

Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Universitätsklinikum Essen, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Förderkennzeichen:	01NVF20013
Akronym:	DigiSep
Projekttitle:	Optimierung der Sepsis-Therapie auf Basis einer patientenindividuellen digitalen Präzisionsdiagnostik
Autorinnen und Autoren:	Brenner, Thorsten; Skarabis, Annabell
Förderzeitraum:	01.09.2021 - 31.08.2024
Ansprechperson:	Brenner, Thorsten E-Mail: thorsten.brenner@uk-essen.de Skarabis, Annabell E-Mail: annabell.skarabis@uk-essen.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt DigiSep wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01NVF20013 gefördert.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei einer Sepsis kann die körpereigene Abwehrreaktion auf eine Infektion derart dysreguliert sein, dass Organe und Gewebe massiv geschädigt werden oder gar ganz versagen. In Deutschland erkranken jährlich bis zu 300.000 Menschen an einer Sepsis, von denen mehr als 70.000 versterben. Für eine erfolgreiche Therapie ist es entscheidend, den jeweiligen Erreger frühzeitig und zuverlässig zu identifizieren. Mit den bisher üblichen Methoden gelingt dieser Nachweis allerdings nur sehr unzuverlässig. Im Projekt DigiSep wurde untersucht, ob die Diagnostik mit digital gestützten Methoden präziser und zuverlässiger durchgeführt und die Therapie darauf aufbauend optimiert werden kann. Hierfür wurden die Blutproben der Patienten mittels einer Next Generation Sequencing (NGS)-basierten Methode sequenziert, bioinformatisch analysiert und anschließend mit einer Erregerdatenbank abgeglichen.

Methodik: Im Rahmen einer klinisch-prospektiven, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie (RCT) wurde untersucht, ob die additive Anwendung der NGS-basierten digitalen Präzisionsdiagnostik (=Interventionsgruppe (IG)) der reinen Standarddiagnostik (=Kontrollgruppe (KG)) bezüglich eines kombiniert gewichteten primären Endpunktes (DOOR-RADAR (Desirability of Outcome Ranking/Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk)-Score bestehend aus der Verweildauer auf Überwachungsstationen, der Mortalität, dem Antibiotika-Verbrauch und dem Auftreten einer Nierenersatztherapiepflichtigen akuten Nierenschädigung) bis zu Tag 28 nach Sepsisbeginn überlegen ist. Als sekundäre Endpunkte wurden die Langzeitmortalität, das Ausmaß verschiedener Organdysfunktionen (z.B. Beatmungszeit, Zeitdauer bis zur Schockresolution), die Gesamtverweildauer im Krankenhaus, die Kosten ambulanter und stationärer Leistungen sowie die Lebensqualität (QoL / mittels EQ-5D-5L und VR-36) evaluiert.

Ergebnisse: Es wurden 409 Patienten in 24 Studienzentren rekrutiert, von denen insgesamt 389 Patienten (IG: n=200 / CG: n=189) in die Auswertung eingeschlossen werden konnten. Der primäre Endpunkt wurde zwar verfehlt, allerdings konnte bei zahlreichen sekundären Endpunkten ein signifikanter Nutzen der Intervention festgestellt werden (z.B. Verkürzung der Beatmungsdauer um 2,7 Tage und der Schockdauer um 1,9 Tage). Darüber hinaus wurde das Langzeitüberleben nach 180 Tagen in der IG um 8% verbessert, ohne die Kosten zu erhöhen. Darüber hinaus war die QoL an Tag 90 nach Sepsisbeginn in der IG signifikant verbessert.

Diskussion: Die Auswertung des primären Endpunktes lieferte zwar keinen statistisch signifikanten Benefit zugunsten der NGS-Diagnostik, allerdings zeigte sich über alle Patientensubgruppen hinweg ein gleichmäßiger positiver Interventionseffekt. Die Ergebnisse der Studie belegen, dass die neue Versorgungsform sowohl in Bezug auf ihre klinische Wirksamkeit als auch hinsichtlich ihrer gesundheitsökonomischen Auswirkungen große Potenziale besitzt. Für eine flächendeckende Implementierung der neuen Versorgungsform bedarf es allerdings weiterer Untersuchungen und organisatorischer Optimierungen, um die Potenziale der NGS-Diagnostik vollumfänglich ausschöpfen zu können.

Schlagnworte: Sepsis, septischer Schock, Blutkultur, Next Generation Sequencing (NGS)

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	5
II	Abbildungsverzeichnis	7
III	Tabellenverzeichnis	7
1	Projektziele	8
2	Projektdurchführung	11
2.1	Projektbeteiligte	11
2.2	Beschreibung/ Darstellung des Projekts.....	13
2.3	Beschreibung Ablauf des Projekts	16
2.4	Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen	18
2.5	Rechtsgrundlage	20
3	Methodik	20
3.1	Studiendesign	20
3.2	Studienpopulation	22
3.3	Fallzahlberechnung.....	22
3.4	Rekrutierungsstrategie und Randomisierung.....	23
3.5	Durchführung der Intervention	23
3.6	Endpunkte.....	25
3.7	Datenerhebung und Dateneingabe	26
3.8	Auswertungsstrategie	29
3.9	Studienzeitraum, Beobachtungszeitraum, Messpunkte	32
4	Projektergebnisse.....	33
4.1	Allgemeine Patientencharakteristika	33
4.2	Infektiologisch-mikrobiologische Charakteristika	34
4.3	Leistungskennzahlen (Blutkultur vs. NGS-Diagnostik).....	35
4.3.1	Positivitätsrate	35
4.3.2	Plausibilität	37
4.4	Primärer Endpunkt	37
4.5	Sekundäre Endpunkte.....	38
4.6	Therapeutische Konsequenz der NGS-Diagnostik & Inanspruchnahme des fakultativen Expertenkonsils	38
4.7	Retrospektives Expertenpanel: Therapeutische Konsequenzen der NGS-Diagnostik (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels)	39

4.7.1	Primärer Endpunkt (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels).....	40
4.7.2	Sekundäre Endpunkte (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels).....	41
4.8	Gesundheitsökonomische Evaluation	43
4.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	45
4.10	Formative Evaluation	45
5	Diskussion der Projektergebnisse	46
6	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	53
7	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	55
IV	Literaturverzeichnis	55
V	Anlage.....	61

I Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
AIC	Akaike-Informationskriterium
ANOVA	Varianzanalyse
ANV	Akutes Nierenversagen
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex
CDSS	Clinical Decision Support System
CEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse
CEAC	Kosten-Effektivitäts-Akzeptanzkurve
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DigiSep-Trial	Optimization of sepsis therapy based on patient-specific digital precision diagnostics using next generation sequencing
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOOR	Desirability of Outcome Ranking
eCRF	Elektronisches Dokumentationssystem
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Fragebogen
FAS	Full Analysis Set
GAMLSS	Verallgemeinerte additive Modelle für Lage-, Skalen- und Formparameter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HKP	Häusliche Krankenpflege
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IA	Innovationsausschuss
ICD-10	International Classification of Diseases, Medizinische Klassifikationsliste
ICER	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis
ICU	Intensive Care Unit
IG	Interventionsgruppe
IMC	Intermediate Care
IQR	Interquartilsabstand

DigiSep (01NVF20013)

IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat-Prinzip
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LLM	Longitudinales lineares Mixed-Modell
LOS	Length of Stay
MCS	Psychische Summenskala
mcfDNA	zirkulierende mikrobielle zellfreie DNA
MW	Mittelwert
NGS	Next Generation Sequencing
OCO	Overall Clinical Outcome
PCS	Physische Summenskala
PCT	Procalcitonin
PSA	Probabilistische Sensitivitätsanalyse
PZN	Pharmazentralnummer
QALY	Quality-Adjusted-Life Years
QoL	Quality-of-Life
RADAR	Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk
RCT	Randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie
S3-Leitlinie	Medizinische Leitlinie
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SOP	Standard Operating Procedure
SF-36	36-Item Short Form Surveys
UTAUT	Unified Theory of Acceptance and Use of Technology
VAS	Visuelle Analogskala
VR-36	Veterans Rand-36 Item Health Survey

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: GANTT-Chart DigiSep.....	16
Abbildung 2: Kumulative Rekrutierung.....	18
Abbildung 3: Studienflowchart.....	21
Abbildung 4: Fragebogen für retrospektives Expertenpanel.....	28
Abbildung 5: Positivitätsraten der NGS- im Vergleich zur Blutkulturdiagnostik zu den verschiedenen Studienzeitpunkten.	36
Abbildung 6: Gesamt-Positivitätsrate der NGS- im Vergleich zur Blutkulturdiagnostik unabhängig vom Studienzeitpunkt.....	36
Abbildung 7: Plausibilität der NGS-Befunde zu den verschiedenen Studienzeitpunkten.....	37
Abbildung 8: Therapeutische Konsequenz der NGS-Befunde unter realen Studienbedingungen versus retrospektive Expertenevaluation.. ..	39
Abbildung 9: Expertenempfehlungen zur Art der Therapieänderung auf Basis der NGS- Befunde.	40
Abbildung 10: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels).	41
Abbildung 11: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven anhand einer differenzierten Aufschlüsselung der Therapieänderungsempfehlungen (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels).	43

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Konsortialpartner.....	11
Tabelle 2: Kooperationspartner.....	11
Tabelle 3: Vergleich der konventionellen Tests mit der digitalen Präzisionsdiagnostik.....	14
Tabelle 4: Kosten der digitalen hypothesenfreien Präzisionsdiagnostik.....	15
Tabelle 5: Outcome-Parameter DigiSep*	25
Tabelle 6: Erhebung klinischer Daten an den jeweiligen Studienzentren.....	33
Tabelle 7: Allgemeine Charakteristika der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	34
Tabelle 8: Infektiologisch-mikrobiologische Charakteristika der Studienpatienten.....	35
Tabelle 9: Primärer Endpunkt.....	38
Tabelle 10: Primärer Endpunkt (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels).***Mann-Whitney-U Test	40
Tabelle 11: Sekundäre Endpunkte (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels). * t-Test, ***Mann-Whitney-U Test	42

1 Projektziele

Hintergrund: Die Sepsis stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, bei der die Reaktion des Körpers auf eine Infektion zu einer Schädigung der körpereigenen Organe führt. Ausgelöst wird die Sepsis hauptsächlich von Bakterien; aber auch Pilze, Viren oder Parasiten können ein septisches Krankheitsbild hervorrufen. Legt man alleinig die „explizite“ ICD-10 Kodierung für Sepsis/schwere Sepsis/septischen Schock zugrunde, so erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 280.000-300.000 Patienten an einem septischen Krankheitsbild, von denen mehr als 70.000 Menschen versterben (Fleischmann et al. 2016). Neueste Studien zeigen, dass die globale Inzidenz der Sepsis doppelt so hoch ist wie ursprünglich angenommen, so dass die Sepsis gegenwärtig als eine der größten Herausforderungen in der Intensivmedizin gilt (Rudd et al. 2020). Trotz weitgreifender Fortschritte in der Sepsisforschung sind neue therapeutische Ansätze rar und die Mortalität der Patienten bleibt weiterhin inakzeptabel hoch (SepNet Critical Care Trials 2016; Walkey, Wiener, and Lindenauer 2013; Mayr, Yende, and Angus 2014). Neben einer frühestmöglichen Fokussanierung (Beseitigung des Infektionsherds) stellt die rein kalkulierte (sog. empirische) Therapie mit Breitspektrumantibiotika in der Frühphase der Erkrankung einen Eckpfeiler des gegenwärtigen Behandlungskonzeptes dar (Rhodes et al. 2017). Eine zuverlässige Erregeridentifizierung und patientenindividuelle Therapie hat entscheidenden Einfluss auf den Heilungsverlauf sowie das Überleben von Patienten mit Sepsis/septischem Schock (Brunkhorst et al. 2020). Kulturbasierte Methoden stellen den Goldstandard im Rahmen der Infektionsdiagnostik dar, wenngleich diese mit relevanten Nachteilen assoziiert sind (Rhodes et al. 2017; SepNet Critical Care Trials 2016; Walkey, Wiener, and Lindenauer 2013). Eine patientenindividuelle, sog. gezielte Behandlung ist daher oft nicht gewährleistet; die daraus resultierende antiinfektive Übertherapie erhöht das Risiko für Antibiotika-assoziierte Medikamentennebenwirkungen und begünstigt die Selektion multiresistenter Keime. Ebenso ist das Auftreten von Langzeitschäden (wie z.B. die Persistenz der Nierenersatztherapiepflichtigkeit) unmittelbar vom initialen Management (einschließlich der Adäquanz der antiinfektiven Therapie) abhängig, so dass eine gezieltere Diagnostik unmittelbaren und sektorenübergreifenden Einfluss auf die Nachsorge des vormals septischen Patienten hat (Tiru et al. 2015).

Sepsis und septischer Schock gehören zu den kostenintensivsten Krankheitsbildern in der intensivmedizinischen Versorgung. Patienten, die an einer Sepsis bzw. einem septischen Schock erkranken, verursachen im Vergleich zu anderen intensivpflichtigen Patienten (Intensive Care Unit (ICU)- / Intermediate Care (IMC)-Patienten) deutlich erhöhte direkte Tageskosten (durchschnittlich 1.090 € vs. 745 €) (Moerer et al. 2007). Diese Kosten steigen mit zunehmendem Schweregrad der Sepsis und gehen mit einer deutlich verlängerten Verweildauer in einem Überwachungsbereich (ICU/IMC-Length of Stay (LOS)) einher (Fleischmann et al. 2016). Die Kosten, die der Versorgung von Patienten mit Sepsis zugeschrieben werden können, belaufen sich pro Fall auf ca. 27.500 € direkte bzw. 60.000 € indirekte Kosten (Fleischmann et al. 2016; Moerer and Burchardi 2006). Alleine in Deutschland führen Sepsisbehandlungen jährlich zu Ausgaben in Höhe von ca. 1,7 Mrd. €, was rund einem Drittel des intensivmedizinischen Gesamtbudgets entspricht. Dabei entfallen etwa 70 % der Gesamtbelastung auf die vorgenannten indirekten Kosten, wie Produktivitätsausfälle durch Arbeitsunfähigkeit, Frühverrentung oder Todesfälle. Schätzungen zufolge betragen die Sepsis-assoziierten Produktivitätsverluste in Deutschland ca. 5-7,7 Mrd.€ pro Jahr (Fleischmann et al.

2016; Moerer and Burchardi 2006). Ein entscheidender Kostentreiber der intensivstationären Versorgung sind Fixkosten, die stark mit der stationären Verweildauer korrelieren. Eine verlängerte Verweildauer ist häufig Folge einer inadäquaten antiinfektiven Therapie [4]. Eine schnellere und zugleich patientenindividuellere antiinfektive Therapie besäße somit das Potential, nicht nur die Heilungsaussichten zu verbessern, sondern zugleich auch zu Kosteneinsparungen zu führen. Dazu zählen reduzierte Verweildauern, geringere Medikamentenkosten, kürzere Beatmungsdauern (direkte Kosten) sowie eine geringere Notwendigkeit für Nierenersatztherapie (indirekte Folgekosten) (Grumaz et al. 2019; Richter et al. 2019).

Ziele und Fragestellungen des Projektes: Mit DigiSep sollte die Sepsis-Behandlung patientenzentriert und digital gestützt durch zeitnahe und verlässliche Identifikation des Erregers mittels Präzisionsdiagnostik und einer darauf aufbauenden patientenindividuellen antiinfektiven Therapie optimiert werden. Zusätzlich bestand für die behandelnden Ärzte die Möglichkeit, bei Bedarf ein webbasiertes infektiologisches (fachübergreifendes) Expertenkonsil in Anspruch zu nehmen, im Rahmen dessen Befunde und daraus resultierende Therapieentscheidungen gemeinsam besprochen werden konnten. Hierdurch konnten komplexe Befunde mit unabhängigen Experten diskutiert und Therapieentscheidungen ggf. weiter optimiert werden.

Diese neue Versorgungsform wurde im Rahmen einer klinisch-prospektiven, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie (RCT) evaluiert. Als erfolgsrelevant wurden die stationäre Verweildauer auf Überwachungsstationen, die Mortalität, die Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung, die Dauer der antiinfektiven Therapie, die Lebensqualität der Patienten sowie Folgekosten, u.a. für die ambulante Nachsorge definiert. Darüber hinaus wurden weitere Einsparungen, vor allem im Bereich der Rehabilitation, beim Rentenversicherungsträger und volkswirtschaftliche erwartet, die sich jedoch einer Bewertung im Rahmen dieses Projekts entzogen.

Arbeitshypothese: Die DigiSep-Intervention als neue Versorgungsform (Optimierung und Qualitätssicherung in der Sepsis-Therapie und Nachsorge) führt bei den in die Interventionsgruppe (IG) randomisierten Patienten zu signifikanten Verbesserungen bezüglich der definierten Endpunkte im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG). Das innovative DOOR/RADAR-Konzept wurde gewählt, um gleichzeitig mehrere Outputs gewichtet in die Evaluation des primären Endpunkts mit einfließen lassen zu können (Reduktion der Verweildauer auf der Intensivstation, Tage unter antiinfektiver Therapie, Mortalität, Auftreten eines Nierenersatztherapie-pflichtigen akuten Nierenversagens (ANV)). Zudem werden signifikante Unterschiede in der Lebensqualität (gemessen mittels EQ-5D-5L und VR-36 Fragebögen) sowie Kosteneinsparungen erwartet.

Primärer Endpunkt: Die Interventionsgruppe (IG) erhielt eine patientenindividuelle Therapie auf Basis der Ergebnisse der digitalen hypothesenfreien Präzisionsdiagnostik. Der Erfolg dieser angepassten Therapie wurde als OCO gemäß des DOOR-Prinzips in folgender Einteilung gemessen:

Gruppe: Überleben* + ICU/IMC LOS < 12 Tage ohne ANV**

Gruppe: Überleben* + ICU/IMC LOS < 12 Tage mit ANV**

Gruppe: Überleben* + ICU/IMC LOS ≥ 12 Tage ohne ANV**

Gruppe: Überleben* + ICU/IMC LOS \geq 12 Tage mit ANV**

Gruppe: Tod des Patienten*

(* nach 28 Tagen bzw. bis zur Verlegung auf Normalstation; ** mit der Notwendigkeit für die Durchführung einer Nierenersatztherapie). Wird die Dauer der antiinfektiven Therapie mit einbezogen, so ergibt sich der DOOR/RADAR-Score wie folgt:

$$\text{DOOR/RADAR-Score} \begin{cases} = \text{OCO} + \left[\frac{\text{Anzahl Tage mit Antibiotika}}{\text{maximale Anzahl Tage mit Antibiotika} + 1 \text{ Tag}} \right], & \text{falls } \text{OCO} \leq 4 \\ = 5 & , \text{ falls } \text{OCO} = 5 \end{cases}$$

Durch den primären Endpunkt sollte also gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass ein zufällig ausgewählter Patient der IG (=Präzisionsdiagnostik + Standarddiagnostik + fakultatives Expertenconsil) einen niedrigeren DOOR/RADAR-Score aufweist, als ein zufällig ausgewählter Patient der KG (=ausschließlich Standarddiagnostik + fakultatives Expertenconsil). Dies sollte die Grundlage darstellen, um die Auswirkungen der Intervention auf die Versorgung evaluieren zu können.

Sekundäre Endpunkte:

Klinisch:

- Langzeitmortalität (bis Tag 180 nach Sepsisbeginn)
- Ausmaß der Organdysfunktion/-versagen:
 - Beatmungszeit
 - Zeitdauer bis zur Schockresolution
 - Andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung
- Gesamtverweildauer im Krankenhaus
- Kumulativer Antibiotikaverbrauch
- Zeitpunkt des Beginns der zielgerichteten Antibiotikatherapie

Gesundheitsökonomisch:

- Leistungsanspruchnahme nach Leistungsbereich (ambulant, stationär, Arzneimittel-, Heil- und Hilfsmittelversorgung, Pflege, häusliche Krankenpflege, Rehabilitation, Arbeitsunfähigkeit (Krankengeld), Krankentransporte)
- Versichertenkosten nach Leistungsbereich und Gesamtkosten

Lebensqualität:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität der teilnehmenden Patienten

Akzeptanzevaluation:

- Evaluation der Akzeptanz von Seiten der anwendenden Leistungserbringer

Expertenpanel:

Retrospektive Analyse durch ein unabhängiges Expertenpanel

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

Tabelle 1: Konsortialpartner

Name	Institution	Verantwortlichkeit/Rolle
Brenner, Thorsten	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, UK Essen	Konsortialführung, Studienleitung, Behandler
Luntz, Steffen	Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS), UK Heidelberg	Projektmanagement, Monitoring
Kieser, Meinhard	Institut für Medizinische Biometrie (IMBI), UK Heidelberg	Biometrie/ Datenmanagement
Greiner, Wolfgang	Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie & Gesundheitsmanagement, Universität Bielefeld	Gesundheitsökonomische Evaluation
Stevens, Philip	Noscendo GmbH	Diagnostik Lieferant
Bergemann, Torben	AOK Rheinland / Hamburg	Bereitstellung von Daten
Marschall, Ursula	BARMER	Bereitstellung von Daten
Englisch, Julia	Techniker Krankenkasse (TK)	Bereitstellung von Daten

Tabelle 2: Kooperationspartner

Klinik	Ansprechpartner	Anschrift
Universitätsklinikum Heidelberg	Prof. Dr. med. Markus A. Weigand	Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Anästhesiologie, Im Neuenheimer Feld 420 69120 Heidelberg
Klinikum Heidenheim	Prof. Dr. med. Alexander Brinkmann	Klinikum Heidenheim Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Schloßhaustraße 100, 89522 Heidenheim
Medizinische Hochschule Hannover	Dr. med. Klaudiusz Suchodolski	Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Carl Neuberg Straße 1, 30625 Hannover
Evangelisches Krankenhaus Bethel gGmbH Bielefeld	Dr. med. Friedhelm Bach	Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, Abteilung Klinische Infektiologie, Bethesdaweg 10, 33617 Bielefeld
Charité - Campus Mitte	Prof. Dr. med. Stefan Schaller	Campus Charité Mitte, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Universitätsklinikum Göttingen	Prof. Dr. med. Onnen Mörer	Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Anästhesiologie, Georg-August-Universität, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Universitätsklinikum Bonn	Prof. Dr. med. Christian Putensen	Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
Universitätsklinikum Düsseldorf	PD Dr. med. Timo Brandenburger	Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Anästhesiologie, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
Universitätsklinikum Frankfurt am Main	Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski	Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt
Evangelisches Krankenhaus Luckau gGmbH	Dr. med. Ulrike Jäkel	Evangelisches Krankenhaus Luckau gGmbH, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Berliner Straße 24, 15926 Luckau
Universitätsklinikum Tübingen	Apl. Prof. Dr. Helene Häberle	Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hoppe-Seyler-Str. 3 72076 Tübingen
Universitätsklinikum Ulm (Anästhesie)	Prof. Dr. Manfred Weiß	Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Anästhesiologie, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm
Universitätsklinikum Ulm (Innere Medizin)	Prof. Dr. Hendrik Bracht	Universitätsklinikum Ulm, Zentrale Interdisziplinäre Notaufnahme (ZINA), Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm
Uniklinik RWTH Aachen	PD Dr. Tim-Philip Simon	Uniklinik RWTH Aachen; Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Klinikum Magdeburg gGmbH	Prof. Dr. Martin Sauer	Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Intensiv- und Rettungsmedizin, Birkenallee 34, 39130 Magdeburg
Universitätsklinikum Münster	Univ.-Prof. Dr. A. Zarbock	Universitätsklinikum Münster, Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster
Klinikum Oldenburg	PD Dr. med. Ulf Günther	Klinikum Oldenburg AöR, Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin,

		Schmerztherapie, Rahel-Straus-Straße 10, 26133 Oldenburg
Universitätsklinikum Leipzig	Prof. Dr. Sirak Petros	Universitätsklinikum Leipzig, Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin, Liebigstraße 20, Haus 4, 04103 Leipzig
Universitätsklinikum Köln	Dr. Fabian Dusse	Universitätsklinikum Köln, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Kerpener Str. 62, 50937 Köln
Sana Klinikum Offenbach GmbH	Prof. Dr. Haitham Mutlak	Sana Klinikum Offenbach GmbH, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Schmerz- & Palliativmedizin, Starkenburgring 66, 63069 Offenbach
Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH	Dr. Matthias Unterberg	Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, In der Schornau 23-25. 44892 Bochum
Universitätsmedizin Rostock	Prof. Jens-Christian Schewe	Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Schillingallee 35, 18057 Rostock
Universitätsklinikum Freiburg	Prof. Dr. Stefan Utzolino	Universitätsklinikum Freiburg, Department Chirurgie, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Hugstetterstr. 55, 79106 Freiburg

Mitglieder des infektiologischen Expertenkonils:

PD Dr. med Sebastian Dolff, PD Dr. med. Hana Rohn, Dr. med. Margaretha Konik, Dr. med. Andreas Schönfeld; Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen

PD Dr. med. Frank Herbstreit, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen

Mitglieder des retrospektiven Expertenpanels:

PD Dr. med. Stefan Hagel, Prof. Dr. med. Wolfgang Krüger, Dr. med. Christian Lanckohr

Unabhängiger wissenschaftlicher, infektiologischer Beirat zur Studienberatung:

Prof. Dr. med. Mathias Pletz (Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, UK Jena)

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Die Sepsis ist ein sehr häufiges und oftmals schwer verlaufendes Krankheitsbild, welches in der Regel durch eine bakterielle Infektion ausgelöst wird. Neben der Beseitigung des eigentlichen Entzündungsherd stellt die keimgerechte Behandlung mit Antibiotika einen wichtigen Faktor für einen guten Krankheitsverlauf dar. In den meisten Fällen ist der verursachende Erreger anfangs nicht oder nur unzureichend bekannt, so dass die Gabe der antibiotisch wirkenden Medikamente rein kalkuliert erfolgen muss. Unter Einsatz der mikrobiologischen Standarddiagnostik vergehen teilweise mehrere Tage, bis der

verursachende Keim nachgewiesen werden kann. Trotz intensiver Bemühungen lässt sich aufgrund methodischer Schwächen der mikrobiologischen Standarddiagnostik in einigen Fällen auch überhaupt kein Krankheitserreger nachweisen. In diesem Zusammenhang stellen neuartige Verfahren eine Alternative dar, die es erlauben sollen, die verursachenden Erreger schneller und zuverlässiger nachweisen zu können. Das sogenannte „Next-Generation-Sequencing“ (NGS) ist eines dieser neuartigen Verfahren, um Krankheitserreger in Blutproben von Patienten mit einer Sepsis zu identifizieren. Hierbei wird im Blut nach Erbgutinformationen von vorhandenen Krankheitserregern gesucht und anschließend der jeweils krankheitsverursachende Keim mit Hilfe eines neuartigen Scores identifiziert.

Zielgruppe für die neue Versorgungsform waren Patienten mit Sepsis/septischem Schock gemäß der Sepsis-3-Definition aus dem Jahr 2016 (Singer, Deutschman et al. 2016). Die Intervention erfolgte im Rahmen eines optimierten Versorgungspfads durch Einsatz einer digitalen Präzisionsdiagnostikmethode zur Erregeridentifikation mit darauf basierender individueller Anpassung der antiinfektiven Therapie und der Möglichkeit eines zusätzlich qualitätssichernden infektiologischen Expertenkonsils. Die Grundlage einer adäquaten Sepsisbehandlung stellt der Erregernachweis dar, der im Falle der rein Blutkultur-basierten Diagnostik in 70 bis 90 % der Fälle nicht gewährleistet ist und damit keine patientenindividuelle Therapie ermöglicht. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass eine NGS-basierte Erregerdiagnostik eine höhere Spezifität und Sensitivität im Vergleich zu den kulturbasierten Verfahren zum Nachweis von Blutstrominfektionen aufweist (Decker et al. 2017; Grumaz et al. 2019; Grumaz et al. 2016; Parize et al. 2017). Grumaz et al. konnten zeigen, dass in der untersuchten Kohorte nur in 11% der Fälle positive Blutkulturergebnisse erzielt wurden, während die NGS-basierte bioinformatische Methode (digitale Präzisionsdiagnostik) hingegen in über 70% der Fälle einen positiven Keimnachweis erbrachte (96% der Ergebnisse wurden von einem unabhängigen Expertenpanel im Kontext aller mikrobiologischen Befunde der jeweiligen Patienten als plausibel eingestuft) (Grumaz et al. 2019). Die Charakteristika und Vorteile der digitalen Präzisionsdiagnostik sind in Tab. 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Vergleich der konventionellen Tests mit der digitalen Präzisionsdiagnostik

Konventionelle Tests	Digitale Präzisionsdiagnostik mit Expertenkonsil
<p>Blutkultur:</p> <p>Falsch negativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> auf die Kultur lebender Mikroorganismen angewiesen (sehr wenig im Blut) nicht alle Keime sind kultivierbar kaum positive Ergebnisse nach bereits begonnener antiinfektiver Therapie <p>Falsch positiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kontaminationen 	<p>Zellfreie DNA:</p> <ul style="list-style-type: none"> extrem häufig vorkommender Biomarker im Blut (falsch-negative Ergebnisse dadurch äußerst selten) auch kleinste Mengen nachweisbar unabhängig von bereits begonnener antiinfektiver Therapie kurze Halbwertszeit ermöglicht genaue Betrachtung des Zustands zum Abnahmezeitpunkt kulturunabhängig Detektion aller Erregerklassen in einem Test (Bakterien, DNA-Viren, Pilze und Parasiten) quantitative Messmethode / Verlaufskontrollen möglich
<p>PCR-Panel:</p> <ul style="list-style-type: none"> sind Hypothesen-basiert und auf eine geringe Keimanzahl begrenzt qualitative oder allenfalls semi-quantitative Messmethode 	<p>Digitale Relevanzbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> durch bioinformatische Analyse werden Kontaminationen und natürlich vorkommende Organismen von infektiösen Keimen unterschieden (durch Sequenzierung und Relevanzbewertung kommen falsch-positive Ergebnisse durch Kontaminationen extrem selten vor [13]) hypothesenfrei und ergebnisoffen

Im Rahmen der DigiSep-Studie wurde bei den Studienteilnehmern die Präzisionsdiagnostik (CE-markierter, IVD-zertifizierter DISQVER® Erregertest) auf Basis einer Standardblutabnahme durchgeführt. Die Probe wurde anschließend standardisiert an das Labor des Diagnostikansbieters (Noscendo GmbH) weitergeleitet, wo die Probenaufbereitung erfolgte. Cloudbasiert fand dann die bioinformatische Analyse der Probe statt. Humane DNA wurde ausgefiltert und verworfen, anschließend wurden die nicht-humanen zellfreien DNA-Fragmente mit einer proprietären Datenbank mit über 15.000 Genomen verglichen. Dies ermöglichte die Unterscheidung zwischen Kommensalen, Kontaminationen und über 1.500 relevanten Pathogenen (Bakterien, DNA-Viren, Pilze und Parasiten). Die Ergebnisse wurden digital und nach höchsten Sicherheitsansprüchen gesichert direkt an den behandelnden Kliniker zurückgesendet und konnten somit unverzüglich in die Therapieplanung mit einbezogen werden. Der gesamte Prozess von der Blutentnahme bis zur Ergebnisversendung betrug durchschnittlich weniger als 40h.

Die Abrechnung der gesundheitlichen Versorgungsleistungen erfolgte über eine direkte Abrechnung der erbrachten Leistung für die NGS-Diagnostik (fallbezogene Abrechnung) bzw. mit geringen, prozentualen Anteilen einer Personalstelle von 01/2022-09/2022 für den Onboarding-Prozess zur Durchführung der NGS-Diagnostik bei den jeweiligen teilnehmenden Studienzentren.

Die Vergütungsstruktur für die Diagnostik der „Gesundheitlichen Versorgungsleistungen“ – DISQVER® Erregertest – betrug netto 1.499,21€ und setzte sich wie folgt zusammen:

Tabelle 4: Kosten der digitalen hypothesenfreien Präzisionsdiagnostik

**Sachkosten der digitalen hypothesenfreien Präzisionsdiagnostik:
Sequenzierung und bioinformatische Auswertung**
Interventionsgruppe (IG)

		Netto	MwSt	Brutto
1.	Materialkosten, gesamt / Probe	857,80 €	162,98 €	1.020,79 €
1.1.	DNAIsolationskit / Probe	18,60 €	3,53 €	22,13 €
1.2.	DNALibrary Präparationskit / Probe	25,80 €	4,90 €	30,70 €
1.3.	DNASequenzierungskit / Probe	686,30 €	130,40 €	816,70 €
1.4.	Logistik und Verpackung	40,00 €	7,60 €	47,60 €
1.5.	Weitere Materialkosten (z.B. Filter Tips, Barcodes, Kapillar-Lagerungsflüssigkeit, Assay Tubes, IT-Rechenzeitkosten etc.) und allgemeines Verbrauchsmaterial (Eppendorf-Platten, Pipettenspitzen, weitere Plastikware)	87,10 €	16,55 €	103,65 €

2.	Maschinenkosten für Instandhaltung, Reparatur, Vorhaltung Infrastruktur / Probe	145,30 €	27,61 €	172,91 €
2.1.	DNAIsolation / Probe	12,42 €	2,36 €	14,78 €
2.2.	DNALibrary Präparation / Probe	38,02 €	7,22 €	45,24 €
2.3.	DNASequenzierung / Probe	62,61 €	11,90 €	74,50 €
2.4.	Weitere Maschinenkosten und allg. Infrastruktur (Laborautoklaven, Fragment Analyzer, Mikrozentrifugen, Sterilbänke, PCR Zylinder und PCR Hoods, Pipettensätze etc.)	32,26 €	6,13 €	38,39 €

3.	Maschinenkosten für AfA	144,47 €	0,00 €	144,47 €
3.1.	DNAIsolation / Probe (QiaSymphony, AfA 10 Jahre)	13,57 €	0,00 €	13,57 €
3.2.	DNALibrary Präparation / Probe (Hamilton Star, AfA 13 Jahre)	16,75 €	0,00 €	16,75 €
3.3.	DNASequenzierung / Probe (NextSeq 550, 5 Jahre)	76,05 €	0,00 €	76,05 €
3.4.	Weitere Maschinenkosten für AfA (HEPA Workstation, Thermomixer, mikrobiologische Sicherheitswerkbänke, Eismaschine, -80°C Gefrierschränke, Mikrozentrifugen, Laborautoklaven, Fragment Analyzer etc.)	38,10 €	0,00 €	38,10 €

4.	Personalkosten	351,63 €	0,00 €	351,63 €
4.1.	Technische Angestellte 1 (8h/ Tag)	222,38 €	0,00 €	222,38 €
4.2.	Technische Angestellte 2 (6h/ Tag)	129,26 €	0,00 €	129,26 €

Gesamtkosten / Probe (Interventionsgruppe)		1.499,21 €	190,59 €	1.689,80 €
---	--	-------------------	-----------------	-------------------

Das Angebot eines infektiologischen Expertenkonils, in dem die Befunde und daraus resultierende Therapieentscheidungen gemeinsam besprochen werden konnten, bot zusätzliche Unterstützung. Hierfür wurde den jeweiligen Studienzentren ein standardisierter, anonymisierter Fragebogen für die Fallvorstellung zur Verfügung gestellt, um tagesaktuell Behandlungsoptionen sowie Best Practices zu besprechen und in die Therapieplanung einfließen zu lassen. Es wurden alle technischen und rechtlichen Anforderungen unter Bewahrung höchster Datenschutzstandards eingehalten.

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Die Projektdurchführung konnte planmäßig in 36 Monaten erfolgen. Mit Eingang des endgültigen Förderbescheides vom 23.06.2021 konnte u.a. der Einstellungsprozess der geplanten Projektmitarbeiter angestoßen werden. Der Einstellungsprozess bedingte jedoch arbeitnehmer- als auch arbeitgeberseitig einen gewissen Vorlauf, sodass die geplanten ersten Projektarbeitsschritte erst ab dem 01.09.2021 realisiert werden konnten. Mit entsprechender Laufzeitverschiebung ergab sich dementsprechend ein Förderzeitraum vom 01.09.2021 bis zum 31.08.2024 (siehe Abb. 1).

AP	DigiSep Projektplan	2021		2022				2023				2024		
		Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3
1	Projektadministration													
1.1	Kick-Off Meeting Konsortialpartner / Projektvorbereitungen (Weiterleitungsverträge, Ethikvotum Konsortialführung, Datenschutzkonzept)	M1a-b	M1c-d											
1.2	Schaffung rechtlicher Rahmenbedingungen			M2a										
1.3	Sonstige Organisation (u.a. Onboarding der Probenlogistik bei teilnehmenden Studienzentren, Unterstützung Ethikeinreichung, Versand Studienunterlagen, Publikation Studienprotokoll)				M4				M10					
1.4	Projektmanagement / Technischer Support													
2	Durchführung DigiSep													
2.1	Initiierung der teilnehmenden Studienzentren			M2b	M5			M7						
2.2	Patienten-Rekrutierungsphase			M3		M6		M8	M9					
2.3	Erfassung der klinischen Patientendaten über eCRF								M10					
2.4	90d- und 180d-follow-up Phase				M4	M5				M11				
3	Evaluation													
3.1	Datenzusammenstellung der Primärdaten (für die Erstellung des kombinierten Endpunkt nach DOOR/RADAR)								M10					
3.2	Datenzusammenstellung der Sekundärdaten (bspw. Antibiotikaverbrauch, Mortalität, Verweildauer, Gesundheitsökonomie, usw.)										M12			
3.3	Durchführung der Quality-of-Life-Patientenbefragung (Tag 90 / Tag 180)											M13		
3.4	Datenauswertung der klinischen & gesundheitsökonomischen Evaluation								M11				M13	
3.5	Zusammenführung der Ergebnisse und Ergebnisinterpretation													M14

Abbildung 1: GANTT-Chart DigiSep

Im ersten Projektjahr wurden zunächst die rechtlichen Rahmenbedingungen (z.B. Kooperationsverträge, Ethikanträge, Selektivvertrag) geschaffen. Im Zuge der zusätzlichen Literaturrecherchen ergaben sich neue Erkenntnisse hinsichtlich der Erhebung der Lebensqualität (QoL), sodass die bereits geplante QoL-Erhebung mit Hilfe des VR-36 um die zusätzliche Nutzung des EQ-5D-5L ergänzt wurde. Zur Vorbereitung der Änderungen im Ethikantrag, der Anpassung des Evaluationskonzepts sowie des notwendigen Änderungsantrags beim DLR, erfolgte eine engmaschige Abstimmung zwischen der Universität Bielefeld und der Konsortialführung. Aufgrund der Änderung war ebenfalls die Einreichung eines weiteren Amendments durch die Konsortialführung im Januar 2022 bei der

lokal zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen notwendig. Am 26.01.2022 wurde der Ergänzungsantrag, basierend auf dem initialen Ethikantrag, positiv beschieden (Ethikvotum-Nr.: 20-9352-BO).

Im Rahmen der Initiierung der Kooperationspartner (Studienzentren) erreichten die Konsortialführung und das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) eine Vielzahl an unerwarteten Rückfragen der lokalen Datenschutzbeauftragten sowie der Rechtsabteilungen aus den beteiligten Kliniken zum Vertragskonstrukt im Allgemeinen (u.a. Beitrittsvereinbarung zum Vertrag zur besonderen Versorgung gemäß § 140 a SGB V) sowie zur Einbindung der gesetzlichen Krankenversicherungen für die gesundheitsökonomische Evaluation im Besonderen. Im Bereich der klinischen Kooperationspartner sind häufig nur eingeschränkte Erfahrungen mit Innovationsfondsprojekten vorhanden, sodass die administrative Vorbereitung mit einem erheblichen zeitlichen Mehraufwand und einem verzögerten Projektbeginn einhergegangen war. Es erfolgte eine Anpassung der Meilensteinplanung, die jedoch keine relevanten Auswirkungen auf den Gesamtzeitplan hatte.

Der erste Patient konnte am 16.03.2022 am Universitätsklinikum Essen in die Studie eingeschlossen werden. Die Fallzahlplanung (Ziel Q3/2022: 108 Patienten) wurde aufgrund des verzögerten Beginns an den verschiedenen Studienzentren verfehlt und es wurde eine angepasste Fallzahlplanung dem Projektträger vorgelegt. Die Gesamtdauer der Rekrutierungsphase betrug planmäßig 18 Monate, um die Fallzahl von 410 Studienteilnehmern gemäß Auswertungskonzept zu erreichen. Um das planmäßige Rekrutierungsziel erreichen zu können, wurden im Projektverlauf weitere Studienzentren als Kooperationspartner in die Studie mit aufgenommen. Ziel dieser Maßnahme war es, zeitnah eine noch größere Gesamtzahl an Studienzentren zu initiieren, um die Rekrutierungsquote deutlich zu erhöhen und das bestehende Rekrutierungsdefizit auszugleichen. Mit der Gewinnung von insgesamt 6 weiteren Studienzentren konnte zum einen das Rekrutierungsziel planmäßig erreicht, und zum anderen Ausfälle von Kooperationspartnern kompensiert werden. Die Aufnahme weiterer Kooperationspartner wurde seitens des Projektträgers genehmigt. Das Rekrutierungsziel konnte am 04.08.2023 erfolgreich erreicht werden. Damit konnte die Studie knapp 3 Wochen vor dem eigentlich geplanten Rekrutierungsende vorzeitig beendet werden (siehe Abb. 2).

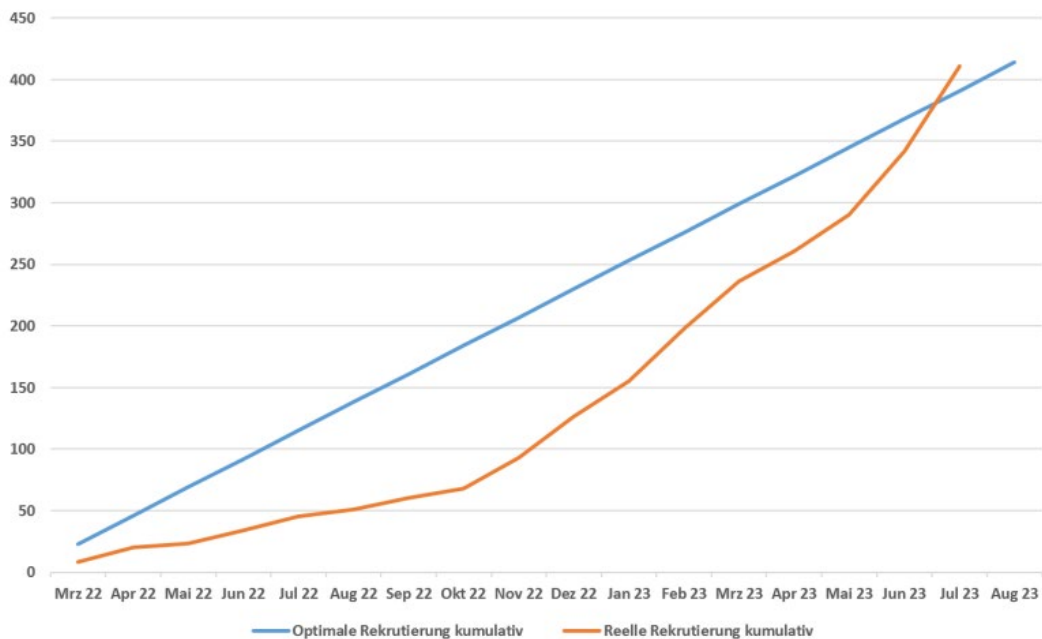


Abbildung 2: Kumulative Rekrutierung

Parallel zur Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte die Erhebung der klinischen Daten über ein elektronisches Dokumentationssystem (eCRF) vom Studieneinschluss bis zum Tag 28 nach Sepsisbeginn. Der Follow-up Prozess umfasste die Datensammlung zu den sekundären Endpunkten nach 90 sowie 180 Tagen.

Im dritten Studienjahr (ab Q4/2023) wurden diese Daten mit den Sekundärdaten der Krankenkassen verknüpft und klinisch sowie gesundheitsökonomisch ausgewertet. Darüber hinaus erfolgte die Begutachtung und Durchführung der retrospektiven Analyse der Interventions- und Kontrollgruppe durch 3 unabhängige Experten. Die Ergebnisse wurden in dem finalen Evaluationsbericht aufgearbeitet.

