nach Abnahme der erster positiver Blutkultur) gibt es eine Visite des Studienarztes zum Start der prospektiven Kurzzeit-Nachverfolgung. Hierbei erfolgen zunächst die Aufklärung sowie Einholung der Einwilligungserklärung und der Einschluss des Patienten in die Langzeit-Nachverfolgung, außerdem findet die erste klinische Beurteilung des Patienten mit der Befragung zur Erreichbarkeit, sowie Fragen zur Anamnese

und Risikofaktoren statt (Appendix A V01.1 BLOOMY.COM Erfassungsbogen Kurzzeit-Nachverfolgung\_Version 08-11-2016).

Im Weiteren werden die Daten der Kurzzeit-Nachverfolgung an folgenden Tagen 7, 14 und ab Tag 14 alle 7 Tage bis zur Entlassung des Patienten von einer Study Nurse erfasst und in die Datenbank eingetragen. Die Daten werden in die für den Erfassungszeitpunkt vorgesehenen Module der Datenbank eingetragen. Die Module beinhalten nur die Variablen, die zu den spezifischen Zeitpunkten der Kurzzeit-Nachverfolgung zu erfassen sind und in wenigen Fällen auch Variablen eines anderen Zeitraums, dies ist dann eindeutig zu den jeweiligen Variablen vermerkt. Die Daten zum Module Mikrobiologie und Antibiotikatherapie sollen bei jeder Eintragung eines der Module Tag 0 bis Entlassung eingetragen bzw. aktualisiert werden. (siehe Abschnitt zur Struktur der Datenbank). Einmal wöchentlich wird der Studienarzt in Rücksprache mit der Study Nurse die Eintragungen gegenprüfen. Für die Langzeit-Nachverfolgung der Patienten werde sechs Monate nach der ersten positiven Blutkultur alle Daten des Moduls „6 Monate“ über ein Telefoninterview abgefragt. Dafür wird der Appendix B „V01.1\_BLOOMY.COM Erfassungsbogen\_Langzeit-Nachverfolgung\_Version 08-11-2016“ und der SF36-Fragebogen zum Gesundheitszustand (M. Bullinger, I. Kirchberger Hogrefe Verlag, Göttingen) verwendet.

Abb1. Schematische Darstellung der Datenerhebung:



**Zeitplan.** Die Pilotstudie startet am 01.09.2016 an allen beteiligten Zentren (Details siehe Abschnitt Pilotstudie). Die Kohortenstudie startet an allen beteiligten Zentren am 01.01.2017.