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Die geplante Intervention in Form der NGS-basierten Erregerdiagnostik bei Patienten mit Sepsis/septischem Schock ließ sich in Form des sog. „Send-In Modells“ problemlos an allen teilnehmenden Studienzentren realisieren. Das sog. „Send-In Modell“ bedeutet, dass die gewonnenen Blutproben für die NGS-Diagnostik mittels der Nutzung eines Versanddienstleisters über Nacht von dem jeweils teilnehmenden Studienzentrum an das Referenzlabor der Noscendo GmbH versendet wurden, wo dann die Sequenzierung der Blutprobe und die anschließende Befundgenerierung stattfand. Die Rückübermittlung der NGS-Befunde vom Referenzlabor bzw. der Noscendo GmbH an das teilnehmende Studienzentrum erfolgte dann mittels des zugangsbeschränkten Online-Portals der Noscendo GmbH, in dem die Sequenzierungsergebnisse bereitgestellt wurden und von den teilnehmenden Studienzentren eingesehen werden konnten. Die notwendige Proben- & Befundlogistik für die Realisierung des „Send-In Modells“ (z.B. Abnahme des Probenmaterials, Anmeldung der gewünschten Probenabholung beim Versanddienstleister, Übergabe des verpackten Probenmaterials, Versendung des Probenmaterials über Nacht, Annahme des

Probenmaterials im Referenzlabor, Sequenzierung des Probenmaterials, Bereitstellung der Befunde im Online-Portal, Information der teilnehmenden Studienzentren über das Vorliegen der Befunde, Abrufen der Befunde durch die Studienärzte, etc.) erwies sich als problemlos umsetzbar, wenngleich im Rahmen der Studie einige konzeptimmanente Probleme zu Tage traten, die bei einer späteren Überführung in die Regelversorgung bedacht werden müssen:

- 1.) Zum einen ist die Notwendigkeit der Nutzung eines externen Labors für die Sequenzierung mit einem nicht unerheblichen Zeitverlust durch den Übernachtversand assoziiert, auf den man von klinischer Seite aus gerne verzichten würde. Eine einfache Lösung dieses Problems stellt dar, dass gerade die größeren (und hier v.a. die universitären) Einrichtungen dazu befähigt werden, die Sequenzierungen direkt vor Ort durchführen zu können. Dieses sog. „Enabling-Modell“ dürfte dazu führen, dass die NGS-basierten Erregerbefunde deutlich früher bereitgestellt werden können und die uns anvertrauten Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine zielgerichtetere antiinfektive Therapie erhalten. Selbstverständlich stellt das Angebot beider Modelle eine sinnvolle Vermarktungsstrategie dar, um wirklich allen Kliniken (unabhängig von der Versorgungsstufe und der verfügbaren mikrobiologischen Infrastruktur) den Zugang zu einer derart innovativen Neuentwicklung auf dem Gebiet der Erregerdiagnostik zu ermöglichen. Dennoch dürfte das sog. „Enabling-Modell“ das zu favorisierende Konzept darstellen, wenn es um die wirklich zeitkritische Bereitstellung von Erregerbefunden geht, wie es z.B. bei der Sepsis bzw. dem septischen Schock notwendig ist.
- 2.) Die reine Bereitstellung des NGS-basierten Erregerbefundes über ein Onlineportal ohne eine verpflichtende mikrobiologisch-infektiologische Beratung birgt die große Gefahr, dass die Befunde leider unzureichend gewürdigt und nur in einem Bruchteil der Fälle zu einer therapeutischen Konsequenz führen. Genau dieser Sachverhalt konnte im Rahmen des DigiSep-Trials beobachtet werden, wo keine verpflichtende mikrobiologisch-infektiologische Beratung nach Eingang des NGS-Befundes vorgesehen war. Es wurde zwar ein mikrobiologisch-infektiologisches Expertenkonsil angeboten, allerdings stellte dies ein rein fakultatives und somit nicht verpflichtendes Angebot dar. Dementsprechend wurde eine derartige Befundberatung im Laufe des DigiSep-Trials auch nur in 2 konkreten Fällen in Anspruch genommen. Die letztendliche Konsequenz dieser unzureichenden mikrobiologisch-infektiologischen Begleitung stellte eine NGS-basierte antiinfektive Therapieanpassung in nur 12,23% der Patienten (17 von 139) der Interventionsgruppe (IG) im Zeitraum ab Januar 2023 dar (siehe Kapitel 4.6: „Therapeutische Konsequenz der NGS-Diagnostik & Inanspruchnahme des fakultativen Expertenkonsils“). Die Erwartungshaltung bei der initialen Studienplanung war hier durchaus optimistischer gewesen und sollte bei >30% zu liegen kommen, was auch durch das im Nachhinein durchgeführte retrospektive Expertenpanel (siehe Anlage 2) bestätigt werden konnte. Dieses retrospektive Expertenpanel verdeutlichte, dass eine antiinfektive Therapieanpassung bei insg. 32,38% der betreffenden Patienten indiziert gewesen wäre. Die vorgenannten Erfahrungen verdeutlichen die Notwendigkeit für eine verpflichtende mikrobiologisch-infektiologische Beratung, falls die Outcome-Relevanz einer NGS-basierten Erregerdiagnostik nochmals im Rahmen von Studienprojekten evaluiert oder eine Überführung in die Regelversorgung realisiert

werden soll. Alternativ kann das Problem offensichtlich auch durch intensivste Schulungsmaßnahmen adäquat adressiert werden, um eine größtmögliche Befundadhärenz erreichen zu können (Timbrook et al. 2017).

2.5 Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage war ein Selektivvertrag nach §140 SGB V zwischen dem Konsortialführer, dem Diagnostikanbieter und den beteiligten Krankenkassen; die weiteren am Projekt beteiligten Kooperationspartner (teilnehmenden Studienzentren) traten dem Vertrag bei.

Ergänzend kamen zur termingerechten Erreichung der erforderlichen Fallzahlen für die Primärdatenauswertung Vereinbarungen gemäß §630 a-c BGB (Behandlungsvertrag, siehe Anlage 9) i.V.m. einer Datenschutzerklärung gemäß EU-DSGVO zum Tragen, so dass diesbezüglich auch Patienten eingeschlossen werden konnten, deren gesetzliche Krankenversicherung nicht am Projekt teilnahm.

Jeder teilnehmende Studienpatient musste darüber hinaus an der Teilnahme an Studie einwilligen (siehe Anlage 10)

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Diese neue Versorgungsform wurde im Rahmen einer klinisch-prospektiven, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie (RCT) evaluiert.

Arm 1 – Kontrollgruppe (KG):

Standard-Diagnostik (Erregerdiagnostik mittels Kultur-basierter Verfahren zur Erregerdiagnostik + fakultatives infektiologisches Expertenkonsil) binnen der ersten 72 Std. nach Diagnosestellung

Arm 2 – Interventionsgruppe (IG):

Standard-Diagnostik + NGS (Erregerdiagnostik mittels Kultur-basierter Verfahren zur Erregerdiagnostik + Next Generation Sequencing + fakultatives infektiologisches Expertenkonsil) binnen der ersten 72 Std. nach Diagnosestellung

Der Studienablauf ist schematisch im nachstehenden Flowchart dargestellt und wird in den nachgenannten Punkten konkreter ausgeführt (siehe Abb. 3)

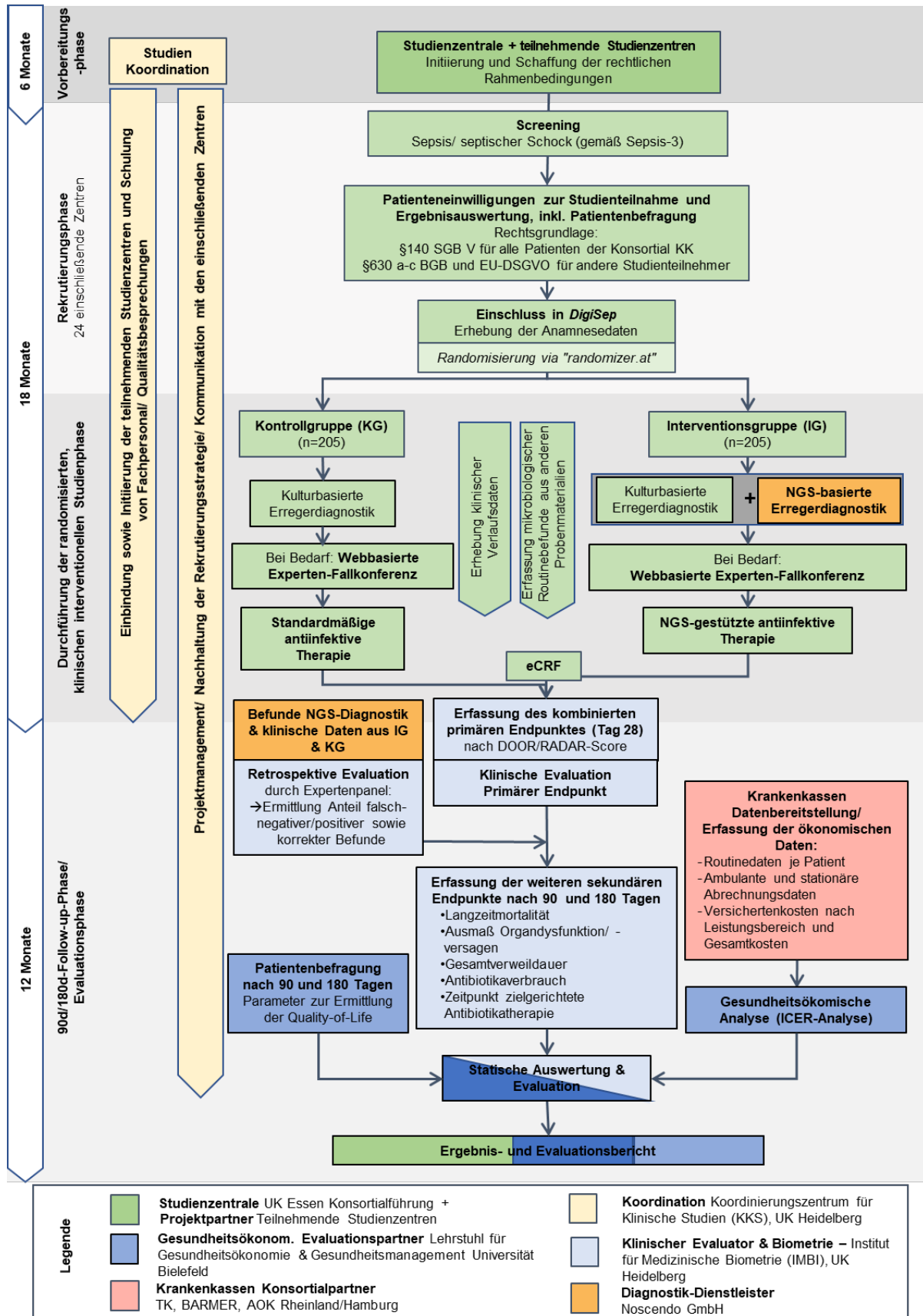


Abbildung 3: Studienflowchart

3.2 Studienpopulation

In DigiSep wurden Patienten auf Intensiv (ICU)- & Intermediate Care (IMC)-Stationen an den 24 teilnehmenden, klinischen Studienzentren eingeschlossen, die an einer Sepsis/septischem Schock (Sepsis-3) erkrankt waren und die Einschlusskriterien (siehe unten) erfüllten. Unter überwachungspflichtigen Stationen wurden in dem hier dargestellten Projekt bewusst sowohl ICU-, als auch IMC-Stationen zusammengefasst, um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Outcomedaten unabhängig von der zugrundeliegenden Versorgungsstufe erzielen zu können. Die detaillierten Informationen zu den Ein- und Ausschlusskriterien sind dem Kapitel 2 des Evaluationsberichtes zu entnehmen.

Einschlusskriterien:

- Schriftliche Einverständniserklärung durch den Studienteilnehmer oder dessen gesetzlich bestellten Vertreter
- Alter \geq 18 Jahre
- Sepsis
 - Lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer fehlregulierten Wirtsantwort auf dem Boden einer vermuteten oder nachgewiesenen Infektion
 - Detektion der Organdysfunktion anhand einer Änderung des SOFA-Scores \geq 2 Punkte
 - Alternative: Änderung des quick (q) SOFA-Scores \geq 2 Punkte als Hinweis für eine Sepsis oder septischer Schock
 - Persistierende Hypotonie trotz adäquater Volumensubstitution, welche den Einsatz von Vasopressoren notwendig macht, um einen arteriellen Mitteldruck von $>$ 65 mmHg aufrechtzuerhalten
 - Serumlaktat $>$ 2 mmol/l (18 mg/dl)

Ausschlusskriterien:

- Alter $<$ 18 Jahre
- Verweigerung der Studienteilnahme
- Verlegung des Patienten von der Intensivstation binnen der ersten 72 h nach dem Studieneinschluss wahrscheinlich
- Palliativer Therapieansatz
- Bestehende Therapieziellimitierung
- Tod des Patienten ist bereits bei Studieneinschluss absehbar bzw. unvermeidlich
- Patienten, die bereits eingeschlossen wurden und erneut auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten, konnten kein zweites Mal eingeschlossen werden

3.3 Fallzahlberechnung

Für die Planung von DigiSep wurde eine differenzierte Outcome-Analyse der Studienpatienten von 4 großen deutschen Sepsis-Studien (VISEP, MAXSEP, HYPRESS, SISPECT) zur Verfügung gestellt, die sich folgendermaßen auf die u.g. Overall Clinical Outcome (OCO)-Graduierungen von DigiSep verteilt hätten: OCO 1: 33%, OCO 2: 3%, OCO 3: 22%, OCO 4: 14%, OCO 5: 28%. Da noch keine genauen Daten zur Verteilung des DOOR/RADAR-Scores für diese Erkrankung vorlagen, wurde der relative Effekt des DOOR/RADAR-Scores analog zu (van den Brink 1989) angenommen. Die Fallzahlrechnung beruhte auf der Formel von Noether für den Mann-

Whitney U-Test (hierzu siehe (Brunner 2002)). Es wurde davon ausgegangen, dass im Mittel eine antiinfektive Therapiedauer von 7 Tagen in Stufe 1 und 2 des OCO und von 15 Tagen in Stufe 3 und 4 mit einer Standardabweichung von 10 Tagen notwendig sein würde (SepNet Critical Care Trials 2016, Richter, Frey et al. 2019). Unter der Annahme, dass sich bei 42% der Patienten in der Interventionsgruppe das OCO um 2 Stufen verbessert und im Mittel die Antiinfektivgabe um 2 Tage verkürzt wird, ergab sich bei 180 Patienten pro Studienarm eine Power von 90%. Dies fußte auf der Annahme, dass mit einem relativen Effekt p von 0.6 ein Patient aus der Interventionsgruppe einen niedrigeren DOOR/RADAR-Score als ein Patient aus der Kontrollgruppe aufweist. Unter Berücksichtigung einer 12.5%-igen Drop Out-Rate und der Zuweisung dieser Patienten zur Kategorie 5 (tot), konnte eine Fallzahl von insg. 410 Patienten ($n=205$ pro Arm) kalkuliert werden. Es wurde kein Zentrums- oder Clustereffekt erwartet, deshalb wurde auch kein Clustereffekt bei der Fallzahlberechnung berücksichtigt.

3.4 Rekrutierungsstrategie und Randomisierung

Zur Rekrutierung der Studienpatienten mit Sepsis/sept. Schock wurde auf das bestehende intensivmedizinische Forschungsnetzwerk TIFOnet der DGAI zurückgegriffen, dessen Zuverlässigkeit im Rahmen des „Next GeneSiS-Trials“ eindrücklich unter Beweis gestellt werden konnte. Die teilnehmenden Studienzentren wiesen eine klinische Forschungsinfrastruktur in Form von spezialisierten klinischen Studienzentren auf und wurden durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Heidelberg koordiniert. Hierdurch konnte jederzeit eine hoch effektive und zugleich GCP-konforme Rekrutierung der Studienpatienten innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens ermöglicht werden.

Eine Randomisierung erfolgte auf Patientenebene. Die Patienten wurden 1:1 in eine der beiden Studienarme (Interventionsgruppe/Kontrollgruppe) randomisiert. Es erfolgte eine Blockrandomisierung, stratifiziert nach Zentrum. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines Internet-basierten Tools (Randomizer.at).

3.5 Durchführung der Intervention

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Sepsis/septischem Schock wurden gemäß der zum Studienbeginn gültigen S3-Sepsisleitlinie 2020 (Brunkhorst et al. 2020) behandelt. Bei Patienten der IG erhielt der Behandler zusätzlich den NGS-Befund zur antiinfektiven Therapiesteuerung, während dies bei der KG ausblieb und somit dort die antiinfektive Therapiesteuerung ausschließlich auf Basis der Kultur-basierten Routinebefunde erfolgte.

Die Proben der KG wurden erst nach Abschluss der Studie (ohne Intervention und ohne Einfluss auf die Therapie) analysiert, anschließend pseudonymisiert und retrospektiv durch ein Expertenpanel (gemeinsam mit den Probenergebnissen der IG) zur Qualitätssicherung und nur zur Evaluation begutachtet.

Leistungen, Prozesse, Strukturen, Instrumente und sonstige organisatorische Maßnahmen: Im Rahmen der Studie erfolgte eine einmalige Erfassung der Basisdaten zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns (= Onset). Die kulturbasierte Diagnostik umfasste die leitliniengerechte Entnahme von 2 Blutkultursets (2 x aerob / 2 x anaerob) zum Onset sowie 3 Tage später.

Parallel hierzu wurden Plasmaproben für die NGS-basierte Erregerdiagnostik gewonnen. Zusätzliche Probenentnahmen für die NGS-basierte Diagnostik konnten bis zum Tag 14 nach Onset immer dann erfolgen, wenn von Seiten des behandelnden Arztes die klinische Indikation zur Entnahme weiterer Blutkulturen gestellt wurde. Die vorgenannte Kultur- vs. NGS-basierte Erregerdiagnostik wurde darüber hinaus durch ein erweitertes immunologisches Monitoring aus Blutplasmaproben sowie von einer NGS-basierten Transkriptomanalyse begleitet. Die zugehörigen Probenentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten Onset, 3, 7 sowie 14 Tage nach Sepsisbeginn. Mikrobiologische Routinebefunde aus anderen Probenmaterialien (z.B. OP-Abstriche, Drainagensekrete, Trachealsekret, Gewebeproben) wurden in die Auswertung mit einbezogen, wenn diese 3 Tage vor oder nach der Gewinnung von Plasmaproben für die NGS-basierte Diagnostik asserviert wurden. Die klinische Datenerhebung erfolgte analog zur vorgenannten Probengewinnung ebenfalls zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns (= Onset) sowie 3, 7 und 14 Tage später. Die abschließende Outcomeevaluation erfolgte zum Zeitpunkt 28 Tage (= 28 d) sowie 90 Tage und 180 Tage nach Sepsisbeginn.

Die studienbedingte Belastung des individuellen Studienpatienten umfasste die insgesamt zweimalige Entnahme von jeweils 17 ml Vollblut für die NGS-basierte Diagnostik, die viermalige Entnahme von jeweils 7,5 ml Vollblut für das immunologische Monitoring sowie die viermalige Entnahme von jeweils 2,7 ml Vollblut für die Transkriptomanalyse. Die minimale Gesamtbelastung belief sich daher auf die Entnahme von ca. 75 ml Vollblut binnen der ersten 14 Tage nach Sepsisbeginn. Die Probenentnahmen erfolgen jeweils mit der Entnahme der Blutkulturen oder im Rahmen der täglichen Routineblutentnahmen, sodass hier keine erneuten venösen Punktionen erforderlich wurden. Die Bestimmungen des Infektionsparameters Procalcitonin (PCT) erfolgte im Rahmen der täglichen Routineblutentnahmen und erforderten ebenfalls keine zusätzlichen Gefäßpunktionen. Gleiches galt für die Abnahme von Blutkulturen, die im Rahmen der Standarddiagnostik bei Patienten mit einer vermuteten bzw. nachgewiesenen Sepsis routinemäßig gewonnen wurden. Die hierfür notwendigen Blutentnahmen von jeweils zweimal 40 ml Vollblut (jeweils 2 Sets → 2 x aerob / 2 x anaerob = 4 x 10 ml = 40 ml) stellten somit keine studienbedingte Mehrbelastung dar. Weitere zusätzliche Belastungen für den Patienten, im Sinne von invasiven Verfahren oder Untersuchungen, waren im Rahmen der Studie nicht vorgesehen.

Optionales Infektiologisches Expertenkonsil: Bei schwierigen Fällen und komplexen Behandlungsverläufen bestand unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (IG & KG) bei jedem Studienpatienten die Möglichkeit, ein sog. infektiologisches Expertenkonsil im Sinne einer interdisziplinären Fallbesprechung, in Anspruch zu nehmen. So konnte z.B. das infektiologische Expertenkonsil in der Interventionsgruppe (IG) vor allem bei denjenigen Patienten zum Tragen kommen, bei denen große Diskrepanzen zwischen der konventionellen Standarddiagnostik und der digitalen Präzisionsdiagnostik bestand. Aber auch bei infektiologisch anspruchsvollen Patienten der KG bestand die Möglichkeit, ein infektiologisches Expertenkonsil im Sinne einer Antibiotic Stewardship (ABS)-Visite in Anspruch zu nehmen. Hierfür wurde den jeweiligen Studienzentren ein standardisierter, anonymisierter Fragebogen für die Fallvorstellung zur Verfügung gestellt, um bestehende Behandlungsoptionen und Best Practices tagesaktuell besprechen und in die Therapieplanung mit einfließen lassen zu können. Die teilnehmenden Studienzentren erhielten schriftlich ein

konsentiertes Statement von insgesamt 3 Experten. Es wurden dabei alle technischen und rechtlichen Anforderungen unter Bewahrung höchster Datenschutzstandards eingehalten.

3.6 Endpunkte

Für die ausführliche Beschreibung zur Datenerhebung und –analyse verweisen wir auf das Kapitel 2 des Ergebnisberichtes ab dem Unterkapitel „Fragestellung“ fortfolgend. Nachfolgend sind die geplanten Endpunkte in Tabelle 5 nochmals zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5: Outcome-Parameter DigiSep*

Outcome	Datenquelle/ Datenerhebung	Zeitpunkt/ -raum
Primäres Outcome		
DOOR/RADAR-Score	eCRF	28 Tage
Sekundäre Outcomes		
Langzeitmortalität	GKV-Routinedaten oder eCRF	90 und 180 Tage
Ausmaß der Organdysfunktion/ versagen: Beatmungszeit Zeitdauer bis zur Schockresolution Andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung	eCRF	28, 90 und 180 Tage
Gesamtverweildauer im Krankenhaus	GKV-Routinedaten und eCRF	28, 90 und 180 Tage
Kumulativer Antibiotikaverbrauch	eCRF	28, 90 und 180 Tage
Zeitpunkt des Beginns der zielgerichteten Antibiotikatherapie	eCRF	28, 90 und 180 Tage
Leistungsinanspruchnahme (ambulant und stationär)	GKV-Routinedaten	innerhalb von 180 Tagen
Arbeitsausfall	GKV-Routinedaten	innerhalb von 180 Tagen
Versichertenkosten	GKV-Routinedaten	innerhalb von 180 Tagen
Gesundheitsbezogene Befragung der Lebensqualität	Erhebung mittels EQ-5D-5L und VR-36	0, 90 und 180 Tage 90 und 180 Tage
Akzeptanzevaluation der Anwender	Fragebogen	Einmalig im Projektverlauf
Retrospektive Analyse durch unabhängiges Expertenpanel	Fragebogen	Nach Studienablauf

** Auch wenn die Erhebungen zu Tag 28, 90 und 180 erfolgten, so wurden die Analysen für die Zeitintervalle bis Tag 28 sowie bis Tag 180 durchgeführt.*

Die klinische Evaluation wurde durch das Institut für Medizinische Biometrie (IMBI) am Universitätsklinikum Heidelberg durchgeführt. Alle im eCRF erhobenen Daten wurden zur Auswertung in das statistische Analysesystem SAS importiert und zur Analyse aufbereitet. Alle Datenmanagementprozesse wurden gemäß den gültigen Standard Operating Procedures (SOPs) des IMBI durchgeführt.

Die gesundheitsökonomische Evaluation wurde vom Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie & Gesundheitsmanagement Universität Bielefeld (Prof. Dr. Wolfgang Greiner) als unabhängiges Institut übernommen. Hierfür hatte unter Einbindung der Treuhandstelle vital.services GmbH das IMBI die pseudonymisierten eCRF-Daten der Universität Bielefeld zur Verfügung gestellt. Ebenso wurden die Sekundärdaten der Krankenkassen zur gesundheitsökonomischen Evaluation herangezogen.

3.7 Datenerhebung und Dateneingabe

Klinische Datenerhebung: Für die Erhebung der Primärdaten wurde ein elektronischer Case Report Form (eCRF) genutzt, der in der webbasierten Software „REDCap“ (www.project-redcap.org) implementiert wurde. Die Erhebung der Daten erfolgte über das Internet mittels einer verschlüsselten Verbindung (HTTPS-Protokoll). Nur berechtigte Personen hatten Zugang zu den Daten. Um die Datenqualität zu gewährleisten, wurden die Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft. Dazu wurden vorab die Validierungsregeln in einem Datenvalidierungsplan festgelegt. Im Weiteren erfolgte in den teilnehmenden Studienzentren ein Quellenreview durch das Vorort-Monitoring des KKS. Entstehende Nachfragen zu den Daten wurden an die Studienzentren zurückgemeldet und mussten von diesen beantwortet werden. Änderungen an den Daten wurden in einem Audit Trail protokolliert und können somit nachvollzogen werden. Alle im eCRF erhobenen Daten wurden zur Auswertung in das statistische Analysesystem SAS importiert und zur Analyse aufbereitet. Alle Datenmanagementprozesse wurden gemäß den gültigen Standard Operating Procedures (SOPs) des IMBI durchgeführt.

Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Die Befragungsinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zu zwei (VR-36) bzw. drei (EQ-5D-5L) Zeitpunkten im Projektverlauf an die eingeschriebenen Sepsispatienten übergeben oder versandt. Der EQ-5D-5L wurde bereits bei Aufnahme (T0) an Patienten oder deren Proxys übergeben und nach dem Ausfüllen eingesammelt. Falls nicht persönlich erreichbar, erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme. Weitere Erhebungen (T1 nach 90 Tagen, T2 nach 180 Tagen) wurden postalisch zugestellt.

Gesundheitsökonomische Evaluation: Die Grundlage der gesundheitsökonomischen Evaluation bildeten GKV-Routinedaten, die von den drei Konsortial-Krankenkassen (BARMER, TK, AOK Rheinland-Hamburg) bereitgestellt wurden. Die identifizierenden Stammdaten der Versicherten wurden ausschließlich zur Zuordnung der GKV-Routinedaten zur Studien-ID verwendet und von der Vertrauensstelle verwaltet. An die Universität Bielefeld wurden

schließlich pseudonymisierte Daten übermittelt. Die Übermittlung dieser pseudonymisierten Daten erfolgte mit Zustimmung der Patienten. Die übermittelten Stammdaten (Alter, Geschlecht, Wohnregion) wurden ausschließlich für statistische Analysen verwendet. Rückschlüsse auf die Identität der Versicherten oder deren Zugehörigkeit zu einer bestimmten Krankenkasse waren ausgeschlossen (weiterführende Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 2 des Evaluationsberichtes beim Unterpunkt „Datenerhebung“).

Formative Begleitevaluation: Die Universität Bielefeld führte eine formative Begleitevaluation zur Anwendbarkeit und Akzeptanz der Studienkomponenten durch. Dabei wurden die Nutzungsintention und das Nutzungsverhalten des ärztlichen Personals anhand von vier UTAUT-Determinanten (Leistungserwartung, Aufwandserwartung, sozialer Einfluss, unterstützende Faktoren) untersucht. Die Datenerhebung erfolgte über einen projektspezifischen Fragebogen, der auf einem validierten UTAUT-Instrument basierte. (weiterführende Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 2 des Evaluationsberichtes beim Unterpunkt „Datenerhebung“)

Retrospektive Analyse der NGS-Befunde durch ein Expertenpanel: Die Proben der Patienten der KG wurden zeitversetzt, und ohne Einfluss auf die Therapie nehmen zu können, durch das CE-IVD DISQVER[®] analysiert. Anschließend wurden alle Fälle der IG und KG retrospektiv durch ein Expertenpanel begutachtet. Die klinische Wertigkeit der NGS-basierten Diagnostik wurde durch das retrospektive Expertenpanel wie folgt bestimmt: Drei unabhängige Experten verglichen die mittels NGS-basierter Diagnostik erhobenen Resultate mit denen der mikrobiologischen Routinediagnostik und bewerteten die Befunde mittels eines speziellen Fragebogens hinsichtlich der jeweiligen Relevanz für die antiinfektive Therapiestrategie. Die Auswertung des Fragebogens (siehe Abb. 4) erfolgte gemäß der Mehrheitsregel.

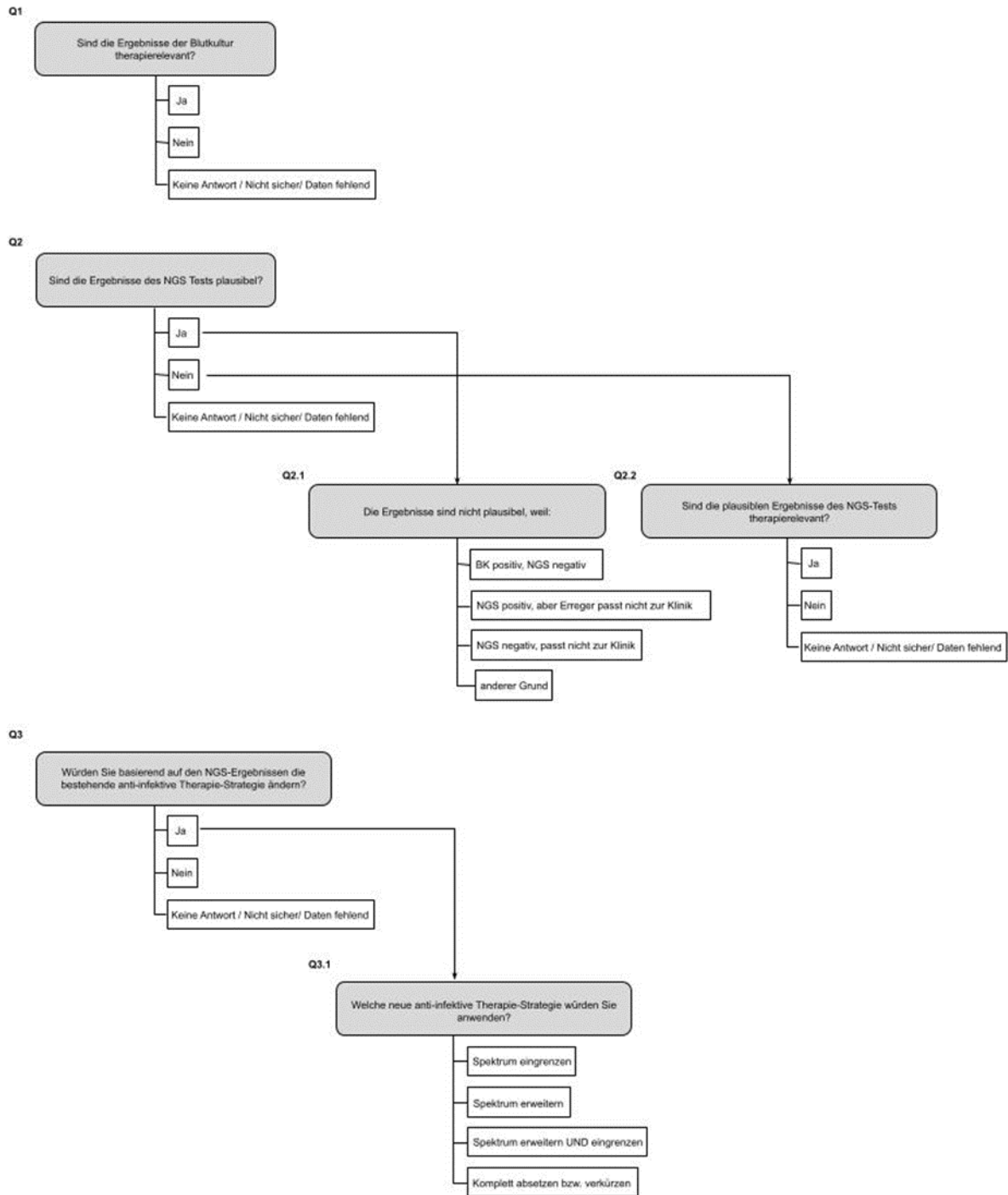


Abbildung 4: Fragebogen für retrospektives Expertenpanel

Bei der Auswertung des primären Endpunktes an Tag 28 fiel auf, dass nur bei ca. 12% der Patienten der Interventionsgruppe eine NGS-basierte Änderung des antiinfektiven Therapiekonzeptes von Seiten der Behandler im eCRF dokumentiert wurde, was im deutlichen Widerspruch zu unseren Voruntersuchungen stand ((a.) MIRSI-Trial, (b.) Next GeneSiS-Trial). Hier wurde auf Basis einer unabhängigen retrospektiven Expertenevaluation eine Änderung des antiinfektiven Therapiekonzeptes in (a.) mehr als der Hälfte bzw. (b.) mehr als einem Drittel der Fälle mit Sepsis bzw. septischem Schock empfohlen. Einerseits könnte diese Diskrepanz in dem noch unzureichenden Vertrauen der einzelnen Prüfarzte in den DigiSep-Studienzentren gegenüber der neuen Sequenzierertechnologie begründet sein. Hieraus würde sich ergeben, dass beim DigiSep-Trial das diagnostische Potential (einschl. der hieraus resultierenden Outcomerelevanz) der zusätzlichen NGS-Diagnostik im Rahmen des prospektiven Gruppenvergleichs (Interventionsgruppe (IG) vs. Kontrollgruppe (KG)) nicht vollständig ausgeschöpft werden konnte. Andererseits könnte diese überraschend geringe Anpassungsquote aber auch durch eine fehlerhafte bzw. fehlende Dokumentation bedingt sein, so dass zwar eine NGS-basierte Therapiekonzeptänderung erfolgte, diese aber nicht im eCRF dokumentiert wurde. Beide vorgenannten Aspekte bedingen, dass es relevante Unsicherheiten bei der Abschätzung des Einflusses der NGS-Diagnostik auf das Outcome der Patienten in der Interventionsgruppe gibt, so dass der maximal mögliche Benefit auf einem alternativen Weg überprüft werden musste. Um also den Interventionseffekt korrekt zu interpretieren, war es entscheidend, die genannte Änderungsrate von 12% im Verhältnis zur Rate der Therapieänderungsempfehlungen durch die Experten zu betrachten. Die dazugehörige Schätzung dieser Rate in der Interventionsgruppe könnte aber aufgrund der oben aufgeführten Punkte durch die Effekte der Intervention verzerrt sein. Um dies auszuschließen bzw. richtig einzuordnen, war die adäquate Schätzung dieser Rate in der Kontrollgruppe für die korrekte Interpretation des Interventionseffektes von großer Wichtigkeit. Gemäß der vorausgegangenen Projektplanung sollten eigentlich nur bei 40% der Patienten (82 Patienten) der Kontrollgruppe nach Abschluss der Rekrutierung nachträgliche NGS-Erregertests und eine damit verbundene Experteneinschätzung zur Therapieänderung erfolgen. Die Ungenauigkeit dieser Empfehlung (Breite des 95% Konfidenzintervalls) hätte bei dieser Fallzahlgröße bei etwa 20% gelegen. Durch die vollständige Analyse aller Proben (194 zu V1 und 161 zu V2) und der damit einhergehenden vollständigen Bewertung aller Kontrollpatienten (194 Patienten) durch das Expertengremium, konnte die Ungenauigkeit der Schätzung auf ca. 13% verringert werden, was eine enorme Verbesserung der Aussagekraft der Schätzung und der damit verbundenen Interpretation des Therapieeffekts bedeutet. Aus diesem Grund wurde die retrospektive Expertenevaluation deutlich ausgeweitet und erstreckte sich über alle Patienten beider Studiengruppen. Die hierdurch mögliche Aufschlüsselung der KG ermöglichte die bessere Absicherung eines "echten" Verbesserungseffekts der Therapie auf Basis der patientenindividuellen digitalen Präzisionsdiagnostik.

3.8 Auswertungsstrategie

Klinische Evaluation: Die primäre Hypothese wurde mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert, da der primäre Endpunkt als OCO gemäß des DOOR-Prinzips in 5 Gruppen eingeteilt wurde und diese nicht als normalverteilt angenommen werden können. Die primäre Analyse basierte

auf allen randomisierten Patienten (ITT-Population). Es wurden nur wenige fehlende Angaben im DOOR/RADAR-Score erwartet, da es sich um intensivstationäre Patienten handelt. Falls der DOOR/RADAR-Score nicht beurteilt werden konnte, wurden diese fehlenden Werte mit Methoden der multiplen Imputation ersetzt, wie bei van Buuren et al. beschrieben (van Buuren 2007). Die Imputation basierte auf den Variablen Alter, SOFA-Score bei Sepsisbeginn und Überlebensstatus (man kann davon ausgehen, dass der Überlebensstatus von jedem Patienten bekannt ist). Dabei wurde angenommen, dass die fehlenden Werte des primären Endpunkts „missing at random“ sind, d.h. fehlende Werte können durch relevante Kovariablen im Imputationsmodell geschätzt werden. Es wurden Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Annahmen des Imputationsmodells, sowie ein „best-case“ und ein „worst case“-Szenario durchgeführt. Außerdem erfolgte die Analyse der Fälle ohne fehlende Werte (complete case Analyse).

Der primäre Endpunkt wurde zudem dichotomisiert (gutes vs. schlechtes Outcome, OCO 1 vs. OCO 2-5) mittels gemischter logistischer Regression ausgewertet. Die Interventionsgruppe und folgende zusätzliche Confounder

- Alter
- Geschlecht
- SOFA-Score
- Komorbiditäten (Charlson-Komorbiditäts-Index)
- Art der angewendeten Therapie (um die Wirkung der zusätzlichen Erregerdiagnostik von anderen Wirkungen der Therapien abgrenzen zu können)

wurden in das logistische gemischte Regressionsmodell als Kovariaten aufgenommen. Das Zentrum wurde als Random-Effekt im Regressionsmodell berücksichtigt, da nach Zentrum stratifiziert randomisiert wird.

Der primäre Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden beschrieben und es wurden sowohl 95% Konfidenzintervalle, als auch deskriptive p-Werte für die jeweiligen Effektschätzer der linearen bzw. logistischen Regressionsmodelle berechnet. Die 90- und 180-Tage-Mortalität wurde mittels Methoden zur Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier Plots, Cox-proportional-hazards-Regressionen bzw. AFT-Modellen) evaluiert. Die Adjustierung der Modelle für die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgte analog zum primären Auswertungsmodell.

Für weiterführende Erläuterungen verweisen wir auf das Kapitel 2 des Evaluationsberichtes beim Unterpunkt „Auswertungsstrategie“ sowie in Bezug auf weitere Einzelheiten zur statistischen Analyse auf den statistischen Analyseplan (SAP) (siehe Anlage 1).

Alle im eCRF erhobenen Daten bzw. Endpunkte wurden deskriptiv beschrieben. Stetige Variablen wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Q1, Q3, Minimum sowie Maximum angegeben, während kategorielle Variablen mittels absoluter und relativer Häufigkeiten berichtet wurden.

Der primäre Endpunkt wurde noch in weiteren Subgruppen von Patienten (wie z.B. solche, mit einem Versagen der empirischen, antiinfektiven Therapie) mittels U-Test analysiert; zusätzlich wurde der Hodges-Lehmann-Schätzer inkl. 95%-Konfidenzintervall für jede Subgruppe

berechnet. Dieses sog. Therapieversagen war definiert als (1.) der Tod des Patienten bzw. eine fehlende klinische Besserung (im Sinne einer inadäquaten Verbesserung der Vitalparameter und der Organdysfunktion) sowie (2.) persistierend erhöhte Procalcitonin (PCT)-Spiegel (jeweils binnen der ersten 3 Tage nach Therapiebeginn).

Gesundheitsökonomische Evaluation: Die Kosten- und Leistungsanalyse wurde nach Studienarm, Beobachtungszeiträumen und einzelnen Leistungsbereichen stratifiziert durchgeführt. Bei der ambulanten Versorgung konzentrierte sich die Untersuchung auf die Anzahl der Arztkontakte, die zugehörigen Kosten pro Patient und die durchschnittlichen Fallkosten je Beobachtungszeitraum. Für die stationäre Versorgung wurde die Anzahl der Krankenhausfälle, die Verweildauer, die Gesamtkosten und die Kosten pro Krankenhausaufenthalt analysiert, wobei letztere auf Patienten mit mindestens einem Aufenthalt basierten. Die Auswertung der Arzneimittel sowie der Heil- und Hilfsmittel umfasste die Kosten pro Patient, die Anzahl der Verordnungen (Pharmazentralnummer (PZN) bzw. Positionsnummer) und die Kosten pro Verordnung. In allen anderen Leistungsbereichen wurden lediglich die Kosten pro Patient betrachtet. Die Gesamtkosten des jeweiligen Beobachtungszeitraums ergeben sich aus den Kosten der einzelnen Leistungsbereiche. Ausreißer in den Kosten der Leistungsbereiche sowie in den Gesamtkosten wurden auf Basis des 99 %-Perzentils entfernt.

Für weiterführende Datenanalysen wurden lineare Regressionsmodelle eingesetzt. Zur Modellierung der Gesamtkosten wurde zunächst ein einfaches Basismodell ohne unabhängige Variablen berechnet, um die geeignete Verteilung der abhängigen Variable zu bestimmen. Anhand des Akaike-Informationskriteriums (AIC) und visueller Vergleiche wurde die Lognormalverteilung als beste Verteilungsannahme identifiziert. Anschließend wurde ein Modell entwickelt, das die Gesamtkosten in Abhängigkeit verschiedener unabhängiger Variablen beschreibt (Studiengruppe, Alter, Geschlecht, CCI, Beatmung, Dialyse, Beobachtungszeitraum, Rehospitalisierungen, Verweildauer auf der Intensivstation, Verweildauer, Vorjahreskosten). Das endgültige Modell wurde durch Backward Selection optimiert, um Multikollinearität und Overfitting zu reduzieren. Die Modellgüte wurde mittels Residuenanalysen (Histogramme, Q-Q-Plots) und dem R^2 -Wert bewertet. Aufgrund nicht signifikanter Ergebnisse der Kosten der einzelnen Leistungsbereiche wurde auf eine separate Regressionsanalyse einzelner Leistungsbereiche verzichtet.

Zusätzlich wurde eine Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) für die GKV-Population durchgeführt, bei der Gesamtkosten und Interventionskosten in Relation zu den durchschnittlich vermiedenen Todesfällen ab Tag 28 gesetzt wurden. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) berechnete die Kosten pro vermiedenen Todesfall. Um Unsicherheiten in der Stichprobe und Kostenschätzung zu berücksichtigen, wurde eine probabilistische Sensitivitätsanalyse (PSA) mittels Bootstrapping (1.000 Stichproben) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in einem Kosten-Effektivitäts-Diagramm visualisiert. Basierend auf den Bootstrapping-Ergebnissen wurde eine Kosten-Effektivitäts-Akzeptanzkurve (CEAC) erstellt, die die Wahrscheinlichkeit der Kosteneffektivität der Intervention in Abhängigkeit von der Zahlungsbereitschaft zeigt (weitere Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 2 des Evaluationsberichtes beim Unterpunkt „Auswertungsstrategie“).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EQ-5D-5L Index, der EQ-5D-5L VAS sowie der VR-36 PCS und MCS Scores deskriptiv ausgewertet, einschließlich einer Analyse der einzelnen EQ-5D-5L-Dimensionen. Vor weiterführenden Tests wurde die Normalverteilungsannahme mittels Shapiro-Wilk-Test und Histogrammen überprüft. Da keine Normalverteilung vorlag, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney-U) für Gruppenvergleiche verwendet. Der zeitliche Verlauf wurde durch Veränderungen zu T1 und T2 beschrieben sowie mittels ANOVA mit Messwiederholungen analysiert.

Auf Basis der EQ-5D-5L Indexwerte wurden Quality-Adjusted Life Years (QALYs) berechnet, indem die Dauer eines bestimmten Gesundheitszustands mit dem entsprechenden Indexwert multipliziert wurde. Diese Methode ermöglicht eine vergleichende Bewertung von Gesundheitsinterventionen hinsichtlich Lebensqualität und Überleben.