**Meilensteine.** 1) Interimsanalysen (M18, M24 , M30 und M36)

**Liefergegenstände.** Kohortenstudie abgeschlossen (M36)

## Arbeitspaket 4 – Epidemiologische- Statistische- und Outcome-Analysen.

**Leader:** E. Tacconelli; **Co-Leader:** W. Kern ; **Zentren:** Tübingen, Freiburg, Gießen und Köln

**Spezifische Ziele.** Analyse der gewonnenen klinischen, epidemiologischen und mikrobiologischen Daten.

**Vorgehensweise.** Die Outcome Analysen werden über zwei verschiedene Ansätze durchgeführt: Ein klassischer statistischer Ansatz mittels Regressionsanalysen und ein neuer Ansatz mittels einer Vector Machine Methode. Quantitative Variable werden auf ihre Normalverteilung getestet und verglichen mittels des zweiseitigen t -Tests. Unterschiede in den Gruppen werden bemessen durch den Chi-Quadrat(  $\chi^2$  ) –Test und Fishers Exact Test. Die Präzision des relativen Risikos wird bestimmt werden über die Berechnung eines 95% Konfidenzintervall. Ein P-Wert kleiner als 0.05 wird als statistisch signifikant betrachtet. Die bewertbare Population für die Outcome Analysen wird für jeden der Zielorganismen alle Patienten mit BSI, von denen es Daten des Einschlusses und mindestens ein Follow-Up gibt, einbeziehen. Die Ergebniszeitanalysen (in Tagen) zwischen Einschluss in die Studie und Outcome, wird mittels Cox Proportional Hazard Regression Model durchgeführt. Potentielle Risikofaktoren für die Mortalität werden über univariante Analysen analysiert. Variablen dieser univarianten Analysen mit einem P-Wert kleiner als 0.01 werden in Betracht gezogen um in die multivarianten logistische Regressionsanalysen aufgenommen zu werden. Backward Stepwise Logistic Regression wird durchgeführt und das Modell, welches als biologisch plausibel betrachtet wird und den niedrigsten -2-log Wahrscheinlichkeitsquotient hat, wird als das finale Modell gewählt. Ergebnisse werden präsentiert als multivariante (angepasste) Risikoquotienten. Der Hosmer und Lemeshow Goodness-of-Fit Test wird benutzt um Modellanpassungen zu bewerten. Sensitivitätsanalysen werden Komorbiditäten, epidemiologische genauso wie molekulare und klinische Variable miteinbeziehen. Außerdem wird eine Support-Vector-Machine getestet, um einen intelligenten Vorhersage-Score für eine Point-of-Care Definition in Hochrisikopopulationen und spezifische BSI-Management Leitlinien zu entwickeln. Die statistischen Analysen werden in Tübingen und Freiburg durchgeführt. Außerdem sind zur Qualitätskontrolle der Daten On-Site Monitorings geplant. Die Daten werden periodisch bewertet und den Zentren präsentiert. Die statistischen Analysen werden mit der Software Inter-cooled Stata (Stata Statistical Software, Version 12.0) durchgeführt.

**Zeitplan.** Statistische Analysen abgeschlossen zum M36.

**Meilensteine.** 1) Statistische Analysen M36.

**Liefergegenstände.** 1) Definition eines Risiko-Scores um Patienten mit hohem Risiko für Langzeitfolgen zu identifizieren zum M36.

## Arbeitspaket 5 - Molekulare Erregerstammtypisierung.

**Leader:** T. Chakraborty; **Co-Leader:** H. Seifert ; **Zentren:** Alle

**Spezifische Ziele.** 1) Umfassende molekulare Charakterisierung ausgewählter Erregerstämme.

**Vorgehensweise.** Ausgewählte Bakterienstämme werden zur spezifischen Analyse an die Zentren nach Köln und Gießen versandt. Die ursprünglichen Isolate verbleiben dabei in den jeweiligen Zentren und werden hier lokal gelagert (bei - 80°), nur Stocklösungen werden versandt. Die erweiterten molekularen Typisierungen umfassen Multilocus Sequenz Typisierungen (MLST) und Whole Genome Sequencing (WGS), resultierenden Daten werden gesammelt, gespeichert und analysiert, dieser Teil des Arbeitspaketes wird in erster Linie in Gießen und Köln durchgeführt werden. Von besonderem Interesse ist hierbei die Identifikation von spezifischen Genomsignaturen die mit einem schweren Outcome in BSI's assoziiert sind. Bestätigungstests zur Erregerbestimmung und Resistenz-Phänotyp wird in Köln und Freiburg durchgeführt werden. Ausgewählte Stämme-Definition: Nach vorausgehenden Analysen des Arbeitspaketes 4 werden Stämme von Hochrisikopatienten oder aus einem Hochrisiko-Umfeld (in Vereinbarung mit den lokalen Zentren) für molekulare Analyse an die Zentren Köln und Gießen Versand. Nicht alle Isolate sollen molekular analysiert werden. Nach einer Studienlaufzeit von sechs Monaten (dann wieder nach vier und sechs Monaten) findet eine Analyse klinischer und epidemiologischer Daten von Hochrisikopatienten statt, um darauf basierend zu entscheiden, welche Stämme von diesen Patienten zu sequenzieren sind. Das detaillierte Protokoll zur molekularen Erregerstammtypisierung wird als Teilprojekt 7 im R-Net Studienprotokoll formuliert werden.

**Zeitplan.** Periodische Analyse der ausgewählten Erregerstämme (jeweils in Folge an die Statistischen Interimsanalysen, um die interessanten Erreger zu ermitteln). Die genauen Zeiträume für die periodischen Analysen der ausgewählten Erregerstämme werden in einem separaten Protokoll zum Arbeitspakete 5 durch Gießen festgelegt, das gilt auch für die Meilensteine der periodischen Analysen. 31.12.2018 Genomanalysen und deren Korrelation mit der Mortalität abgeschlossen.