Die inferenzstatistische Analyse der QALY-Unterschiede zwischen IG und KG erfolgte mit einem longitudinalen linearen Mixed-Modell (LLM), das die gleichen unabhängigen Variablen wie die Regressionsanalyse der Gesamtkosten berücksichtigt (weitere Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 2 des Evaluationsberichtes beim Unterpunkt „Auswertungsstrategie“).

Formative Evaluation: Die formative Evaluation erfolgte rein deskriptiv (relative Häufigkeiten), um die Daten übersichtlich und intuitiv darzustellen. Wo möglich, wurden Chi-Quadrat Tests auf (Un-)abhängigkeit der kategorialen Variablen durchgeführt. . Aufgrund der kleinen Stichprobengröße wurden keine weiteren inferenzstatistischen Tests durchgeführt. Der Fokus lag auf möglichen Zusammenhängen zwischen demografischen und berufsbezogenen Merkmalen (z. B. Alter, Geschlecht, Berufserfahrung) und den Fragebogenitems. Anstelle von Kreuztabellen wurde in R die Funktion prop.table genutzt, um proportionale Verteilungen zu berechnen. Die Ergebnisse wurden grafisch aufbereitet, um die Verteilungsmuster anschaulich darzustellen (weitere Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 2 des Evaluationsberichtes beim Unterpunkt „Auswertungsstrategie“).

3.9 Studienzeitraum, Beobachtungszeitraum, Messpunkte

Im Rahmen der Studie erfolgte sowohl für die IG, als auch für die KG eine einmalige Erfassung der Basisdaten zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns (= Onset). Die klinische Datenerhebung erfolgte analog zur vorgenannten Probengewinnung ebenfalls zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns (= Onset) sowie 3, 7 und 14 Tage später. Die abschließende klinische Outcome-Erhebung für den primären Endpunkt erfolgte zum Zeitpunkt 28 Tage (= 28 d) nach Sepsisbeginn. Zudem wurden einige klinische Outcomes als sekundäre Endpunkte nach 90 sowie 180 Tagen erhoben. Darüber hinaus erfolgte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, nach 90 Tagen sowie 180 Tagen eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels EQ-5D-5L & VR-36) . Die gesundheitsökonomische Evaluation der Kosten sowie Inanspruchnahme erfolgte für den patientenindividuellen Beobachtungszeitraum.

Die Zeitpunkte zur Evaluation wurden nach folgenden (auf Erfahrungen beruhenden) Kriterien ausgewählt: 28 Tage: Patient ist wahrscheinlich nicht mehr auf der ICU/ICM; 90 und 180 Tage: Patient ist wahrscheinlich aus der ReHa entlassen.

Die geplanten, klinischen Studienzeitpunkte sind nochmals in nachfolgender Tabelle 6 zusammengefasst:

Tabelle 6: Erhebung klinischer Daten an den jeweiligen Studienzentren

Erhebungszeitpunkte	Ch eck	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6	Visite 7
Zeitfenster		Onset	3d	7d	14d	28d	90d	180d
Kontrolle der Ein- & Ausschlusskriterien	•							
Einverständniserklärung	•							
Anamnesedaten		•						
Klinische Datenerhebung		•	•	•	•			
Next Generation Sequencing (NGS)		•	•					
Blutkulturen		•	•					
PCT-Messung		(•)*	(•)*					
Klinische Outcomeerhebung						•	•	•
Lebensqualitätserhebung		•					•	•

*wenn möglich

4 Projektergebnisse

4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 409 Patienten rekrutiert, wovon 20 Patienten aus verschiedenen Gründen (Nicht-Erfüllung Einschlusskriterien, Vorliegen von Ausschlusskriterien) aus dem „Full analysis set“ ausgeschlossen werden mussten (IG: n=11 / KG: n=9). Alle Patienten haben aufgrund der stationären Behandlung einen Behandlungsvertrag mit dem jeweiligen Leistungserbringer bzw. Studienzentrum geschlossen. Darüber hinaus haben alle Patienten für die Teilnahme an der Studie im Rahmen einer gesonderten Studienaufklärung schriftlich eingewilligt. Alle Patienten waren gesetzlich versichert.

Insgesamt standen daher 389 Patienten (IG: n=200 / KG: n=189) zur Auswertung zur Verfügung, von denen 129 Patienten (33,16%) eine Krankenkassenzugehörigkeit zu den teilnehmenden Krankenkassen BARMER, AOK Rheinland/ Hamburg sowie TK aufwiesen. Damit wurde das initial gesteckte Ziel von mind. 30% Konsortialkrankenkassenzugehörigkeit der teilnehmenden Studienpatienten erfüllt. Die Patientencharakteristika in den beiden Studiengruppen (IG vs. KG) zeigten keine systematischen strukturellen Unterschiede (Tabelle 7). Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 64 Jahre (IG: 64,1±14,3 Jahre vs. KG: 64,3±15,6 Jahre / p=0,922) und diese waren in knapp 2/3 der Fälle männlichen Geschlechts (IG: 120/200 (60,0%) vs. KG: 118/189 (62,4%) / p=0,622). Das Ausmaß der bestehenden Vorerkrankungen war ebenso in beiden Studiengruppen vergleichbar, was anhand des Charlson-Komorbiditäts-Index belegt werden konnte (IG: 2,5±2,2 vs. KG: 2,3±2,1

/ $p=0,266$). Hinsichtlich der Schwere des septischen Erkrankungsbildes war in beiden Gruppen der septische Schock dominierend (IG: 151/200 (75,5%) vs. KG: 149/189 (78,8%) / $p=0,434$). Ebenso wies der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score bei Studieneinschluss auf eine hohe Erkrankungsschwere in beiden Studiengruppen hin (IG: $8,5 \pm 2,7$ vs. KG: $8,8 \pm 2,6$ / $p=0,404$).

Tabelle 7: Allgemeine Charakteristika der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Variable	Interventionsgruppe (N = 200)	Kontrollgruppe (N = 189)	P Wert
Alter (Jahren)	64,1±14,3	64,3±15,6	0,922
Männliches Geschlecht - Anzahl (%)	120 (60,0%)	118 (62,4%)	0,622
Body Mass Index (kg/m ²)	27,9±6,9	28,8±7,4	0,210
Charlson Comorbidity Index (Punkte)	2,5±2,2	2,3±2,1	0,266
Immunsuppression - Anzahl (%)			
Neutropenie	4 (2,0%)	2 (1,1%)	0,746
Stammzelltransplantation	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,868
Einnahme von Kortikosteroiden	5 (2,5%)	9 (4,8%)	0,281
T-Zellen-Immunsuppression	10 (5,0%)	8 (4,2%)	0,537
Immundefizienz	1 (0,5%)	2 (1,1%)	0,198
Septischer Schock - Anzahl (%)	151 (75,5%)	149 (78,8%)	0,434
Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) (Punkte)	$8,5 \pm 2,7$	$8,8 \pm 2,6$	0,404
Labordaten			
Laktat (mg/dl)	26,6±29,3	26,7±26,8	0,967
C-reactive protein (mg/dl)	19,8±24,6	21,9±26,8	0,468
Procalcitonin (ng/ml)	36,8 +/- 77,9	29,5 +/- 54,2	0,331
Leukozytenzahl (103/ μ l)	16,0 +/- 9,7	16,7 +/- 11,6	0,522

4.2 Infektiologisch-mikrobiologische Charakteristika

Analog zu den allgemeinen Patientencharakteristika wiesen auch die infektiologisch-mikrobiologischen Patientencharakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen auf (Tabelle 8). Die dem Studieneinschluss zugrundeliegende Sepsis war in der Mehrzahl der Fälle ambulant erworben (IG: 119/200 (59,5%) vs. KG: 110/189 (58,2%) / $p=0,795$) und hatte einen pulmonalen Fokus als Ursache (IG: 78/200 (45,6%) vs. KG: 79/189 (50,6%) / $p=0,425$). Zudem stellten Erkrankungen im Bereich des Abdomens (IG: 55/200 (32,2%) vs. KG: 46/189 (29,5%) / $p=0,687$), des Urogenitaltraktes (IG: 34/200 (19,9%) vs. 22/189 (14,1%) / $p=0,215$) sowie der Knochen- & Weichteile (IG: 28/200 (16,4%) vs. KG: 18/189 (11,5%) / $p=0,273$) weitere relevante Sepsis-Foki dar. Eine Fokussanierung konnte in knapp der Hälfte der Fälle erfolgen (IG: 102/200 (51,0%) vs. KG: 88/189 (46,6%) / $p=0,439$), wobei der chirurgischen Fokussanierung die größte Bedeutung zukam (IG: 72/200 (36,0%) vs. KG: 66/189 (46,6%) / $p=0,439$). Zudem wurden interventionelle Maßnahmen (IG: 25/200 (12,5%) vs. KG: 18/189 (9,5%) / $p=0,439$) sowie Katheterentfernungen (IG: 14/200 (7,0%) vs. KG: 12/189 (6,3%) / $p=0,957$) im Sinne einer Fokussanierung durchgeführt.

Tabelle 8: Infektiologisch-mikrobiologische Charakteristika der Studienpatienten

Variablen	Interventionsgruppe (N = 200)	Kontrollgruppe (N = 189)	P Wert
Quelle der Infektion - Anzahl (%)			0,795
Ambulant	119 (59,5%)	110 (58,2%)	
Nosokomial	81 (40,5%)	79 (41,8%)	---
Ort der Infektion - Anzahl (%)			
Pulmonal / obere oder untere Atemwege / thorakal	78 (45,6%)	79 (50,6%)	0,425
Intraabdominaler / biliärer / gastrointestinaler Trakt	55 (32,2%)	46 (29,5%)	0,687
Primäre Bakteriämie / Katheterstelle	11 (6,4%)	7 (4,5%)	0,598
Knochen-, Gelenk- und Weichteilinfektionen / Infektionen der Operationsstelle	28 (16,4%)	18 (11,5%)	0,273
Zentrales Nervensystem	3 (1,8%)	1 (0,6%)	0,681
Kardiovaskulär	5 (2,9%)	1 (0,6%)	0,261
Urogenitaltrakt	34 (19,9%)	22 (14,1%)	0,215
Andere	4 (2,3%)	4 (2,6%)	0,999
Art der Fokussanierung - Anzahl (%)			
Total	102 (51,0%)	88 (46,6%)	0,439
Chirurgisch	72 (36,0%)	66 (34,9%)	0,907
Interventionell	25 (12,5%)	18 (9,5%)	0,439
Entfernen intravasaler Katheter	14 (7,0%)	12 (6,3%)	0,957

4.3 Leistungskennzahlen (Blutkultur vs. NGS-Diagnostik)

4.3.1 Positivitätsrate

Im Vergleich zur klassischen Blutkultur war die Positivitätsrate der NGS-Diagnostik zum Zeitpunkt des Sepsis-Onset viermal so hoch (NGS D0: 62,95% vs. BC D0: 14,51%) (Abbildung 5). An Tag 3 nach Sepsis-Onset zeigte sich zwar eine deutliche Abnahme der Positivitätsrate bei beiden Diagnostikansätzen, allerdings war die Positivitätsrate der NGS-Diagnostik im Vergleich zur klassischen Blutkultur zu diesem Zeitpunkt nun zehnmal so hoch (NGS D3: 45,85% vs. BC D3: 4,66%) (Abbildung 5). Die Entnahme von zusätzlichem Probenmaterial für die Blutkultur- bzw. NGS-Diagnostik unabhängig von D0 oder D3 wurde insgesamt nur sehr selten wahrgenommen (BC DX / NGS DX).

Positivity rate

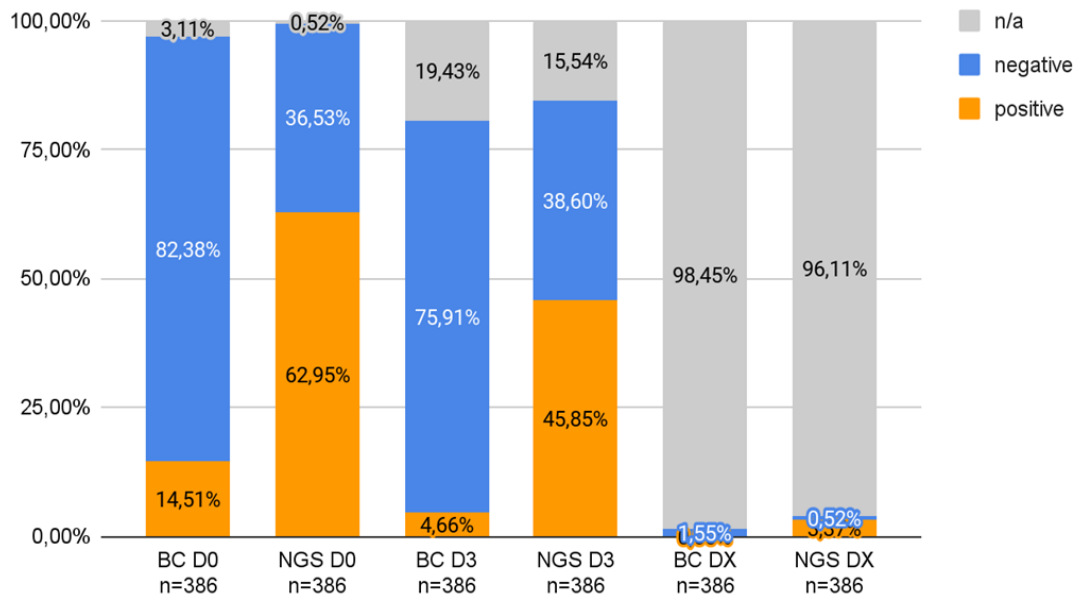


Abbildung 5: Positivitätsraten der NGS- im Vergleich zur Blutkulturdiagnostik zu den verschiedenen Studienzeitpunkten (Abkürzungsverzeichnis: BC: Blood culture, DO: Tag 0 (=Sepsis-Onset), D3: Tag 3 nach Sepsis-Onset, DX: variabler Entnahmezeitpunkt, NGS: Next Generation Sequencing, n/a: not applicable).

Fasst man nun die zu allen Zeitpunkten erhobenen Befunde der NGS- sowie der Blutkulturdiagnostik zusammen, so zeigt sich eine insgesamt versechsfachte Positivitätsrate der NGS-Diagnostik im Vergleich zur Blutkultur (NGS all timepoints: 62,95% vs. BC all timepoints: 10,71%) (Abbildung 6).

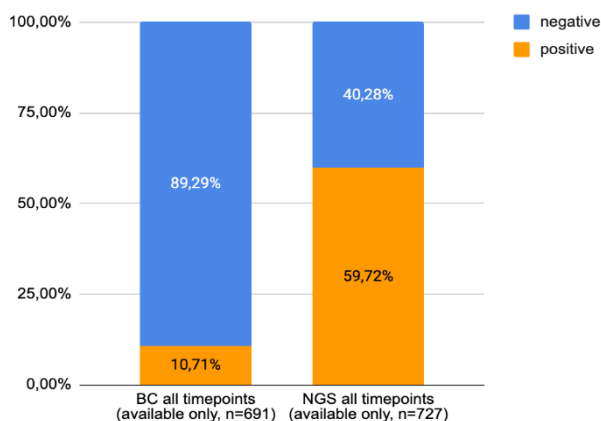


Abbildung 6: Gesamt-Positivitätsrate der NGS- im Vergleich zur Blutkulturdiagnostik unabhängig vom Studienzeitpunkt (Abkürzungsverzeichnis: BC: Blood culture, NGS: Next Generation Sequencing).

4.3.2 Plausibilität

Die Plausibilität der NGS-Befunde wurde mittels eines insgesamt 3-köpfigen Expertenpanels retrospektiv evaluiert, indem die verfügbaren NGS-Befunde in den Gesamtpatientenkontext (inkl. klinischer Zustand, Laborparameter, sonstige mikrobiologische Befunde, etc.) gesetzt und beurteilt wurden. Es zeigte sich eine mehr als 80%-ige Plausibilität der positiven NGS-Befunde über alle Zeitpunkte hinweg (Abbildung 7). Ein etwas diskrepanteres Bild zeigte sich bei den negativen NGS-Befunden, bei denen zum Zeitpunkt Sepsis-Onset (D0) nur 41,8% als plausibel eingeschätzt wurden, während die Plausibilität negativer NGS-Befunde zum Zeitpunkt 3 Tage nach Sepsis-Onset insgesamt 92,6% betrug (Abbildung 7).

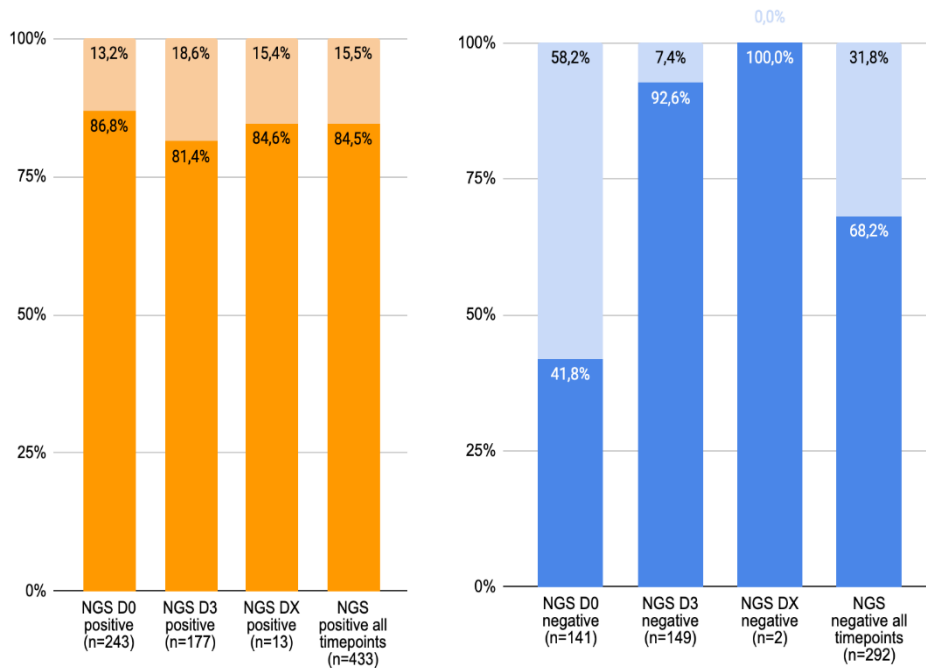


Abbildung 7: Plausibilität der NGS-Befunde zu den verschiedenen Studienzeitpunkten.

Linke Seite: Plausibilität positiver NGS-Befunde zu den verschiedenen Studienzeitpunkten.

Rechte Seite: Plausibilität negativer NGS-Befunde zu den verschiedenen Studienzeitpunkten.

(Abkürzungsverzeichnis: D0: Tag 0 (=Sepsis-Onset), D3: Tag 3 nach Sepsis-Onset, DX: variabler Entnahmezeitpunkt, NGS: Next Generation Sequencing).

4.4 Primärer Endpunkt

Die Auswertung des primären Endpunktes ergab, dass die NGS-basierte Erregerdiagnostik den DOOR-RADAR-Score nicht signifikant verbessern konnte; der primäre Endpunkt wurde somit verfehlt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Primärer Endpunkt

	Interventionsgruppe (N = 200)	Kontrollgruppe (N = 189)	Behandlungseffekt (95% CI)	P Wert*
Primärer Endpunkt				
DOOR-RADAR-Score - pts	3,21±1,54	3,49±1,51	-0,28 [-0,58; 0,03]	0,149

p*= p-Wert des gepoolten Mann-Whitney-U-Test nach multipler Imputation

Für eine ausführliche Betrachtung des primären Endpunktes verweisen wir auf das Kapitel 3 des Evaluationsberichtes.

4.5 Sekundäre Endpunkte

Die Analyse der sekundären Endpunkte machte deutlich, dass die NGS-basierte Diagnostik mit einer signifikanten Verkürzung der absoluten (IG: 6,6±9,4 Tage vs. KG: 9,3±10,6 Tage / p=0,025) sowie relativen Beatmungsdauer (IG: 0,35±0,41 vs. KG: 0,44±0,42 / p=0,034) und einer signifikant reduzierten Zeitdauer bis zur Schockresolution (IG: 6,9±7,4 vs. KG: 8,8±8,5 / p=0,046) assoziiert ist. Zudem zeigte sich in der Interventionsgruppe eine (nicht-signifikante) Verkürzung der Krankenhaus- sowie der Intensivstationsverweildauer um jeweils knapp 2 Tage. Weitere Details zu den sekundären, klinischen Endpunkten können der Anlage 2, Tabellen 1 & 2 entnommen werden.

Bis zum Tag 28 nach Sepsis-Onset zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen den beiden Studiengruppen (IG: 75,5% (48 Events) vs. KG: 74,1% (49 Events) / p=0,770). Auch an Tag 180 wurde das Signifikanzniveau für einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der IG zwar verfehlt, allerdings zeigte sich hier ein Überlebensvorteil in Höhe von 8%, der durchaus als klinisch relevant eingestuft werden muss. Weiterführende Darstellungen entnehmen Sie der Anlage 2, Abbildung 1 sowie dem Kapitel 3 des Evaluationsberichtes.

4.6 Therapeutische Konsequenz der NGS-Diagnostik & Inanspruchnahme des fakultativen Expertenkonsils

Um der Frage nachzugehen, inwiefern der DigiSep-Trial den maximal möglichen Benefit der NGS-Diagnostik unterschätzt, wurde ab Januar 2023 bis zum Ende der Rekrutierungsperiode mittels des eCRF erfasst, inwiefern die Kenntnis der NGS-Befunde auch wirklich zu einer Therapieänderung im konkreten Sepsis-Fall geführt hat. Hierbei wurde deutlich, dass Therapieänderungen auf Basis der NGS-Diagnostik nur bei 12,23% der Patienten (17 von 139) der Interventionsgruppe (IG) in dem o.g. Zeitraum vorgenommen wurden. Zudem erfolgte die Inanspruchnahme des fakultativen infektiologischen Expertenkonsils nur bei insgesamt 2 Fällen. Das Ziehen einer therapeutischen Konsequenz aus den Befunden der NGS-Diagnostik durch die teilnehmenden Studienzentren blieb weit hinter den Erwartungen zurück. Auf Basis der Vorstudien konnte man davon ausgehen, dass die NGS-Diagnostik in mehr als 30% der Fälle zu einer Therapieänderung führen dürfte. Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt nun noch ein retrospektives Expertenpanel zu Rate gezogen, um den maximal möglichen Benefit der NGS-Diagnostik herauszuarbeiten.

4.7 Retrospektives Expertenpanel: Therapeutische Konsequenzen der NGS-Diagnostik (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels)

Wie bereits unter 4.6 „Therapeutische Konsequenz der NGS-Diagnostik & Inanspruchnahme des fakultativen Expertenkonsils“ dargestellt, ist eine Therapieänderung auf Basis der NGS-Diagnostik in der Interventionsgruppe nur in 12,23% der Fälle erfolgt. Demgegenüber steht nun die Einschätzung der Experten (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels), dass eine Veränderung der antiinfektiven Therapiestrategie eigentlich bei 32,38% der teilnehmenden Studienpatienten indiziert gewesen wäre (Abbildung 8).

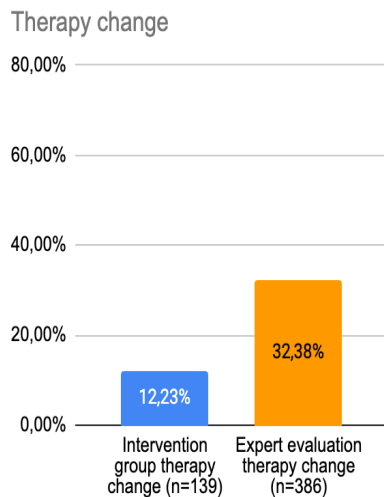


Abbildung 8: Therapeutische Konsequenz der NGS-Befunde unter realen Studienbedingungen versus retrospektive Expertenevaluation.

CAVE: Um der Frage nachzugehen, inwiefern der DigiSep-Trial den maximal möglichen Benefit der NGS-Diagnostik unterschätzt, wurde nicht direkt ab Rekrutierungsbeginn, sondern erst ab Januar 2023 bis zum Ende der Rekrutierungsperiode mittels des eCRF erfasst, inwiefern die Kenntnis der NGS-Befunde auch wirklich zu einer Therapieänderung im konkreten Sepsis-Fall geführt hat. Dementsprechend dient nicht die komplette Interventionsgruppe (IG / n=200), sondern nur die Subgruppe der IG-Patienten ab Januar 2023 (n=139) als Bezugsgröße für die Erfassung der therapeutischen Konsequenz der NGS-Befunde unter realen Studienbedingungen.

Die Art der durch die Experten empfohlenen Therapieänderung wäre in mehr als der Hälfte der Fälle eine antibiotische Deeskalation gewesen, während in etwas mehr als 20% der Fälle eine antibiotische Eskalation empfohlen gewesen wäre (Abbildung 9).

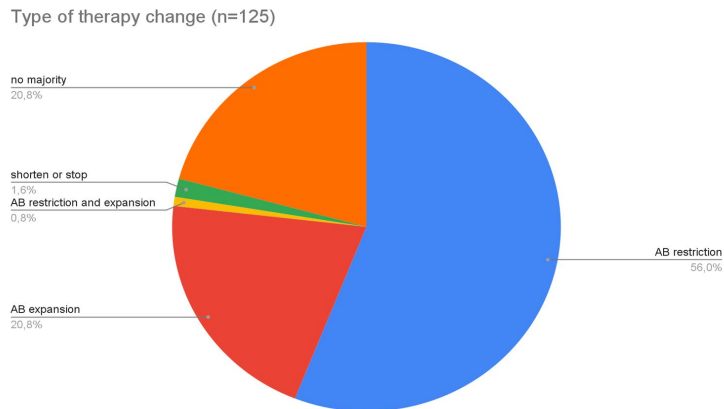


Abbildung 9: Expertenempfehlungen zur Art der Therapieänderung auf Basis der NGS-Befunde.

Abkürzungen: AB: Antibiose

Um den maximal möglichen Benefit der NGS-Diagnostik herauszuarbeiten, drängte sich nun eine erneute Auswertung des primären Endpunktes auf Basis der retrospektiven Expertenevaluation auf. Hierfür wurde alleinig das Outcome von zwei Subgruppen der Studienpatienten aus der Kontrollgruppe miteinander verglichen, bei denen die Experten retrospektiv entweder eine Änderung der antiinfektiven Therapiestrategie (Change (n=61) oder das unveränderte Fortführen der bestehenden antiinfektiven Therapie (No change/n=128) empfohlen hatten. Die alleinige Fokussierung auf Studienpatienten der KG für diese Fragestellung resultierte aus dem Sachverhalt, dass bei diesen Patienten ausgeschlossen werden konnte, dass deren Outcome bereits durch die Intervention beeinflusst wurde, was bei Studienpatienten der Interventionsgruppe hätte der Fall sein können.

4.7.1 Primärer Endpunkt (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels)

Die Auswertung des primären Endpunktes auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenkonsils ergab, dass die NGS-basierte Erregerdiagnostik den DOOR-RADAR-Score signifikant verbessern kann (Tabelle 10), wenn eine konsequente Berücksichtigung der NGS-Befunde bei der Therapieplanung erfolgt.

Tabelle 10: Primärer Endpunkt (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels).***Mann-Whitney-U Test

	Änderung (N=61)	Keine Änderung (N=128)	Behandlungseffekt [95% CI]	P Wert***
Primärer Endpunkt				
DOOR-RADAR-Score – pts	3,85±1,32	3,32±1,56	-0,53 [0,10; 0,97]	0,017

4.7.2 Sekundäre Endpunkte (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels)

Bis zum Tag 28 nach Sepsis-Onset zeigte sich zwar kein statistisch signifikanter, aber dennoch klinisch relevanter Überlebensunterschied in Höhe von 10% zwischen den beiden Studiensubgruppen (Change: 67,2% (20 Events) vs. No change: 77,3% (29 Events) / $p=0,11$) (Abbildung 10 links). Legt man nun den 180-tägigen Beobachtungszeitraum für die Überlebensanalyse zugrunde, so zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensnachteil derjenigen Studienpatient:innen, bei denen auf Basis der NGS-Diagnostik eine Änderung der antiinfektiven Therapiestrategie empfohlen gewesen wäre (Abbildung 10 rechts).

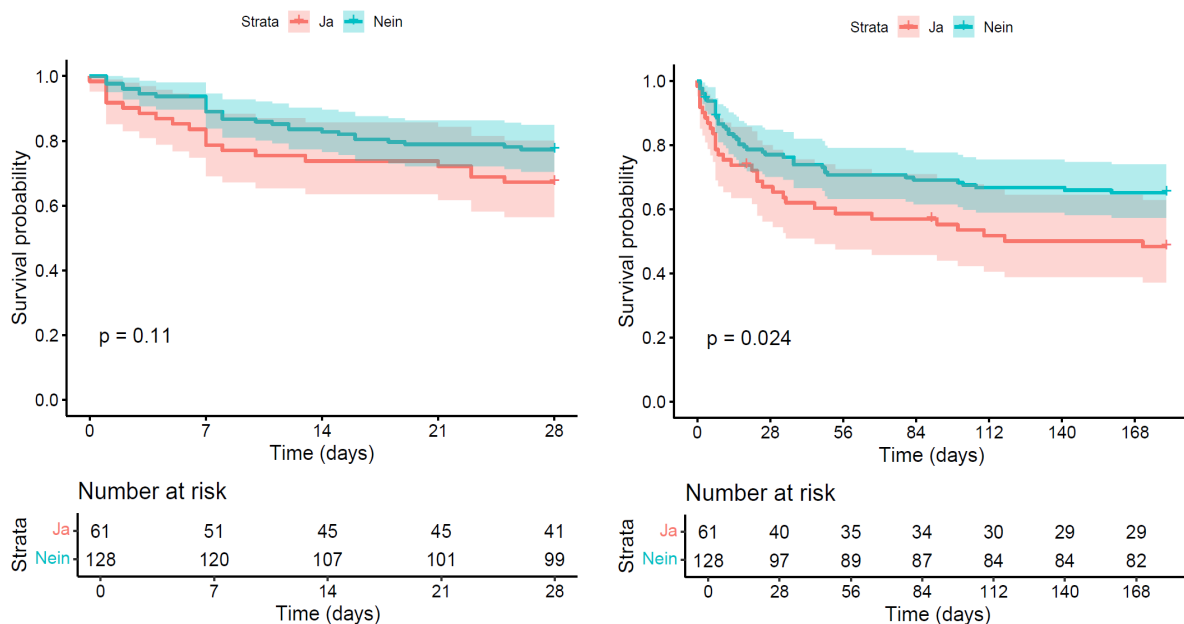


Abbildung 10: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels).

Linke Seite: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven vom Zeitpunkt Sepsis-Onset bis zu Tag 28 in den Subgruppen der Studienpatient:innen aus der Kontrollgruppe, bei denen die Experten retrospektiv entweder eine Änderung der antiinfektiven Therapiestrategie (Ja / $n=61$) oder das unveränderte Fortführen der bestehenden antiinfektiven Therapie (Nein / $n=128$) empfohlen hatten.

Rechte Seite: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven vom Zeitpunkt Sepsis-Onset bis zu Tag 180 in den Subgruppen der Studienpatient:innen aus der Kontrollgruppe, bei denen die Experten retrospektiv entweder eine Änderung der antiinfektiven Therapiestrategie (Ja / $n=61$) oder das unveränderte Fortführen der bestehenden antiinfektiven Therapie (Nein / $n=128$) empfohlen hatten.

Ebenso machte das Expertenpanel in der Kontrollgruppe deutlich, dass die NGS-Diagnostik in der Lage ist, zahlreiche sekundäre Endpunkte (teilweise signifikant) zu verbessern (v.a. Verweildauer KH & ICU / jeweils bis zu Tag 28) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Sekundäre Endpunkte (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels). * t-Test, ***Mann-Whitney-U Test

	Änderung (N=61)	Keine Änderung (N=128)	Behandlungseffekt [95% CI]	P Wert
Sekundäre Endpunkte zu Tag 28				
Modifizierter DOOR-RADAR-Score – pts. (auf Basis des kumulativen Antiinfektivaverbrauchs binnen 7d nach Sepsisbeginn)	3,85±1,26	3,39±1,41	-0,46 [0,05; 0,86]	0,028***
Modifizierter DOOR-RADAR-Score – pts. (bei überlebenden Patienten)	3,28±1,27 (N=40)	2,81±1,44 (N=97)	-0,47 [-0,03; 0,95]	0,068***
Beatmungsdauer				
Relativ [#]	0,51±0,41	0,41±0,42	-0,1 [-0,04; 0,22]	0,159*
Absolut bzgl. Überlebender ^{###}	9,8±10,2	9,1±10,8	-0,68 [-3,22; 4,56]	0,732*
Zeit bis zur Schockresolution				
Relativ [#]	0,49±0,39	0,42±0,37	-0,06 [-0,05; 0,19]	0,271*
Absolut bzgl. Überlebender ^{###}	8,3±7,9	9,0±8,8	0,71 [-3,75; 2,33]	0,644
Dauer der Nierenersatztherapie				
Relativ [#]	0,26±0,40	0,15±0,30	-0,11 [-0,01; 0,22]	0,065*
Absolut bzgl. Überlebender ^{###}	5,2±9,6	3,8±7,9	-1,4 [-2,05; 4,84]	0,421*
Krankenhausverweildauer				
Relativ [#]	0,91±0,20	0,81±0,28	-0,1 [0,02; 0,16]	0,011*
Absolut bzgl. Überlebender ^{###}	24,2±6,4	21,2±8,4	-3,0 [0,28; 5,54]	0,030*
Intensivverweildauer				
Relativ [#]	0,76±0,31	0,62±0,37	-0,14 [0,04; 0,25]	0,007*
Absolut bzgl. Überlebender ^{###}	18,2±8,9	15,0±10,3	-3,2 [-0,37; 6,61]	0,079*
Dauer der antiinfektiven Therapie				
Relativ [#]	0,70±0,30	0,61±0,32	-0,09 [0,0; 0,19]	0,060*
Absolut bzgl. Überlebender ^{###}	16,7±7,6	15,0±8,5	-1,7 [-1,21; 4,65]	0,247*
[#] bezogen auf die individuelle Überlebenszeit binnen 28 Tagen (bei allen Patienten), ^{###} bis Tag 28 (bei überlebenden Patienten)				

Schlüsselt man die Therapieänderungsempfehlungen der Experten nochmals etwas detaillierter auf (Eskalation (=Erweitern) vs. Deeskalation (=Eingrenzen) vs. Beibehalten (=Maintain) vs. keine Einigkeit der Experten (=Keine Mehrheit)) und wertet die daraus resultierenden Subgruppen getrennt voneinander aus, so wird deutlich, dass v.a. diejenigen Studienpatient:innen mit der Empfehlung für eine Therapieeskalation (Erweitern) das schlechteste Kurz- & Langzeitüberleben aufweisen (Abbildung 11). Somit scheint sich gerade die antiinfektive Nichtberücksichtigung Therapie-relevanter Erreger im Falle einer Sepsis negativ auf das Outcome der jeweils betroffenen Studienpatient:innen auszuwirken. Im

Gegensatz hierzu zeigen diejenigen Studienpatient:innen das beste Outcome, bei denen auf Basis der NGS-Diagnostik die antiinfektive Therapiestrategie als passgenau eingestuft wurde.

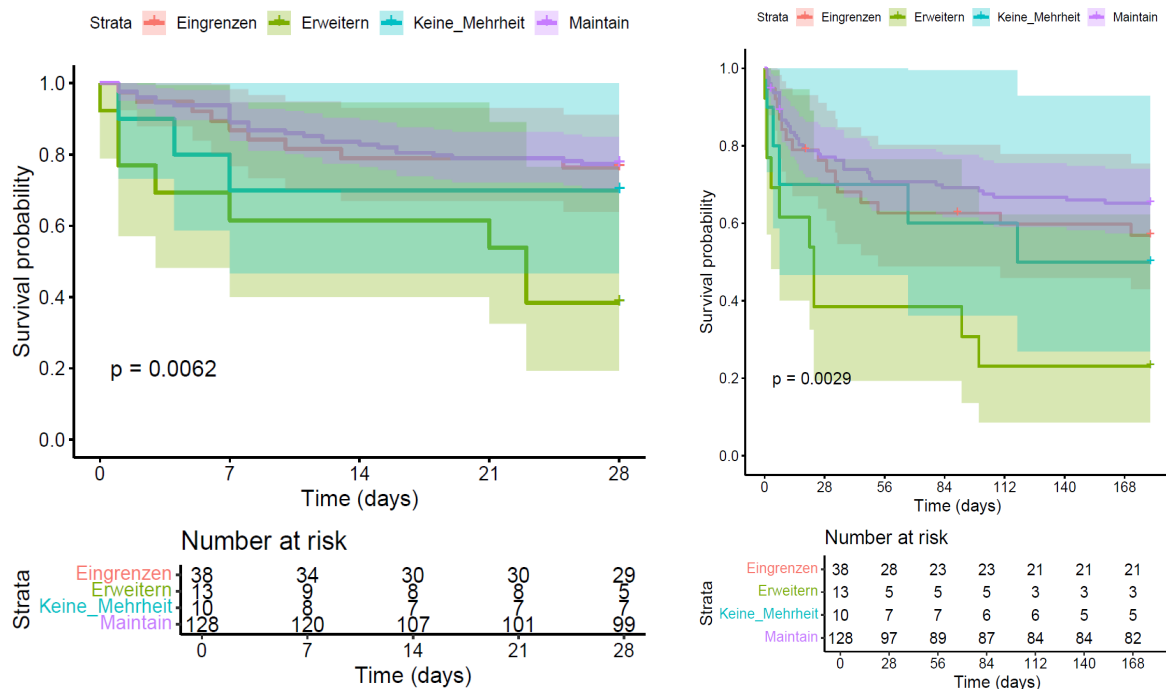


Abbildung 11: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven anhand einer differenzierten Aufschlüsselung der Therapieänderungsempfehlungen (auf Basis der Bewertungen des retrospektiven Expertenpanels).

Linke Seite: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven vom Zeitpunkt Sepsis-Onset bis zu Tag 28 in den Subgruppen der Studienpatient:innen aus der Kontrollgruppe, bei denen die Experten retrospektiv entweder eine Deeskalation (Eingrenzen / n=38), eine Eskalation (Erweitern / n=13) bzw. das unveränderte Fortführen der bestehenden antiinfektiven Therapie (Maintain / n=128) empfohlen hatten oder die Experten keine Einigkeit (Mehrheitsentscheid) erzielen konnten (Keine Mehrheit / n=10).

Rechte Seite: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels Kaplan-Meier-Kurven vom Zeitpunkt Sepsis-Onset bis zu Tag 180 in den Subgruppen der Studienpatient:innen aus der Kontrollgruppe, bei denen die Experten retrospektiv entweder eine Deeskalation (Eingrenzen / n=38), eine Eskalation (Erweitern / n=13) bzw. das unveränderte Fortführen der bestehenden antiinfektiven Therapie (Maintain / n=128) empfohlen hatten oder die Experten keine Einigkeit (Mehrheitsentscheid) erzielen konnten (Keine Mehrheit / n=10).

Weitere vertiefende Ergebnisse zum retrospektiven Expertenpanel sind der Anlage 2 zu entnehmen.

4.8 Gesundheitsökonomische Evaluation

Von der Gesamtkohorte konnten für 33,41 % Patienten ebenfalls GKV-Routinedaten übermittelt werden. In der GKV-Kohorte konnten somit von 130 übermittelten Fällen 129 in die weiteren Analysen aufgenommen werden, mit einer Verteilung von 75 in der IG und 54 in der KG. Die Überprüfung der Baseline-Charakteristika dieser spezifischen GKV-Kohorte ergab

keine signifikanten Unterschiede in den wesentlichen Merkmalen zwischen den Patienten der IG und KG. Im primären Endpunkt (DOOR/RADAR Score) sowie weiteren sekundären Endpunkten nach 28 Tagen, konnten keine signifikanten Effekte in der GKV-Kohorte identifiziert werden.

Die mittleren Kosten pro Patient waren in der IG niedriger (96.719,22 €, SD: 104.559,40) als in der KG (99.196,95 €, SD: 111.391,80), während der Median in der IG höher lag (59.503,06 €, IQR: 95.109,13) als in der KG (57.865,41 €, IQR: 109.062,2). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,883$).

Die gegenläufigen Tendenzen deuten auf Ausreißer in der KG hin, obwohl bereits eine Bereinigung erfolgte. Auch in den einzelnen Kostenbereichen zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, wobei die hohe Streuung der Kosten pro Patient auffällig bleibt.

Das Regressionsmodell zeigte, dass die Gruppenzugehörigkeit (IG vs. KG) keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtkosten hatte. Ein signifikanter Einflussfaktor war hingegen die Nierenersatztherapiepflichtigkeit, die mit einer Erhöhung der Gesamtkosten um 52 % assoziiert war (1,52; 95 %-KI: 1,21–2,33; $p = 0,01$). Auch die Dauer der Intervention zeigte einen signifikanten Effekt: Jeder zusätzliche Tag ohne Todesfall führte zu einer Erhöhung der Gesamtkosten um 0,4 % (1,004; 95 %-KI: 1,002–1,006; $p < 0,001$). Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich für die Intensivstationsverweildauer, bei der ein zusätzlicher Tag mit einer Kostensteigerung von 1,3 % verbunden war (1,013; 95 %-KI: 1,007–1,020; $p < 0,001$). Ebenso führte eine längere stationäre Verweildauer zu höheren Kosten, wobei jeder zusätzliche Tag die Zielgröße um 0,9 % erhöhte (1,009; 95 %-KI: 1,005–1,014; $p < 0,001$). Die Vorjahreskosten hatten einen minimalen, aber signifikanten Einfluss auf die Gesamtkosten (1,000003; 95 %-KI: 1,000–1,000; $p = 0,01$).

Die deterministische Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) untersuchte die Differenz der Kosten und der Wirksamkeit zwischen IG und KG. Die Gesamtkosten (inkl. Interventionskosten) zeigten einen Kostenvorteil von 978,52 € zugunsten der IG. Gleichzeitig wurde eine Reduktion der mittleren Todesfälle um 0,1659 zugunsten der IG festgestellt, basierend auf der Langzeitmortalität nach 28 Tagen. Aufgrund der Kosteneinsparungen bei gleichzeitig höherer Wirksamkeit in Bezug auf die Mortalität nach 28 Tagen konnte an dieser Stelle auf die deterministische Berechnung, beispielsweise die Erstellung eines ICER, verzichtet werden, da die Interpretation der Kosteneffektivität auf Basis des Effektschätzers sowie den eingesparten Kosten der IG die Dominanz der Intervention gegenüber der KG nahelegte. Ein ICER wird üblicherweise herangezogen, um das Verhältnis zwischen zusätzlichen Kosten und zusätzlicher Wirksamkeit zu bewerten, was hier obsolet war, da keine zusätzlichen Kosten anfallen. Stattdessen reichen die Interpretation der Wirksamkeit und der eingesparten Kosten aus, um die Überlegenheit der Intervention gegenüber der KG darzustellen. Die probabilistische CEA zeigte, dass in 51,1 % der Fälle die Intervention überlegen war, während sie in 1 % der Fälle teurer und weniger wirksam war. In 0,7 % der Fälle war sie weniger wirksam, aber kostensparend, und in 47,2 % wirksamer, jedoch mit höheren Kosten verbunden. Die Kosten-Effektivitäts-Akzeptanzkurve (CEAC) zeigte, dass die Intervention bei unterschiedlicher Zahlungsbereitschaft pro vermiedenem Todesfall als kosteneffektiv gilt. Bei niedriger Zahlungsbereitschaft liegt die Wahrscheinlichkeit der Kosteneffektivität bei 50–60

%, was eine unsichere Entscheidungsgrundlage darstellt. Ab einer Zahlungsbereitschaft von 200.000 € pro vermiedenem Todesfall steigt die Wahrscheinlichkeit auf über 90 %.

Weiterführende Darstellungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation entnehmen Sie bitte der Anlage 2 sowie dem Kapitel 3 des Evaluationsberichtes.