**Meilensteine.** 1) Molekulare Analyse ausgewählter Erregerstämme.

**Liefergegenstände.** 1) Bestimmung von Genomsignaturen die potentiell mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert sind.

## Pilotstudie

**Leader:** E. Tacconelli; **Co-Leader:** W.Kern; **Zentren:** Alle

**Spezifische Ziele.** 1) Ermittlung von Problemstellen um gegebenenfalls Anpassungen vorzunehmen 2) Vorgehensweisen zwischen den Zentren standardisieren 3) Verbindung zwischen den bestehenden DZIF Datenbanken (d.h. R-Net bzw. BLOOMY.COM) implementieren.

**Vorgehensweise.** Die Pilotstudie soll auf allen R-Net Stationen durchgeführt werden, allerdings nur für die folgenden Target-Organismen: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, und *Acinetobacter baumannii*. Durch die Auswahl obiger Target-Organismen dürfte innerhalb dieser Pilotphase eine Anzahl von circa 40 Fällen pro Zentrum und Monat erreicht werden.

**Die kontinuierliche Überwachung und Bestimmung der Inzidenz von Blutsrominfektionen (BSI)** erfolgt wie bereits in **Arbeitspaket 1** beschrieben. Innerhalb der Pilotphase erfolgt eine krankenhausesweite Erfassung aller ambulanten und nosokomialen, monomikrobiellen und polymikrobiellen Fälle von BSI verursacht durch die Target-Organismen: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, und *Acinetobacter baumannii*. Es werden alle erwachsenen Patienten (Alter  $\geq 18$  Jahre) eingeschlossen die stationär auf einer der teilnehmenden R-Net Stationen behandelt werden. Ausschlusskriterien bei BSI: Alle Patienten  $\leq 18$ , sowie erwachsene Patienten aus den Fachabteilungen der Ophthalmologie, Pädiatrie und Psychiatrie/Psychosomatik sind von der Studie ausgeschlossen.

### **Datenbankmanagement und Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung.**

In die Kurzzeit-Nachverfolgung werden alle Patienten eingeschlossen, die bereits über die Einschlusskriterien des Arbeitspaketes 1 in die Datenbank aufgenommen wurden. Ausgeschlossen sind wiederum alle Patienten  $\leq 18$ , sowie erwachsene Patienten aus den Fachabteilungen der Ophthalmologie, Pädiatrie und Psychiatrie/Psychosomatik. In die Langzeit-Nachverfolgung werden in Tübingen nur diejenigen Patienten eingeschlossen die durch uns behandelt werden (siehe Abschnitt „Ethikvotum Pilotstudie“).

**Datenerfassung:** Die Datenerfassung erfolgt gemäß dem **Arbeitspaket 2** und **Arbeitspaket 3** mit folgenden Anpassungen: Für die Langzeit-Nachverfolgung der Patienten werden über ein Telefoninterview alle Daten des Moduls „6 Monate“ erfragt. Um während der Dauer der Pilotstudie die Langzeit-Nachverfolgung durchführen zu können, gilt für die Pilotstudie eine Frist von 3 Monaten nach der Abnahme der ersten positiven Blutkultur für die Einholung der Daten zu Langzeit-Nachverfolgung.

**Datenbankmanagement:** Während der Pilotphase wird eine Online Datenbank implementiert, in die alle erforderlichen Daten eingegeben werden. Zur Anwendung dieser Datenbank, inklusive der Eingaben, wird es in der ersten Woche zum Start der Pilotphase im September 2016 ein eintägiges, lokales Training für die Study Nurse der jeweiligen beteiligten Zentren in Tübingen geben. Für die Dateneingabe wurden alle klinischen, epidemiologischen und mikrobiologischen Variablen sorgfältig ausgewählt und sollen nun innerhalb dieser Pilotphase getestet werden. Die BLOOMY.COM-Module und Erfassungszeitpunkte entsprechen ansonsten dem Arbeitspaket 2. Verknüpfung der BLOOMY.COM- und R-Net-Datenbank: Eine Verknüpfung der beiden Datenbanken soll auf den Weg gebracht werden.

**Zeitplan.** Juli 2016: Protokoll für Pilotstudie; August 2016: Erstellung der lokalen Datenbank für Pilotstudien; August 2016: Kommentierung des Protokolls durch alle Zentren. September 2016: Einschluss der ersten Patienten. Ab Start der Pilotstudie 01.09.2016: Um auftretende Fragen zu diskutieren und Verbesserungen zu erfassen, sowie ggf. Änderungen vorzunehmen soll es ein wöchentliches Feedback der Zentren über einen Feedbackbogen per E-Mail geben. Diese werden dann in Tübingen besprochen und sorgfältig auf Umsetzbarkeit geprüft werden. Dies soll der Vereinheitlichung und Verbesserung der Vorgehensweise an allen Zentren dienen und auch einer Optimierung der Datenerfassung über die BLOOMY.COM Datenbank dienen.

Ende November 2016: Persönliches Treffen der Beteiligten. Dezember 2016: Abschluss der Pilotstudie in Tübingen. Dezember 2016: Einreichung der Ethik in Tübingen.

**Meilensteine.** 1) Protokoll Pilotstudie Juli 2016 (M7) 2) Datenbank Pilotstudie August 2016 (M8) 3) Ethikvotum Pilotstudie September 2016 (M9)

## Übersicht Meilensteine

AP	MS	Titel	Einrichtung	Datum (tt.mm.jjjj)	Nachweis der Erfüllung
1	1	Qualitätskontrolle der Datenbank-Eintragungen anhand der Primärdaten	Tübingen; Freiburg	M16; M20; M22	Protokoll der Übereinstimmungen bzw. Abweichungen der Patienten-Stichprobe
3	1	Interimsanalysen	Tübingen; Freiburg	M18; M24; M30 und M36	Ergebnisse vorhanden
4	1	Statistische Analysen	Tübingen	M36	Ergebnisse vorhanden
5	1	Molekulare Analyse ausgewählter Erregerstämme	Köln und Gießen	Festlegung der Zeiträume in einem separaten Protokoll zu Arbeitspaket 5 durch Gießen und Köln.	Periodische Analyse der ausgewählten Erregerstämme
Pilot	1	Protokoll Pilotstudie	Tübingen	M7	Protokoll versendet an beteiligte Zentren
Pilot	2	Datenbank Pilotstudie	Tübingen und Freiburg	M8	Datenbank Erstellung abgeschlossen

Pilot	3	Ethikzustimmung Pilotstudie	Alle	M9	Ethikvotum für Pilotstudie vorhanden
-------	---	-----------------------------	------	----	--------------------------------------

### Übersicht Liefergegenstände

AP	LG	Titel	Einrichtung	Datum (tt.mm.jjjj)	Beschreibung
4	1	Definition eines Risiko-Scores um Patienten mit hohem Risiko für Langzeitfolgen zu identifizieren	Tübingen und Freiburg	M36	Statistische Analysen Abgeschlossen
4	1	Bestimmung von Genomsignaturen die potentiell mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert sind	Köln und Gießen	M36	Genomanalysen und deren Korrelation mit der Mortalität abgeschlossen

## Zeitablauf

Jahr	2016												2017												2018											
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Pilot																																				
AP 1: Kontinuierliche Surveillance																																				
AP 2: Datenbankmanagement																																				
AP 3: Kurzzeit- und Langzeit Nachverfolgung																																				
AP 4: Epidemiologische, Statistische und Outcome-Analysen																																				
AP 5: Molekulare Erregerstammtypisierung																																				

## Auswahl der Studienzentren

Bereits teilnehmende Standorte sind die Unikliniken in

Berlin (Zentrum 05)

Freiburg (Zentrum 06)

Gießen und Marburg, Standort Gießen (Zentrum 07)

Köln (Zentrum 01)

Schleswig-Holstein, Standort Lübeck (Zentrum 08)

Tübingen (Zentrum 03)