4.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, basierend auf dem EQ-5D-5L Index, wurden zwischen der IG und KG vergleichbare Ergebnisse festgestellt. Die deskriptiven Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Intervention in der Gesamtkohorte kurzfristig (T1) eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielen könnte, jedoch keine langfristigen Effekte (T2) zeigte. Während in der GKV-Kohorte zu keinem der Erhebungszeitpunkte signifikante Unterschiede der Indexwerte zwischen IG und KG zu identifizieren waren, erwiesen sich die Unterschiede zwischen der IG (Mittelwert (MW): 0,312 (SD: 0,386)) und KG (MW: 0,208 (SD: 0,373)) zu T1 (90 Tage) als statistisch signifikant ($p = 0,047$). Sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der GKV-Kohorte lässt sich deskriptiv erkennen, dass die mittlere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf geringfügig abnahm. Die Ergebnisse der mehrfaktoriellen ANOVA der Gesamt- und GKV-Kohorte bestätigten die oben beschriebenen Ergebnisse und zeigen, dass der EQ-5D-5L Index im Zeitverlauf signifikante Veränderungen aufwies (Gesamt: $p = 0,045$; GKV: $p = 0,008$), während zwischen den Gruppen (IG bzw. KG) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten (Gesamt: $0,704$; GKV: $p = 0,907$). Ebenso ergab die Interaktion zwischen Gruppe (IG bzw. KG) und Zeit keinen signifikanten Effekt (Gesamt: $p = 0,422$; GKV: $p = 0,142$).

Insgesamt sind die Gruppenunterschiede (IG und KG) der QALYs für beide Kohorten (Gesamtkohorte und GKV-Kohorte) als marginal bis sehr gering einzuschätzen. Die LLM-Analyse ergab für die Gesamtkohorte eine QALY-Differenz von 0,023 (95%-KI: -0,081 bis 0,127) und für die GKV-Kohorte eine Differenz von 0,056 (95%-KI: -0,200 bis 0,223). Es waren in beiden Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der IG und der KG festzustellen.

Weiterführende Darstellungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität entnehmen Sie der Anlage 2 und dem Kapitel 3 des Evaluationsberichtes.

4.10 Formative Evaluation

Die Ergebnisse der formativen Evaluation zeigten, dass die Präzisionsdiagnostik von vielen Teilnehmenden als sinnvolle und wertvolle Ergänzung zur Standarddiagnostik angesehen wird. Sie trug dazu bei, die Qualität der Therapie zu verbessern und langfristige Erfolge zu sichern. Dennoch blieb der hohe organisatorische und personelle Aufwand eine Herausforderung, die bei einer breiteren Implementierung berücksichtigt werden muss. Insgesamt verdeutlichten die formativen Studienergebnisse das Potenzial der Präzisionsdiagnostik, gleichzeitig aber auch die Notwendigkeit, ihre Anwendung durch optimierte Abläufe und Schulungen zu erleichtern. Für eine ausführliche Betrachtung der formativen Evaluation verweisen wir auf das Kapitel 3 des Evaluationsberichtes.

5 Diskussion der Projektergebnisse

Hinführung zum Thema - Sepsis als globales Gesundheitsproblem. Die Sepsis ist definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine dysregulierte Wirtsreaktion auf eine Infektion verursacht wird (Singer, Deutschman et al. 2016). Mit bis zu 50 Millionen Fällen pro Jahr und einer geschätzten globalen Sterblichkeitsrate von 11 Millionen Todesfällen pro Jahr ist die Sepsis für nahezu 20 % der weltweiten Todesfälle verantwortlich (Rudd, Johnson et al. 2020). Ähnliche Zahlen ergeben sich auch für Deutschland, wo die Sepsis bis zu 50 % der Krankenhaussterbefälle und mehr als 20 % der Gesamttodesfälle ausmacht (Fleischmann-Struzek, Rose et al. 2022). Die Sepsis stellt daher eine der größten globalen Gesundheitsbedrohungen dar, was zur WHO-Resolution WHA 70.7 vom 29. Mai 2017 mit dem Titel „Verbesserung der Prävention, Diagnose und klinischen Behandlung von Sepsis“ führte (SEVENTIETH WORLD HEALTH ASSEMBLY 2017). Die frühzeitige Identifizierung von Sepsis und der zeitnahe Therapiebeginn (einschließlich der Verabreichung von Antiinfektiva) sind mit einem signifikant verbesserten Outcome verbunden (Ferrer, Martin-Loeches et al. 2014, Bloos, Ruddel et al. 2017, Seymour, Gesten et al. 2017, Evans, Angus et al. 2018, Brusco, Sykes et al. 2023, Yang, Kennedy et al. 2023). Dementsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien die sofortige Verabreichung von Antiinfektiva bei Erwachsenen mit einem möglichen septischen Schock oder einer hohen Wahrscheinlichkeit für Sepsis, idealerweise innerhalb einer Stunde nach Sepsis-Erkennung (Evans, Rhodes et al. 2021). Und ganz besonders bei kritisch kranken septischen Patienten besteht ein hohes Risiko für eine unzureichende empirische antiinfektive Therapie, die leider mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert ist (Loiodice, Bailly et al. 2024). Der negative Einfluss einer unzureichenden empirischen Therapie scheint jedoch nicht auf kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen beschränkt zu sein, sondern spielt auch eine relevante Rolle bei weniger schwer erkrankten hospitalisierten Patienten (Riccobene, Ye et al. 2024). Dementsprechend ist die frühzeitige Identifizierung von Sepsis-erzeugenden Erregern von größter Bedeutung. Obwohl Kultur-basierte Techniken den Goldstandard darstellen, sind diese mit relevanten diagnostischen Schwächen verbunden (z. B. niedrige Sensitivität und Spezifität, anfällig für Kontaminationen, lange Bearbeitungszeiten) (Nannan Panday, Wang et al. 2019).

Der Weg der NGS-basierten Erregerdiagnostik von der „Bench“ zur „Bedside“. Der Nachweis von zirkulierender mikrobieller zellfreier DNA (mcfDNA) durch metagenomische Next-Generation-Sequenzierung (NGS) hat sich als vielversprechende Alternative erwiesen. In einem mehrjährigen und äußerst stringenten Bench-to-Bedside-Ansatz wurde durch die Arbeitsgruppe um Brenner Th et al. zunächst eine retrospektive Machbarkeitsstudie veröffentlicht, in der gezeigt wurde, dass der Nachweis von mcfDNA durch ein Signifikanzbewertungssystem zur Identifizierung kausaler Erreger bei sieben Patienten mit Sepsis oder septischem Schock anwendbar ist (Grumaz, Stevens et al. 2016). Diese Ergebnisse konnten anschließend in einer Sekundäranalyse einer monozentrischen Studie mit 48 Patienten mit Sepsis oder septischem Schock bestätigt werden, wobei eine Positivitätsrate von 71 % und eine Plausibilität von 96 % für den NGS-basierten Ansatz herausgearbeitet werden konnte (Grumaz, Grumaz et al. 2019). Darüber hinaus hätte die zusätzliche Kenntnis dieser NGS-Ergebnisse in mehr als der Hälfte der Fälle zu einer Änderung der antiinfektiven Therapiestrategie führen müssen, wie es von acht unabhängigen infektiologischen sowie intensivmedizinischen Experten herausgearbeitet wurde (Grumaz, Grumaz et al. 2019).

Obwohl es zunehmend Hinweise auf (i) eine signifikant verbesserte diagnostische Leistung sowie (ii) eine mögliche Verbesserung der Patientenergebnisse aufgrund eines angemesseneren antiinfektiösen Behandlungsregimes gab, fehlte es noch an einer prospektiven multizentrischen Evaluierung des NGS-basierten Ansatzes in einer großen Kohorte von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock (Ren, Ren et al. 2021, Cao, Zhou et al. 2022, He, Liu et al. 2022, Lee, Chang et al. 2022, Zuo, Wu et al. 2023). Hierfür wurde anschließend der sog. Next GeneSiS-Trial (Next-Generation Sequencing-Diagnostik von Bakteriämie bei Sepsis) als deutschlandweite, multizentrische, prospektive, beobachtende, nicht-interventionelle klinische Studie konzipiert und durchgeführt, um detaillierte Leistungsmerkmale des NGS-basierten Ansatzes und dessen potenziellen Einfluss auf das antiinfektiöse Behandlungsregime der Patienten in einer umfassenden Kohorte von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock bewerten zu können (Brenner, Decker et al. 2018). Diese Studie betrat insofern absolutes Neuland, da bislang nur wenige weitere Studien mit mindestens 200 Proben zur Bewertung der NGS-basierten Diagnostik veröffentlicht sind; in diesem Zusammenhang ist besonders wichtig, dass keine dieser Studien eine prospektive Probenahme mit klinischen Ergebnisbewertungen durch Experten kombinierte (Roza, Schully et al. 2020, Jing, Chen et al. 2021). Darüber hinaus liegt noch eine weitere Untersuchung zur technischen Validierung einer mcfDNA-Sequenzierungsdiagnostik vor, im Rahmen derer eine Kohorte von 350 septischen Patienten analysiert wurde und eine signifikant überlegene Leistung im Vergleich zu standardmäßigen Blutkulturen bestätigte; aber auch hier fand keine Expertenbewertung zur Validierung der Ergebnisse statt (Blauwkamp, Thair et al. 2019). Analog zu den Vorarbeiten zeigte sich im Rahmen des Next GeneSiS-Trials wiederum eine Positivitätsrate der NGS-basierten Diagnostik (NGS+) für Plasmaproben von 491 septischen Patienten in Höhe von 70,5 % im Vergleich zu den positiven Blutkulturen (BC+) mit 19,4 % innerhalb der ersten drei Tage nach dem Beginn der Sepsis. Die positiven NGS-Befunde wurden in 98,6 % der Fälle von einem dreiköpfigen Expertengremium als plausibel bewertet. Basierend auf den Empfehlungen der Experten hätte das zusätzliche Wissen über die NGS-basierten Erregerbefunde in 32,6 % aller Patienten zu Anpassungen der antiinfektiösen Behandlung geführt. Potenziell inadäquat behandelte NGS+/blutkulturnegative (BC-) Patienten wiesen ein signifikant schlechteres Outcome auf, welches sowohl einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation als auch eine verlängerte Notwendigkeit für eine mechanische Beatmung sowie eine Nierenersatztherapie umfasste (Brenner et al. 2025). Das Konzept einer additiven Nutzung der NGS-basierten Erregerdiagnostik (zusätzlich zur Kultur-basierten Routinediagnostik) bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock besitzt das große Potenzial, das Outcome der jeweils betroffenen Patienten signifikant zu verbessern. Da es sich bei dem Next GeneSiS-Trial um eine reine Observationsstudie handelte, ließ diese natürlich keine kausalen Rückschlüsse auf den möglichen Benefit einer zusätzlichen NGS-Diagnostik zu, sondern konnte nur entsprechende Hypothesen generieren. Aus diesem Grund musste nun im letzten Schritt des Bench-to-Bedside-Konzeptes eine klinisch prospektive Interventionsstudie stattfinden, welche unter dem Akronym DigiSep-Trial dann in Form einer klassischen randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie (RCT) durchgeführt werden konnte (Brenner, Skarabis et al. 2021).

Analog zu den Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten wir im Rahmen des **DigiSep-Trials** wiederum eine insgesamt 6-mal so hohe Rate an positiven NGS-Befunden im Vergleich zur blutkulturellen Standarddiagnostik nachweisen. Diese Positivbefunde wurden in

knapp 85% der Fälle als plausibel eingestuft und hätten gemäß des retrospektiven Expertenpanels eine Therapierelevanz in mehr als 90% der Fälle gehabt.

Die vorgenannten Maßzahlen zur diagnostischen Performance belegen unseres Erachtens eindrücklich das diagnostische Potential dieser neuartigen Technologie, zumal sich zahlreiche sekundäre klinische Endpunkte durch den Einsatz der NGS-Diagnostik signifikant verbessern ließen. Besonders beeindruckend dürften in dieser Hinsicht die um 2,7 Tage verkürzte invasive Beatmungsdauer sowie die um 1,9 Tage verkürzte Dauer des septischen Schocks sein, die als Beleg für eine frühere Adäquanz der antiinfektiven Therapie auf Basis der NGS-Befunde gewertet werden können. Auch wenn das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde, sind sowohl die um 2,1 Tage verkürzte Intensivstationsverweildauer als auch die um 1,8 Tage verkürzte Krankenhausverweildauer als absolut klinisch relevant zu werten. Nichtsdestotrotz darf nicht aus den Augen verloren werden, dass der DigiSep-Trial nicht in der Lage war, den DOOR-RADAR-Score als primären Endpunkt signifikant in der IG zu verbessern. Es zeigte sich zwar ein um ca. 0,3 Punkte niedriger DOOR-RADAR-Score in der IG, allerdings reichte dieser Unterschied nicht aus, um das Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen. Die mutmaßlich zugrundeliegende Ursache für das Verfehlen des primären Endpunktes dürfte die niedrige Rate an Therapieveränderungen auf Basis der NGS-Diagnostik in der IG gewesen sein, die nur 12,23% bei den IG-Patienten betrug. Auf Basis der verschiedenen Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe hatte man eigentlich angenommen, dass derartige NGS-basierte Therapieveränderungen in mehr als 30% der Fälle vorgenommen werden (Grumaz, Grumaz et al. 2019, Brenner et al. 2025). Da man ein derartiges Problem mit der Befundadhärenz bereits im Vorfeld der Projektdurchführung nicht ganz ausschließen konnte, waren entsprechende Gegenmaßnahmen zur Erhöhung der Befundadhärenz (wie z.B. eine intensive NGS-Schulung im Rahmen der Initiierung der Studienzentren sowie das Angebot eines fakultativen Expertenkonsils im Falle von Fragen oder Unklarheiten rund um die übermittelten NGS-Befunde) eingeplant und den Studienzentren angeboten worden. Alleine die geringe Anzahl der angefragten infektiologischen Expertenkonsile (n=2) belegt allerdings eindeutig, dass diese rein fakultative Maßnahme aufgrund der geringen Akzeptanz zu keiner besseren Befundadhärenz hat führen können. Hier wäre es sicherlich ratsam gewesen, im Studienprotokoll eine obligate Beratung bei jeder Befundübermittlung primär mit einzuplanen.

Glücklicherweise war bereits im Studienprotokoll die Durchführung eines retrospektiven Expertenkonsils präspezifiziert gewesen, um im Falle einer trotz aller Gegenmaßnahmen unzureichenden Befundadhärenz den maximalmöglichen Benefit der NGS-Diagnostik herausarbeiten zu können. Wenig überraschend konnte durch dieses retrospektive Expertenpanel des DigiSep-Trials bestätigt werden, dass die Therapieänderungsquote in der IG deutlich zu niedrig war und gemäß der Experten eigentlich eine Veränderung der antiinfektiven Therapiestrategie bei 32,38% der Patienten indiziert gewesen wäre. Nimmt man nun auf Basis der Expertenevaluation eine nochmalige Auswertung des primären Endpunktes (DOOR-RADAR-Score) innerhalb der Kontrollgruppe (KG) vor und vergleicht Patienten mit der Empfehlung für eine antiinfektive Therapieanpassung (n=61) mit denjenigen Patienten, bei denen die Experten von einer passgenauen antiinfektiven Therapie ausgegangen sind (n=128), so zeigt sich ein signifikant höherer DOOR-RADAR-Score in der Gruppe der Patienten mit der NGS-basierten Empfehlung für eine antiinfektive

Therapieanpassung. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass genau diese inadäquat therapierten Patienten auch ein signifikant schlechteres Überleben sowie einen signifikant verlängerten Intensivstations- & Krankenhausaufenthalt aufweisen. Die Art der durch die Experten empfohlenen Veränderung wäre in mehr als der Hälfte der Fälle eine Empfehlung zur antiinfektiven Deeskalation gewesen, während bei 20% der Fälle eine antiinfektive Eskalation notwendig gewesen wäre. Interessanterweise zeichnen sich beide Subgruppen durch ein signifikant verschlechtertes 28-Tages- sowie 180-Tages-Überleben aus, wobei die Subgruppe der Patienten mit der Notwendigkeit für eine antiinfektive Eskalation (im Sinne einer unzureichenden Abdeckung des vorliegenden Keimspektrums) das wirklich schlechteste Outcome aufweist. Diese Beobachtung darf nun allerdings nicht zu der Fehlannahme führen, dass man die Gefahr der Untertherapie durch eine maximale Eskalation der empirischen antiinfektiven Therapiestrategie kompensieren sollte, da auch die Subgruppe der Patienten mit einer empirischen Übertherapie signifikant schlechter als die Subgruppe der Patienten mit einer passgenauen antiinfektiven Therapie überlebte. Das schlechtere Outcome der übertherapierten Patienten ist in der Literatur hinreichend beschrieben und dürfte mutmaßlich durch das Auftreten Antiinfektiva-bedingter toxischer Nebenwirkungen bedingt sein (Richter, Frey et al. 2019, Alshehri, Alzahrani et al. 2022). Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch bereits im Rahmen des Next GeneSiS-Trials erzielen, im Rahmen dessen bei Patienten mit der Empfehlung für eine antiinfektive Deeskalation ein signifikant schlechteres Outcome (v.a. Dauer der Nierenersatztherapie-pflichtigen Nierenschädigung) beobachtet werden konnte (Brenner et al. 2025). Das Ziel muss also immer eine möglichst passgenaue antiinfektive Therapiestrategie sein, wie sie offensichtlich nur durch die kombinierte Anwendung der NGS-Diagnostik mit einer infektiologisch-mikrobiologischen Befundberatung (im Sinne des ABS-Gedankens) zur Erzielung einer bestmöglichen Befundadhärenz zu erreichen ist. Inwiefern sich die verpflichtende infektiologisch-mikrobiologische Befundberatung durch intensive Schulungsmaßnahmen kompensieren lässt, kann auf Basis der verfügbaren Datenlage nicht abschließend geklärt werden.

Die zu gering ausgeprägte Befundadhärenz hatte offensichtlich auch direkte Auswirkungen auf die gesundheitsökonomische Auswertung sowie die Quality-of-Life-(QoL) Erhebungen bei den überlebenden Sepsis-Patienten. Anhand der klinischen Endpunkte wird zwar die geringere Ressourceninanspruchnahme infolge der NGS-basierten Intervention deutlich (Intensivverweildauer, Krankenhausverweildauer, Beatmungsdauer, Schockdauer, etc.), allerdings war die Studie bei einer nur 12%-igen Therapieanpassungsquote offensichtlich underpowered, um Kosteneinsparungen zugunsten der Interventionsgruppe zu zeigen.

Die Studienergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation zeigten insgesamt keine signifikanten Unterschiede der Gesamtkosten zwischen der IG und KG, auch nicht unter Berücksichtigung der Interventionskosten. Die weiterführende Regressionsanalyse bestätigte ebenfalls, dass die deskriptiven Unterschiede der Gesamtkosten nicht auf tatsächliche Gruppenunterschiede zurückzuführen waren. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich zudem nicht für die einzelnen Leistungsbereiche identifizieren, wenngleich deskriptive Analysen auf mittlere Kosteneinsparungen in der IG hinwiesen. Die Evaluation zeigte eine vergleichbare Leistungsanspruchnahme der beiden Studiengruppen, was die mangelnde statistische Signifikanz der Kostenunterschiede zum Teil erklären konnte. Deskriptiv waren die Gruppenunterschiede in den Leistungsbereichen sowie bei den Gesamtkosten nur gering in

Relation zum insgesamten Kostenniveau. So lagen beispielsweise die mittleren stationären Kosten pro Patient in der IG bei 74.995,07 € (SD: 74.565,08 €) und in der KG bei 74.011,30 € (SD: 77.049,74 €). Eine weitere Studie aus dem deutschen Versorgungskontext stellte mittlere stationäre Kosten von 60.455 € für den initialen Aufenthalt fest (Leistner, Hirsemann et al. 2014). Wenngleich die hier vorliegenden stationären Kosten höher lagen, ist an dieser Stelle zu beachten, dass unter dem Kostenpunkt der stationären Kosten nicht nur der initiale Krankenhausaufenthalt, sondern ebenfalls Rehospitalisierungen berücksichtigt wurden. Dies war in zuvor benannter Studie nicht der Fall. Die mittleren Gesamtkosten pro Patient (exkl. Interventionskosten) in der IG lagen bei 96.719,22 € beziehungsweise bei 99.196,95 € in der KG. Im Vergleich dazu wurden die Gesamtkosten von Sepsispatienten im ersten Jahr nach Sepsis in der Studie von Fleischmann-Struzek et al. (2021) mit 18.051 € (95%-KI: 28.090 €) beziffert (Fleischmann-Struzek, Rose et al. 2021). Wenngleich für diese Studie ebenfalls GKV-Routinedaten herangezogen wurden (AOK) und somit die Vergleichbarkeit der Datengrundlagen gegeben war, bezogen sich die Kosten lediglich auf Sepsisüberlebende. In der vorliegenden Digi-Sep Studie wurden dagegen die Kosten der verstorbenen Patienten inkludiert. Allgemeine Erkenntnisse zu hohen Kosten zum Lebensende, nach welchen ein erheblicher Anteil der gesamten Gesundheitsausgaben einer Person in den letzten Lebensmonaten anfällt, die in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach festgestellt werden konnten (Lubitz and Riley 1993, Riley and Lubitz 2010), könnten somit ein möglicher Erkläransatz für die hier nachgewiesenen höheren Kosten sein. Die genannten Studien zeigen übereinstimmend, dass ein großer Teil der Krankenhauskosten in den letzten sechs Monaten vor dem Tod anfällt, vor allem durch ICU-Aufenthalte, invasive Maßnahmen und lebensverlängernde Behandlungen.

Die deterministische CEA zeigte, dass die Intervention sowohl kostensenkend (978,52 € geringere Kosten) als auch wirksamer (0,166 weniger Todesfälle) war. Allerdings wies die PSA auf eine hohe Unsicherheit hin. Die Streuung der Bootstrap-Replikationen war erheblich, und die Intervention war nur in 51,1 % der Replikationen sowohl kostensenkend als auch wirksam.

Dennoch legten die Ergebnisse zur Wirksamkeit, insbesondere hinsichtlich der Reduktion der Langzeitmortalität nach 28 Tagen, nahe, dass die Intervention im klinischen Kontext vorteilhaft sein könnte. Um eine belastbare gesundheitsökonomische Bewertung vorzunehmen, sind jedoch weitere Studien erforderlich, die primär auf CEA ausgelegt sind und größere Stichproben umfassen.

Bei der Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich in der IG bei der Gesamtkohorte kurzfristige Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Grundlage des EQ-5D-5L Index, jedoch konnten keine langfristigen Effekte nachgewiesen werden. Die deskriptiven und inferenzstatistischen Analysen deuteten auf eine insgesamt ähnliche zeitliche Entwicklung sowohl in der IG als auch in der KG hin. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland (Index: 0,88 (SD: 0,18); VAS: 71,59 (SD: 21,36)) (Grochtdreis, Dams et al. 2019) sowie im Vergleich allgemeinen älteren Population ab 65 Jahren (Index: 0,84 (SD: 0,22); VAS: 73,2 (SD: 18,5)) (Marten and Greiner 2021), lagen die hier identifizierten Indexwerte der Sepsispopulation deutlich darunter. In Anbetracht der schwerwiegenden kurz- und langfristigen gesundheitlichen Einschränkungen sowie der Mortalitätsrate war dieser Unterschied kaum verwunderlich. Darüber hinaus zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede der QALYs.

Die Ergebnisse der formativen Evaluation zeigten, dass die Präzisionsdiagnostik von vielen Teilnehmenden als sinnvolle und wertvolle Ergänzung zur Standarddiagnostik angesehen wurde. Sie trug dazu bei, die Qualität der Therapie zu verbessern und langfristige Erfolge zu sichern. Dennoch blieb der hohe organisatorische und personelle Aufwand eine Herausforderung, die bei einer breiteren Implementierung berücksichtigt werden muss. Jedoch war nicht auszuschließen, dass die beschriebenen Herausforderungen sowie der organisatorische Mehraufwand dem Projektcharakter (zusätzlicher administrativer Aufwand für die Erhebung und Dokumentation primärer und sekundärer Endpunkte) zugeschrieben werden konnte, welcher in der Regelversorgung potenziell geringer ausfallen würde. Insgesamt verdeutlichten die formativen Studienergebnisse das Potenzial der Präzisionsdiagnostik, gleichzeitig aber auch die Notwendigkeit, ihre Anwendung durch optimierte Abläufe und Schulungen zu erleichtern.

Nichtsdestotrotz ist und bleibt es absolut bemerkenswert, dass es trotz der geringen Therapieänderungsquote zu einem derart beeindruckenden klinischen Benefit gekommen ist, der zumindest für eine Kostenäquivalenz gesorgt hat und die durchaus relevanten Kosten der Intervention egalisiert hat. Darüber hinaus wurde eine signifikante Verbesserung der QoL an Tag 90 gezeigt, die allerdings an Tag 180 leider nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Es kann also hypothetisiert werden, dass es bei einem breitflächigeren Einsatz der NGS-Diagnostik in Verbindung mit einer mikrobiologisch-infektiologischen Beratung zur Sicherstellung einer bestmöglichen Befundadhärenz zu signifikanten Kosteneinsparungen durch die Intervention kommen kann. Ähnlich dürfte es sich mit der QoL in der Zeit nach überstandener Sepsis verhalten, die sich im Rahmen des DigiSep-Trials nur temporär zwischen den beiden Studiengruppen unterschied. Inwiefern eine bessere Befundadhärenz auch einen langfristig benefitiellen Effekt auf die QoL hat, kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden und bedarf einer weiterführenden Evaluation im Rahmen von Folgeprojekten, die sich auch bereits in konkreter Planung befinden (siehe Kapitel 6. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung).

Zusammenfassend liefert die Studie Hinweise auf eine potenziell wirksame Intervention mit Kosteneinsparungen, jedoch weist die Evidenz gewisse Einschränkungen auf, die im nachfolgenden Abschnitt ausführlich diskutiert werden.

Stärken & Limitationen:

Einführung: Die hier präsentierte DigiSep-Studie hat mehrere Stärken und Einschränkungen, auf die nun nochmal gesondert eingegangen werden soll. Die DigiSep-Studie ist die erste multizentrische, randomisierte kontrollierte Interventionsstudie, die darauf abzielt, den Mehrwert der NGS-basierten Pathogendiagnostik im Vergleich zur Kultur-basierten Erregerdiagnostik in einer repräsentativen Kohorte von septischen Patienten durch einen äußerst stringenten „Head-to-Head“-Vergleich zu evaluieren. Neben rein klinischen Endpunkten wurden auch gesundheitsökonomische Aspekte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) mit einbezogen, so dass es die DigiSep-Studie ermöglicht, einen wirklich umfassenden Eindruck von der Wirksamkeit des neuen diagnostischen Ansatzes zu bekommen. Bei der Beurteilung der Ergebnisse müssen nun noch folgende besondere Aspekte Berücksichtigung finden:

Klinische Evaluation: Obwohl angemessene Gegenmaßnahmen ergriffen wurden, um eine adäquate Berücksichtigung der NGS-Befunde zu gewährleisten (wie (1.) ein intensives NGS-Training während der Initiierung der Studienzentren und (2.) das Angebot einer optionalen Expertenkonsultation bei Fragen oder Unsicherheiten bezüglich der übermittelten NGS-Befunde), deuten sowohl die niedrige Rate an NGS-basierten Therapieanpassungen bei IG-Patienten (12,23 %) als auch die begrenzte Inanspruchnahme der Expertenkonsils (n=2) darauf hin, dass diese nicht effektiv genug in Anspruch genommen wurden, was dann in der vorgenannt geringen Befundadhärenz resultierte. Es wäre daher ratsam gewesen, ein verpflichtendes Expertenkonsil bei jeder NGS-Befundübermittlung als primären Bestandteil im Studienprotokoll mit aufzunehmen.

Als weitere Einschränkung darf nicht unerwähnt bleiben, dass zwar die Zeit bis zur Berichtserstellung im Zusammenhang mit der NGS-Diagnostik erfasst und dokumentiert wurde, dies aber nicht in gleicher Weise bei der Blutkulturdiagnostik erfolgte. Daher kann leider keine Aussage über den potenziellen Zeitvorteil der NGS-Diagnostik im Vergleich zur Blutkultur-basierten Diagnostik getroffen werden, wie es bereits in der Literatur beschrieben ist (Chen, Tang et al. 2023, Qin, Zhang et al. 2023).

Trotz aller Begeisterung für die hohe Rate an NGS-Positivbefunden darf natürlich auch die relevante Anzahl an Negativbefunden in Höhe von 36,53% nicht aus den Augen verloren werden. Aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit eines adäquaten Komparators ist bislang leider keine Aussage darüber möglich, inwiefern es sich bei den Negativbefunden um belastbar negative oder sog. „falsch-negative“ Befunde handelt. Die Blutkultur wird zwar als klassischer Goldstandard für die Erregerdiagnostik bei Sepsis betrachtet, erweist sich allerdings mit einer über 80%-igen Rate an Negativbefunden sicherlich als absolut inadäquater Komparator. Zur Einschätzung der NGS-Negativbefunde im Rahmen der DigiSep-Studie ist anzumerken, dass deren Ausmaß im Bereich der publizierten Literatur zu liegen kommt (Pang, Xu et al. 2023) und diese im Vergleich zu den mehr als 80% negativen Blutkultbefunden zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns eine deutliche diagnostische Verbesserung darstellen. Verständlicherweise gibt es eine gewisse Skepsis gegenüber diesen Negativbefunden, da das klinische Management bei negativen mNGS-Befunden in der Studie von Pang et al. nur in 14% der Fälle angepasst wurde, während dies bei Patienten mit positiven mNGS-Ergebnissen in mehr als 40% der Fälle der Fall war (Pang, Xu et al. 2023). Und genau dieser Sachverhalt wurde auch in unserer Studie deutlich, in der eine geringe Plausibilität negativer NGS-Befunde vor allem zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns (41,8%) gezeigt wurde. Dies ist natürlich wenig verwunderlich, als dass man gerade zu Beginn einer Sepsis, der ja bekanntermaßen eine Infektion zugrunde liegt, auch immer einen Erregernachweis erwarten würde. Interessanterweise werden derartige Negativbefunde bereits 3 Tage später seitens der Experten nahezu immer (92,6%) als plausibel erachtet, worin sich unseres Erachtens die Erwartungshaltung der Experten widerspiegelt, dass eine erfolgreiche Sepsistherapie binnen der ersten 3 Tage zu einer klinischen Stabilisierung des Patienten mit gleichzeitigem Verschwinden der Erreger-cfDNA im Blut (mit einem konsekutiv negativen NGS-Befund) führt.

Gesundheitsökonomische Evaluation: Die Aussagekraft der gesundheitsökonomischen Evaluation ist durch methodische Limitationen eingeschränkt. Die Fallzahlkalkulation wurde ausschließlich auf Basis des primären Endpunkts durchgeführt, was die statistische Power für diese sekundären Analysen limitiert. Darüber hinaus standen Sozialversicherungsdaten nur für

einen Teil der Gesamtkohorte zur Verfügung, wodurch die Stichprobengröße für die gesundheitsökonomischen Analysen weiter eingeschränkt war. Dies erhöhte die Anfälligkeit der Ergebnisse gegenüber Ausreißern und erschwert robuste Schlussfolgerungen. Zudem sind Kostendaten per se mit einer hohen Variabilität behaftet, da sie stark von individuellen Faktoren wie Komorbiditäten, Behandlungsstrategien und regionalen Versorgungsstrukturen abhängen, die aufgrund Ihrer mangelnden Verfügbarkeit nicht alle in die Regressionsanalyse mit aufgenommen werden konnten. Die hohe Variabilität der Kosten könnte darauf zurückzuführen sein, dass die untersuchte Patientenpopulation per se eine erhebliche Heterogenität aufweist. Ebenso könnten unterschiedliche Behandlungsstrategien zwischen den beteiligten Zentren zu divergierenden Kostenstrukturen geführt haben, da Variationen in der Anwendung der Intervention sowie in den begleitenden therapeutischen Maßnahmen nicht vollständig ausgeschlossen werden können. Diese Limitationen verdeutlichen den Bedarf an methodischen Anpassungen in zukünftigen Studien mit größeren Kohorten und längeren Beobachtungszeiträumen, um belastbarere Ergebnisse zu erzielen.

Wenngleich für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität valide Instrumente zum Einsatz kamen und der Rücklauf insbesondere zu T0 als hoch eingeschätzt werden kann, kam es innerhalb der Fragebögen zu unvollständigen Angaben, was die entsprechende Berechnung der Scores oder von QALYs in diesen Fällen unmöglich machte. Diese Herausforderungen bestehen allgemein bei patientenberichteten Fragebögen und in anderen Studien (Faria, Gomes et al. 2014, Grady, Jones et al. 2017, Rombach, Gray et al. 2018, Rosel, Serna-Higuita et al. 2022). Eine methodisch verlässliche Alternative, um Unterschiede in QALYs zu untersuchen stellen LLM dar, welche alle verfügbaren Informationen nutzen, sofern Baseline-Werte vollständig sind und somit der Stichprobenreduktion entgegenkommen (Rosel, Serna-Higuita et al. 2022, Ben, van Dongen et al. 2023). Darüber hinaus wurde der EQ-5D-5L zu T0 in einigen Fällen durch Proxyberichte erhoben, bei denen Dritte (sog. Proxys wie Angehörige oder medizinisches Personal) anstelle der Patienten selbst Angaben gemacht haben, was die Vergleichbarkeit und Genauigkeit der Baseline-Daten einschränken könnte. Validierungsstudien haben jedoch gezeigt, dass Erhebungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Proxys eine valide Alternative zum Selbstbericht sind und eine gute Annäherung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen (Hofhuis, Hautvast et al. 2003, Gifford, Husain et al. 2010, Golicki, Niewada et al. 2015, Toh, Yap et al. 2021). Schließlich war die Beobachtungszeit der Studie relativ kurz, wodurch langfristige Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erfasst werden konnten, insbesondere in Bezug auf mögliche späte Folgen oder nachhaltige Verbesserungen. Diese Limitationen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse und der Planung zukünftiger Studien berücksichtigt werden.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Man muss also im Nachhinein davon ausgehen, dass die inadäquate Befundadhärenz zu dem Verfehlen des primären Endpunktes geführt hat und somit das volle diagnostische Potential der NGS-Diagnostik gar nicht ausgeschöpft werden konnte. Diese Erkenntnis darf nun nicht dazu führen, dass die Überführung der NGS-Diagnostik in die Regelversorgung hierdurch behindert bzw. verzögert wird. Vielmehr ist es nun von Bedeutung, entsprechende Begleitmaßnahmen abzuleiten, die für eine entsprechende Befundadhärenz im Rahmen der

Durchführung der NGS-Diagnostik in der Regelversorgung sorgen. Hierzu zählen einerseits intensive Schulungsmaßnahmen des Behandlungsteams, um deren Expertise im Umgang mit den NGS-Befunden und das Vertrauen in die neue Diagnostik zu erhöhen (Timbrook, Morton et al. 2017). Darüber hinaus verdeutlichen die o.g. Erfahrungen die Notwendigkeit für eine verpflichtende mikrobiologisch-infektiologische Beratung bei jeder NGS-Durchführung, um eine größtmögliche Befundadhärenz und die bestmögliche Outcome-Relevanz der NGS-basierten Erregerdiagnostik erzielen zu können. Unter Berücksichtigung dieser Begleitmaßnahmen kann von klinischer Seite aus eine Überführung in die GKV-Regelversorgung uneingeschränkt befürwortet werden. Überbrückend sollte die Fortsetzung von bereits bestehenden selektivvertraglichen Regelungen dafür Sorge tragen, dass den uns anvertrauten Patienten die NGS-basierte Erregerdiagnostik auch bis zur zeitverzögerten Überführung in der flächendeckenden Regelversorgung verfügbar gemacht wird.

Weiterentwicklungspotential der DigiSep-Ergebnisse. Bekanntermaßen stellt die Sepsis bzw. der septische Schock einen absolut zeitkritischen Notfall dar, bei dem es auf eine frühestmögliche Diagnosestellung und einen frühzeitigen Therapiebeginn ankommt. Von daher macht es Sinn, sich dem Thema Sepsis nicht erst im intensivmedizinischen Zusammenhang zu widmen, sondern multimodale Maßnahmenpakete zur Verbesserung der Versorgung bereits in der Präklinik sowie der frühen innerklinischen Versorgung zur Anwendung zu bringen, wie es bei dem DigiSep-Folgeprojekt namens „OptiSep - Transsektorale Optimierung der Versorgungsprozesse bei Sepsis auf Basis von interoperablen Routinedaten“ der Fall sein wird. Hier soll mit Hilfe eines multimodalen Interventionskonzepts, welches (1.) die prä- und innerklinische Etablierung interaktiver und interprofessioneller Schulungsmaßnahmen, (2.) standardisierte Behandlungspfade, (3.) die Nutzung von Clinical Decision Support Systems (CDSS) zur frühzeitigen Erkennung der Sepsis sowie (4.) die risikoadjustierte Anwendung innovativer Verfahren zur präzisen Erregeridentifikation mittels NGS vorsieht, die Sepsismorbidität und -mortalität signifikant reduziert werden. Das zugrundeliegende Studiendesign stellt eine prospektive, multizentrische Interventionsstudie im cluster-randomisierten Stepped-Wedge Design und Zeitreihe im quasi-experimentellen Vergleich mit einer Nicht-Interventions-Kohorte dar. Die Evaluation des patientenindividuellen Outcomes erfolgt mittels des modifizierten DOOR/RADAR-Scores (Evans, Rubin et al. 2015) als primärer Endpunkt, der sich im Rahmen des DigiSep-Trials als tauglich erwiesen hat. Dieser kombiniert gewichtet die Verweildauer auf Intensiv-/IMC-Stationen, die Mortalität nach 28 Tagen, den kumulativen Antiinfektiva-Verbrauch sowie das Auftreten von Organversagen. Sekundäre Endpunkte umfassen Einzeloutcomes des DOOR/RADAR-Scores und Kriterien der Evaluation komplexer Interventionen (CreDE-CI2) (Mohler, Kopke et al. 2015). Die Integration der Patientenperspektive erfolgt durch die Evaluation der Behandlungsqualität mit Befragungen und Datenerhebung (EQ-5D-5L-Fragebogen). Die dem OptiSep-Projekt zugrundeliegende Hypothese stellt dar, dass eine verbesserte Früherkennung und optimierte Versorgungspfade sowie der gezielte Einsatz additiver diagnostischer Verfahren mindestens eine Kostenneutralität bei gleichzeitig erhöhter Versorgungsqualität gegenüber den bisherigen Versorgungsformen gewährleistet. Durch eine zu erwartende Verkürzung der intensivstationären Verweildauer ist sogar eher von einer kostenreduzierenden Wirkung mit Übertragungspotenzial in die GKV-Regelversorgung auszugehen. Dabei ist ganz wichtig zu wissen, dass bei der Projektkonzeption die Erkenntnisse des DigiSep-Trials direkt mitberücksichtigt werden konnten, so dass z.B. alle NGS-Befunde mit

einer verpflichtenden infektiologisch-mikrobiologischen Befundberatung an die teilnehmenden Kliniken rückgekoppelt werden, um eine bestmögliche Befundadhärenz erreichen zu können.

Das OptiSep-Projekt befindet sich aktuell im Stadium der Vollantragsstellung beim Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), nachdem die eingereichte Ideenskizze in der ersten Stufe im Rahmen eines zweistufigen Antragsverfahrens als förderwürdig eingestuft wurde (Förderkennzeichen: 01NVF24222).

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Veröffentlicht:

Brenner Th et al., Optimization of sepsis therapy based on patient-specific digital precision diagnostics using next generation sequencing (DigiSep-Trial)-study protocol for a randomized, controlled, interventional, open-label, multicenter trial. *Trials* 2021 Oct 18;22(1):714. doi: 10.1186/s13063-021-05667-x

Die Studienergebnisse wurden im Dezember 2024 auf dem DIVI24 in Hamburg sowie im April 2025 auf dem ESCMID Global 2025 in Wien der Öffentlichkeit in Form von Kongressvorträgen präsentiert. Das zugehörige Manuskript befindet sich aktuell in Vorbereitung und soll möglichst zeitnah in einer Fachzeitschrift publiziert werden.

IV Literaturverzeichnis

Alshehri, A. M., M. Y. Alzahrani, M. A. Abujamal, M. H. Abdalla, S. A. Alowais, O. M. Alfayez, M. S. Alyami, A. R. Almutairi and O. A. Almohammed (2022). "Comparative Risk of Acute Kidney Injury Following Concurrent Administration of Vancomycin with Piperacillin/Tazobactam or Meropenem: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies." *Antibiotics (Basel)* 11(4).

Ben, A. J., J. M. van Dongen, M. E. Alili, M. W. Heymans, J. W. R. Twisk, J. L. MacNeil-Vroomen, M. de Wit, S. E. M. van Dijk, T. Oosterhuis and J. E. Bosmans (2023). "The handling of missing data in trial-based economic evaluations: should data be multiply imputed prior to longitudinal linear mixed-model analyses?" *Eur J Health Econ* 24(6): 951-965.

Blauwkamp, T. A., S. Thair, M. J. Rosen, L. Blair, M. S. Lindner, I. D. Vilfan, T. Kawli, F. C. Christians, S. Venkatasubrahmanyam, G. D. Wall, A. Cheung, Z. N. Rogers, G. Meshulam-Simon, L. Huijse, S. Balakrishnan, J. V. Quinn, D. Hollemon, D. K. Hong, M. L. Vaughn, M. Kertesz, S. Bercovici, J. C. Wilber and S. Yang (2019). "Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease." *Nat Microbiol* 4(4): 663-674.

Bloos, F., H. Ruddel, D. Thomas-Ruddel, D. Schwarzkopf, C. Pausch, S. Harbarth, T. Schreiber, M. Grundling, J. Marshall, P. Simon, M. M. Levy, M. Weiss, A. Weyland, H. Gerlach, T. Schurholz, C. Engel, C. Matthaus-Kramer, C. Scheer, F. Bach, R. Riessen, B. Poidinger, K. Dey, N. Weiler, A. Meier-Hellmann, H. H. Haberle, G. Wobker, U. X. Kaisers, K. Reinhart and M. s. group (2017). "Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial." *Intensive Care Med* 43(11): 1602-1612.

Brenner, T., S. O. Decker, S. Grumaz, P. Stevens, T. Bruckner, T. Schmoch, M. W. Pletz, H. Bracht, S. Hofer, G. Marx, M. A. Weigand, K. Sohn and T. I. C. C. T. Group (2018). "Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial): Study protocol of a prospective, observational, noninterventional, multicenter, clinical trial." *Medicine (Baltimore)* 97(6): e9868.

Brenner, T., A. Skarabis, P. Stevens, J. Axnick, P. Haug, S. Grumaz, T. Bruckner, S. Luntz, O. Witzke, M. W. Pletz, T. M. Ruprecht, U. Marschall, S. Altin, W. Greiner, M. M. Berger and T. I. C. C. T. Group (2021). "Optimization of sepsis therapy based on patient-specific digital precision diagnostics using next generation sequencing (DigiSep-Trial)-study protocol for a randomized, controlled, interventional, open-label, multicenter trial." *Trials* 22(1): 714.

Brenner, T., et al. (2025) Improved pathogen identification in sepsis or septic shock by clinical metagenomic sequencing. *Am J Respir Crit Care Med*, Under Review.

Brunkhorst, F. M., M. A. Weigand, M. Pletz, P. Gastmeier, S. W. Lemmen, A. Meier-Hellmann, M. Ragaller, A. Weyland, G. Marx, M. Bucher, H. Gerlach, B. Salzberger, B. Grabein, T. Welte, K. Werdan, S. Kluge, H. G. Bone, C. Putensen, R. Rossaint, M. Quintel, C. Spies, B. Weiss, S. John, M. Oppert, A. Jorres, T. Brenner, G. Elke, M. Grundling, K. Mayer, A. Weimann, T. W. Felbinger, H. Axer, T. Heller, N. Gagelmann and V. Deutsche Sepsis Gesellschaft e (2020). "[S3 guideline sepsis-prevention, diagnosis, treatment, and aftercare : Summary of the strong recommendations]." *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115(3): 178-188.

Brunner, E. M., Ullrich (2002). *Nichtparametrische Datenanalyse - Unverbundene Stichproben*. Berlin, Springer.

Brusco, N. K., K. Sykes, A. C. Cheng, C. Radia-George, D. Travis, N. Sullivan, T. Dinh, S. Foster, K. Thursky and C. Safer Care Victoria "Think sepsis. Act fast" Scaling (2023). "A state-wide implementation of a whole of hospital sepsis pathway with a mortality based cost-effectiveness analysis from a healthcare sector perspective." *PLOS Glob Public Health* 3(5): e0000687.

Cao, X. G., S. S. Zhou, C. Y. Wang, K. Jin and H. D. Meng (2022). "The diagnostic value of next-generation sequencing technology in sepsis." *Front Cell Infect Microbiol* 12: 899508.

Chen, H., M. Tang, L. Yao, D. Zhang, Y. Zhang, Y. Zhao, H. Xia, T. Chen and J. Zheng (2023). "Early application of metagenomics next-generation sequencing may significantly reduce unnecessary consumption of antibiotics in patients with fever of unknown origin." *BMC Infect Dis* 23(1): 478.

Decker, S. O., A. Sigl, C. Grumaz, P. Stevens, Y. Vainshtein, S. Zimmermann, M. A. Weigand, S. Hofer, K. Sohn and T. Brenner (2017). "Immune-Response Patterns and Next Generation Sequencing Diagnostics for the Detection of Mycoses in Patients with Septic Shock-Results of a Combined Clinical and Experimental Investigation." *Int J Mol Sci* 18(8).

Evans, I. V. R., D. C. Angus and C. W. Seymour (2018). "Sepsis Bundles and Mortality Among Pediatric Patients-Reply." *JAMA* 320(21): 2271-2272.

Evans, L., A. Rhodes, W. Alhazzani, M. Antonelli, C. M. Coopersmith, C. French, F. R. Machado, L. McIntyre, M. Ostermann, H. C. Prescott, C. Schorr, S. Simpson, W. J. Wiersinga, F. Alshamsi, D. C. Angus, Y. Arabi, L. Azevedo, R. Beale, G. Beilman, E. Belley-Cote, L. Burry, M. Cecconi, J.

Centofanti, A. Coz Yataco, J. De Waele, R. P. Dellinger, K. Doi, B. Du, E. Estenssoro, R. Ferrer, C. Gomersall, C. Hodgson, M. H. Moller, T. Iwashyna, S. Jacob, R. Kleinpell, M. Klompas, Y. Koh, A. Kumar, A. Kwizera, S. Lobo, H. Masur, S. McGloughlin, S. Mehta, Y. Mehta, M. Mer, M. Nunnally, S. Oczkowski, T. Osborn, E. Papathanassoglou, A. Perner, M. Puskarich, J. Roberts, W. Schweickert, M. Seckel, J. Sevransky, C. L. Sprung, T. Welte, J. Zimmerman and M. Levy (2021). "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021." *Intensive Care Med* 47(11): 1181-1247.

Evans, S. R., D. Rubin, D. Follmann, G. Pennello, W. C. Huskins, J. H. Powers, D. Schoenfeld, C. Chuang-Stein, S. E. Cosgrove, V. G. Fowler, Jr., E. Lautenbach and H. F. Chambers (2015). "Desirability of Outcome Ranking (DOOR) and Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk (RADAR)." *Clin Infect Dis* 61(5): 800-806.

Faria, R., M. Gomes, D. Epstein and I. R. White (2014). "A guide to handling missing data in cost-effectiveness analysis conducted within randomised controlled trials." *Pharmacoeconomics* 32(12): 1157-1170.

Ferrer, R., I. Martin-Loeches, G. Phillips, T. M. Osborn, S. Townsend, R. P. Dellinger, A. Artigas, C. Schorr and M. M. Levy (2014). "Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program." *Crit Care Med* 42(8): 1749-1755.

Fleischmann-Struzek, C., N. Rose, A. Freytag, M. Spoden, H. C. Prescott, A. Schettler, L. Wedekind, B. Ditscheid, J. Storch, S. Born, P. Schlattmann, C. Gunster, K. Reinhart and C. S. Hartog (2021). "Epidemiology and Costs of Postsepsis Morbidity, Nursing Care Dependency, and Mortality in Germany, 2013 to 2017." *JAMA Netw Open* 4(11): e2134290.

Fleischmann-Struzek, C., N. Rose and K. Reinhart (2022). "[Sepsis-associated deaths in Germany: characteristics and regional variation]." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 65(3): 388-395.

Fleischmann, C., D. O. Thomas-Rueddel, M. Hartmann, C. S. Hartog, T. Welte, S. Heublein, U. Dennler and K. Reinhart (2016). "Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis." *Dtsch Arztebl Int* 113(10): 159-166.

Gifford, J. M., N. Husain, V. D. Dinglas, E. Colantuoni and D. M. Needham (2010). "Baseline quality of life before intensive care: a comparison of patient versus proxy responses." *Crit Care Med* 38(3): 855-860.

Golicki, D., M. Niewada, J. Buczek, A. Karlinska, A. Kobayashi, M. F. Janssen and A. S. Pickard (2015). "Validity of EQ-5D-5L in stroke." *Qual Life Res* 24(4): 845-850.

Grady, K. L., P. G. Jones, A. Cristian-Andrei, D. C. Naftel, S. Myers, M. A. Dew, K. Idrissi, G. Weidner, S. A. Wissman, J. K. Kirklin and J. A. Spertus (2017). "Causes and Consequences of Missing Health-Related Quality of Life Assessments in Patients Who Undergo Mechanical Circulatory Support Implantation: Insights From INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)." *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 10(12): e003268.

Grochtdreis, T., J. Dams, H. H. Konig and A. Konnopka (2019). "Health-related quality of life measured with the EQ-5D-5L: estimation of normative index values based on a representative German population sample and value set." *Eur J Health Econ* 20(6): 933-944.

Grumaz, S., C. Grumaz, Y. Vainshtein, P. Stevens, K. Glanz, S. O. Decker, S. Hofer, M. A. Weigand, T. Brenner and K. Sohn (2019). "Enhanced Performance of Next-Generation Sequencing Diagnostics Compared With Standard of Care Microbiological Diagnostics in Patients Suffering From Septic Shock." *Crit Care Med* 47(5): e394-e402.

Grumaz, S., P. Stevens, C. Grumaz, S. O. Decker, M. A. Weigand, S. Hofer, T. Brenner, A. von Haeseler and K. Sohn (2016). "Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in septic patients." *Genome Med* 8(1): 73.

He, D., M. Liu, Q. Chen, Y. Liu, Y. Tang, F. Shen, D. Wang and X. Liu (2022). "Clinical Characteristics and the Effect of Timing for Metagenomic Next-Generation Sequencing in Critically Ill Patients with Sepsis." *Infect Drug Resist* 15: 7377-7387.

Hofhuis, J., J. L. A. Hautvast, A. J. P. Schrijvers and J. Bakker (2003). "Quality of life on admission to the intensive care: can we query the relatives?" *Intensive Care Med* 29(6): 974-979.

Jing, C., H. Chen, Y. Liang, Y. Zhong, Q. Wang, L. Li, S. Sun, Y. Guo, R. Wang, Z. Jiang and H. Wang (2021). "Clinical Evaluation of an Improved Metagenomic Next-Generation Sequencing Test for the Diagnosis of Bloodstream Infections." *Clin Chem* 67(8): 1133-1143.

Lee, I. K., J. P. Chang, W. C. Huang, C. H. Tai, H. T. Wu and C. H. Chi (2022). "Comparative of clinical performance between next-generation sequencing and standard blood culture diagnostic method in patients suffering from sepsis." *J Microbiol Immunol Infect* 55(5): 845-852.

Leistner, R., E. Hirsemann, A. Bloch, P. Gastmeier and C. Geffers (2014). "Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study." *Infection* 42(1): 31-36.

Liodice, A., S. Bailly, S. Ruckly, N. Buetti, F. Barbier, Q. Staiquly, A. Tabah, J. F. Timsit, t. E. S. o. I. C. M. t. E. S. o. C. M. t. I. D. S. G. f. I. i. C. I. P. Eurobact-2 Study Group and O. N. the (2024). "Effect of adequacy of empirical antibiotic therapy for hospital-acquired bloodstream infections on intensive care unit patient prognosis: a causal inference approach using data from the Eurobact2 study." *Clin Microbiol Infect* 30(12): 1559-1568.

Lubitz, J. D. and G. F. Riley (1993). "Trends in Medicare payments in the last year of life." *N Engl J Med* 328(15): 1092-1096.

Marten, O. and W. Greiner (2021). "EQ-5D-5L reference values for the German general elderly population." *Health Qual Life Outcomes* 19(1): 76.

Mayr, F. B., S. Yende and D. C. Angus (2014). "Epidemiology of severe sepsis." *Virulence* 5(1): 4-11.

Moerer, O. and H. Burchardi (2006). "[The cost of sepsis]." *Anaesthesist* 55 Suppl 1: 36-42.

Moerer, O., E. Plock, U. Mgbor, A. Schmid, H. Schneider, M. B. Wischnewsky and H. Burchardi (2007). "A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units." *Crit Care* 11(3): R69.

Mohler, R., S. Kopke and G. Meyer (2015). "Criteria for Reporting the Development and Evaluation of Complex Interventions in healthcare: revised guideline (CReDECI 2)." *Trials* 16: 204.

Nannan Panday, R. S., S. Wang, P. M. van de Ven, T. A. M. Hekker, N. Alam and P. W. B. Nanayakkara (2019). "Evaluation of blood culture epidemiology and efficiency in a large European teaching hospital." *PLoS One* 14(3): e0214052.

Pang, F., W. Xu, H. Zhao, S. Chen, Y. Tian, J. Fu, Z. You, P. Song, Q. Xian, Q. Zhao, C. Wang and X. Jia (2023). "Comprehensive evaluation of plasma microbial cell-free DNA sequencing for predicting bloodstream and local infections in clinical practice: a multicenter retrospective study." *Front Cell Infect Microbiol* 13: 1256099.

Parize, P., E. Muth, C. Richaud, M. Gratigny, B. Pilmis, A. Lamamy, J. L. Mainardi, J. Cheval, L. de Visser, F. Jagorel, L. Ben Yahia, G. Bamba, M. Dubois, O. Join-Lambert, M. Leruez-Ville, X. Nassif, A. Lefort, F. Lanternier, F. Suarez, O. Lortholary, M. Lecuit and M. Eloit (2017). "Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study." *Clin Microbiol Infect* 23(8): 574 e571-574 e576.

Qin, C., S. Zhang, Y. Zhao, X. Ding, F. Yang and Y. Zhao (2023). "Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in sepsis and bloodstream infection." *Front Cell Infect Microbiol* 13: 1117987.

R Core Team. (2020). "A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing." from <https://www.r-project.org/>.

Ren, D., C. Ren, R. Yao, L. Zhang, X. Liang, G. Li, J. Wang, X. Meng, J. Liu, Y. Ye, H. Li, S. Wen, Y. Chen, D. Zhou, X. He, X. Li, K. Lai, Y. Li and S. Gui (2021). "The microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing in patients with sepsis." *BMC Infect Dis* 21(1): 1257.

Rhodes, A., L. E. Evans, W. Alhazzani, M. M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, M. E. Nunnally, B. Rochwerf, G. D. Rubenfeld, D. C. Angus, D. Annane, R. J. Beale, G. J. Bellingham, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. Coopersmith, D. P. De Backer, C. J. French, S. Fujishima, H. Gerlach, J. L. Hidalgo, S. M. Hollenberg, A. E. Jones, D. R. Karnad, R. M. Kleinpell, Y. Koh, T. C. Lisboa, F. R. Machado, J. J. Marini, J. C. Marshall, J. E. Mazuski, L. A. McIntyre, A. S. McLean, S. Mehta, R. P. Moreno, J. Myburgh, P. Navalesi, O. Nishida, T. M. Osborn, A. Perner, C. M. Plunkett, M. Ranieri, C. A. Schorr, M. A. Seckel, C. W. Seymour, L. Shieh, K. A. Shukri, S. Q. Simpson, M. Singer, B. T. Thompson, S. R. Townsend, T. Van der Poll, J. L. Vincent, W. J. Wiersinga, J. L. Zimmerman and R. P. Dellinger (2017). "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016." *Intensive Care Med* 43(3): 304-377.

Riccobene, T., G. Ye, J. Lock, K. C. Yu, C. Ai, S. Gregory and V. Gupta (2024). "Outcomes of inadequate empiric therapy and timing of newer antibacterial therapy in hospitalized adults with culture-positive Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*: a multicenter analysis." *BMC Infect Dis* 24(1): 810.

Richter, D. C., O. Frey, A. Rohr, J. A. Roberts, A. Koberer, T. Fuchs, N. Papadimas, M. Heinzl-Gutenbrunner, T. Brenner, C. Lichtenstern, M. A. Weigand and A. Brinkmann (2019). "Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience." *Infection* 47(6): 1001-1011.

Riley, G. F. and J. D. Lubitz (2010). "Long-term trends in Medicare payments in the last year of life." *Health Serv Res* 45(2): 565-576.

Rombach, I., A. M. Gray, C. Jenkinson, D. W. Murray and O. Rivero-Arias (2018). "Multiple imputation for patient reported outcome measures in randomised controlled trials: advantages and disadvantages of imputing at the item, subscale or composite score level." *BMC Med Res Methodol* 18(1): 87.

Rosel, I., L. M. Serna-Higueta, F. Al Sayah, M. Buchholz, I. Buchholz, T. Kohlmann, P. Martus and Y. S. Feng (2022). "What difference does multiple imputation make in longitudinal modeling of EQ-5D-5L data? Empirical analyses of simulated and observed missing data patterns." *Qual Life Res* 31(5): 1521-1532.

Rozo, M., K. L. Schully, C. Philipson, A. Fitkariwala, D. Nhim, T. Som, D. Sieng, B. Huot, S. Dul, M. J. Gregory, V. Heang, A. Vaughn, T. Vantha, A. M. Prouty, C. C. Chao, Z. Zhang, T. Belinskaya, L. J. Voegtly, R. Z. Cer, K. A. Bishop-Lilly, C. Duplessis, J. V. Lawler and D. V. Clark (2020). "An Observational Study of Sepsis in Takeo Province Cambodia: An in-depth examination of pathogens causing severe infections." *PLoS Negl Trop Dis* 14(8): e0008381.

Rudd, K. E., S. C. Johnson, K. M. Agesa, K. A. Shackelford, D. Tsoi, D. R. Kievlan, D. V. Colombara, K. S. Ikuta, N. Kissoon, S. Finfer, C. Fleischmann-Struzek, F. R. Machado, K. K. Reinhart, K. Rowan, C. W. Seymour, R. S. Watson, T. E. West, F. Marinho, S. I. Hay, R. Lozano, A. D. Lopez, D. C. Angus, C. J. L. Murray and M. Naghavi (2020). "Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study." *Lancet* 395(10219): 200-211.

SepNet Critical Care Trials, G. (2016). "Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study." *Intensive Care Med* 42(12): 1980-1989.

SEVENTIETH WORLD HEALTH ASSEMBLY, W. (2017). "Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis." from https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha70/a70_r7-en.pdf.

Seymour, C. W., F. Gesten, H. C. Prescott, M. E. Friedrich, T. J. Iwashyna, G. S. Phillips, S. Lemeshow, T. Osborn, K. M. Terry and M. M. Levy (2017). "Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis." *N Engl J Med* 376(23): 2235-2244.

Singer, M., C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. M. Cooper-Smith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubenfeld, T. van der Poll, J. L. Vincent and D. C. Angus (2016). "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." *JAMA* 315(8): 801-810.

Timbrook, T. T., J. B. Morton, K. W. McConeghy, A. R. Caffrey, E. Mylonakis and K. L. LaPlante (2017). "The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis." *Clin Infect Dis* 64(1): 15-23.

Tiru, B., E. K. DiNino, A. Orenstein, P. T. Mailloux, A. Pesaturo, A. Gupta and W. T. McGee (2015). "The Economic and Humanistic Burden of Severe Sepsis." *Pharmacoeconomics* 33(9): 925-937.

Toh, H. J., P. Yap, S. L. Wee, G. Koh and N. Luo (2021). "Feasibility and validity of EQ-5D-5L proxy by nurses in measuring health-related quality of life of nursing home residents." *Qual Life Res* 30(3): 713-720.

van Buuren, S. (2007). "Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification." *Stat Methods Med Res* 16(3): 219-242.

van den Brink, W. v. d. B., SGJ (1989). "A comparison of the power of the t test, Wilcoxon's test, and the approximate permutation test for the two-sample location problem." *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology* 42: 189.

Walkey, A. J., R. S. Wiener and P. K. Lindenauer (2013). "Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study." *Crit Care Med* 41(6): 1450-1457.

Yang, A., J. N. Kennedy, K. M. Reitz, G. Phillips, K. M. Terry, M. M. Levy, D. C. Angus and C. W. Seymour (2023). "Time to treatment and mortality for clinical sepsis subtypes." *Crit Care* 27(1): 236.

Zuo, Y. H., Y. X. Wu, W. P. Hu, Y. Chen, Y. P. Li, Z. J. Song, Z. Luo, M. J. Ju, M. H. Shi, S. Y. Xu, H. Zhou, X. Li, Z. J. Jie, X. D. Liu and J. Zhang (2023). "The Clinical Impact of Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS) Test in Hospitalized Patients with Suspected Sepsis: A Multicenter Prospective Study." *Diagnostics (Basel)* 13(2).

V Anlage

- Anlage 1: DigiSep - Statistischer Analyseplan
- Anlage 2: Vertiefende Ergebnisse
- Anlage 3: REDCap eCRF Druckversion
- Anlage 4: REDCap eCRF Codebook
- Anlage 5: DigiSep-Trial_Flow-Sheet & Probenentnahmeprotokoll
- Anlage 6: DigiSep-Trial Probenverarbeitung
- Anlage 7: Infektiologisches Expertenkoncil Anforderungsbogen
- Anlage 8: Infektiologisches Expertenkoncil Rückmeldebogen Muster
- Anlage 9: Behandlungsvertrag
- Anlage 10: Studieneinwilligung und Patienteninformation DigiSep

- Anlage 11: Initiierungsunterlagen Studienzentren DigiSep
- Anlage 12: Schulungsunterlagen Redcap Randomizer

Statistischer Analyse Plan für abschließende Auswertung

DigiSep

**Optimierung der Sepsis-Therapie auf Basis einer patientenindividuellen digitalen
Präzisionsdiagnostik**

-

**Optimization of sepsis therapy based on patient-specific digital precision diagnostics
using next generation sequencing**

(DigiSep-Trial)

Trial registration no.:

NCT04571801

Unterschriften

Stellvertretender Biometriker
Autor des statistischen Analyseplans

Paul Thalmann
Institut für Medizinische Biometrie
Im Neuenheimer Feld 130.3
69120 Heidelberg
Telefon: +49-(0)6221 5634053
E-Mail: thalmann@imbi.uni-heidelberg.de

11.12.2023


Datum / Unterschrift

Verantwortlicher Biometriker

Dr. sc. hum. Manuel Feißt
Institut für Medizinische Biometrie
Im Neuenheimer Feld 130.3
69120 Heidelberg
Telefon: +49-(0)6221 5632633
E-Mail: feisst@imbi.uni-heidelberg.de

5.12.23


Datum / Unterschrift

Konsortialführer, Studienleitung

Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Brenner, MHBA,
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Essen (UKE)
Hufelandstraße 55
45147 Essen
Telefon: +49 201 723 1401
E-Mail: Thorsten.Brenner@uk-essen.de

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinische Studien

Univ.-Prof. Dr.
Univers
Hufelan
Fon: +

04.12.2023


Datum / Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Unterschriften	2
1 Ziele der Studie	5
2 Studiendesign.....	5
3 Analysepopulationen	5
4 Definition der zu analysierenden Endpunkte	6
4.1 Primärer Endpunkt.....	6
4.2 Sekundäre Endpunkte	7
4.2.1 Langzeitmortalität.....	7
4.2.2 Beatmungsdauer.....	7
4.2.3 Zeitdauer bis zur Schockresolution	7
4.2.4 Andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung.	8
4.2.5 Gesamtverweildauer im Krankenhaus	8
4.2.6 Kumulativer Antiinfektivverbrauch.....	8
4.2.7 Zeitpunkt des Beginns zielgerichtete Antiinfektivtherapie	8
4.2.8 Retrospektive Evaluation des Expertenpanels.....	9
4.2.9 Lebensqualität.....	9
5 Datenbehandlung	9
6 Statistische Methoden	9
6.1 Deskriptive Methoden.....	9
6.2 Allgemeine Anamnese und Basisdaten	10
6.3 Sepsiskriterien	10
6.4 Neuroscores	10
6.5 Studiencheck.....	11
6.6 Weitere Blutkulturen	12

6.7	Physiologie, Katecholamine, Bilanzierung, Routinelabor.....	12
6.8	Fokussanierung, Antiinfektiva, Mikrobiologie, Virologie	15
7	Analyse des primären Endpunkts	17
7.1	Primäre Analyse	17
7.2	Sensitivitätsanalysen	18
7.3	Subgruppenanalysen:.....	19
8	Analyse der sekundären Endpunkte.....	20
8.1	Langzeitmortalität:	20
8.2	Beatmungsdauer:	21
8.3	Zeitdauer bis zur Schockresolution:.....	21
8.4	Andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung:	21
8.5	Gesamtverweildauer im Krankenhaus:.....	21
8.6	Kumulativer Antiinfektivaverbrauch:	21
8.7	Retrospektive Evaluation des Expertenpanels	22
9	Analyse der Sicherheitsdaten	22
10	Software.....	22
11	Appendix.....	23
11.1	Visitenmatrix.....	23
11.2	Modifizierter SOFA-Score	24
11.3	Fragebogen Expertenrunde	25
12	Literatur.....	26

1 Ziele der Studie

Die hier vorliegende randomisiert-kontrollierte, multizentrische Interventionsstudie mit dem Titel „*Optimization of sepsis therapy based on patient-specific digital precision diagnostics using next generation sequencing*“ (DigiSep-Trial) soll die Sepsis-Behandlung patientenzentriert und digital gestützt durch zeitnahe und verlässliche Identifikation des Erregers mittels Next Generation Sequencing (NGS)-basierter Präzisionsdiagnostik (in Ergänzung zur parallel stattfindenden mikrobiologischen Routinediagnostik) und einer darauf aufbauenden antiinfektiven Therapiesteuerung optimieren. Zusätzlich besteht für die behandelnden Ärzte die Möglichkeit, bei Bedarf ein webbasiertes infektiologisches (fachübergreifendes) Expertenkonsil in Anspruch zu nehmen, im Rahmen dessen NGS-Befunde und daraus resultierende Therapieentscheidungen gemeinsam besprochen werden können. Hierdurch können komplexe Befunde mit unabhängigen Experten diskutiert und Therapieentscheidungen ggf. weiter optimiert werden. Im Optimalfall werden dadurch Patienten schneller, sicherer, effizienter und kostensparender behandelt.

2 Studiendesign

Die vorgestellte Untersuchung stellt eine klinisch prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie (RCT) dar.

3 Analysepopulationen

In DigiSep werden Patienten auf Intensive Care Unit (ICU) & Intermediate Care (IMC)-Stationen von Maximalversorgern (MVs) eingeschlossen, die an einer Sepsis/septischem Schock (Sepsis-3) erkrankt sind. Unter überwachungspflichtigen Stationen werden in dem hier dargestellten Projekt bewusst sowohl ICU-, als auch IMC-Stationen zusammengefasst, um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Outcomedaten unabhängig von der zugrundeliegenden Versorgungsstufe erzielen zu können.

Die entsprechenden Ein- & Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sind wie folgt definiert:

Einschlusskriterien:

- Sepsis/septischer Schock (gemäß Sepsis-3), Beginn <24h
- schriftliches Einverständnis durch den Studienteilnehmer oder dessen gesetzlichen Vertreter
- Alter ≥ 18 Jahre
- Gesetzliche Krankenversicherung, da Förderung durch Innovationsfonds des G-BA

Ausschlusskriterien:

- Alter <18 Jahre
- Verweigerung der Studienteilnahme
- Verlegung von der ICU/IMC <72h nach Studieneinschluss wahrscheinlich
- palliatives Therapieziel
- bestehende Therapieziellimitierung
- Tod des Patienten ist bereits bei Studieneinschluss absehbar
- Private Krankenversicherung, da Förderung durch Innovationsfonds des G-BA

Bereits eingeschlossene Patienten können kein weiteres Mal eingeschlossen werden.

Die Hauptanalysepopulation, im folgenden Full Analysis Set (FAS) genannt, umfasst alle Patienten und die Auswertung erfolgt nach dem Intention-to-treat-Prinzip, d.h. Patienten werden in der Gruppe (Interventionsgruppe (IG), Kontrollgruppe (KG)) ausgewertet in die sie randomisiert wurden, unabhängig davon welche Behandlung sie erhielten. Patienten, welche Einschlusskriterien nicht erfüllten oder ein Ausschlusskriterium erfüllten, aber dennoch in der Studie eingeschlossen wurden, werden nicht in die Analyse einbezogen.

4 Definition der zu analysierenden Endpunkte

4.1 Primärer Endpunkt

DOOR/RADAR Score, basierend auf Overall Clinical Outcome (OCO) gemäß des DOOR (Desirability of Outcome Ranking)-Prinzips mit Adjustierung gemäß RADAR (Response Adjusted for Duration of Antibiotic Risk). Folgende Einteilung wird zugrunde gelegt:

1. Gruppe: Überleben* + ICU/IMC LOS (length of stay) <12 Tage ohne ANV (akutes Nierenversagen)**
2. Gruppe: Überleben* + ICU/IMC LOS < 12 Tage mit ANV**
3. Gruppe: Überleben* + ICU/IMC LOS ≥ 12 Tage ohne ANV**
4. Gruppe: Überleben* + ICU/IMC LOS ≥ 12 Tage mit ANV**
5. Gruppe: Tod des Patienten*

* erfasst nach 28 Tagen bzw. bis zur Verlegung auf Normalstation. Eine Verlegung auf Normalstation wird als Überleben gewertet. Falls keine vollständigen Daten bezüglich des Überlebens oder Verlegung auf Normalstation vorliegen (Zensierung) wird mit diesen fehlenden Werten gemäß Kapitel 7.1 umgegangen.

** mit der Notwendigkeit für die Durchführung einer Nierenersatztherapie.

Danach wird die Dauer der antiinfektiven Therapie einbezogen, und es ergibt sich der DOOR/RADAR-Score wie folgt:

$$\text{DOOR/RADAR – Score:}$$

$$\begin{cases} = \text{OCO} + \left[\frac{\text{Anzahl Tage mit Antiinfektiva}}{\text{maximale Anzahl Tage mit Antiinfektiva} + 1 \text{ Tag}} \right], & \text{falls OCO} \leq 4 \\ = 5 & , \text{falls OCO} = 5 \end{cases}$$

4.2 Sekundäre Endpunkte

Die Analyse der sekundären Endpunkte ist in zwei Auswertungszeitpunkte unterteilt: Die erste, frühere Auswertung geht mit der Auswertung des primären Endpunkts 28 Tage nach Studieneinschluss einher. Die zweite, spätere Auswertung der weiteren sekundären Endpunkte erfolgt 180 Tage nach Studieneinschluss und somit nach dem Studienende jedes Patienten. Für jeden sekundären Endpunkt wird bestimmt, ob dieser zum ersten und/oder zweiten Zeitpunkt ausgewertet wird.

4.2.1 Langzeitmortalität

Der Endpunkt „Langzeitmortalität“ ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben bzw. Studienende. Patienten die „lost-to-follow-up“ sind, werden zensiert. Die Langzeitmortalität wird zum ersten und zweiten Zeitpunkt ausgewertet.

4.2.2 Beatmungsdauer

Der Endpunkt „Beatmungsdauer“ ist definiert als die kumulative Beatmungsdauer über den gesamten Studienverlauf, relativ zur Überlebensdauer. Patienten ohne Beatmungspflichtigkeit werden als 0 bewertet. Falls die Überlebensdauer zensiert ist, ist die Beatmungsdauer als fehlender Wert zu werten. Die Subgruppe der überlebenden Patienten wird absolut in Tagen erfasst. Die Beatmungsdauer wird zum ersten und zweiten Zeitpunkt ausgewertet.

4.2.3 Zeitdauer bis zur Schockresolution

Der Endpunkt „Zeitdauer bis zur Schockresolution“ ist definiert als die Zeit zwischen Beginn des septischen Schocks und Ende des septischen Schocks, erfasst über die kumulative Dauer der Katecholaminpflichtigkeit, relativ zur Überlebenszeit. Patienten ohne Katecholaminpflichtigkeit werden als 0 bewertet. Falls die Überlebensdauer zensiert ist, ist die „Zeitdauer bis zur Schockresolution“ als fehlender Wert zu werten. Die Subgruppe der

überlebenden Patienten wird absolut in Tagen erfasst. Die Zeitdauer bis zur Schockresolution wird zum ersten und zweiten Zeitpunkt ausgewertet.

4.2.4 Andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung

Der Endpunkt „Andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung“ ist definiert als die kumulative Zeit der Nierenersatztherapiepflichtigkeit über den gesamten Studienverlauf, relativ zur Überlebenszeit. Patienten ohne Nierenersatztherapiepflichtigkeit werden als 0 bewertet. Falls die Überlebenszeit zensiert ist, ist die „Andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung“ als fehlender Wert zu werten. Die Subgruppe der überlebenden Patienten wird absolut in Tagen erfasst. Die andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung wird zum ersten und zweiten Zeitpunkt ausgewertet.

4.2.5 Gesamtverweildauer im Krankenhaus

Der Endpunkt „Gesamtverweildauer im Krankenhaus“ ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Gesamtverweildauer im Krankenhaus wird zum einen relativ erfasst, als Anteil der Tage seit Randomisierung, die der Patient im Krankenhaus verweilt hat. Verstirbt der Patient im Krankenhaus, wird der Anteil als 100% gewertet. Zum anderen wird für die Subgruppe der überlebenden Patienten die Gesamtverweildauer im Krankenhaus absolut in Tagen erfasst. Die Gesamtverweildauer im Krankenhaus wird zum ersten und zweiten Zeitpunkt ausgewertet.

4.2.6 Kumulativer Antiinfektivverbrauch

Der Endpunkt „Kumulativer Antiinfektivverbrauch“ ist definiert als die Anzahl der Tage, in welchen der Patient ein Antiinfektivum verabreicht bekommen hat. Hierbei wird die Anzahl an Tagen für jedes Antiinfektivum separat erfasst und aufsummiert. Diese Größe wird dann relativ zur Überlebenszeit bewertet. Zusätzlich wird für die Subgruppe der überlebenden Patienten der kumulative Antiinfektivverbrauch absolut in Tagen erfasst. Der kumulative Antiinfektivverbrauch wird nur zum ersten Zeitpunkt ausgewertet.

4.2.7 Zeitpunkt des Beginns zielgerichtete Antiinfektivtherapie

Der genaue Zeitpunkt des Beginns einer zielgerichteten Antiinfektivtherapie wurde nicht erfasst. Dadurch kann dieser Endpunkt nicht ausgewertet werden.

4.2.8 Retrospektive Evaluation des Expertenpanels

Die Evaluation des 3-köpfigen Expertenpanels findet über einen Fragebogen bestehend aus 6 Items statt.

Pro Item werden auch die Raten der vollkommenen Übereinstimmung der 3 Bewerter, Mehrheitsübereinstimmung der 3 Bewerter und die Rate der Nichtübereinstimmung berichtet. Die Bewertung ist wie folgt:

+++;---	Vollkommene Übereinstimmung
++-; +--; ++fehlend; --fehlend; -fehlend, fehlend; +fehlend, fehlend	Mehrheitsübereinstimmung
+fehlend; fehlend, fehlend, fehlend	Keine Übereinstimmung

4.2.9 Lebensqualität

Teil der gesundheitsökonomischen Auswertung, durchgeführt vom Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie & Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld

5 Datenbehandlung

Patienten, die die schriftliche Einwilligung vor Datenbankschluss zurückgezogen und nicht der weiteren Verwendung der Daten zugestimmt haben, werden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Glasgow Coma Scale (GCS) kann bei Intensivpatienten häufig nicht einheitlich erhoben werden (aktueller GCS zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit ggf. analgosedierender Medikation vs. GCS zum letztmöglichen Zeitpunkt ohne analgosedierende Medikation). Daraus folgt, dass statt dem SOFA-Score ein modifizierter SOFA-Score berechnet wird (siehe 11.2), welcher die GCS exkludiert.

6 Statistische Methoden

6.1 Deskriptive Methoden

Stetige Variablen und Scores werden mit Mittelwert, Standardabweichung, Median, Q1, Q3, Minimum und Maximum, kategorielle Variablen werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten pro Behandlungsgruppe und insgesamt beschrieben. Die Anzahl fehlender Werte wird jeweils mit angegeben; relative Häufigkeiten beziehen sich auf die Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte. Stetige Variablen werden zwischen den beiden Behandlungsgruppen per t-Tests verglichen, ordinale und kategorielle Variablen per Chi-Quadrat-Test.

6.2 Allgemeine Anamnese und Basisdaten

Folgende Daten werden zu V1 erhoben.

Demographische Daten:

- Alter
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- BMI (wird aus Größe und Gewicht berechnet)
- Art der Zuweisung (operativer Notfall, nicht-operativer Notfall, elektiv)
- Aufenthaltsort vor ITS-Aufnahme (Notaufnahme, Schockraum, Normalstation (intern), andere ITS/IMC (intern), anderes KH, anderer Ort)

Komorbidität:

- Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)

Immunstatus:

- Anamnese für Neutropenie (ja, nein, unbekannt)
- Z. n. Allogener Stammzellentransplantation (ja, nein, unbekannt)
- Längerdauernde Kortikosteroideinnahme (ja, nein, unbekannt)
- Behandlung mit anderen T-Zell-Immunsuppressiva (ja, nein, unbekannt)
- Angeborene schwere Immundefizienzsyndrome (ja, nein, unbekannt)

Die Variablen werden mit deskriptiven Methoden berichtet.

6.3 Sepsiskriterien

Die folgenden Daten werden zu V1 und V2 erhoben:

Sepsiskriterien

- Vorliegen einer Infektion (ja, nein)
- Grad der Sicherung (klinisch vermutet, mikrobiologisch nachgewiesen)
- Ursprung der Infektion (ambulant, nosokomial)
- Lokalisation bekannt (ja (inkl. spezifischer Angabe), nein)
- Organdysfunktion (ja, nein)
- Laktat (mmol/l, mg/dl (inkl. Maximalwert binnen 24 Stunden))
- Notwendigkeit, den Kreislauf durch Vasopressoren soweit zu stabilisieren, dass ein mittlerer arterieller Druck von 65 mmHg erreicht wird, und ein Anstieg der Laktatkonzentration auf über 2 mmol/l (18 mg/dl) trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr (ja, nein)
- Zeitspanne mutmaßlicher Sepsisbeginn und Randomisierung (in Stunden)

Die Variablen werden zu beiden Zeitpunkten mit deskriptiven Methoden berichtet.

6.4 Neuroscores

Die folgenden Daten werden zu V1 bis V5 erhoben (falls vorzeitiger Studienabbruch: bis V4):

- RASS (ordinal: -5, -4, ..., 4)
- CAM-ICU
 - CAM-ICU erhebbar (ja, nein)
 - Merkmal 1: akuter Beginn oder schwankender Verlauf (positiv, negativ)
 - Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung (positiv, negativ)
 - Merkmal 3: Unorganisiertes Denken (positiv, negativ)
 - Merkmal 4: Bewusstseinsstörung (positiv, negativ)

- Gesamt CAM-ICU (positiv, negativ)
- GCS
 - GCS erhebbar (ja, nein)
 - Zeitpunkt GCS (aktueller Wert, vor Sedierungsbeginn)
 - Augen öffnen (spontan, nach Aufforderung, auf Schmerzreiz, nicht)
 - Verbale Kommunikation ([orientiert, klar], verwirrt, einzelne Wörter, einzelne Laute, keine)
 - Motorische Reaktion (nach Aufforderung, gezielte Abwehrreaktion, ungezielte Abwehrbewegung, Beugebewegung, Streckbewegung, keine)
 - GCS-Score (ordinal: 3,4, ..., 15)

Die Variablen werden zu jedem Zeitpunkt mit deskriptiven Methoden berichtet.

6.5 Studiencheck

Die folgenden Daten werden zu V1 in der IG erhoben, falls „Abnahme der Blutproben für die NGS erfolgt“ mit „Ja“ beantwortet. Absolute und relative Häufigkeiten der Variable „Abnahme Blutproben für die NGS erfolgt“ werden berichtet.

- Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde von V1/Tag 0 (ja, nein)
 - Durchgeführte Änderungen (Erweiterung des antiinfektiven Keimspektrums, Verschmälerung des antiinfektiven Keimspektrums, Antiinfektiva komplett absetzen, Sonstiges (Freitext))

Die folgenden Daten werden zu V2 in der IG erhoben falls „Abnahme der Blutproben für die NGS erfolgt“ mit „Ja“ beantwortet:

- Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde von V2/Tag 3 (ja, nein)
 - Durchgeführte Änderungen (Erweiterung des antiinfektiven Keimspektrums, Verschmälerung des antiinfektiven Keimspektrums, Antiinfektiva komplett absetzen, Sonstiges (Freitext))

Die folgenden Daten werden zu V1 bis V4 erhoben:

- Abnahme der Blutproben für erweitertes Immunmonitoring und Transkriptomanalysen erfolgt? (ja, nein)

Die Variablen werden zu allen Zeitpunkten mit deskriptiven Methoden berichtet.

6.6 Weitere Blutkulturen

Die folgenden Daten werden zu V2 bis V4 erhoben:

- Wurden weitere Blutkulturen (jeweils 2 Sets: 2x aerob & 2x anaerob) seit der letzten planmäßigen Visite abgenommen? (ja (Datum), nein)
- Erfolgte die Abnahme außerplanmäßiger Blutproben für das erweiterte Immunmonitoring und Transkriptomanalysen seit der letzten regulären Probenabnahme? (ja, nein)

Die folgenden Daten werden zu V2 bis V4 nur in der IG erhoben:

- Wurden weitere NGS-Proben seit der letzten planmäßigen Visite abgenommen? (ja, nein)
 - Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde? (ja, nein)
 - Durchgeführte Änderungen (Erweiterung des antiinfektiven Keimspektrums, Verschmälerung des antiinfektiven Keimspektrums, Antiinfektiva komplett absetzen, Sonstiges (Freitext))

Die Variablen werden zu allen Zeitpunkten mit deskriptiven Methoden berichtet.

6.7 Physiologie, Katecholamine, Bilanzierung, Routinelabor

Die folgenden Daten werden zu V2 bis V5 erhoben. Falls unterschiedliche Einheiten vorliegen, werden diese zusammengeführt.

Physiologie

- Herzfrequenz (ja, nein),
- Herzfrequenz (Minimum und Maximum in 1/min),
- Systolischer Blutdruck (ja, nein)
- Systolischer Blutdruck (Minimum und Maximum in mmHg),
- Mittlerer arterieller Blutdruck (ja, nein)
- Mittlerer arterieller Blutdruck (Minimum und Maximum in mmHg),
- Körpertemperatur (ja, nein)
- Körpertemperatur (Minimum und Maximum in °C)
- Atemfrequenz (ja, nein)
- Atemfrequenz (Minimum und Maximum in 1/min)
- Bicarbonat (ja, nein)
- Bicarbonat (Minimum und Maximum in mmol/l),
- pH (ja, nein)
- pH (Minimum und Maximum in pH-Wert)
- Horowitz-Quotient (ja, nein);
- Horowitz-Quotient (Messwert in (kPa, mmHg)),
- PaO₂ (ja, nein)
- PaO₂ (Messwert in (kPa, mmHg))
- FiO₂ (ja, nein)
- FiO₂ (Messwert in %)
- PaCO₂ (ja, nein)
- PaCO₂ (Messwert in (kPa, mmHg)),
- Art der Beatmung (keine, nicht-invasiv, invasiv)
- Urinausscheidung (ja, nein)

- Menge der Urinausscheidung (ml)
- Dauer der Urinausscheidung (h)
- Nierenersatztherapie (ja, nein)
- Nierenersatztherapie: Dialyseverfahren (CVVH (kontinuierliche venovenöse Hämofiltration), CVVHD (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse), CVVHDF (kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration), IHD (intermittierende Hämodialyse), SLED (sustained low efficiency dialysis), Sonstiges (nähere Beschreibung (Freitext)))
- Art der Antikoagulation (keine, unfraktioniertes Heparin, Citrat-Antikoagulation, andere (Freitext))
- ECMO (ja, nein)
- ECMO (Art: venoarteriell, venovenös)

Katecholamine

- Einsatz von Vasopressoren und Inotropika (ja, nein)
- Einsatz von Adrenalin (ja, nein)
- Einsatz von Adrenalin (Maximale Dosierung in ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $\mu\text{g}/\text{min}$, mg/h))
- Einsatz von Noradrenalin (ja, nein)
- Einsatz von Noradrenalin (Maximale Dosierung in ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $\mu\text{g}/\text{min}$, mg/h))
- Einsatz von Dopamin (ja, nein)
- Einsatz von Dopamin (Maximale Dosierung in ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $\mu\text{g}/\text{min}$, mg/h))
- Einsatz von Dobutamin (ja, nein)
- Einsatz von Dobutamin (Maximale Dosierung in ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $\mu\text{g}/\text{min}$, mg/h))
- Einsatz von Vasopressin (ja, nein)
- Einsatz von Vasopressin (Maximale Dosierung in ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $\mu\text{g}/\text{min}$, mg/h , IE/h))
- Einsatz von Hydrocortison (ja, nein)
- Einsatz von Hydrocortison (Maximale Dosierung (mg/Tag))
- Einsatz von Dexamethason (ja, nein)
- Einsatz von Dexamethason (Maximale Dosierung (mg/Tag))

Bilanzierung

Volumentherapie

- Wurde eine Volumentherapie durchgeführt? (ja, nein)
- Kristalloide Lösungen (ja, nein)
- Kristalloide Lösungen (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$)),
- Humanalbumin 20% (ja, nein)
- Humanalbumin 20% (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$))
- Humanalbumin 4-5% (ja, nein)
- Humanalbumin 4-5% (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$))
- Erythrozytenkonzentrate (ja, nein)
- Erythrozytenkonzentrate (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$))
- Frischplasmen (ja, nein)
- Frischplasmen (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$))
- Thrombozytenkonzentrate (ja, nein)
- Thrombozytenkonzentrate (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$))
- Gelatinepräparate (ja (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$)), nein)
- Gelatinepräparate (ja (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$)), nein)
- HES 6% [200/0,5] (ja, nein)
- HES 6% [200/0,5] (Gesamtmenge ($\text{ml}/24\text{h}$))
- HES 10% [200/0,5] (ja, nein)

- HES 10% [200/0,5] (Gesamtmenge (ml/24h))
- HES 6% [130/0,4] (ja, nein)
- HES 6% [130/0,4] (Gesamtmenge (ml/24h))
- HES [70/0,5] (ja, nein)
- HES [70/0,5] (Gesamtmenge (ml/24h))
- Dextrane (ja, nein)
- Dextrane (Gesamtmenge (ml/24h))
- andere kolloidale Lösungen (ja, nein)
- andere kolloidale Lösungen (Gesamtmenge (ml/24h))

Ausfuhr

- Urinausfuhr (ja, nein)
- Urinausfuhr (Gesamtmenge (ml/24h))
- Dialyse (ja, nein)
- Dialyse (Gesamtmenge Ultrafiltration (ml/24h))
- Drainagen (ja, nein)
- Drainagen (Gesamtmenge (ml/24h))
- Blutverlust (ja, nein)
- Blutverlust (Gesamtmenge (ml/24h))
- Abführen/Stoma (ja, nein)
- Abführen/Stoma (Gesamtmenge (ml/24h))
- Reflux/Erbrechen (ja, nein)
- Reflux/Erbrechen (Gesamtmenge (ml/24h))

Routinelabor

- Natrium (mehrmalig, einmalig, keine)
- Natrium (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (mmol/l, mg/dl))
- Kalium (mehrmalig, einmalig, keine)
- Kalium (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (mmol/l, mg/dl))
- Harnstoff (mehrmalig, einmalig, keine)
- Harnstoff (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (mmol/l, μ mol/l, mg/dl))
- Kreatinin (mehrmalig, einmalig, keine)
- Kreatinin (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (mg/dl, μ mol/l))
- GFR ([Ja, nach Cockcroft-Gault], [Ja, nach MDRD], [nicht erhoben]),
- GFR (mehrmalig, einmalig, keine)
- GFR (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in ml/min)
- Gesamt-Bilirubin (mehrmalig, einmalig, keine)
- Gesamt-Bilirubin (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (mg/dl, μ mol/l))
- Laktat (mehrmalig, einmalig, keine)
- Laktat (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (mg/dl, μ mol/l))
- Albumin (mehrmalig, einmalig, keine)
- Albumin (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (g/l, g/dl))
- CRP (mehrmalig, einmalig, keine)
- CRP (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (mg/l, mg/dl, μ mol/l))
- PCT (mehrmalig, einmalig, keine)
- PCT (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig in (μ g/l, ng/ml))
- Gesamteiweiß (mehrmalig, einmalig, keine)
- Gesamteiweiß (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in (g/l, g/dl)

- ALAT (GPT) (mehrmalig, einmalig, keine)
- ALAT (GPT) (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in ($\mu\text{mol/l}$, U/l)
- ASAT (GOT) (mehrmalig, einmalig, keine)
- ASAT (GOT) (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in ($\mu\text{mol/l}$, U/l)
- Alkalische Phosphatase (AP) (mehrmalig, einmalig, keine)
- Alkalische Phosphatase (AP) (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in ($\mu\text{mol/l}$, U/l)
- Hämatokrit (mehrmalig, einmalig, keine)
- Hämatokrit (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in %
- Leukozyten (mehrmalig, einmalig, keine)
- Leukozyten (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in (gpt/l, x $10^3/\mu\text{l}$, /nl)
- Thrombozyten (mehrmalig, einmalig, keine)
- Thrombozyten (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in (gpt/l, x $10^3/\mu\text{l}$, /nl)
- Quick (mehrmalig, einmalig, keine)
- Quick (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in %
- aPTT (mehrmalig, einmalig, keine)
- aPTT (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig) in sec
- INR (mehrmalig, einmalig, keine)
- INR (Minimum & Maximum bei mehrmalig, Wert bei einmalig)

Die Variablen werden zu allen Zeitpunkten mit deskriptiven Methoden berichtet. Vergleiche für kontinuierliche Variablen über alle Zeitpunkte werden anhand einer repeated measures ANOVA durchgeführt und grafisch über Boxplot-Verläufe dargestellt.