## Ethikvotum

Für die Erfassung der Daten im „R-Net“ Modul wird, wie bereits im R-Net Protokoll beschrieben keine Einwilligung benötigt. Für die prospektive Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung des Therapieerfolgs, der bereits über R-Net erfassten Patienten mit BSI, muss in jedem Zentrum ein Ethikvotum eingeholt werden. Eventuell wird es schwierig sein die Zustimmung für die Einholung der Einwilligungserklärung von Patienten der Intensivstation zu bekommen, diese sind aber gerade im Hinblick auf Ihre schlechtere Ergebnis sehr relevant und auch bedeutend für die Bestimmung der Endpunkte dieser Studien.

Die Studie adressiert das bisher existierende Defizit einer Langzeit-Nachverfolgung der Therapie bei Patienten mit einer BSI. Durch die Realisierung dieser Langzeit-Nachverfolgung ist kein Risiko für die Patienten zu erwarten. Ein Vorteil kann darin bestehen, dass durch die Langzeit-Nachverfolgung Spätfolgen von BSI erfasst und zukünftig zu einer Optimierung einer evidenzbasierten, patientenspezifischen Therapie führen können.

Ansonsten sind alle multiresistenten Erreger nach den Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes §23 ohnehin in jedem Krankenhaus zu erfassen und die Aufzeichnungen sind dem Amtsarzt auf Verlangen vorzulegen. Dazu gehört auch die Unterscheidung in ambulant erworben bzw. mitgebracht vs. nosokomial.

## Ethikvotum Pilotstudie

Nach Rücksprache mit der lokalen Ethik in Tübingen wird hier für die Pilotstudie kein Ethikantrag benötigt, ein formales Anschreiben ist ausreichend. Allerdings muss die Langzeit-Nachverfolgung in Tübingen auf die Patienten beschränkt werden, die von uns behandelt werden, dies sollte für die Pilotstudie ausreichend sein. Der Ethikantrag für die Hauptstudie wird in Tübingen (federführende Ethik) im Dezember 2016 eingereicht und die Pilotstudie daher zum 30.11.2016 beendet. Die Anpassungen die während der Pilotstudie vorgenommen wurden, werden vor der Einreichung im Protokoll angepasst. An allen

anderen Zentren läuft die Pilotstudie bis 31.12.2016. Einreichung des Ethikantrags der anderen Zentren folgt im Januar 2017.

### Einwilligungserklärung (Informed Consent)

Nur die Durchführung der Kurzzeit- und Langzeit-Nachverfolgung der Patienten geht über das hinaus, was nach dem Infektionsschutzgesetz ohnehin gefordert wird bzw. im Rahmen der normalen Krankenversorgung an mikrobiologischer Diagnostik und klinischer Dokumentation durchgeführt wird. Von Patienten, die in die BLOOMY.COM-Studie eingeschlossen werden sollen, muss deshalb eine Einwilligung eingeholt werden. Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung müssen in jedem Zentrum in Abstimmung mit der Ethikkommission erarbeitet werden.

### Datenschutz

Zur Erfassung der Daten werden die Studienteilnehmer lokal an den jeweiligen Zentren über eine fortlaufende Nummer pseudonymisiert. Personenbezogene Daten werden getrennt von den pseudonymisierten Studiendaten, nur für Studienmitarbeiter zugänglich, aufbewahrt. Die Dateneingabe in die zentrale Datenbank erfolgt pseudonymisiert ohne die Möglichkeit der Rückverfolgbarkeit durch das Studienzentrum Tübingen.

## Relevante Literatur

Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG Jr, Hellmich M, Hopkins S, Kern WV, Llewelyn MJ, Rieg S, Rodriguez-Baño J, Scarborough M, Seifert H, Soriano A, Tilley R, Tórk ME, Weiß V, Wilson AP, Thwaites GE; ISAC, INSTINCT, SABG, UKCIRG, and Colleagues. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. J Infect. 2014 Mar;68(3):242-51

Rieg S, Jonas D, Kaasch AJ, Porzelius C, Peyerl-Hoffmann G, Theilacker C, Küpper MF, Schneider C, Seifert H, Kern WV. Microarray-based genotyping and clinical outcomes of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: an exploratory study. PLoS One. 2013 Aug 14;8(8):e71259