6.8 Fokussanierung, Antiinfektiva, Mikrobiologie, Virologie

Die folgenden Daten sind „repeatable instruments“

Fokussanierung

- Durchgeführt? (ja, nein)
- Zeitpunkt (Tag seit Studieneinschluss)
- Art der Fokussanierung (chirurg. Fokussanierung, Entfernen intravasaler Katheter, interventionelle Fokussanierung)
- Nähere Beschreibung (Freitext)

Antiinfektiva

- Substanzwahl (Antibiotika, Virostatika, Antimykotika)
- Art & nähere Beschreibung (Auswahl und ggf. Freitext)
- Beginn der Gabe (-3d, -2d, -1d, 0d (= Sepsis-Onset), +1d, +2d, +3d, +4d, +5d, +6d, +7d)
- Antiinfektiva-Gabe andauernd? (ja, nein)
- Ende der Gabe (-3d, -2d, -1d, 0d (= Sepsis-Onset), +1d, +2d, +3d, +4d, +5d, +6d, +7d, +>7d)
- Strategie der Antiinfektiva-Gabe (durchweg empirisch, durchweg gezielt, zunächst empirisch begonnen, dann aber gezielt weitergeführt)

Mikrobiologie:

- Probenmaterial (Blutkultur, respiratorisches Sekret, frisches Drainagematerial, altes Drainagematerial, OP-Abstrich, Wundabstrich, Punktat, Katheterspitze, frischer Urin, alter Urin, Liquor, Gewebe, Hygieneabstrich, Stuhl)
- Studienbedingte Abnahme von Blutkulturen (2x aerob & 2x anaerob) zum Zeitpunkt Sepsis-Onset (ja, nein)
- Studienbedingte Abnahme von Blutkulturen (2x aerob & 2x anaerob) zum Zeitpunkt 72h nach Sepsis-Onset (ja, nein)
- Probentyp (aerob, anaerob)
- Ort der Abnahme (arteriell, venös)
- Zugang (peripher, zentral)
- Ort der Abnahme (chirurgische Drainage, interventionelle Drainage)
- Art (Easyflow, Robinson, Saug-Spüldrainage, T-Drainage, sonstiges)
- Art (Abszess- oder Verhalt drainage, PTCD, sonstiges)
- Art des Materials (ZVK, Arterie, EVD, PTCD, sonstiges)
- Ort der Abnahme (rektal, nasal)
- Ist der Zeitpunkt der Probenentnahme gegeben (ja, nein)
- Tag der Abnahme (-3d, -2d, -1d, 0d (= Sepsis-Onset), +1d, +2d, +3d, +4d, +5d, +6d)
- Befund positiv (ja, nein)
- Einteilung (VRE, 3-MRGN, 4-MRGN)
- Einteilung (MRSA)
- Art des Erregers (Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis)
- Art des Erregers (Escherichia spp., Pseudomonas spp., Klebsiella spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Proteus spp., Acinetobacter spp., sonstige)
- Kokken (ja, nein):
Wenn ja, dann gebe Art des Erregers, Nachweis und Therapie an (vgl. CRF)
- Enterobacteriaceae (ja, nein):
Wenn ja, dann gebe Art des Erregers, Nachweis, Therapie, ESBL-Phänotyp, Ceftriaxon- und Cefotaxim-Resistenz und MHK mit Wert an (vgl. CRF)
- Non-Fermenter (ja, nein):
Wenn ja, dann gebe Art des Erregers, Nachweis und Therapie an (vgl. CRF)
- Pilze (ja, nein):
Wenn ja, dann gebe Art des Erregers, Nachweis und Therapie an (vgl. CRF)
- Relevante Erreger (ja, nein) (kommt aus Stuhlprobe):
Wenn ja, dann gebe Art des Erregers, Nachweis und Therapie an (vgl. CRF)

Virologie:

- Probenmaterial (Blut, respiratorisches Sekret, Abstrich, Liquor, Stuhl)
- Art der Diagnostik (CMV-PCR, VZV-PCR, HSV1-PCR, pp65-Ag, Asp.-Ag, SARS-CoV2-PCR, SARS-CoV2-AG, RSV-PCR, Para-Influenza-PCR, Influenza-PCR, sonstiges)
- Ist der Zeitpunkt der Probenentnahme gegeben (ja, nein)
- Tag der Abnahme (-3d, -2d, -1d, 0d (= Sepsis-Onset), +1d, +2d, +3d, +4d, +5d, +6d)

- Befund positiv (ja, nein)
- Norovirus (ja, nein)
- Rotavirus (ja, nein)
- Astrovirus (ja, nein)
- Sonstiges (ja, nein)
- Angabe je nach Art der Diagnostik in [Anzahl Kopien, keine Einheit oder 1/500000 Zellen]

Die Variablen werden mit deskriptiven Methoden berichtet. Weiter wird für die Mikrobiologie und Virologie die Gesamtanzahl der Proben pro Tag und die Anzahl der Proben pro Patient mit deskriptiven Methoden berichtet.

7 Analyse des primären Endpunkts

7.1 Primäre Analyse

Die primäre Hypothese der Studie ist, dass es einen Unterschied zwischen der IG und der KG, jeweils des FAS, bezüglich des DOOR/RADAR-Scores gibt (Definition siehe 4.1).

Die Nullhypothese

$$H_0: P(DOOR/RADAR_{IG} > DOOR/RADAR_{KG}) = P(DOOR/RADAR_{IG} < DOOR/RADAR_{KG})$$

wird gegen die Alternativhypothese

$$H_1: P(DOOR/RADAR_{IG} > DOOR/RADAR_{KG}) \neq P(DOOR/RADAR_{IG} < DOOR/RADAR_{KG})$$

mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ unter Verwendung eines Mann-Whitney-U-Tests getestet. Zusätzlich zu dem (asymptotischen) p-Wert werden normalapproximative 95% Konfidenzintervalle angegeben.

Umgang mit fehlenden Werten

Für fehlende Werte in den Variablen, welche die Komponenten des DOOR/RADAR-Scores bilden, wird eine multiple Imputation für die jeweiligen Einzelvariablen durchgeführt. Die verwendete Methode ist das „predictive mean matching“, welche die Variablen Alter, SOFA-Score bei Sepsisbeginn und Überlebensstatus einbezieht. Die Anzahl der Spender für das predictive mean matching ist $d = 5$.

Bei der multiplen Imputation werden $m = 10$ imputierte Datensätze generiert. Da eine angemessene Anzahl von Burn-in-Iterationen ohne Kenntnis des Missing-Patterns nicht sicher angegeben werden kann, werden 50 Burn-in-Iterationen als Ausgangspunkt verwendet und gegebenenfalls angepasst. Der für die multiple Imputation verwendete Seed ist 230842.

Die Analysen bezüglich des primären Endpunkts werden separat für jeden erstellten Datensatz durchgeführt und gemäß Rubin's Rule (Rubin 1987) kombiniert.

7.2 Sensitivitätsanalysen

Die multiple Imputation wird durch verschiedene Sensitivitätsanalysen unterstützt:

- Zum einen werden „best case“ und „worst case“ Analysen durchgeführt, um der Beurteilung der Imputation einen Rahmen zu geben. Zusätzlich wird eine „complete case“ Analyse durchgeführt, bei der alle Patienten mit fehlenden Werten für den DOOR/RADAR-Score ausgeschlossen werden.
- Zudem wird die Anzahl Spender für das predictive mean matching variiert (zu $d = 3$ und $d = 10$), um die Robustheit der Ergebnisse zu gewährleisten. Eine zusätzliche Variation der Anzahl an imputierten Datensätzen m (zu $m = 5$ und $m = 20$) unterstützt diese ebenfalls.

Die Primäranalyse wird durch eine logistische Regression ergänzt. Hierbei wird der ursprünglich ordinale DOOR/RADAR-Score in eine binäre Variable transformiert, indem zwischen einem DOOR/RADAR-Score von <2 und einem DOOR/RADAR-Score von ≥ 2 unterschieden wird. Als exogene Variablen werden neben der Gruppenzugehörigkeit (IG, KG) auch das Alter, Geschlecht, SOFA-Score und der Charlson-Komorbiditätsindex in das Modell aufgenommen. Für alle Kovariaten werden Odds-Ratios inklusive 95%-Konfidenzintervalle und entsprechende p-Werte angegeben.

Um der Verabreichung verschiedener Antiinfektiva Rechnung zu tragen, wird ein modifizierter DOOR/RADAR-Score für die ersten 7 Tage berechnet. Dieser bezieht sich auf die Antiinfektivatage. Ein Antiinfektivatag ist definiert als ein Tag mit einem verabreichten Antiinfektiva, d.h. dass bspw. ein Patient, welcher Antiinfektiva A über 4 Tage und Antiinfektiva B über 3 Tage verabreicht bekommen hat, mit 7 Antiinfektivatagen gewertet wird.

modifizierter DOOR/RADAR – Score:

$$\left\{ \begin{array}{l} = \text{OCO} + \left[\frac{\text{Antiinfektivatage}}{\text{Anzahl verabreichter Antiinfektiva} * \text{maximale Anzahl Tage mit Antiinfektiva} + 1 \text{ Tag}} \right], \\ \quad \text{falls } \text{OCO} \leq 4 \\ = 5, \text{ falls } \text{OCO} = 5 \end{array} \right.$$

Anschließend wird eine Analyse analog zur primären Analyse (siehe 7.1) durchgeführt.

7.3 Subgruppenanalysen:

Die Primäranalyse des DOOR/RADAR-Scores wird ebenfalls für verschiedene Subgruppen durchgeführt. Kategorien können kombiniert werden, wenn die Subgruppen zu klein für valide Analysen sind.

Für fehlende Werte werden die imputierten Datensätze aus der multiplen Imputation der primären Analyse verwendet und gemäß Rubin's Rule (Rubin 1987) kombiniert.

Die Subgruppen sind:

- Zeitpunkt Abnahme NGS:
 - Patienten ohne zeitverzögerte Abnahme
 - Patienten mit zeitverzögerter Abnahme
- Erkrankungsschwere im Verlauf:
 - Septischer Schock: V1- Nein und V2 - Nein
 - Septischer Schock: V1- Ja und V2 - Nein
 - Septischer Schock: V1- Nein und V2 - Ja
 - Septischer Schock: V1- Ja und V2 - Ja
- Fokus (Ja oder Vermutet):
 - Pneumonie, sonstige obere oder untere Atemwege, Thorakal
 - Gastrointestinal, Gallenwege, Intraabdominell / Peritonitis
 - Bakteriämie, Katheterinfektion
 - Knochen / Weichteile, Chirurg. Wundinfektion
 - ZNS
 - Kardiovaskulär
 - Urogenital
 - Sonstiges
- Vorliegen Infektion
 - Grad der Sicherung
 - Klinisch vermutet
 - Mikrobiologisch nachgewiesen
 - Ursprung der Infektion
 - Ambulant
 - Nosokomial
- Immunsuppression
 - Immunsuppression liegt vor
 - Immunsuppression liegt nicht vor
- Charlson Comorbidity Index zu Baseline
 - Charlson Comorbidity Index > 4
 - Charlson Comorbidity Index ≤ 4

- Charlson Comorbidity Index kleiner/gleich als Median
- Charlson Comorbidity Index größer als Median
- Charlson Comorbidity Index größer als 3.Quartil
- Modifizierter SOFA-Score zu Baseline:
 - Kleiner/gleich als Median
 - Größer als Median
 - Größer als 3.Quartil
- Blutkultur
 - Positiv (Patienten mit mindestens einem positiven Befund in der Mikrobiologie)
 - Negativ
- Fokussanierung
 - Ja
 - Nein
 - Art der Fokussanierung
 - chirurg. Fokussanierung
 - Entfernen intravasaler Katheter
 - Interventionelle Fokussanierung
- Therapieänderung: Wurde für einen Patienten eine Therapieänderung aufgrund NGS-Diagnostik durchgeführt oder vorgeschlagen, ungeachtet des Zeitpunkts, ist dieser der Subgruppe „Veränderung“ zuzuordnen
 - Durchgeführte Veränderung in IG vs. Vorgeschlagene Änderung in KG (nachträglich durch Expertenpanel)
 - Vorgeschlagene Veränderung in IG (nachträglich durch Expertenpanel) vs. Vorgeschlagene Änderung in KG (nachträglich durch Expertenpanel)
 - Keine durchgeführte Veränderung in IG vs. Keine vorgeschlagene Änderung in KG
 - Keine vorgeschlagene Veränderung in IG (nachträglich durch Expertenpanel) vs. Keine vorgeschlagene Änderung in KG

8 Analyse der sekundären Endpunkte

Die Analyse aller sekundären Endpunkte erfolgt auf Basis des FAS.

8.1 Langzeitmortalität:

Die Langzeitmortalität wird 28 und 180 Tage nach Studieneinschluss analysiert.

Deskriptiv werden für IG und KG sowie das gesamte Patientenkollektiv die Anzahl an Events bis zum jeweiligen Zeitpunkt angegeben. Anschließend werden Kaplan-Meier Plots erstellt, welche zwischen der IG und KG unterscheiden. Zusätzlich wird ein deskriptiver Log-Rank Test berechnet, dessen p-Wert ebenfalls angegeben wird. Das 28-Tage, 90-Tage und 180-

Tagesüberleben werden über den Kaplan-Meier-Schätzer mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall pro Gruppe und insgesamt beschrieben.

8.2 Beatmungsdauer:

Die Beatmungsdauer wird 28 und 180 Tage nach Studieneinschluss analysiert.

Die abgeleiteten Variablen (siehe Kapitel 4.2) werden mit deskriptiven Methoden ausgewertet. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen wird über den Mittelwert mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall berichtet.

8.3 Zeitdauer bis zur Schockresolution:

Die Zeitdauer bis zur Schockresolution wird 28 und 180 Tage nach Studieneinschluss analysiert.

Die abgeleiteten Variablen (siehe Kapitel 4.2) werden mit deskriptiven Methoden ausgewertet. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen wird über den Mittelwert mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall berichtet.

8.4 Andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung:

Die andauernde Nierenersatztherapiepflichtigkeit in der Nachbeobachtung wird 28 und 180 Tage nach Studieneinschluss analysiert.

Die abgeleiteten Variablen (siehe Kapitel 4.2) werden mit deskriptiven Methoden ausgewertet. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen wird über den Mittelwert mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall berichtet.

8.5 Gesamtverweildauer im Krankenhaus:

Die Gesamtverweildauer im Krankenhaus wird 28 Tage und 180 Tage nach Studieneinschluss analysiert.

Die abgeleiteten Variablen (siehe Kapitel 4.2) werden mit deskriptiven Methoden ausgewertet. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen wird über den Mittelwert mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall berichtet.

8.6 Kumulativer Antiinfektivverbrauch:

Der kumulative Antiinfektivverbrauch wird 28 Tage nach Studieneinschluss analysiert.

Die abgeleitete Variable (siehe Kapitel 4.2) wird mit deskriptiven Methoden ausgewertet. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen wird über den Mittelwert mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall berichtet.

8.7 Retrospektive Evaluation des Expertenpanels

Pro Item wird die Rate an vollkommenen Übereinstimmungen, Mehrheitsübereinstimmung und Nichtübereinstimmung mit deskriptiven Methoden berichtet. Alle Prozentsätze werden insgesamt und auch getrennt nach Behandlungsgruppe mit exakten Konfidenzintervallen (Pearson-Clopper) berichtet.

Danach wird bzgl. der Fälle mit einer Übereinstimmung (vollkommen oder Mehrheit) jedes Item des Fragebogens mit deskriptiven Methoden analysiert.

Zusätzlich wird in der IG der Vergleich zwischen empfohlener und tatsächlicher Therapieänderung über eine Vierfeldertafel dargestellt und mit einem Chi-Quadrat-Test evaluiert.

9 Analyse der Sicherheitsdaten

Folgende Sicherheitsdaten werden erhoben:

- Ist ein UE aufgetreten (ja, nein)
- Ereignis (Text)
- Beginn des Ereignisses (Datum)
- Intensität (leicht, mittel, schwer)
- SUE (ja, nein)
- Ausgang (Wiederhergestellt, Besserung, nicht wiederhergestellt, wiederhergestellt mit Folgen, Tod, unbekannt)
 - Wenn „Ausgang = Wiederhergestellt“ oder „Ausgang = Wiederhergestellt mit Folgen“: Beendigung des Ereignisses (Datum)

Aus dem erhobenen Beginn des Ereignisses und dem Ende wird die Dauer des Ereignisses berechnet und berichtet. Die Variablen werden mit deskriptiven Methoden berichtet. Zudem wird auch die Anzahl an Patienten mit UE und SUE sowie die Anzahl der UE und SUE pro Patient jeweils mit deskriptiven Methoden untersucht. Zusätzlich wird ein Listing aller aufgetretenen UEs erstellt.

10 Software

Alle Analysen werden einer validierten R-Umgebung durchgeführt, basierend auf R-Version $\geq 4.2.0$. Die folgenden externen Packages werden für den angegebenen Zweck verwendet:

- Für Imputation: MICE
- Für allgemeine Plots: ggplot2
- Für Survival Plots: survminer
- Für Survival Analysis: survival
- Für Datenaufbereitung: Tidyverse

11 Appendix

11.1 Visitenmatrix

Data Collection Instrument	Screening	Expertenkonsil Tag 0 - 14	V1 Tag 0	V2 Tag 3	V3 Tag 7	V4 Tag 14	V5 Tag 28	V6 Tag 90	V7 Tag180	Log Pages
Einwilligung	<input type="radio"/>									
Ein-/ Ausschlusskriterien	<input type="radio"/>									
Expertenkonsil		<input type="radio"/>								
Randomisierung			<input type="radio"/>							
Demographie			<input type="radio"/>							
Komorbidity			<input type="radio"/>							
Immunstatus			<input type="radio"/>							
Sepsiskriterien			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
Outcome							<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Neuroscores			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> *			
Studiencheck			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Weitere Blutkulturen				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Physiologie			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> *			
Katecholamine			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> *			
Bilanzierung			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> *			
Routinelabor			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> *			
Lebensqualität			<input type="radio"/>					<input type="radio"/> *	<input type="radio"/> *	
Fokussanierung					<input type="radio"/> *					
Antinfektiva					<input type="radio"/> *					
Mikrobiologie					<input type="radio"/> *					
Virologie					<input type="radio"/> *					
Signatur									<input type="radio"/>	
Unerwünschte Ereignisse										<input type="radio"/> *
Protokollverletzung										<input type="radio"/> *

* Repeatable Instruments

* nur ausfüllbar wenn Studie nicht vorzeitig abgebrochen

11.2 Modifizierter SOFA-Score

modifizierter SOFA-Score		0	1	2	3	4
Herz/ Kreislauf	MAP [mmHg] / Katecholamine [µg/kg/min]*	≥ 70	< 70	Dopamin < 5* oder Dobutamin	Dopamin 5-15* oder Adrenalin ≤0,1* oder Noradrenalin ≤ 0,1*	Dopamin >15* oder Adrenalin >0,1* oder Noradrenalin >0,1*
Lunge	paO ₂ /FiO ₂	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Leber	Bilirubin [mg/dl]	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12
Gerinnung	Thrombozyten x10 ³ /µl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Niere	Kreatinin [mg/dl]	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	> 5
	Urin [ml/d]				< 500	< 200

Für jedes Organsystem werden 0-4 Punkte vergeben, die Spannweite des modifizierten SOFA-Scores ist damit 0-20. Liegen für einen Zeitraum mehrere Messungen vor, so wird das jeweilige Maximum zur Berechnung des modifizierten SOFA-Scores verwendet.

11.3 Fragebogen Expertenrunde

Sind die NGS-Befunde plausibel?	Tag 0 (Sepsis Onset)	Ja	Nein
Sind die NGS-Befunde plausibel?	Tag 3	Ja	Nein
Würden Sie aufgrund der NGS-Befunde erwägen, die empirische antiinfektive Therapie unverändert fortzusetzen?	Würden Sie aufgrund der NGS-Befunde erwägen, die empirische antiinfektive Therapie unverändert fortzusetzen?	Ja	Nein
In welcher Art und Weise würden Sie eine Änderung der empirischen antiinfektiven Therapiestrategie in Betracht ziehen?	a. Würden Sie auf Basis der NGS-Befunde eine Einengung des antiinfektiven Wirkspektrums vornehmen?	Ja	Nein
In welcher Art und Weise würden Sie eine Änderung der empirischen antiinfektiven Therapiestrategie in Betracht ziehen?	b. Würden Sie auf Basis der NGS-Befunde eine Erweiterung des antiinfektiven Wirkspektrums vornehmen?	Ja	Nein
In welcher Art und Weise würden Sie eine Änderung der empirischen antiinfektiven Therapiestrategie in Betracht ziehen?	c. Würden Sie negative NGS-Befunde dazu veranlassen, in dem hier vorliegenden Fall die gesamte antiinfektive Therapie zu verkürzen oder gar abzusetzen?	Ja	Nein

12 Literatur

Rubin, D.B., 1987. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys, 1st ed, Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470316696>

Anlage 2 Detaillierte Projektergebnisse – Ergänzungen zu Kapitel 4

Inhaltsverzeichnis

Vertiefende Ergebnisse zu Kapitel 4.5: Sekundäre Endpunkte	2
Ergänzungen zu Kapitel 4.7: Retrospektives Expertenpanel	4
Weiterführende Ergebnisse zu Kapitel 4.8: Gesundheitsökonomische Evaluation	6
Ergänzungen zu Kapitel 4.9: Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	8

Vertiefende Ergebnisse zu Kapitel 4.5: Sekundäre Endpunkte

Die Analyse der sekundären Endpunkte machte deutlich, dass die NGS-basierte Diagnostik mit einer signifikanten Verkürzung der absoluten (IG: 6,6±9,4 Tage vs. KG: 9,3±10,6 Tage / p=0,025) sowie relativen Beatmungsdauer (IG: 0,35±0,41 vs. KG: 0,44±0,42 / p=0,034) und einer signifikant reduzierten Zeitdauer bis zur Schockresolution (IG: 6,9±7,4 vs. KG: 8,8±8,5 / p=0,046) assoziiert ist. Zudem zeigte sich in der Interventionsgruppe eine (nicht-signifikante) Verkürzung der Krankenhaus- sowie der Intensivstationsverweildauer um jeweils knapp 2 Tage (Tabelle 1). Weitere Details zu den sekundären Endpunkten können der nachstehenden Tabelle 1 entnommen werden.

	Interventions- gruppe (IG) (N=200)	Kontroll- Gruppe (KG) (N=189)	Effekt [95% KI]	P Wert
Sekundäre Endpunkte zu Tag 28				
Modifizierter DOOR-RADAR-Score – pts. (auf Basis des kumulativen Antiinfektivaverbrauchs binnen 7d nach Sepsisbeginn)	3,28±1,43	3,54±1,38	-0,26 [-0,55; 0,02]	0,106***
Modifizierter DOOR-RADAR-Score – pts. (bei überlebenden Patienten)	2,62±1,32 (N=148)	2,95±1,40 (N=137)	-0,33 [-0,60; -0,01]	0,059***
Beatmungsdauer				
Relativ	0,35±0,41	0,44±0,42	-0,09 [-0,17; -0,01]	0,034*
Absolut bzgl. Überlebender	6,6±9,4	9,3±10,6	-2,7 [-5,03; -0,34]	0,025*
Zeit bis zur Schockresolution				
Relativ	0,40±0,38	0,45±0,38	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,208*
Absolut bzgl. Überlebender	6,9±7,4	8,8±8,5	-1,9 [-3,75; -0,04]	0,046*
Dauer der Nierenersatztherapie				
Relativ	0,15±0,32	0,18±0,34	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,299*
Absolut bzgl. Überlebender	2,5±7,0	4,2±8,4	-1,7 [-3,52; 0,11]	0,061*
Krankenhausverweildauer				
Relativ	0,79±0,29	0,84±0,26	-0,05 [-0,11; 0,00]	0,064*
Absolut bzgl. Überlebender	20,3±8,6	22,1±8,0	-1,8 [-3,69; 0,19]	0,077*
Intensivverweildauer				
Relativ	0,60±0,37	0,66±0,36	-0,06 [-0,13; 0,02]	0,130*

Absolut bzgl. Überlebender	13,8±9,8	15,9±10,0	-2,1 [-4,42; 0,10]	0,072*
Dauer der antiinfektiven Therapie				
Relativ	0,62±0,31	0,64±0,32	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,582*
Absolut bzgl. Überlebender	14,8±8,1	15,5±8,2	-0,7 [-2,60; 1,20]	0,467*

Tab. 1: Sekundäre Endpunkte zu Tag 28. *t-Test *** Mann-Whitney-U Test

Bis zum Tag 28 nach Sepsis-Onset zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen den beiden Studiengruppen (IG: 75,5% (48 Events) vs. KG: 74,1% (49 Events) / p=0.770) (Abbildung 1 links). Auch an Tag 180 wurde das Signifikanzniveau für einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der IG zwar verfehlt, allerdings zeigte sich hier ein Überlebensvorteil in Höhe von 8%, der durchaus als klinisch relevant eingestuft werden muss (Abbildung 1 rechts).

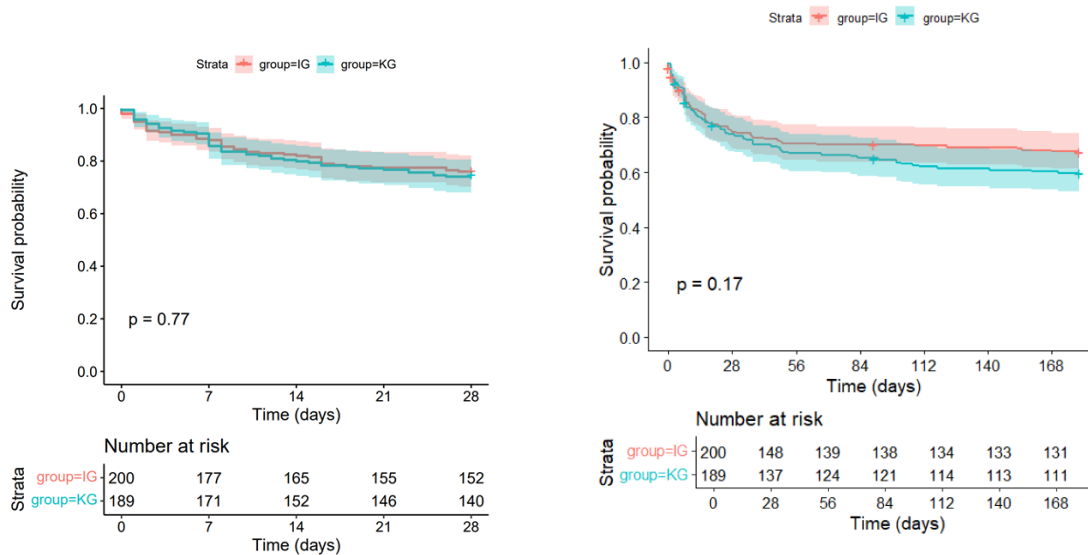


Abb. 1: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meier-Kurven.

Linke Seite: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meier-Kurven in der Interventionsgruppe (IG / n=200) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG / n=189) vom Zeitpunkt Sepsis-Onset bis zu Tag 28.

Rechte Seite: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meier-Kurven in der Interventionsgruppe (IG / n=200) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG / n=189) vom Zeitpunkt Sepsis-Onset bis zum Ende der Outcomeevaluation an Tag 180. (Abkürzungsverzeichnis: IG: Interventionsgruppe, KG: Kontrollgruppe).

	Interventions- gruppe (IG) (N=200)	Kontroll- gruppe (KG) (N=189)	Effekt [95% KI]	P Wert*
Sekundäre Endpunkte zu Tag 180				
Beatmungsdauer				
Relativ	0,23±0,37	0,30±0,40	-0,07 [-0,15; -0,00]	0,053
Absolut bzgl. Überlebender	9,2±17,1	14,1±27,2	-4,9 [-10,8; 0,93]	0,098
Zeit bis zur Schockresolution				
Relativ	0,26±0,39	0,31±0,39	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,221
Absolut bzgl. Überlebender	7,9±11,4	10,7±16,6	-2,8 [-6,4; 0,95]	0,145
Dauer der Nierenersatztherapie				
Relativ	0,11±0,27	0,11±0,27	0,00 [-0,06; 0,05]	0,838
Absolut bzgl. Überlebender	3,6±13,3	3,9±11,9	-0,3 [-3,5; 2,8]	0,831
Krankenhausverweildauer				
Relativ	0,45±0,26	0,50±0,40	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,198
Absolut bzgl. Überlebender	42,6±45,4	44,1±41,4	-1,5[-12,5; 9,5]	0,785
Intensivverweildauer				
Relativ	0,33±0,39	0,40±0,41	-0,07 [-0,15; 0,02]	0,123
Absolut bzgl. Überlebender	19,4±23,5	23,0±26,7	-3,6 [-10,1; 2,8]	0,264
Dauer der antiinfektiven Therapie				
Relativ	0,32±0,37	0,38±0,39	-0,06[-0,14; 0,02]	0,129
Absolut bzgl. Überlebender	19,2±21,2	22,8±25,5	-3,6 [-9,6; 2,4]	0,236

Tab. 2: Sekundäre Endpunkte zu Tag 180. *t-Test

Ergänzungen zu Kapitel 4.7: Retrospektives Expertenpanel

4.7.1 Leistungskennzahlen

4.7.1.1 Therapierelevanz positiver Befunde

Im Rahmen des retrospektiven Expertenpanels wurde daher neben der bereits unter 4.3.2 dargestellten Plausibilität auch nach der Therapierelevanz positiver NGS-Befunde gefragt. Hierbei wurde deutlich, dass positive NGS-Befunde in mehr als 90% der Fälle und positive Blutkulturbefunde in 75-85% der Fälle als therapierelevant eingestuft werden (Abbildung 2). Bei der Beurteilung dieser prozentualen Zahlenangaben muss allerdings ganz besonders beachtet werden, dass es auf Basis der

absoluten Zahlenwerte 5x häufiger zu relevanten Befunden durch die NGS-Diagnostik im Vergleich zur Blutkultur kommt (NGS pos. + plausibel n=366 vs. BC pos. N=74) (Abbildung 2).

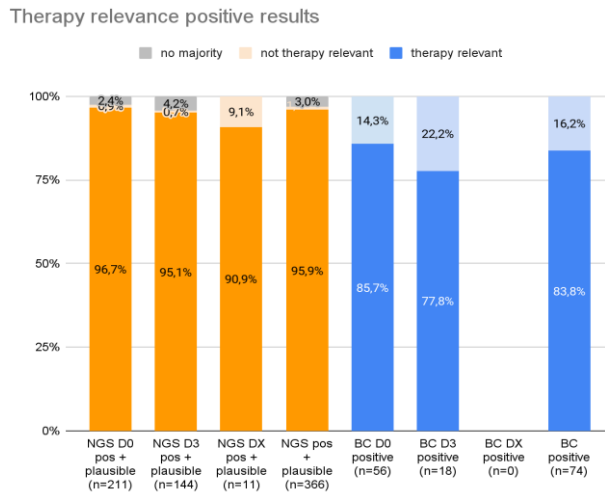


Abb. 2: Therapierelevanz positiver NGS- & Blutkulturbefunde zu den verschiedenen Studienzeitpunkten. (Abkürzungsverzeichnis: D0: Tag 0 (=Sepsis-Onset), D3: Tag 3 nach Sepsis-Onset, DX: variabler Entnahmezeitpunkt, NGS: Next Generation Sequencing, BC: Blutkultur, pos.: positiv).

4.7.1.2 Therapierelevanz negativer Befunde

Negative NGS- & Blutkulturbefunde werden im Gegensatz zu den Positivbefunden nur selten als therapierelevant eingestuft, wobei die Plausibilität negativer Befunde zum Zeitpunkt 3 Tage nach Sepsis-Onset sowohl bei der NGS- als auch bei der Blutkulturdiagnostik grundsätzlich höher als zum Zeitpunkt des Sepsis-Onset ist (Abbildung 3).

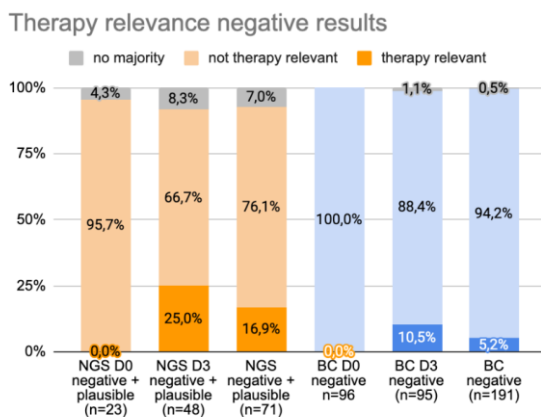


Abb. 3: Therapierelevanz negativer NGS- & Blutkulturbefunde zu den verschiedenen Studienzeitpunkten.

(Abkürzungsverzeichnis: D0: Tag 0 (=Sepsis-Onset), D3: Tag 3 nach Sepsis-Onset, DX: variabler Entnahmezeitpunkt, NGS: Next Generation Sequencing, BC: Blutkultur).

4.7.1.3 Therapierelevanz aller Befunde

Fasst man nun alle Befunde zusammen (unabhängig davon, ob es sich jeweils um ein positives oder negatives Ergebnis handelt), so zeigt sich eine im Schnitt 6-fach höhere Therapierelevanz der NGS-Befunde im Vergleich zu den Blutkulturbefunden (z.B. BC D0: 12,4% vs. NGS D0 76,7%) (Abbildung 4). Auf Basis der absoluten Zahlenwerte ergeben sich 4x häufiger Therapie-relevante Befunden durch die NGS-Diagnostik im Vergleich zur Blutkultur (NGS pos. N=402 vs. BC pos. N=87) (Abbildung 4).

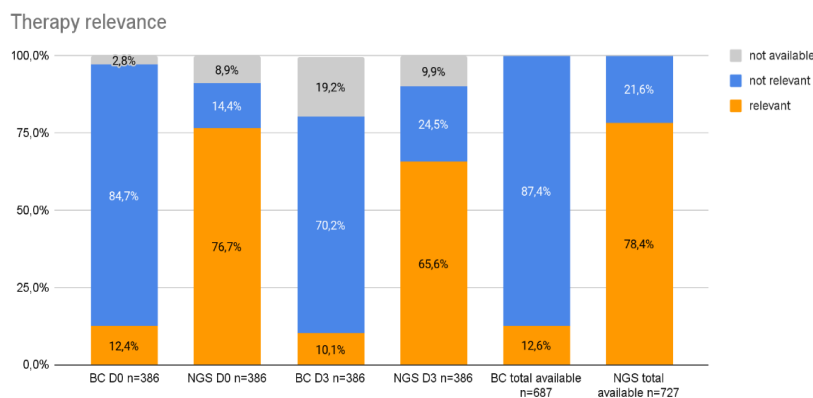


Abb. 4: Therapierelevanz der NGS- & Blutkulturbefunde zu den verschiedenen Studienzeitpunkten, unabhängig davon, ob es sich um ein positives oder negatives Ergebnis handelt.

(Abkürzungsverzeichnis: D0: Tag 0 (=Sepsis-Onset), D3: Tag 3 nach Sepsis-Onset, NGS: Next Generation Sequencing, BC: Blutkultur).

Weiterführende Ergebnisse zu Kapitel 4.8: Gesundheitsökonomische Evaluation

Tabelle 3 zeigt die durchschnittlichen und medianen Krankheitskosten (in Euro) in IG und KG über den patientenindividuellen Beobachtungszeitraum.

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Ambulante Versorgung			
n	74	54	
MW (SD)	395,65 (641,79)	336,57 (452,52)	
MD (IQR)	162,76 (459,26)	129,48 (503,15)	0,759
Stationäre Versorgung			
n	75	53	
MW (SD)	74.995,07 (74.565,08)	74.011,30 (77.049,74)	
MD (IQR)	47.116,45 (80.333,74)	39.509,87 (81.550,22)	0,786
Arzneimittel			
n	74	54	
MW (SD)	1.850,17 (5.900,88)	1.995,00 (5.160,45)	
MD (IQR)	314,16 (1.347,64)	453,005 (1.965,53)	0,741
Heilmittel			
n	75	53	
MW (SD)	131,29 (338,78)	138,21 (370,42)	
MD (IQR)	0 (0)	0 (0)	0,905

Hilfsmittel			
n	74	54	
MW (SD)	633,92 (1.436,23)	488,63 (976,53)	
MD (IQR)	0 (571,52)	0 (489,12)	0,709
Rehabilitation			
n	74	54	
MW (SD)	2.069,26 (7.244,98)	124,74 (839,05)	
MD (IQR)	0 (0)	0 (0)	0,053
Pflege			
n	75	53	
MW (SD)	2.808,44 (4.278,18)	1.412,58 (2.660,78)	
MD (IQR)	106,8 (4.309,60)	0 (1.943,83)	0,089
Häusliche Krankenpflege			
n	75	53	
MW (SD)	175,65 (681,68)	447,80 (2.024,50)	
MD (IQR)	0 (0)	0 (0)	0,219
Krankengeld			
n	75	53	
MW (SD)	1.560,38 (3.922,92)	1.218,35 (3.838,59)	
MD (IQR)	0 (0)	0 (0)	0,483
Krankentransporte			
n	74	54	
MW (SD)	3.930,26 (18.083,60)	10.419,00 (60.111,05)	
MD (IQR)	450,32 (1.399,84)	14,72 (834,00)	0,058
Gesamt			
n	74	54	
MW (SD)	96.719,22 (104.559,40)	99.196,95 (111.391,80)	
MD (IQR)	59.503,06 (95.109,13)	57.865,41 (109.062,2)	0,883
<i>IQR: Interquartilsabstand, MD: Median, MW: Mittelwert, n: Stichprobengröße, SD: Standardabweichung</i>			
<i>Test auf Unterschiede aufgrund fehlender Normalverteilung: Wilcoxon-Rangsummentest für unverbundene Stichproben</i>			
<i>Signifikanz: *** $p \leq 0.001$, ** $p \leq 0.01$, * $p \leq 0.05$</i>			

Tab. 3: Durchschnittlichen und medianen Krankheitskosten.

Ergänzungen zu Kapitel 4.9: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mittels EQ-5D-5L Index zwischen IG und KG der Gesamtkohorte sowie der GKV-Kohorte.

	Gesamtkohorte		GKV-Kohorte	
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
EQ-5D-5L Index				
T0 - n	180	170	68	51
MW (SD)	0,294 (0,374)	0,247 (0,394)	0,326 (0,324)	0,210 (0,402)
Median (IQR)	0,307 (0,374)	0,307 (0,377)	0,307 (0,266)	0,307 (0,275)
p-Wert	0,191		0,169	
T1 - n	128	127	48	32
MW (SD)	0,312 (0,386)	0,208 (0,373)	0,266 (0,362)	0,255 (0,401)
Median (IQR)	0 (0,752)	0 (0,473)	0,058 (0,544)	0 (0,611)
p-Wert	0,047*		0,725	
T2 - n	145	139	59	37
MW (SD)	0,220 (0,370)	0,236 (0,386)	0,166 (0,322)	0,247 (0,418)
Median (IQR)	0 (0,475)	0 (0,603)	0 (0,213)	0 (0,770)
p-Wert	0,926		0,509	
<p>IQR: Interquartilsabstand, MW: Mittelwert, n: Stichprobengröße, SD: Standardabweichung</p> <p>Test auf Unterschiede aufgrund fehlender Normalverteilung: Wilcoxon-Rangsummentest für unverbundene Stichproben</p> <p>Signifikanz: *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$</p>				

Tab. 4: Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mittels EQ-5D-5L Index.

Einwilligung

Record ID

Erfassung der Werte unmittelbar vor geplantem Studieneinschluss

Einwilligung

Screeningnummer

Datum des Screenings

Patient ist

- einwilligungsfähig
 nicht einwilligungsfähig

Wurde der Patient über die Studie aufgeklärt und liegt seine schriftliche Einwilligung vor?

- ja nein

Datum der schriftlichen Einwilligung

Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung

Hat ein Konsiliararzt die Studienteilnahme bestätigt?

- ja nein

Datum der Konsiliararztbestätigung

Zeitpunkt der Konsiliararztbestätigung

Gesetzlicher Vertreter (Betreuer, Bevollmächtigter)

- nicht vorhanden
 vorhanden, aber nicht erreicht
 sonstiges

Wurde ein gesetzlicher Vertreter (Betreuer, Bevollmächtigter) über die Studie aufgeklärt und liegt seine schriftliche Einwilligung vor?

- ja nein

Datum der schriftlichen Einwilligung

Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung

Versorgung

Welche Krankenkasse?

- AOK Rheinland-Hamburg
- BARMER
- TK
- Sonstige

Welche sonstige Krankenkasse?

Liegt eine Teilnahmeerklärung der jeweiligen
Krankenkasse vor und wurde diese verschickt?

- ja nein

Ein-/ Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Alter \geq 18 Jahre ja nein

Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung des Patienten oder dessen gesetzlicher Betreuer oder Bevollmächtigter, bzw. initial bei nicht einwilligungsfähigen Patienten durch den Konsiliararzt ja nein

Vorliegen einer Sepsis oder eines septischen Schocks (gemäß Sepsis-3) ja nein
Notwendigkeit, den Kreislauf durch Vasopressoren soweit zu stabilisieren, dass ein mittlerer arterieller Druck von 65 mmHg erreicht wird, und ein Anstieg der Laktatkonzentration auf über 2 mmol/l (18 mg/dl) trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr

Beginn der Sepsis bzw. des septischen Schocks nicht länger zurückliegend als 24h vor Studieneinschluss ja nein

Patienten ist bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert ja nein

Ausschlusskriterien

Alter $<$ 18 Jahre ja nein

Vorherige Studienteilnahme während der gleichen Hospitalisationsphase ja nein

Verweigerung der Studienteilnahme/fehlende Einwilligung des Patienten, des Bevollmächtigten/Betreuers oder des Konsiliararztes ja nein

Erwartbare Verlegung von ITS $<$ 72h nach Studieneinschluss ja nein

Therapiebeschränkung oder -einstellung (z.B. DNR-Order) ja nein

Tod des Patienten ist bereits bei Studieneinschluss absehbar bzw. unvermeidlich ja nein

Expertenkonsil

Bitte füllen Sie für jedes Expertenkonsil im Zeitraum von Onset bis 14 Tage nach Onset ein jeweils eigenes Formular aus!

Zeitpunkt des Expertenkonsils

Tage nach Studieneinschluss

_____ ([Tage])

Grund des Expertenkonsils

Diskrepante Ergebnisse zwischen Kultur- und NGS-basierter Diagnostik

ja nein

Sonstiges:

Empfehlung des Expertenkonsils

Änderung des antiinfektiven Therapieregimes

ja nein

Änderung...

aufgrund NGS-Diagnostik
 unabhängig von NGS-Diagnostik

Anpassung durch...

Erweiterung des antiinfektiven Keimspektrums
 Verschmälerung des antiinfektiven Keimspektrums
 Antiinfektiva komplett absetzen
 Sonstiges

Nähere Beschreibung:

Randomisierung

Randomisierung erfolgt?

ja nein

Randomisierungsnummer

Datum der Randomisierung

Randomisierungsgruppe

Interventionsgruppe
 Kontrollgruppe

Demographie

Datum des Anlegen des Formulars, nicht angezeigt _____

Erfassung der Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Demographische Daten

Alter [Jahre] _____ Geschlecht _____
Größe [cm] _____ Wert der Größe _____
Gewicht [kg] _____ Wert des Gewichts _____

Datum der KH-Aufnahme _____ Zeitpunkt der KH-Aufnahme _____
Datum der ITS-Aufnahme _____ Zeitpunkt der ITS-Aufnahme _____
Art der Zuweisung _____ Aufenthaltsort vor ITS-Aufnahme _____

Komorbiditaet

Charlson-Komorbiditätsindex

Herzinfarkt (Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt)

- ja
 nein
 unbekannt

Herzinsuffizienz (Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie)

- ja
 nein
 unbekannt

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän, sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma > 6cm)

- ja
 nein
 unbekannt

Cerebrovaskuläre Erkrankungen (Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen)

- ja
 nein
 unbekannt

Demenz (Patienten mit chronischem kognitiven Defizit)

- ja
 nein
 unbekannt

Chronische Lungenerkrankung (Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma))

- ja
 nein
 unbekannt

Kollagenose (Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis)

- ja
 nein
 unbekannt

Ulkuskrankheit (Patienten, die bereits wegen Ulcera behandelt wurden)

- ja
 nein
 unbekannt

Leichte Lebererkrankung (Leberzirrhose ohne portale Hypertonie)

- ja
 nein
 unbekannt

Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) (Patienten mit Diab. mell. und medikament. Therapie)

- ja
 nein
 unbekannt

Diabetes mellitus (mit Endorganschäden) (oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose)

- ja
 nein
 unbekannt

Hemiplegie

- ja
 nein
 unbekannt

Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung
(Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin > 3mg/dl)

- ja
 nein
 unbekannt

Tumorerkrankung (sämtliche solide Tumore ohne
Metastasennachweis innerhalb der letzten 5 Jahre)

- ja
 nein
 unbekannt

Metastasierter solider Tumor

- ja
 nein
 unbekannt

Leukämie (akute und chronische Leukosen)

- ja
 nein
 unbekannt

Lymphom (Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples
Myelom)

- ja
 nein
 unbekannt

Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung
(Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne
stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung
in der Anamnese)

- ja
 nein
 unbekannt

AIDS (nicht nur HIV-positiv)

- ja
 nein
 unbekannt

Sonstiges

- ja
 nein
 unbekannt

Nähere Beschreibung:

Immunistatus

Immunsuppressive Wirtsfaktoren

Anamnese für Neutropenie [$< 0,5 \times 10^9$ Neutrophile/
bzw. $< 500/\mu\text{l}$] für eine Dauer von $> 10\text{d}$ unmittelbar
vor Sepsis-Onset

- ja
 nein
 unbekannt

Z. n. Allogener Stammzellentransplantation

- ja
 nein
 unbekannt

Kortikosteroideinnahme mit einer Dosis von \geq
 $0,3\text{mg/kg/Tag}$ Prednison-Äquivalent für eine Dauer von
 > 3 Wochen unmittelbar vor Sepsis-Onset

- ja
 nein
 unbekannt

Behandlung mit anderen T-Zell-Immunsuppressiva (z.B.
Ciclosporin, TNF-alpha-Blocker, spezifische
monoklonale Antikörper wie z.B. Alemtuzumab oder
Nukleosidanaloga während der letzten 90 Tage vor
Sepsis-Onset)

- ja
 nein
 unbekannt

Angeborene schwere Immundefizienzsyndrome (wie z.B.
chronische, granulomatöse Erkrankungen, etc.)

- ja
 nein
 unbekannt

Sepsiskriterien

Infektion

Vorliegen einer Infektion ja nein

Grad der Sicherung klinisch vermutet
 mikrobiologisch nachgewiesen

Ursprung der Infektion ambulant
 nosokomial (>48h nach KH-Aufnahme)

Lokalisation bekannt ja nein

Pneumonie ja nein vermutet

Sonstige obere oder untere Atemwege ja nein vermutet

Thorakal (Empyem/Mediastinitis) ja nein vermutet

Gastrointestinal ja nein vermutet

Gallenwege ja nein vermutet

Primäre Bakteriämie ja nein vermutet

Katheterinfektion ja nein vermutet

Knochen / Weichteile ja nein vermutet

Chirurg. Wundinfektion ja nein vermutet

Intraabdominell / Peritonitis ja nein vermutet

ZNS ja nein vermutet

Kardiovaskulär ja nein vermutet

Urogenital ja nein vermutet

Sonstiges ja nein vermutet

Nähere Beschreibung:

Organdysfunktion**(SOFA-Score wird automatisch errechnet aus Einzelaspekten)**

SOFA Score >2

 Ja Nein**Zellulär-metabolische Abnormalitäten**Laktat
(Einheit) mmol/l
 mg/dl

Wert max. (binnen 24 Stunden)

Septischer Schock/SepsisNotwendigkeit, den Kreislauf durch Vasopressoren
soweit zu stabilisieren, dass ein mittlerer
arterieller Druck von 65 mmHg erreicht wird, und ein
Anstieg der Laktatkonzentration auf über
2 mmol/l (18 mg/dl) trotz ausreichender
Flüssigkeitszufuhr ja neinMutmaßlicher Sepsisbeginn oder falls Sepsisbeginn
unbekannt, Zeitpunkt der Aufnahme im
Überwachungsbereich aufgrund der Sepsis

Zeitpunkt des Beginns

Outcome

Monatsangabe

Studienende

Hat der Patient die Studie vorzeitig beendet?

ja nein

Datum des Studienendes

Datum des vorzeitigen Studienendes

Grund des vorzeitigen Studienendes

- Zurückziehen der Einwilligungserklärung durch den Patienten bzw. durch den Betreuer/Bevollmächtigten
 Tod des Patienten
 Lost-to-Follow-Up
 Anderer

Datum des Versterbens

Zeitpunkt des Versterbens

Nähere Beschreibung:

Lebt der Patient an Tag [out_hid] noch?

ja nein unbekannt

KH-Entlassung

Hat der Patient das KH bereits verlassen?

ja nein

Datum der KH-Entlassung

Aufenthaltort

Wo befindet sich der Patient aktuell?

- auf ITS: seit Studieneinschluss
 auf ITS: durch Wiederaufnahme
 im KH: seit Studieneinschluss
 im KH: durch Wiederaufnahme
 in anderem KH
 in Reha
 in Pflegeeinrichtung
 zu Hause
 unbekannt

Nachträgliche Einwilligungserklärung

Liegt eine nachträgliche schriftliche Einwilligung vor? ja nein

Von wem? Patient
 gesetzlicher Betreuer

Datum der nachträglichen schriftlichen Einwilligung _____

Zeitpunkt der nachträglichen schriftlichen Einwilligung _____

Intensiv- & IMC-Verweildauer

Wie viele Behandlungstage wurde der Patient kumulativ aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock oder einer damit assoziierten Komplikation auf einer IMC- oder Intensivstation vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zum Tag [out_hid] behandelt? _____
([Tage])

Mechanische Beatmung

War der Patient bis zu Tag [out_hid] jemals beatmungspflichtig? ja nein

Ist der Patient aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock oder einer damit assoziierten Komplikation an Tag [out_hid] noch beatmungspflichtig? ja nein

Kumulative Beatmungsdauer aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock oder einer damit assoziierten Komplikation binnen des [out_hid]-tägigen Beobachtungszeitraums _____
([Tage])

Antiinfektive Therapie

Ist der Patient aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock oder einer damit assoziierten Komplikation an Tag [out_hid] noch unter Antibiose? ja nein

Kumulative Dauer der Antibiotikatherapie aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock oder einer damit assoziierten Komplikation binnen des [out_hid]-tägigen Beobachtungszeitraums _____
([Tage])

Katecholamine

Ist der Patient aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock an Tag [out_hid] immer noch Katecholamin-pflichtig?

ja nein

Kumulative Dauer der Katecholaminpflichtigkeit aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock oder einer damit assoziierten Komplikation binnen des [out_hid]-tägigen Beobachtungszeitraums

_____ ([Tage])

Nierenersatztherapie

War der Patient bis Tag [out_hid] jemals Nierenersatztherapie-pflichtig?

ja nein

Ist der Patient aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock oder einer damit assoziierten Komplikation an Tag [out_hid] noch Nierenersatztherapie-pflichtig?

ja nein

Kumulative Dauer der Nierenersatztherapiepflichtigkeit aufgrund der Diagnose Sepsis/septischer Schock oder einer damit assoziierten Komplikation binnen des [out_hid]-tägigen Beobachtungszeitraums

_____ ([Tage])

Neuroscores

Beurteilung des Bewusstseins

RASS	<input type="radio"/> (4) - Streitlustig Offenkundig aggressives und gewalttätiges Verhalten, unmittelbare Gefahr für das Personal <input type="radio"/> (3) - Sehr agitiert Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter, aggressiv <input type="radio"/> (2) - Agitiert Häufige ungezielte Bewegung, atmet gegen das Beatmungsgerät <input type="radio"/> (1) - Unruhig Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft <input type="radio"/> (0) - Aufmerksam und ruhig <input type="radio"/> (-1) - Schläfrig Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht (Augen öffnen/Blickkontakt) anhaltend bei Ansprache (>10 Sekunden) <input type="radio"/> (-2) - Leichte Sedierung Erwacht kurz mit Blickkontakt bei Ansprache (< 10 Sekunden) <input type="radio"/> (-3) - Mäßige Sedierung Bewegung oder Augenöffnung bei Ansprache (aber ohne Blickkontakt) <input type="radio"/> (-4) - Tiefe Sedierung Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz <input type="radio"/> (-5) - Nicht erweckbar Keine Reaktion auf Ansprache oder körperlichen Reiz
CAM-ICU erhebbar?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Merkmal 1: akuter Beginn oder schwankender Verlauf	<input type="radio"/> positiv <input type="radio"/> negativ
Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung	<input type="radio"/> positiv <input type="radio"/> negativ
Merkmal 3: unorganisiertes Denken	<input type="radio"/> positiv <input type="radio"/> negativ
Merkmal 4: Bewusstseinsstörung	<input type="radio"/> positiv <input type="radio"/> negativ
Gesamt CAM-ICU: positiv, wenn Merkmal 1 UND Merkmal 2 UND Merkmal 3 ODER Merkmal 4 positiv sind (1=positiv, 0=negativ)	_____
GCS (aktuell bei nicht sedierten Patienten bzw. zuletzt erhobener Wert vor Sedierungsbeginn)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
	<input type="radio"/> aktueller Wert <input type="radio"/> vor Sedierungsbeginn
Augen öffnen	<input type="radio"/> spontan <input type="radio"/> nach Aufforderung <input type="radio"/> auf Schmerzreiz <input type="radio"/> nicht

Verbale Kommunikation

- orientiert, klar
- verwirrt
- einzelne Wörter
- einzelne Laute
- keine

Motorische Reaktion

- nach Aufforderung
- gezielte Abwehrreaktion
- ungezielte Abwehrbewegung
- Beugebewegungen
- Streckbewegungen
- keine

GCS-Score

Studiencheck

Blutkulturen + NGS

Abnahme von Blutkulturen (jeweils 2 Sets: 2x aerob & 2x anaerob) erfolgt? ja nein

Abnahme der Blutproben für die NGS erfolgt? ja nein

Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde von V1/Tag 0 ja nein

Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde von V2/Tag 3 ja nein

Durchgeführte Änderung Erweiterung des antiinfektiven Keimspektrums
 Verschmälerung des antiinfektiven Spektrums
 Antiinfektiva komplett absetzen
 Sonstiges

Spezifizierung Sonstiges _____

Immunmonitoring + Transkriptom

Abnahme der Blutproben für erweitertes Immunmonitoring und Transkriptomanalysen erfolgt? ja nein

Weitere Blutkulturen

Weitere Blutkulturen

Wurden weitere Blutkulturen (jeweils 2 Sets: 2x aerob & 2x anaerob) seit der letzten planmäßigen Visite abgenommen? ja nein

Datum der Abnahme der Blutkulturen _____

NGS-Diagnostik

Wurden weitere NGS-Proben seit der letzten planmäßigen Visite abgenommen? ja nein

Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde? ja nein

Durchgeführte Änderung Erweiterung des antiinfektiven Keimspektrums
 Verschmälerung des antiinfektiven Spektrums
 Antiinfektiva komplett absetzen
 Sonstiges

Spezifizierung Sonstiges _____

Immunmonitoring + Transkriptom

Erfolgte die Abnahme außerplanmäßiger Blutproben für das erweitertes Immunmonitoring und Transkriptomanalysen seit der letzten regulären Probenabnahme? ja nein

Physiologie

Physiologische Daten

Herzfrequenz gemessen ja nein

Minimum

([1/min])

Maximum

([1/min])

Systolischer Blutdruck gemessen ja nein

Minimum

([mmHg])

Maximum

([mmHg])

Mittlerer arterieller Blutdruck gemessen ja nein

Minimum

([mmHg])

Maximum

([mmHg])

Körpertemperatur gemessen ja nein

Minimum

([°C])

Maximum

([°C])

Atemfrequenz gemessen ja nein

Minimum

([1/min])

Maximum

([1/min])

Bicarbonat ja nein

Minimum

([mmol/l])

Maximum

([mmol/l])

pH

ja nein

Minimum

Maximum

Horowitz-Quotient (PaO₂/FiO₂ ratio)
(nur arterielle Messung, niedrigster PaO₂,
dazugehöriger FiO₂)

ja nein

Einheit

[kPa]
 [mmHg]

Angabe

Angabe

errechneter Horowitz-Quotient [kPa]

errechneter Horowitz-Quotient [mmHg]

PaO₂
(zum Zeitpunkt der oben dokumentierten schlechtesten
PaO₂/FiO₂ Ratio)

ja nein

Einheit

[kPa]
 [mmHg]

Angabe

Angabe

FiO₂
(mind. über 1h, zum Zeitpunkt der oben dokumentierten
schlechtesten PaO₂/FiO₂ Ratio)

ja nein

Angabe

([%])

PaCO₂
(zum Zeitpunkt der oben dokumentierten schlechtesten
PaO₂/FiO₂ Ratio)

ja nein

Einheit

[kPa]
 [mmHg]

Angabe

Angabe

Art der Beatmung

keine
 nicht-invasiv
 invasiv

Urinausscheidung

ja nein

Angabe

([ml])

Dauer der Urinausscheidung

([h])

Nierenersatztherapie

ja nein

Dialyseverfahren

CVVH (kontinuierliche venovenöse Hämofiltration)
 CVVHD (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse)
 CVVHDF (kontinuierliche venovenöse
Hämodiafiltration)
 IHD (intermittierende Hämodialyse)
 SLED (sustained low efficiency dialysis)
 Sonstiges

Nähere Beschreibung:

Art der Antikoagulation

keine
 unfraktioniertes Heparin
 Citrat-Antikoagulation
 andere

Nähere Beschreibung:

ECMO

ja nein

Art der ECMO-Therapie

venoarteriell
 venovenös

Katecholamine

Vasopressoren und Inotropika

Einsatz von Vasopressoren und Inotropika ja nein

Adrenalin ja nein

Einheit µg/kg/min
 µg/min
 mg/h

Angabe der maximalen Dosierung _____

Angabe der maximalen Dosierung _____

Noradrenalin ja nein

Einheit µg/kg/min
 µg/min
 mg/h

Angabe der maximalen Dosierung _____

Angabe der maximalen Dosierung _____

Dopamin ja nein

Einheit µg/kg/min
 µg/min
 mg/h

Angabe der maximalen Dosierung _____

Angabe der maximalen Dosierung _____

Dobutamin ja nein

Einheit µg/kg/min
 µg/min
 mg/h

Angabe der maximalen Dosierung _____

Angabe der maximalen Dosierung _____

Vasopressin ja nein

Einheit µg/kg/min
 µg/min
 mg/h
 IE/h

Angabe der maximalen Dosierung

Angabe der maximalen Dosierung

Angabe der maximalen Dosierung

Angabe der maximalen Dosierung

Adjunktive Therapie

Hydrocortison ja nein

Angabe der maximalen Dosierung

_____ ([mg/Tag])

Dexamethason ja nein

Angabe der maximalen Dosierung

_____ ([mg/Tag])

Bilanzierung

Volumentherapie

Wurde eine Volumentherapie durchgeführt? ja nein

kristalloide Lösungen ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Humanalbumin 20% ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Humanalbumin 4% oder 5% ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Erythrozytenkonzentrate ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Frischplasmen ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Thrombozytenkonzentrate ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Gelatinepräparate ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

HES 6% [200/0,5] ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

HES 10% [200/0,5] ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

HES 6% [130/0,4] ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

HES [70/0,5] ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Dextrane ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

andere kolloidale Lösungen ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Ausfuhr

Urin ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Dialyse ja nein

Gesamtmenge Ultrafiltration

([ml/24h])

Drainagen ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Blutverlust ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Abführen/Stoma

ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Reflux/Erbrechen

ja nein

Gesamtmenge

([ml/24h])

Routinelabor

Laborwerte

Natrium mehrmalig einmalig
 keine

Einheit [mmol/l]
 [mg/dl]

Minimum _____

Maximum _____

Wert _____

Kalium mehrmalig einmalig
 keine

Einheit [mmol/l]
 [mg/dl]

Minimum _____

Maximum _____

Minimum _____

Maximum _____

Wert _____

Wert _____

Harnstoff mehrmalig einmalig
 keine

Einheit [mmol/l]
 [μmol/l]
 [mg/dl]

Minimum _____

Maximum

Wert

Kreatinin

- mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

- [mg/dl]
 [μmol/l]

Minimum

Maximum

Minimum

Maximum

Wert

Wert

GFR

- ja, nach Cockcroft-Gault
 ja, nach MDRD
 ja, nach EPI
 nicht erhoben

- mehrmalig einmalig
 keine

Minimum

([ml/min])

Maximum

([ml/min])

Wert

([ml/min])

Gesamt-Bilirubin

- mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

- [mg/dl]
 [μmol/l]

Minimum

Maximum

Minimum

Maximum

Wert

Wert

Laktat

mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

[mmol/l]
 [mg/dl]

Minimum

Maximum

Minimum

Maximum

Wert

Wert

Albumin

mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

[g/l]
 [g/dl]

Minimum

Maximum

Minimum _____

Maximum _____

Wert _____

Wert _____

CRP mehrmalig einmalig
 keine

Einheit [mg/l]
 [mg/dl]
 [µmol/l]

Minimum _____

Maximum _____

Minimum _____

Maximum _____

Wert _____

Wert _____

PCT mehrmalig einmalig
 keine

Einheit [µg/l]
 [ng/ml]

Minimum _____

Maximum _____

Wert _____

Gesamteiweiß mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

- [g/l]
 [g/dl]

Minimum

Maximum

Minimum

Maximum

Wert

Wert

ALAT (GPT)

- mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

- [$\mu\text{mol/l}$]
 [U/l]

Minimum

Maximum

Minimum

Maximum

Wert

Wert

ASAT (GOT)

- mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

- [$\mu\text{mol/l}$]
 [U/l]

Minimum

Maximum _____

Minimum _____

Maximum _____

Wert _____

Wert _____

Alkalische Phosphatase (AP) mehrmalig einmalig
 keine

Einheit [µmol/l]
 [U/l]

Minimum _____

Maximum _____

Minimum _____

Maximum _____

Wert _____

Wert _____

Hämatokrit mehrmalig einmalig
 keine

Minimum _____
([%])

Maximum _____
([%])

Wert _____
([%])

Leukozyten

 mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

 [gpt/l]
 [x 103/ μ l]
 /nl

Minimum

Maximum

Minimum

Maximum

Wert

Wert

Thrombozyten

 mehrmalig einmalig
 keine

Einheit

 [gpt/l]
 [x 103/ μ l]
 /nl

Minimum

Maximum

Wert

Quick

 mehrmalig einmalig
 keine

Minimum

([%])

Maximum

([%])

Wert

([%])

aPTT	<input type="radio"/> mehrmalig <input type="radio"/> einmalig <input type="radio"/> keine
Minimum	_____
	([sec.])
Maximum	_____
	([sec.])
Wert	_____
	([sec.])

INR	<input type="radio"/> mehrmalig <input type="radio"/> einmalig <input type="radio"/> keine
Minimum	_____
Maximum	_____
Wert	_____

Lebensqualität

Wurde der EQ-5D-5L Fragebogen verschickt und erfasst? ja nein

Wurden die Fragebögen verschickt? ja nein

Fokussanierung

Bitte füllen Sie für jede fokussanierende Maßnahme im Zeitraum von -1 Tage bis Tag 7 nach Studieneinschluss ein jeweils eigenes Formular aus!

Fokussanierung

Fokussanierung durchgeführt?

ja nein

Zeitpunkt der Fokussanierung

- 1d
- 0 (=Studieneinschluss)
- +1d
- +2d
- +3d
- +4d
- +5d
- +6d
- +7d
(Tage)

Art der Fokussanierung

- chirurg. Fokussanierung
- Entfernen intravasaler Katheter
- Interventionelle Fokussanierung

Nähere Beschreibung:

Antiinfektiva

Bitte füllen Sie für jedes zur Anwendung gebrachte Antiinfektivum im Zeitraum von -3 Tage bis Tag 7 nach Studieneinschluss ein jeweils eigenes Formular aus!

Substanzwahl

- Antibiotika
- Virostatika
- Antimykotika

Antibiotika

- Aminopenicilline (z.B. Amoxicillin, Ampicillin)
- Aminopenicilline + β -Laktamaseinhibitor (z.B. Amoxicillin + Clavulansäure, Ampicillin-Sulbactam)
- Penicillinase-stabile Penicilline (z.B. Flucloxacillin, Oxacillin)
- Acylaminopenicilline (z.B. Piperacillin)
- Acylaminopenicilline + β -Laktamaseinhibitor (z.B. Piperacillin+ Tazobactam)
- Peneme (z.B. Meropenem, Imipenem, Doripenem)
- 1.-Generation-Cephalosporine (z.B. Cefazolin)
- 2.-Generation-Cephalosporine (z.B. Cefuroxim, Cefotiam)
- 3a-Generations-Cephalosporine (z.B. Cefotaxim, Ceftriaxon)
- 3b-Generations-Cephalosporine (z.B. Ceftazidim)
- 4.-Generation-Cephalosporine (z.B. Cefepim)
- 5.-Generation-Cephalosporine (z.B. Ceftobiprol, Ceftolozan, Ceftarolin)
- Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin)
- Makrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin)
- Tetrazykline incl. Glycylcycline (z.B. Tigecyclin, Doxycyclin, Minocyclin)
- Glycopeptide (z.B. Vancomycin, Teicoplanin, Telavancin)
- Oxazolidinone (z.B. Linezolid)
- Lipopeptide (z.B. Daptomycin)
- Fosfomycin
- Polymyxin B
- Aminoglykoside i.v. (z.B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin)
- Aminoglykoside p.i. (z.B. Tobramycin)
- Lincosamide (z.B. Clindamycin)
- Nitroimidazole (z.B. Metronidazol)
- Sulfonamide (z.B. Sulfamethoxazol)
- Diaminopyrimidine (z.B. Trimethoprim)
- Rifamycine (z.B. Rifampicin)
- Makrozykline (z.B. Fidaxomicin)
- Sonstige Antibiotika

Nähere Beschreibung:

Virostatika

- DNA-Polymerase-Inhibitoren (z.B. Aciclovir, Valaciclovir, Cidofovir, Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet)
- Sonstige Virostatika

Nähere Beschreibung:

Antimykotika	<input type="radio"/> Polyene (z.B. (liposomales) Amphotericin B) <input type="radio"/> Azole (z.B. Fluconazol, Posaconazol, Isavuconazol, Itraconazol, Voriconazol) <input type="radio"/> Echinocandine (z.B. Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin) <input type="radio"/> Nucleosidanaloga (z.B. Flucytosin) <input type="radio"/> Sonstige Antimykotika
--------------	---

Nähere Beschreibung: _____

Beginn der Gabe	<input type="radio"/> < -3d <input type="radio"/> -3d <input type="radio"/> -2d <input type="radio"/> -1d <input type="radio"/> 0d (= Sepsis-Onset) <input type="radio"/> +1d <input type="radio"/> +2d <input type="radio"/> +3d <input type="radio"/> +4d <input type="radio"/> +5d <input type="radio"/> +6d <input type="radio"/> +7d
-----------------	--

Antiinfektiva-Gabe (falls Vancomycin)	<input type="radio"/> peroral <input type="radio"/> intravenös
---------------------------------------	---

Antiinfektiva-Gabe andauernd?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
-------------------------------	---

Ende der Gabe	<input type="radio"/> < -3d <input type="radio"/> -3d <input type="radio"/> -2d <input type="radio"/> -1d <input type="radio"/> 0d (= Sepsis-Onset) <input type="radio"/> +1d <input type="radio"/> +2d <input type="radio"/> +3d <input type="radio"/> +4d <input type="radio"/> +5d <input type="radio"/> +6d <input type="radio"/> +7d <input type="radio"/> >+7d
---------------	--

Strategie der Antiinfektiva-Gabe	<input type="radio"/> durchweg empirisch (falls kein Erreger bekannt) <input type="radio"/> durchweg gezielt (falls Erreger bekannt) <input type="radio"/> zunächst empirisch begonnen, dann aber gezielt weitergeführt
----------------------------------	---

Mikrobiologie

Bitte füllen Sie für jeden mikrobiologischen Befund im Zeitraum von -3 Tage bis Tag 7 nach Studieneinschluss ein jeweils eigenes Formular aus!

Mikrobiologische Befunde

Probenmaterial	<input type="radio"/> Blutkultur <input type="radio"/> respiratorisches Sekret <input type="radio"/> (frisches < 24h) Drainagenmaterial <input type="radio"/> (altes 24h)
Studienbedingte Abnahme von Blutkulturen (2x aerob & 2x anaerob) zum Zeitpunkt Sepsis-Onset	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Studienbedingte Abnahme von Blutkulturen (2x aerob & 2x anaerob) zum Zeitpunkt 72h nach Sepsis-Onset	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Set	<input type="radio"/> Set 1: Blutkultur Onset (Entnahme für Studie) <input type="radio"/> Set 2: Blutkultur Onset (Entnahme für Studie)
Set	<input type="radio"/> Set 1: Blutkultur 72h (Entnahme für Studie) <input type="radio"/> Set 2: Blutkultur 72h (Entnahme für Studie)
Probentyp	<input type="radio"/> aerob <input type="radio"/> anaerob
Ort der Abnahme	<input type="radio"/> arteriell <input type="radio"/> venös
Zugang	<input type="radio"/> peripher <input type="radio"/> zentral
Ort der Abnahme	<input type="radio"/> Chirurgische Drainage <input type="radio"/> Interventionelle Drainage
Art	<input type="radio"/> Easyflow <input type="radio"/> Robinson <input type="radio"/> Saug-Spüldrainage <input type="radio"/> T-Drainage <input type="radio"/> Sonstiges
Nähere Beschreibung:	_____
Art	<input type="radio"/> Abszess- oder Verhaltdrainage <input type="radio"/> PTCd <input type="radio"/> Sonstiges
Nähere Beschreibung:	_____

Art des Materials

- ZVK
- Arterie
- EVD
- PTCD
- Sonstiges

Nähere Beschreibung:

Ort der Abnahme

rektal nasal

Ist der Zeitpunkt der Probenentnahme gegeben?

ja nein

Tag der Abnahme

- 3d
- 2d
- 1d
- 0d (= Sepsis-Onset)
- +1d
- +2d
- +3d
- +4d
- +5d
- +6d
- +7d

Befund positiv?

ja nein

Einteilung

- VRE
- 3-MRGN
- 4-MRGN

Einteilung

MRSA

Art des Erregers

- Enterococcus faecium
- Enterococcus faecalis

Art des Erregers

- Escherichia spp.
- Pseudomonas spp.
- Klebsiella spp.
- Citrobacter spp.
- Enterobacter spp.
- Serratia spp.
- Proteus spp.
- Acinetobacter spp.
- Sonstige

Nähere Beschreibung:

Kokken ja nein

Koagulase-positive Staphylokokken

 ja nein

Staphylokokkus aureus (incl. MRSA)

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Staphylokokkus intermedius

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Koagulase-negative Staphylokokken

 ja nein

Staphylokokkus epidermis

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Staphylokokkus haemolyticus

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Staphylokokkus saprophyticus

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Staphylokokkus capitis

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Staphylokokkus warneri

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Staphylokokkus lugdunensis

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige

- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Streptokokken

 ja nein

Streptokokkus pneumoniae (Pneumokokkus) kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Streptokokkus pyogenes (A-Streptokokkus) kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Streptokokkus agalactiae (B-Streptokokken) kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Streptokokkus equi, S. dysgalactiae (C-Streptokokken) kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

S. intermedius, S. anginosus, S. constellatus
(Streptokokkus anginosus-Gruppe) kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Enterokokken ja nein

Enterococcus faecalis (inkl. VRE) kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Enterococcus faecium (inkl. VRE) kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Enterobacteriaceae

ja nein

Escherichia spp. ja nein

Escherichia coli kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Klebsiella spp. ja nein

Klebsiella pneumoniae kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Klebsiella oxytoca kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Klebsiella variicola kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Enterobacter spp. ja nein

Enterobacter cloacae kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Enterobacter aerogenes kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Serratia spp. ja nein

Serratia marcescens kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Proteus spp.

ja nein

Proteus mirabilis

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Proteus vulgaris

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Citrobacter spp.

ja nein

Citrobacter freundii

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Citrobacter koseri

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Citrobacter braakii

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Hafnia spp.

ja nein

Hafnia alvei

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Raoultella spp.

ja nein

Raoultella ornitholytica kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Raoultella planticola kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Salmonella spp. ja nein

Salmonella Paratyphi A kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Salmonella Paratyphi B kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Salmonella Typhimurium kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Salmonella Enteridis kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Salmonella Typhi kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Shigella spp. ja nein

Shigella boydii kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Shigella dysenteriae kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Shigella flexneri
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Andere Enterobacteriaceae
 ja nein

Nähere Beschreibung:

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Non-Fermenter

ja nein

Pseudomonas spp.
 ja nein

Pseudomonas aeruginosa
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Pseudomonas fluorescens
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Pseudomonas stutzeri
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Pseudomonas putida
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Acinetobacter spp.
 ja nein

Acinetobacter baumannii
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Bordetella spp. ja nein

Bordetella pertussis kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Bordetella parapertussis kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Burkholderia spp. ja nein

Burkholderia mallei kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Burkholderia pseudomallei kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Burkholderia cepacia kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Legionella spp. ja nein

Legionella pneumophila kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Moraxella spp.

ja nein

Moraxella catarrhalis

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Stenotrophomonas spp.

ja nein

Stenotrophomonas maltophilia

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Chlamydien spp.

ja nein

Chlamydia trachomatis

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Chlamydia pneumoniae

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Mykoplasmen spp.

ja nein

Mycoplasma pneumoniae

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Mycoplasma genitalium

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Ureaplasma urealyticum kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Neisseria spp. ja nein

Neisseria gonorrhoeae kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Neisseria meningitidis kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Haemophilus spp. ja nein

Haemophilus influenzae kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Haemophilus parainfluenzae kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Haemophilus ducreyi kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Haemophilus haemolyticus kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Haemophilus vaginalis kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Bacteroides spp. ja nein

Bacteroides fragilis kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Bacteroides thetaiotaomicron kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Clostridium spp. ja nein

Clostridium difficile kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Clostridium perfringens kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Clostridium botulinum kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Clostridium tetani kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Andere Anaerobier (z.B. Prevotella) ja nein

Nähere Beschreibung:

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Mycobacterium spp. ja nein

Mycobacterium tuberculosis kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Mycobacterium leprae
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Lactobacillus spp. ja nein

Nähere Beschreibung:

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Rothia spp. ja nein

Rothia mucilaginosa
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Fusobacterium spp. ja nein

Nähere Beschreibung:

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Gemella spp. ja nein

Nähere Beschreibung:

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Helicobacter spp. ja nein

Helicobacter pylori kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Campylobacter spp. ja nein

Campylobacter jejuni kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Campylobacter coli kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Micrococcus spp. ja nein

Micrococcus luteus kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Listeria spp. ja nein

Listeria monocytogenes kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Yersinia spp. ja nein

Yersinia enterocolitica
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Sonstige bakterielle Erreger
 ja nein

Nähere Beschreibung:

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Pilze

ja nein

Candida spp.
 ja nein

Candida albicans
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Candida glabrata
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Candida tropicalis
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Candida parapsilosis
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Aspergillus spp.
 ja nein

Aspergillus fumigatus
 kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Aspergillus flavus kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Aspergillus niger kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Sonstige kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung: _____

Andere (außer Candida oder Aspergillus) ja nein

Nähere Beschreibung: _____

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Relevante Erreger

Clostridium difficile ja nein

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Salmonella spp. ja nein

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Shigella spp. ja nein

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Campylobacter spp. ja nein

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Yersinia enterocolitica ja nein

kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Aeromonas spp.

ja nein

-
- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Andere

ja nein

-
- kein Nachweis
 klinisch nicht relevanter Nachweis
 klinisch relevanter Nachweis

Nähere Beschreibung:

Virologie

Bitte füllen Sie für jeden virologischen Befund von -3 Tage bis Tag 7 nach Studieneinschluss ein jeweils eigenes Formular aus!

Virologische Befunde

Wurde eine virologische Untersuchung durchgeführt? ja nein

Probenmaterial Blut
 respiratorisches Sekret
 Abstrich
 Liquor
 Stuhl

Art der Diagnostik CMV-PCR
 VZV-PCR
 pp65-Ag
 Asp.-Ag
 Sonstiges

Art der Diagnostik CMV-PCR
 VZV-PCR
 HSV1-PCR
 Asp.-Ag
 SARS-CoV2-PCR
 SARS-CoV2 AG
 RSV-PCR
 Para-Influenza-PCR
 Influenza-PCR
 Sonstiges

Art der Diagnostik CMV-PCR
 VZV-PCR
 HSV1-PCR
 Sonstiges

Ist der Zeitpunkt der Probenentnahme gegeben? ja nein

Tag der Abnahme -3d
 -2d
 -1d
 0d (= Sepsis-Onset)
 +1d
 +2d
 +3d
 +4d
 +5d
 +6d
 +7d

Befund positiv? ja nein

Virus

Norovirus ja nein

Rotavirus ja nein

Astrovirus ja nein

Sonstiges ja nein

Nähere Beschreibung:

Wert

([Kopien/ml])

Wert

(Einheit bitte ins Feld eintragen)

Wert

([1/500 000 Zellen])

Signatur

Hiermit bestätige ich, dass ich alle Daten auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft habe.

Datum der Überprüfung

Name des Prüfers

Unterschrift

Unerwünschte Ereignisse

Bitte füllen Sie für jedes unerwünschte Ereignis ein jeweils eigenes Formular aus!

Ist ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten? ja nein

UE Nr. _____

Ereignis _____

Beginn des Ereignisses _____

Intensität

- leicht Der Patient kann leichte Beschwerden empfinden. Die Symptome erfordern keine Therapie oder medizinische Untersuchung (Anzeichen und Symptome sind vorübergehend).
- mittel Der Patient kann erhebliche Beschwerden empfinden. Die Symptome können durch einfache therapeutische Maßnahmen verbessert werden.
- schwer Der Patient kann unerträgliche Beschwerden oder Schmerzen erleiden. Die Symptome erfordern in der Regel eine medikamentöse Therapie oder andere Behandlung.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ja nein

Ausgang (bei Beendigung des Ereignisses oder am Ende der Studie)

- Wiederhergestellt
- Besserung
- Nicht wiederhergestellt
- Wiederhergestellt mit Folgen
- Tödlich
- Unbekannt

Datum der Beendigung des Ereignisses _____

Todesdatum _____

Protokollverletzung

Bitte füllen Sie für jede Protokollverletzung ein jeweils eigenes Formular aus!

Protokollverletzung

Ist eine Protokollverletzung aufgetreten?

ja nein

Datum der Protokollverletzung

Bitte erläutern Sie die Protokollverletzung:

 Data Dictionary Codebook

Anlage 4: REDCap eCRF Codebook

Codes for Missing Data	
Code / Value	Label
.K	not known
.A	not applicable
.D	not done

#	Variable / Field Name	Field Label <i>Field Note</i>	Field Attributes (Field Type, Validation, Choices, Calculations, etc.)								
Instrument: Einwilligung (einwilligung)			[collapsed]								
Instrument: Ein-/ Ausschlusskriterien (ein_ausschlusskriterien)			[collapsed]								
Instrument: Expertenkonsil (expertenkonsil)			[collapsed]								
Instrument: Randomisierung (randomisierung)			[collapsed]								
Instrument: Demographie (demographie)			[collapsed]								
Instrument: Komorbidaet (komorbidaet)			[collapsed]								
Instrument: Immunstatus (immunstatus)			[collapsed]								
Instrument: Sepsiskriterien (sepsiskriterien)			[collapsed]								
Instrument: Outcome (outcome)			[collapsed]								
Instrument: Neuroscores (neuroscores)			[collapsed]								
Instrument: Studiencheck (studiencheck)											
159	[study_check1] Show the field ONLY if: [event-name]='v1tag_0_arm_1' OR [event-name]='v2tag_3_arm_1'	Section Header: <i>Blutkulturen + NGS</i> Abnahme von Blutkulturen (jeweils 2 Sets: 2x aerob & 2x anaerob) erfolgt?	radio <table border="1"> <tr><td>1</td><td>ja</td></tr> <tr><td>0</td><td>nein</td></tr> </table> Custom alignment: RH Field Annotation: @NOMISSING	1	ja	0	nein				
1	ja										
0	nein										
160	[study_check2] Show the field ONLY if: [event-name]='v1tag_0_arm_1' OR [event-name]='v2tag_3_arm_1'	Abnahme der Blutproben für die NGS erfolgt?	radio <table border="1"> <tr><td>1</td><td>ja</td></tr> <tr><td>0</td><td>nein</td></tr> </table> Custom alignment: RH Field Annotation: @NOMISSING	1	ja	0	nein				
1	ja										
0	nein										
161	[study_check4] Show the field ONLY if: [event-name]='v1tag_0_arm_1' and [study_check2]='1' and [v1tag_0_arm_1][random4]='1'	Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde von V1/Tag 0	radio <table border="1"> <tr><td>1</td><td>ja</td></tr> <tr><td>0</td><td>nein</td></tr> </table> Custom alignment: RH	1	ja	0	nein				
1	ja										
0	nein										
162	[study_check5] Show the field ONLY if: [event-name]='v2tag_3_arm_1' and [study_check2]='1' and [v1tag_0_arm_1][random4]='1'	Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde von V2/Tag 3	radio <table border="1"> <tr><td>1</td><td>ja</td></tr> <tr><td>0</td><td>nein</td></tr> </table> Custom alignment: RH	1	ja	0	nein				
1	ja										
0	nein										
163	[study_check6] Show the field ONLY if: [study_check4]='1' OR [study_check5]='1'	Durchgeführte Änderung	radio <table border="1"> <tr><td>1</td><td>Erweiterung des antiinfektiven Keimpektrums</td></tr> <tr><td>2</td><td>Verschmälerung des antiinfektiven Spektrums</td></tr> <tr><td>3</td><td>Antiinfektiva komplett absetzen</td></tr> <tr><td>4</td><td>Sonstiges</td></tr> </table>	1	Erweiterung des antiinfektiven Keimpektrums	2	Verschmälerung des antiinfektiven Spektrums	3	Antiinfektiva komplett absetzen	4	Sonstiges
1	Erweiterung des antiinfektiven Keimpektrums										
2	Verschmälerung des antiinfektiven Spektrums										
3	Antiinfektiva komplett absetzen										
4	Sonstiges										
164	[study_check7] Show the field ONLY if: [study_check6]='4'	Spezifizierung Sonstiges	text								

165	[study_check3]	Section Header: <i>Immunmonitoring + Transkriptom</i> Abnahme der Blutproben für erweitertes Immunmonitoring und Transkriptomanalysen erfolgt?	radio 1 ja 0 nein Custom alignment: RH Field Annotation: @NOMISSING
166	[studiencheck_complete]	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrument: Weitere Blutkulturen (weitere_blutkulturen)			
167	[wb_blut]	Section Header: <i>Weitere Blutkulturen</i> Wurden weitere Blutkulturen (jeweils 2 Sets: 2x aerob & 2x anaerob) seit der letzten planmäßigen Visite abgenommen?	radio 1 ja 0 nein Custom alignment: RH Field Annotation: @NOMISSING
168	[wb_date] Show the field ONLY if: [wb_blut]='1'	Datum der Abnahme der Blutkulturen	text (date_dmy)
169	[wb_ngs] Show the field ONLY if: [v1tag_0_arm_1][random4]='1'	Section Header: <i>NGS-Diagnostik</i> Wurden weitere NGS-Proben seit der letzten planmäßigen Visite abgenommen?	radio 1 ja 0 nein Custom alignment: RH
170	[wb_ngs2] Show the field ONLY if: [wb_ngs]='1'	Änderung des antiinfektiven Therapieregimes aufgrund der NGS-Befunde?	radio 1 ja 0 nein Custom alignment: RH
171	[wb_ngs3] Show the field ONLY if: [wb_ngs2]='1'	Durchgeführte Änderung	radio 1 Erweiterung des antiinfektiven Keimpektrums 2 Verschmälerung des antiinfektiven Spektrums 3 Antiinfektiva komplett absetzen 4 Sonstiges
172	[wb_ngs4] Show the field ONLY if: [wb_ngs3]='4'	Spezifizierung Sonstiges	text
173	[wb_immun]	Section Header: <i>Immunmonitoring + Transkriptom</i> Erfolgte die Abnahme außerplanmäßiger Blutproben für das erweiterte Immunmonitoring und Transkriptomanalysen seit der letzten regulären Probenabnahme?	radio 1 ja 0 nein Custom alignment: RH
174	[weitere_blutkulturen_complete]	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrument: Physiologie (physiologie) [collapsed]			
Instrument: Katecholamine (katecholamine) [collapsed]			
Instrument: Bilanzierung (bilanzierung) [collapsed]			
Instrument: Routinelabor (routinelabor) [collapsed]			
Instrument: Lebensqualität (lebensqualitt) [collapsed]			
Instrument: Fokussanierung (fokussanierung) [collapsed]			
Instrument: Antiinfektiva (antiinfektiva) [collapsed]			
Instrument: Mikrobiologie (mikrobiologie) [collapsed]			
Instrument: Virologie (virologie) [collapsed]			

Instrument: Signatur (signatur)	[collapsed]
Instrument: Unerwünschte Ereignisse (unerwünschte_ereignisse)	[collapsed]
Instrument: Protokollverletzung (protokollverletzung)	[collapsed]

DigiSep-Trial – Flow-Sheet & Probenentnahmeprotokoll

	Screen	Visit 1 (Tag 0) <small>(Einschluss; <24h nach Sepsis-Onset)</small>	Visit 2 (Tag 3)	Visit 3 (Tag 7)	Visit 4 (Tag 14)	Visit 5 (Tag 28)	Visit 6 (Tag 90)	Visit 7 (Tag 180)	Visit X (Variabler Zeitpunkt)	Comments
Ein- & Ausschluss- kriterien	X									
Einwilligung	X									
Randomisierung		X								
Demographie		X								
Komorbidität		X								
Immunstatus		X								
Sepsiskriterien		X	X							
Neuroscores		X	X	X	X	X				
Blutkulturen		X	X							
		2x aerob + 2x anaerob	2x aerob + 2x anaerob						2x aerob + 2x anaerob	
		Workflow lokale Mikrobiologie	Workflow lokale Mikrobiologie						Workflow lokale Mikrobiologie	
NGS*		X	X						X	
		2x8,5-10ml STRECK cfDNA-Blut (roter Aufkleber)	2x8,5-10ml STRECK cfDNA-Blut (grüner Aufkleber)						2x8,5-10ml STRECK cfDNA-Blut (lila Aufkleber)	Passend farbiger Aufkleber
		Tagesaktuelle Versendung an Noscendo auf Kühlpad	Tagesaktuelle Versendung an Noscendo auf Kühlpad						Tagesaktuelle Versendung an Noscendo auf Kühlpad	
Immunmonitoring		X	X	X	X				X	
		7,5ml EDTA- Vollblut	7,5ml EDTA- Vollblut	7,5ml EDTA- Vollblut	7,5ml EDTA- Vollblut				7,5ml EDTA- Vollblut	
		Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)	Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)	Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)	Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)				Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)	
		Abpipettieren 4x1ml Plasma in rote Kryotubes (Greiner Bio-One)	Abpipettieren 4x1ml Plasma in grüne Kryotubes (Greiner Bio-One)	Abpipettieren 4x1ml Plasma in blaue Kryotubes (Greiner Bio-One)	Abpipettieren 4x1ml Plasma in gelbe Kryotubes (Greiner Bio-One)				Abpipettieren 4x1ml Plasma in lila Kryotubes (Greiner Bio-One)	Farbiger Deckel mit passend Aufkleber

	Lagerung -80°C	Lagerung -80°C	Lagerung -80°C	Lagerung -80°C				Lagerung -80°C	
Transkriptom	X	X	X	X				X	
	2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)	2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)	2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)	2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)				2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)	Mit passend farbigem Aufkleber
	Einfrieren bei -80°C ohne Abzentrifugation	Einfrieren bei -80°C ohne Abzentrifugation	Einfrieren bei -80°C ohne Abzentrifugation	Einfrieren bei -80°C ohne Abzentrifugation				Einfrieren bei -80°C ohne Abzentrifugation	
Physiologie**	X	X	X	X	X				
Katecholamine**	X	X	X	X	X				
Bilanzierung	X	X	X	X	X				
Routinelabor	X	X	X	X	X				
Fokussanierung***			X						
Mikrobiologie****			X						
Virologie****			X						
Antiinfektiva****			X						
DOOR-RADAR-Score					X				
Sekundäre Outcomeparameter					X	X	X		
EQ5D*****	X					X	X		
VR-36						X	X		
Expertenkonsil*****			X						
Ereignisse									X

* Zusätzliche Proben können bis zum 14. Tag nach Einschluss erfolgen, wenn die Indikation zur Entnahme weiterer Blutkulturen (jeweils 2 Sets: 2 x aerob / 2 x anaerob) gestellt wird.