Ammerlaan HS, Harbarth S, Buiting AG, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H, Herwaldt LA, van Keulen PH, Kluytmans JA, Kola A, Kuchenbecker RS, Lingaas E, Meessen N, Morris-Downes MM, Pottinger JM, Rohner P, dos Santos RP, Seifert H, Wisplinghoff H, Ziesing S, Walker AS, Bonten MJ. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(6):798-805

Valentin L, Sharp H, Hille K, Seibt U, Fischer J, Pfeifer Y, Michael GB, Nickel S, Schmiedel J, Falgenhauer L, Friese A, Bauerfeind R, Roesler U, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Helmuth R, Valenza G, Guerra B, Appel B, Kreienbrock L, Käsbohrer A. Subgrouping of ESBL-producing *Escherichia coli* from animal and human sources: an approach to quantify the distribution of ESBL types between different reservoirs. Int J Med Microbiol. 2014 Oct;304(7):805-16

Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EM. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Apr;30(4):325-31

Paterson DL KW, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. Ann Intern Med. 2004 Jan 6;140(1):26-32. PMID: 14706969

Charlson ME PP, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. PMID: 3558716

Surveillance report. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>. ECDC. 2014.

Cassini A PD, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, Haller S, Harder T, Klingeberg A, Sixtensson M, Velasco E, Weiß B, Kramarz P, Monnet DL, Kretzschmar ME, Suetens C. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. PLoS Med. 2016 Oct 18;13(10):e1002150.

Laupland KB PK, Parfitt EC, Naidu P, Steele L. Burden of community-onset bloodstream infections, Western Interior, British Columbia, Canada. Epidemiol Infect 2016 Aug 144(11):2440-6.

O'NEILL J. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf). 2016 May 2016. .

Zhang Z CK, Chen L. APACHE III Outcome Prediction in Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Sepsis Associated Acute Lung Injury. PLoS One 2015 Sep 30;10(9):e0139374.

Huang CT TY, Tsai PR, Yu CJ, Ko WJ. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Surgical Intensive Care Units in Northern Taiwan. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(47):e2136.

Angus DC L-ZW, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001 Jul;29(7):1303-10. PMID: 11445675

Brun-Buisson C DF, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA. 1995 Sep 27;274(12):968-7. PMID: 7674528

Sidhu N JA, Doughty P, Vatanpour S, Dinu I, Alton G, Acton B, Robertson CM. Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up Program. Sepsis After Cardiac Surgery Early in Infancy and Adverse 4.5-Year Neurocognitive Outcomes. J Am Heart Assoc. 2015 Aug 6;6(8):e001954

Lillie PJ AJ, Hall C, Walsh C, Adams K, Thaker H, Moss P, Barlow GD. Long-term mortality following bloodstream infection. Clin Microbiol Infect. 2013 Oct; 19(10):955-60.

Smith CE CS, Kleinbeck SV, Werkowitch M, Mosier M, Seidner DL, Steiger E. . Clinical trial of interactive and videotaped educational interventions reduce infection, reactive depression, and rehospitalizations for sepsis in patients on home parenteral nutrition. . JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003 2003 Mar-Apr;27(2):137-45. PMID: 12665170.

Juthani-Mehta M QV. Prognostic scoring systems for infectious diseases: their applicability to the care of older adults. Clin Infect Dis 2004 2004 Mar 1;38(5):692-6. PMID: PubMed PMID: 14986254.

Andria N, Henig O, Kotler O, Domchenko A, Oren I, Zuckerman T, et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015 November 1, 2015;70(11):3146-53.

Stewardson AJ AA, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, Tacconelli E, De Angelis G, Farina C, Pezzoli F, Bertrand X, Gbaguidi-Haore H, Edgeworth J, Tosas O, Martinez JA, Ayala-Blanco MP, Pan A, Zoncada A, Marwick CA, Nathwani D, Seifert H, Hos N, Hagel S, Pletz M, Harbarth S; TIMBER Study Group. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. Euro Surveill. 2016 2016 Aug 18;21(33).

## Appendices

### Appendix A: V01.1\_BLOOMY.COM\_Erfassungsbogen\_Kurzzeit-Nachverfolgung\_Version 08-11-2016

#### **BLOOMY.COM Studie Fragebogen zur Kurzzeit-Nachverfolgung (CRF)**

Patienten-ID: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

##### **A. Patienteninformation**

##### **Erreichbarkeit für Langzeit-Nachverfolgung:**

Telefonnummer: \_\_\_\_\_

Bevorzugter Tag und Uhrzeit für Telefoninterview: \_\_\_\_\_

Körpergewicht (kg): \_\_\_\_\_ Körpergröße (cm): \_\_\_\_\_

##### **B. Fragen zur Anamnese und Risikofaktoren**

##### **Welche Symptome hatten Sie am Tag der Abnahme der Blutkultur?**

Erbrechen:  Übelkeit:  Atemnot:  Durchfall:

Neurologische Symptome:

Kopfschmerzen:  Bewegungsstörungen:  Nackensteifheit:

Bewusstseinstörung:  Sensibilitätsstörungen:

##### **Gab es bereits eine Antibiotikatherapie in den letzten 12 Stunden vor der Abnahme der Blutkultur:**

Ja  Nein  Unbekannt

Wenn ja welches Antibiotikum: \_\_\_\_\_

**Haben Sie in den letzten 2 Wochen Antibiotika genommen?**

Ja

Nein

Unbekannt

**Welche Komorbiditäten sind bereits bekannt:** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

**Waren Sie innerhalb der letzten 3 Monate vor Abnahme der Blutkultur in einem Krankenhaus?**

Ja

Nein

Unbekannt

**Waren Sie innerhalb der letzten 3 Monate vor Abnahme der Blutkultur in einer Reha-Einrichtung?**

Ja

Nein

Unbekannt

**Wurde bei Ihnen innerhalb der letzten 3 Monate vor Abnahme der Blutkultur ein chirurgischer Eingriff vorgenommen?**

Ja

Nein

Unbekannt

**Wenn ja welcher chirurgische Eingriff:** \_\_\_\_\_

---

---

---

**Ist bei Ihnen innerhalb der letzten 3 Monate ein multiresistenter Erreger (MRE) nachgewiesen worden (Infektion oder Besiedelung z.B. durch ein Screening)?**

Ja

Nein

Unbekannt

**Wenn ja:**

MRSA:

VRE:

ESBL- Bildner:

3GCREB:

3MRGN:

4MRGN:

**BLOOMY.COM Studie**  
**Fragebogen zur 6-Monats-Langzeit-Nachverfolgung (CRF)**

Patienten-ID: \_\_\_\_\_

1. Datum des Telefoninterviews: \_\_\_\_\_

2. Aktuelles Körpergewicht (kg): \_\_\_\_\_

3. Wiederaufnahme in ein Krankenhaus:

Ja

Nein

Unbekannt

3.1. Gründe für die Wiederaufnahme ins Krankenhaus:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

3.2. Wiederaufnahmeperiode Krankenhaus (von -bis):

von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

4. Neue Antibiotikatherapie:

Ja

Nein

Unbekannt

5. Sonstige Beeinträchtigungen seit der Entlassung aus dem Krankenhaus nach BSI:

Seelisch/ Psychologisch:

Depression:

Ja

Nein

Unbekannt

Schlafstörungen:

Ja

Nein

Unbekannt

Angstzustände:

Ja

Nein

Unbekannt

**Körperliche Schwäche:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Taubheit oder Lähmung von Gliedmaßen:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Nervenschäden:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Muskelschwäche:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Infekt Neigung:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Appetit:**

Verstärkt

Normal

Geringer

**Ernährungsverhalten verändert:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Neurologische Störungen:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Kognitive Störungen:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Immunologische Störungen ( Immunsuppression):**

Ja

Nein

Unbekannt

**Endokrinologische Störungen:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Neuromuskuläre Schwäche:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Posttraumatische Belastungsstörung:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Lungenfunktionsstörung:**

Ja

Nein

Unbekannt

**Schluckstörungen:**

Ja

Nein

Unbekannt