** Min- & Max-Werte des Untersuchungstages.

*** Zeitintervall von 1 Tag vor bis 7 Tage nach Studieneinschluss mit Möglichkeit zur konkreten Zeitangabe.



**** Zeitintervall von 3 Tagen vor bis 7 Tage nach Studieneinschluss mit Möglichkeit zur konkreten Zeitangabe.

***** ggf. fremdanamnestisch via Angehörige.

***** Expertenkonsile können jederzeit zwischen Visit 1 (Tag 0) und Visit 4 (Tag 14) in Anspruch genommen werden.

Etikettierung der DISQVER®-Send-In Boxen & Probenentnahmesets:

- 1.) Die **DISQVER®-Send-In Boxen** werden ungelabelt den Zentren zur Verfügung gestellt und erst nach Randomisierung eines Patienten mit entsprechenden Klebern versehen. Es werden sowohl die beiden Streck-Röhrchen einzeln, als auch die Boxen von außen jeweils mit einem identifizierenden Studienaufkleber (Farbe passend zum Entnahmezeitpunkt / z.B. 01-001-V1) versehen. Zudem wird auf die Box außen ein Kleber aufgebracht, der die Zuordnung des Patienten zur jeweiligen Studiengruppe (KG vs. IG) ermöglicht.
- 2.) Pro Patient wird ein komplettes Probenentnahmeset vorbereitet, in dem jeweils separate kleine Tütchen mit den zugehörigen Tubes für die einzelnen Entnahmezeitpunkte beinhaltet sind. Das komplette Probenentnahmeset wird mit einem Aufkleber versehen, der die Informationen zum einschließenden Studienzentrum sowie zum eingeschlossenen Patienten beinhaltet (z.B. 01-001 / für 1. Patient im Studienzentrum Nr. 1), allerdings ohne die Angabe zum Zeitpunkt.
- 3.) Die kleineren Tütchen in der großen Tüte werden dann mit farbigen Aufklebern passend zum Zeitpunkt versehen, die natürlich auch die Angaben zum einschließenden Studienzentrum und zum eingeschlossenen Patienten beinhalten (z.B. 01-001-V1 etc.).
- 4.) In den kleineren Tütchen sind dann jeweils die passend vorbeschrifteten Entnahmetubes (4x Plasma, 1x PAXgene) sowie zu den Zeitpunkten V1, V2 & VX passend beschriftete Aufkleber für die Noscendo-Entnahmeboxen (für 2x Streck-Röhrchen + 1x Karton außen) beinhaltet.

 <p>Universitätsmedizin Essen Universitätsklinikum Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin</p>	<h2>Verfahrensanleitung (VA)</h2>	
<h3>Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)</h3>		

1. Zweck/ Zielsetzung:

Diese VA regelt die standardisierte Gewinnung, Verarbeitung und Versendung des im Rahmen des **DigiSep-Trials** gewonnenen Probenmaterials.

2. Geltungsbereich/ Anwendungsbereich:

Diese VA gilt für alle am **DigiSep-Trial** teilnehmenden Studienzentren.

3. Begriffe, Definitionen und Abkürzungen:

EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
VA	Verfahrensanleitung

4. Verantwortlichkeit:

Die VA-konforme Durchführung der Gewinnung, Verarbeitung und Versendung des im Rahmen des **DigiSep-Trials** gewonnenen Probenmaterials liegt in der Verantwortung der teilnehmenden Studienzentren, jeweils vertreten durch den lokalen Studienleiter.

5. Durchführung:

Allgemeine Informationen:

a. Personalisierte Probenentnahmesets: Es steht für jeden Studienpatienten jeweils ein fertig konfektioniertes Probenentnahmeset zur Verfügung. Die auf den Probenentnahmesets aufgebrachten Etiketten sind mit einem Studiencode versehen, dem die folgende Nomenklatur zugrunde liegt:

- **1. Nummer** → (Zweistellige) **Zentrumsnummer**
- **2. Nummer** → (Dreistellige) **Einschlussnummer** (CAVE: **NICHT** Screeningnummer & **NICHT** Randomisierungsnummer!)

Beispiele für die Beschriftungen der Probenentnahmesets:

- Das Studienzentrum in Essen (Zentrumsnummer: 01) schließt seinen ersten Studienpatienten (Einschlussnummer: 001) ein:
 - **Studiencode: 01-001**
- Das Studienzentrum in Essen (Zentrumsnummer: 01) schließt seinen vierten Studienpatienten (Einschlussnummer: 004) ein:
 - **Studiencode: 01-004**
- Das Studienzentrum in Essen (Zentrumsnummer: 01) schließt seinen zwölften Studienpatienten (Einschlussnummer: 012) ein:
 - **Studiencode: 01-012**



Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)

In den Probenentnahmesets sind (mit Ausnahme von sog. EDTA-Blutentnahmeröhrchen sowie der DISQVER®-Send-In Boxen) jeweils alle Röhrchen & Etiketten beinhaltet, die für die Probenentnahmen bei einem Studienpatienten über den kompletten Studienverlauf notwendig sind. Hierfür befinden sich innerhalb der Probenentnahmesets jeweils **5 separate Tütchen** für jeden der verschiedenen Studienzeitpunkte, zu denen Probenentnahmen notwendig bzw. möglich sind (V1, V2, V3, V4, VX). Diese Tütchen sind mit einem dreiteiligen Studiencode beschriftet:

- **1. Nummer** → (Zweistellige) **Zentrumsnummer** (s.o.)
- **2. Nummer** → (Dreistellige) **Einschlussnummer** (**CAVE: NICHT** Screeningnummer & **NICHT** Randomisierungsnummer! / s.o.)
- **3. Buchstabe-Ziffer-Code** → **Probenentnahmezeitpunkt** (V1, V2, V3, V4, VX)

Um die Zuordnung der Tütchen sowie der darin beinhalteten Tubes zu den einzelnen Studienzeitpunkten zu vereinfachen, unterliegen die zugehörigen Etiketten zudem noch einer farblichen Kodierung:

- **V1 (Tag 0): rote Etiketten** & Kryo-Tubes mit **rotem Deckel**
- **V2 (Tag 3): grüne Etiketten** & Kryo-Tubes mit **grünem Deckel**
- **V3 (Tag 7): blaue Etiketten** & Kryo-Tubes mit **blauem Deckel**
- **V4 (Tag 14): gelbe Etiketten** & Kryo-Tubes mit **gelbem Deckel**
- **VX (variabler Zeitpunkt): lila Etiketten** & Kryo-Tubes mit **lila Deckel**

Somit befinden sich in einem kompletten Probenentnahmeset insgesamt **5 Zeitpunkt-bezogene Tütchen** mit folgenden Einzelkomponenten:

- **V1 (Tag 0):**
 - 4 Kryptubes mit **rotem Deckel** und **rotem Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)
 - 1 PAXgene Blood RNA-Tube (Qiagen) mit **rotem Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)
 - 3 **rote Etiketten** mit jeweils dreiteiligem Studiencode (s.o.) für die Beschriftung des Begleitscheins in den **DISQVER®-Send-In Boxen** sowie der darin beinhalteten 2 Streck-Röhrchen
 - Weiße Etiketten (Kontrolle / Intervention) für die Beschriftung des Begleitscheins in den **DISQVER®-Send-In Boxen** zur Kenntlichmachung der Gruppenzugehörigkeit des Studienpatienten



Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)

→ V2 (Tag 3):

- 4 Kryotubes mit **grünem Deckel** und **grünem Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)
- 1 PAXgene Blood RNA-Tube (Qiagen) mit **grünem Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)
- 3 **grüne Etiketten** mit jeweils dreiteiligem Studiencode (s.o.) für die Beschriftung des Begleitscheins in den **DISQVER®-Send-In Boxen** sowie der darin beinhalteten 2 Streck-Röhrchen
- Weiße Etiketten (Kontrolle / Intervention) für die Beschriftung des Begleitscheins in den **DISQVER®-Send-In Boxen** zur Kenntlichmachung der Gruppenzugehörigkeit des Studienpatienten

→ V3 (Tag 7):

- 4 Kryotubes mit **blauem Deckel** und **blauem Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)
- 1 PAXgene Blood RNA-Tube (Qiagen) mit **blauem Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)

→ V4 (Tag 14):

- 4 Kryotubes mit **gelbem Deckel** und **gelbem Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)
- 1 PAXgene Blood RNA-Tube (Qiagen) mit **gelbem Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)

→ VX (variabler Zeitpunkt):

- 4 Kryotubes mit **lila Deckel** und **lila Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)
- 1 PAXgene Blood RNA-Tube (Qiagen) mit **lila Etikett** mit dreiteiligem Studiencode (s.o.)
- 3 **lila Etiketten** mit jeweils dreiteiligem Studiencode (s.o.) für die Beschriftung des Begleitscheins in den **DISQVER®-Send-In Boxen** sowie der darin beinhalteten 2 Streck-Röhrchen
- Weiße Etiketten (Kontrolle / Intervention) für die Beschriftung des Begleitscheins in den **DISQVER®-Send-In Boxen** zur Kenntlichmachung der Gruppenzugehörigkeit des Studienpatienten
- **INFO:** Bei diesen „freien“ Probenentnahmen ist es dann noch notwendig, das Datum der Probenentnahme handschriftlich mit einem wasserfesten Stift auf dem Probenetikett zu



Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)

dokumentieren, damit diese Probe dann den parallel abgenommenen Blutkulturen zugeordnet werden kann!

- b. DISQVER®:** Für die NGS-Diagnostik werden sog. **DISQVER®-Send-In Boxen** von der Noscendo GmbH zur Verfügung gestellt. Die Probenentnahmen sowie die tagesaktuelle Probenversendung erfolgen für Patienten der Interventions- und der Kontrollgruppe in analoger Weise. Lediglich die in den DISQVER®-Send-In Boxen befindlichen Streck-Röhrchen sowie der Begleitschein müssen vor Versendung noch in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit und dem Probenentnahmezeitpunkt mit den passenden Etiketten gemäß der Beschreibung im vorherigen Abschnitt versehen werden.
- c. Nachforderung von Probenentnahmesets & DISQVER®-Send-In Boxen:** Die vorbereiteten Probenentnahmesets werden den einzelnen Studienzentren zunächst für **10 Studienpatienten** zur Verfügung gestellt. Im Falle eines darüber hinaus gehenden Patienteneinschlusses (was absolut erwünscht bzw. willkommen ist!), können weitere Sets sowie Boxen für die zusätzlich rekrutierten Patienten beim **Klinischen Studienzentrum der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikum Essen** angefordert werden. Die möglichen Kommunikationswege sind im Abschnitt „**Allgemeine Kontaktinformationen bei Rückfragen**“ detailliert aufgelistet.

Probenentnahme & Probenlagerung:

- a.** Aus den patientenindividuellen Probenentnahmesets werden die für den jeweiligen Entnahmezeitpunkt passenden Tütchen (V1, V2, V3, V4, VX) entnommen und deren Inhalte für die weitere Probenverarbeitung verwendet.
- b.** Zudem ist es zu den **Entnahmezeitpunkten V1 (Tag 0), V2 (Tag 3)** sowie **VX (variabler Zeitpunkt)** noch notwendig, eine sog. **DISQVER®-Send-In-Box** zu verwenden. Sowohl der Begleitschein, als auch die in der DISQVER®-Send-In-Box beinhalteten Streck-Röhrchen müssen vor Probengewinnung noch mit den dafür vorgesehenen und in den Tütchen beinhalteten Etiketten beklebt werden. Darüber hinaus ist der in der DISQVER®-Send-In-Box enthaltene Begleitschein der Noscendo GmbH noch mit einem Aufkleber zu kennzeichnen, ob der Patient zur **Kontroll- oder zur Interventionsgruppe** gehört. Hierfür werden gesonderte Etiketten zur Verfügung gestellt (**Etikett „Kontrolle“ oder „Intervention“ in weiß!**)
- c.** Zu den **Entnahmezeitpunkten V1 (Tag 0)** sowie **V2 (Tag 3)** werden parallel zu der streng sterilen Entnahme von insgesamt mindestens **zwei Blutkultur-Pärchen (2x**



Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)

anaerob + 2x aerob) noch folgende Blutproben aus der gleichen Entnahmestelle gewonnen:

- **2x 10ml Streck-Röhrchen** (aus DISQVER®-Send-In-Box)
 - **7,5-9ml EDTA-antikoaguliertes Vollblut** (z.B. 1x vollständig gefüllte große Sarstedt EDTA-Monovette)
 - **1x 2,7ml PAXgene Blood RNA-Tube** (Qiagen)
- d. Die Entnahme der Proben aus zentralen Venenkathetern ist nur dann zulässig, wenn die Abnahme im Rahmen der sterilen Katheterneuanlage erfolgt. Gleiches gilt für eine arterielle Probenentnahme! Nachfolgend ist eine Abnahme der Proben aus bereits liegenden Kathetern nicht mehr zulässig!
- e. Die Verarbeitung der Blutkulturen erfolgt gemäß dem hausinternen Standard durch die lokale Mikrobiologie. Ebenso werden alle weiteren mikrobiologischen Proben gemäß dem hausinternen Standard gewonnen und durch die lokale Mikrobiologie weiterverarbeitet.
- f. Zu den **Entnahmezeitpunkten V3 (Tag 7)** sowie **V4 (Tag 14)** erfolgt die Abnahme von folgenden Blutproben, die allerdings auch aus bereits einliegenden Kathetern gewonnen werden können. Eine parallele Gewinnung von Blutkulturen ist zu diesen Zeitpunkten nicht notwendig:
- **7,5-9ml EDTA-antikoaguliertes Vollblut** (z.B. 1x vollständig gefüllte große Sarstedt EDTA-Monovette)
 - **1x 2,7ml PAXgene Blood RNA-Tube** (Qiagen)
- g. Sollte **innen der ersten 14 Tage nach Studieneinschluss** die **Indikation für die Gewinnung weiterer Blutkulturen** gestellt werden, so sollten parallel zur streng sterilen Gewinnung dieser Blutkulturen (2x aerob / 2x anaerob) folgende weitere Proben über den gleichen Zugangsweg gewonnen werden, die unter dem flexiblen **Entnahmezeitpunkt VX** (hier bitte unbedingt noch den Zeitpunkt der Entnahme handschriftlich auf den Etiketten vermerken, damit diese Proben den korrespondierenden Blutkulturen zugeordnet werden können) firmieren:
- **2x 10ml Streck-Röhrchen** (aus DISQVER®-Send-In-Box)
 - **7,5-9ml EDTA-antikoaguliertes Vollblut** (z.B. 1x vollständig gefüllte große Sarstedt EDTA-Monovette)
 - **1x 2,7ml PAXgene Blood RNA-Tube** (Qiagen)
- h. Die **Gewinnung von Plasma** aus dem gewonnenen EDTA-Vollblut erfolgt maximal binnen 4h nach Abnahme durch Zentrifugation (2500g / 10min) mit nachfolgender Aufteilung des Plasmaüberstandes in **4 Aliquots à 1ml** in die farblich passend kodierten Kryo-Tubes. Die Abnahme des Plasmas sollte ohne



Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)

Aspiration des Zellsediments erfolgen. **CAVE: Ein Umschütten ist NICHT möglich!**
Die **standardmäßige Lagerung der Plasmaproben** erfolgt bis zum Versand bei **-80° Celsius**.

- i. Die **PAXgene Blood RNA-Tubes** werden nach Entnahme vorsichtig gemischt (mehrmaliges, vorsichtiges Invertieren der Tubes) und bedürfen keiner Abzentrifugation. Anschließend werden die **PAXgene Blood RNA-Tubes** zunächst **für 24h bei -20° Celsius** eingefroren, bevor sie dann bei **-80° Celsius** bis zum Versand eingelagert werden können. Eine unmittelbare Einlagerung der **PAXgene Blood RNA-Tubes** bei **-80° Celsius** kann zum Aufplatzen der Röhrchen führen!

- j. **Ausnahmeregelung:** Steht kein -80°C-Freezer zur Verfügung, so kann für **maximal 8 Wochen** eine Lagerung bei **mind. -40°C** erfolgen. Diese Proben bedürfen einer gesonderten Kennzeichnung. Zudem ist in diesen Fällen eine Versendung an die **Klinik für Anästhesiologie/Universitätsklinikum Essen** binnen 8 Wochen obligat!

Probenversendung:

a. DISQVER®-Send-In-Box



- Die DISQVER®-Send-In-Boxen können bis zur Benutzung **bei Raumtemperatur gelagert** werden.
- **Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit erfolgt ein tagesaktueller Versand** der DISQVER®-Send-In-Boxen an die Noscendo GmbH.
- **DISQVER®-Umverpackung entfernen**
- **Kühlpack im Kühlschrank vorkühlen, nicht einfrieren!**
- **DISQVER®-Beauftragungsbogen** durch den behandelnden Arzt **ausfüllen und unterschreiben**. Proben können ohne unterschriebenen Beauftragungsbogen nicht bearbeitet werden!
- **Erste Seite des Beauftragungsbogens** mit dem Sticker „Kontrolle“ oder „Intervention“ markieren, je nach Randomisierung innerhalb von DigiSep.
- **Rücksendung der ersten Seite des Beauftragungsbogens mit Unterschrift zusammen mit der Blutprobe in der Rücksendebox.**
- **Beauftragung der Abholung im NOS-Portal** mit gewünschter Uhrzeit und gewünschtem Abholpunkt buchen.
- Bereitstellung der Rücksendebox am definierten Abholpunkt.
- Sicherstellen, dass zum Abholzeitpunkt ein Ansprechpartner vor Ort ist und der Kurier den Ort erreichen kann.



Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)

b. Plasma-Kryotubes & PAXgene Blood RNA-Tubes

- Der Versand der Proben erfolgt einmalig nach Ende der Rekrutierungsphase der Studie.
- Der Probenversand sollte ausschließlich per „**Übernacht-Service**“ erfolgen.
- Die Probenversendung erfolgt **ausschließlich auf Trockeneis!** Damit die Proben sicher in tiefgekühltem Zustand an den jeweiligen Zielorten ankommen, werden die in passenden **Kryo-Papier-Boxen** aufbewahrten Kryotubes in ausreichend **große, dickwandige Styropor-Transportkartons** gepackt (zur Hälfte mit Trockeneis befüllt). Die Styropor-Transportkartons müssen vor dem Versand mit Klebeband sicher verschlossen werden.
- Um ein Verrutschen der **Kryo-Papier-Boxen** zu verhindern, müssen die Styropor-Transportkartons mit Füllmaterial (z.B. Papier) aufgefüllt werden.
- Die Styropor-Transportkartons werden mit dem **UN 1845-Symbol** gekennzeichnet (Aufkleber werden den Zentren bereitgestellt; bitte Gewicht des Trockeneises eintragen).
- Die **Probenversendung** erfolgt ausschließlich an den **Wochentagen Montag bis Mittwoch**, damit eine werktägliche Annahme am Zielort garantiert werden kann.
- **Vor der Probenversendung erfolgt die obligate Kontaktaufnahme mit der Monitoring (MO)-Assistenz des KKS Heidelberg**, um die genaue Terminierung des Probenversandes abzusprechen.
 - **Monitoring (MO)-Assistenz:**
 - Fon: **+49 6221 56 32570**
 - Mail: **MO-Assistenz.KKS@med.uni-heidelberg.de**
- Die **Adresse für den Probenversand** lautet wie folgt:
 - **Klinik für Anästhesiologie & Intensivmedizin (Forschungslabor)**
(z. Hd. Frau Dr. Andrea Engler)
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen

 <p>Universitätsmedizin Essen Universitätsklinikum Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin</p>	<h2>Verfahrensanweisung (VA)</h2>	
<h3>Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)</h3>		

6. Weitere Kontaktinformationen bei Rückfragen:

- **Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen**
 - DigiSep-Studientelefon: **+49 201 723 86219 (UK Essen)**
 - eMail: **Digisep.Trial@uk-essen.de**

- **Noscendo GmbH, Duisburg**
 - DigiSep-Studientelefon: **+49 2066 506 87 80 (Noscendo GmbH)**
 - eMail: **Digisep.Trial@noscendo.com**

7. Mitgeltende Unterlagen/ Dokumente:

Kurzanleitung zum Ausfüllen des eCRFs für den **DigiSep-Trial** im **REDCap-System**:
→ **DigiSep_REDCap-Anleitung_Final.pdf**

8. Literatur:

Optimization of sepsis therapy based on patient-specific digital precision diagnostics using next generation sequencing (DigiSep-Trial)-study protocol for a randomized, controlled, interventional, open-label, multicenter trial. Brenner T, Skarabis A, Stevens P, Axnick J, Haug P, Grumaz S, Bruckner T, Luntz S, Witzke O, Pletz MW, Ruprecht TM, Marschall U, Altin S, Greiner W, Berger MM; TIFOnet Critical Care Trials Group. ***Trials.* 2021 Oct 18;22(1):714. doi: 10.1186/s13063-021-05667-x. (Study Protocol)**

9. Verteiler:

eMail-Verteiler des *DigiSep-Trials*

10. Anlagen:

Protokollpublikation:



Optimization of sepsis therapy based on patient-specific digital precision diagnostics using next generation sequencing (DigiSep-Trial)-study protocol for a randomized, controlled, interventional, open-label, multicenter trial. Brenner T et al., ***Trials.* 2021 Oct 18;22(1):714. doi: 10.1186/s13063-021-05667-x. (Study Protocol)**

Flow-Sheet & Probenentnahmeprotokoll:

→ **DigiSep-Trial_Flow-Sheet & Probenentnahmeprotokoll_Final.pdf**

Kurzanleitung (zum Ausfüllen des eCRFs für den **DigiSep-Trial** im **REDCap-System**):

→ **DigiSep_REDCap-Anleitung_Final.pdf**

 Universitätsmedizin Essen Universitätsklinikum Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin	<h1>Verfahrensanweisung (VA)</h1>	
<h2>Gewinnung, Verarbeitung & Versendung von Probenmaterial (DigiSep-Trial)</h2>		

11. Inkraftsetzung:

Erstellt (Name, Datum, Unterschrift)	Geprüft (Name, Datum, Unterschrift)	Freigegeben (Name, Datum, Unterschrift)
<div style="background-color: black; width: 150px; height: 30px; margin-bottom: 5px;"></div> Prof. Dr. med. Marc M. Berger, 15.01.2023	<div style="background-color: black; width: 120px; height: 30px; margin-bottom: 5px;"></div> Annabell Skarabis, 15.01.2023	<div style="background-color: black; width: 180px; height: 30px; margin-bottom: 5px;"></div> Prof. Dr. med. Thorsten Brenner, 15.01.2023 <div style="background-color: black; width: 180px; height: 40px; margin-bottom: 5px;"></div> Dr. Philip Stevens, 15.01.2023

Allgemeines

Datum der Anforderung

Bitte diese Konsilanforderung am Computer ausfüllen und per Mail an digisep.trial@uk-essen.de senden. Wir melden uns dann zeitnah zwecks Terminabsprache für das infektiologische Expertenkoncil bei Ihnen zurück. Bei Rückfragen oder Unklarheiten stehen wir Ihnen werktäglich unter der folgenden Telefonnummer jederzeit gerne zur Verfügung: **+49 201 723 86219**

Klinikdaten

Anfordernde Klinik	Station
Ansprechpartner	Telefon
	E-Mail

Demographische Daten

Record-ID/Studiennummer	Gruppenzugehörigkeit Interventionsgruppe (IG)/Kontrollgruppe (KG): IG <input type="checkbox"/> KG <input type="checkbox"/>	Datum Visite 1 (Tag 0)
Alter	Geschlecht: M <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/>	Kostenträger: PKV <input type="checkbox"/>
		Kostenträger GKV <input type="checkbox"/> Krankenkasse:

Allgemeine Patientendaten

Relevante Vorerkrankungen	Immunsuppression	Risikofaktoren (z.B. Alkohol-/Drogenabusus)
	Allergien	Aktuelle Reiseanamnese

Aktuelle Diagnose, Fokus & Fokussuche

Diagnose	Mutmaßlicher septischer Fokus	Bildgebung etc.
----------	-------------------------------	-----------------

Antiinfektives Therapiekonzept

Aktuelle antiinfektive Therapie (inkl. Dosierung)	Antiinfektive Vortherapie (inkl. Datum)
---	---

Infektiologie

Hauseigene Erregernachweise (inkl. Material, Lokalisation & Datum)	NGS-Diagnostik (inkl. Datum - betrifft nur die Patienten der IG)
--	--

Fokussanierung

Operativ (inkl. Datum)	Interventionell (inkl. Datum)
Entfernung invasiver Katheter (inkl. Datum)	Sonstiges (inkl. Datum)

Aktuelle Organversagen (am Tag der Konsilanforderung)

Invasive Beatmung Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	ECMO Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Katecholaminpflichtigkeit Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Nierenersatztherapie Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

SOFA-Score [Punktwert]

Aktueller Tag	Gestern	Vorgestern
---------------	---------	------------

Laborwerte

CRP [mg/dl]	Aktueller Tag	Gestern	Vorgestern	PCT [ng/dl]	Aktueller Tag	Gestern	Vorgestern
Kreatinin [mg/dl]	Aktueller Tag	Gestern	Vorgestern	Leukozyten [/nl]	Aktueller Tag	Gestern	Vorgestern
Gesamt Billirubin [mg/gl]	Aktueller Tag	Gestern	Vorgestern				

Bemerkungen

DigiSep-Trial

Infektiologisches Expertenkoncil / Rückmeldebogen

Allgemeines

Datum der Rückmeldung

Konsilgebende Ärzte

Arzt/Ärztin	Arzt/Ärztin	Arzt/Ärztin
-------------	-------------	-------------

Antibiologische Therapieempfehlung

Änderung des antiinfektiven Therapieregimes	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Bei ja: Art der Änderung des antiinfektiven Therapieregimes		
Bei ja: Detailbeschreibung der empfohlenen Änderung		
Trifft nur für IG und bei empfohlener Änderung des Therapieregimes zu: Änderung aufgrund des NGS-Befundes?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Sonstige Empfehlungen

Bildgebung & Fokussuche	Fokussanierung	Infektiologische Diagnostik
-------------------------	----------------	-----------------------------

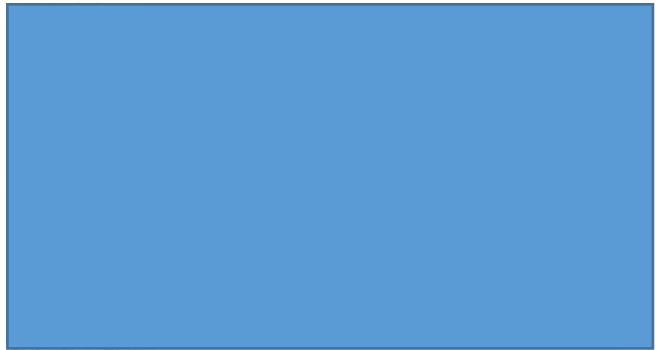
Bemerkungen

Klinikeindruck/Stempel



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

Patientendaten/Aufkleber



Fachrichtung/Station

Ausfertigung für die Verwaltung
Universitätsklinikum Essen
Verwaltung/ZB Medizincontrolling
IK-Nr. 260510381

BEHANDLUNGSVERTRAG

Das **Universitätsklinikum Essen (UK Essen)**, Anstalt des öffentlichen Rechts, und **die oben genannte Patientin/der oben genannte Patient**
Gesetzlicher bzw. bevollmächtigter Vertreter:

Nachname		Vorname	
Strasse		PLZ	Ort

vereinbaren die Aufnahme in das UK Essen zur **stationären/teilstationären/vorstationären/nachstationären Behandlung** zu den in den **Allgemeinen Vertragsbedingungen** des UK Essen niedergelegten Bedingungen.

Der Patient verpflichtet sich, alle durch die Behandlung nach den jeweils geltenden Tarifen entstandenen Kosten zu tragen, soweit sie nicht eine Krankenkasse oder ein anderer Kostenträger übernimmt.

Für den Fall, dass keine Kostenübernahmeerklärung eines Sozialleistungsträgers, eines sonstigen öffentlich-rechtlichen Kostenträgers oder einer privaten Krankenversicherung vorgelegt wird oder aber die Kostenübernahmeerklärung nicht die Kosten aller in Anspruch genommenen Leistungen abdeckt, ist der Patient teilweise oder ganz als Selbstzahler zur Zahlung des Entgelts für die Krankenhausleistungen verpflichtet. Für den Fall, dass der Patient mit diesen Kosten im Verzug ist, werden die Daten einem Inkassobüro/einer Rechtsanwaltskanzlei übergeben.

Ich wurde darüber informiert, dass die untenstehenden Dokumente in der Aufnahmeabteilung des UK Essen eingesehen werden können.

Ich bin ferner darüber belehrt worden, dass mir Unterlagen, die ich im Zusammenhang mit der Aufklärung oder Einwilligung unterzeichnet habe, in Kopie auszuhändigen sind.

- Ich wünsche, dass mir diese Dokumente ausgehändigt werden.
- Ich **verzichte** widerruflich auf die Aushändigung der Kopien, so dass mir das Recht in jedem Einzelfall verbleibt, eine Kopie zu verlangen.

Der Patient, ggf. vertreten durch den gesetzlichen bzw. bevollmächtigten Vertreter, bestätigt, dass ihm je eine Ausfertigung folgender Dokumente zur Verfügung gestellt wurde:

- des Behandlungsvertrages
- der Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB)
- des Entgeltkatalogs (Unterrichtung gem. § 8 KHEntgG)
- der Preisübersicht „Wahlleistung Unterkunft“
- der Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener und medizinischer Daten inkl. Anlagen
- der Patienteninformation zum Entlassmanagement nach § 39 Abs. 1a SGB V

Ort, Datum, Uhrzeit	Abschlussbevollmächtigter des UK Essen	Unterschrift des Patienten bzw. seines Vertreters (bei minderjährigen Patienten: des oder der Sorgeberechtigten)



Einwilligungserklärung für Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock

Titel der Studie

Optimierung der Sepsis-Therapie auf Basis einer patientenindividuellen digitalen Präzisionsdiagnostik (DigiSep - Trial)

Information und Einwilligung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass meine in der Studie erhobenen Daten wie in der Patienteninformation beschrieben in pseudonymisierter Form aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können. Mit Ausnahme der Studien-Monitore des Koordinierungszentrums für Klinische Studien (KKS) Heidelberg erhalten Dritte jedoch keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen. Des Weiteren bin ich damit einverstanden, dass die Studiendaten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen verwendet werden dürfen.

Ich habe eine Kopie der Informationsschrift und der unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten und wurde zusätzlich mündlich aufgeklärt. Im Rahmen dieses Aufklärungsgesprächs hatte ich die ausreichende Möglichkeit,

Anästhesiologische Intensivstation (IT II):

Tel. +49 (0)201723 - 1480
Fax +49 (0)201723 - 5758

ARDS-Notfall (24h):

Tel. +49 (0)201723 - 1484

Anästhesiesprechstunde:

Tel. +49 (0)201 723 - 3000
Fax +49 (0)201 723 - 5460

Schmerzambulanz:

Tel. +49 (0)201 723 - 2010
Fax +49 (0)201 723 - 5703

Universitätsklinikum Essen

Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel. +49 (0)201 - 723 - 1401
Fax +49 (0)201 - 723 - 5949
Web www.uk-essen.de

Zuständige Ärztekammer
Landesärztekammer Nordrhein

Deutsche Postbank
IBAN DE67 3601 0043 0003 5264 32
BIC PBNKDEFFXXX

Fragen zu stellen. Alle meine Fragen konnten zur vollsten Zufriedenheit beantwortet werden.

Ich stimme hiermit der Teilnahme an der Studie freiwillig zu.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung zur Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zu haben widerrufen kann. Bei einem Rücktritt von der Studie

stimme ich zu stimme ich nicht zu

(Zutreffendes bitte markieren),

dass ich trotz meines Rücktritts, mit der Auswertung des bereits gewonnenen Materials einverstanden bin.

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

Name des Patienten

Aufklärung erfolgt durch:

Name des Arztes

Unterschrift des Arztes



Erklärung über die Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht für Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock

Titel der Studie

Optimierung der Sepsis-Therapie auf Basis einer patientenindividuellen digitalen Präzisionsdiagnostik (DigiSep - Trial)

Information und Entbindungserklärung

Zur Analyse des Forschungszwecks kann es erforderlich sein, Daten aus meiner Krankenakte bei dem/der behandelnden Arzt/Ärztin einzubeziehen. Ich gestatte der lokalen Studienleitung und den autorisierten Studienmitarbeitern/Studienmitarbeiterinnen Einsicht in meine Krankenakten, in Untersuchungsbefunde sowie Arzt- und Krankenhausberichte, für den Zeitraum der geplanten Studiendauer von 6 Monaten zu nehmen. Insoweit stimme ich für den Zweck der Studie namens DigiSep-Trial einer auszugsweisen Weitergabe meiner im Rahmen der klinischen Routine ermittelten klinischen Gesundheitsdaten an das Studienteam der [Hier Name des Studienzentrums einfügen] zu. Insoweit stimme ich zusätzlich einer Abfrage bei meinem/meiner Hausarzt/Hausärztin sowie bei weiteren nachbehandelnden Ärzten/Ärztinnen oder Institutionen zu, um herauszufinden, ob ich die Sepsis bzw. den septischen Schock längerfristig überlebt habe, welchen Ressourcenverbrauch meine Erkrankung generiert hat und ob ich weitere stationäre Aufenthalte (z.B. Krankenhaus, Rehabilitation) hatte. Diese zusätzliche Abfrage wird durch das [Hier Name des Studienzentrums einfügen inkl. des Namens des lokalen Studienleiters] durchgeführt. Das Studienzentrum übermittelt diese Daten in pseudonymisierter

Anästhesiologische Intensivstation (IT II):

Tel. +49 (0)201723 - 1480
Fax +49 (0)201723 - 5758

ARDS-Notfall (24h):

Tel. +49 (0)201723 - 1484

Anästhesiesprechstunde:

Tel. +49 (0)201 723 - 3000
Fax +49 (0)201 723 - 5460

Schmerzambulanz:

Tel. +49 (0)201 723 - 2010
Fax +49 (0)201 723 - 5703

Universitätsklinikum Essen

Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel. +49 (0)201 - 723 - 1401
Fax +49 (0)201 - 723 - 5949
Web www.uk-essen.de

Zuständige Ärztekammer
Landesärztekammer Nordrhein

Deutsche Postbank
IBAN DE67 3601 0043 0003 5264 32
BIC PBNKDEFFXXX

Form unter Nutzung einer elektronischen Datenbank an das für das Datenmanagement im Rahmen des DigiSep-Trials zuständige Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) der Universität Heidelberg.

Insoweit entbinde ich meine behandelnden Ärzte/Ärztinnen und meine nachbehandelnden Ärzte/Ärztinnen und stationäre Einrichtungen ausdrücklich von der ärztlichen Schweigepflicht. Die Entbindung der Schweigepflicht betrifft den Behandlungszeitraum bis 6 Monate nach Studieneinschluss oder bis zu einem Widerruf meinerseits.

Ich stimme zudem zu, dass im Rahmen der Studie autorisierte Dritte (z.B. Monitore, Auditoren) ein Recht auf Einsichtnahme in meine Studiendaten und in meine Krankenakte haben.

Mir ist bekannt, dass ich diese Erklärung über die Entbindung von der Schweigepflicht jederzeit widerrufen kann.

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

Name des Patienten

Aufklärung erfolgt durch:

Name des Arztes

Unterschrift des Arztes



Informationen für Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock

Titel der Studie

Optimierung der Sepsis-Therapie auf Basis einer patientenindividuellen digitalen Präzisionsdiagnostik (DigiSep - Trial)

Sinn der Studie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
vielen Dank für ihr Interesse an unserer Studie. Wir möchten Sie fragen, ob Sie an dem nachfolgend beschriebenen Forschungsvorhaben teilnehmen möchten.

Die Studie wird zur Verbesserung der Versorgung in Deutschland und zu Forschungszwecken durchgeführt. Die Teilnahme ist freiwillig. Sie werden nur dann in die Studie einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären.

Hintergrund

Die Sepsis ist ein sehr häufiges und oftmals schwer verlaufendes Krankheitsbild, welches in der Regel durch eine bakterielle Infektion ausgelöst wird. Neben der Beseitigung des eigentlichen Entzündungsherdes stellt die keimgerechte Behandlung mit Antibiotika einen wichtigen Faktor für einen guten Krankheitsverlauf dar. In den meisten Fällen ist der verursachende Erreger anfangs nicht oder nur unzureichend bekannt, so dass die Gabe der antibiotisch wirkenden Medikamente rein kalkuliert erfolgen muss. Unter Einsatz der mikrobiologischen Standarddiagnostik vergehen teilweise mehrere Tage, bis der verursachende Keim nachgewiesen werden kann. Trotz intensiver Bemühungen lässt sich aufgrund methodischer Schwächen der mikrobiologischen Standarddiagnostik in einigen Fällen auch überhaupt kein Krankheits-

Anästhesiologische Intensivstation (IT II):

Tel. +49 (0)201723 - 1480
Fax +49 (0)201723 - 5758

ARDS-Notfall (24h):

Tel. +49 (0)201723 - 1484

Anästhesiesprechstunde:

Tel. +49 (0)201 723 - 3000
Fax +49 (0)201 723 - 5460

Schmerzambulanz:

Tel. +49 (0)201 723 - 2010
Fax +49 (0)201 723 - 5703

Universitätsklinikum Essen

Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel. +49 (0)201 - 723 - 1401
Fax +49 (0)201 - 723 - 5949
Web www.uk-essen.de

Zuständige Ärztekammer
Landesärztekammer Nordrhein

Deutsche Postbank
IBAN DE67 3601 0043 0003 5264 32
BIC PBNKDEFFXXX

erreger nachweisen. In diesem Zusammenhang stellen neuartige Verfahren eine Alternative dar, die es erlauben sollen, die verursachenden Erreger schneller und zuverlässiger nachweisen zu können. Das sogenannte „Next-Generation-Sequencing“ (NGS) ist eines dieser neuartigen Verfahren, um Krankheitserreger in Blutproben von Patienten mit einer Sepsis zu identifizieren. Hierbei wird im Blut nach Erbgutinformationen von vorhandenen Krankheitserregern gesucht und anschließend der jeweils krankheitsverursachende Keim mit Hilfe eines neuartigen Scores identifiziert. Erste Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die antibiotische Therapie somit früher und auch gezielter verabreicht werden kann.

Ziel der Studie

Die Studie untersucht, ob durch die NGS-basierte Erregerdiagnostik ein früherer Erregernachweis und damit ein früherer Beginn der zielgerichteten antibiotischen Therapie möglich ist, als dies im Rahmen der routinemäßigen Erregerdiagnostik mittels Blutkultur der Fall ist. Sollte die NGS-basierte Erregerdiagnostik der üblichen Blutkulturdiagnostik tatsächlich überlegen sein, dann profitieren 50% der an der Studie teilnehmenden Patientinnen und Patienten von diesem neuen Diagnoseverfahren. Ob Sie zu der Gruppe gehören, bei der Ihre behandelnden Ärzte über die Ergebnisse der NGS-Diagnostik informiert werden oder nicht, entscheidet das Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1.

Ablauf

Bei Ihnen wurde nun eine Sepsis diagnostiziert. Die weitere Behandlung bzw. die Beurteilung des weiteren Verlaufs sieht die Notwendigkeit zu wiederholten routinemäßigen Blutabnahmen (einschließlich der Gewinnung von Blutkulturen) vor. Diese Untersuchungen sind aus rein medizinischen Gründen notwendig und erfolgen unabhängig von einer klinischen Studie. Um zusätzlich zu der aus medizinischen Gründen notwendigen Blutabnahme neue Erkenntnisse zur schnelleren Erregerdiagnostik mittels NGS in der Sepsis gewinnen zu können, möchten wir Sie für wissenschaftliche Zwecke um eine kleine zusätzliche Menge Blut bitten. Insgesamt möchten wir zusätzlich zu den stattfindenden Routineblutabnahmen einmalig zu Studienbeginn sowie drei Tage danach jeweils 17 ml (entspricht in etwa 1 Esslöffel) Blut für den NGS-basierten Erregernachweis abnehmen. Sollte von Seiten der behandelnden Ärzte innerhalb der ersten 14 Tage nach Studienbeginn die klinische Notwendigkeit zur Entnahme weiterer Blutkulturen gestellt werden, würden weitere 17 ml Blut für die NGS-basierte Diagnostik abgenommen werden. Die vorgenannte

Erregerdiagnostik wird darüber hinaus durch ein erweitertes immunologisches Monitoring (inkl. sogenannter Transkriptomanalysen) aus Blutproben begleitet. Die zugehörigen Probenentnahmen erfolgen mit Beginn der Studie sowie nach 3, 7 und 14 Tagen. Die Gesamtbelastung beläuft sich daher auf die Entnahme von ca. 75 ml (entspricht in etwa 5 Esslöffeln) Vollblut innerhalb der ersten 14 Tage nach Einschluss in die Studie.

Nach den Blutabnahmen werden die persönlichen Daten und die Beschriftung der Probe so verschlüsselt, dass eine Pseudonymisierung gewährleistet ist. Pseudonymisiert bedeutet, dass ein Nummern- und/oder Buchstabencode verwendet wird, ggf. in Kombination mit dem Geburtsjahr (nicht jedoch mit dem vollständigen Geburtsdatum!). Eine nachträgliche Zuordnung der Daten zu einer bestimmten Person ist mit Hilfe einer Art "Schlüssel", der in der Studienzentrale verwaltet wird, möglich. Hierbei wird insbesondere durch die Verschlüsselung erreicht, dass der Probe nur die pseudonymisierten Daten und nicht unmittelbar die persönlichen Daten zugeordnet werden können. Das Blut für Forschungszwecke wird im Verlauf der Studie von der Noscendo GmbH, die auf die molekulare Diagnostik von Infektionen spezialisiert ist, in Duisburg mittels der NGS-basierten Diagnostik auf das Vorhandensein möglicher Krankheitserreger untersucht. Zudem werden sowohl zu Erkrankungsbeginn als auch nach 3, 7 und 14 Tagen routinemäßig erfasste klinische Parameter, wie z.B. Entzündungswerte oder sonstige mikrobiologische Befunde, erfasst. Des Weiteren erfolgt eine Erhebung des Gesundheitszustandes an den Tagen 28, 90 sowie 180 nach Studieneinschluss (ggf. auch durch telefonische Kontaktaufnahme der Prüfarzte Ihres Studienzentrums mit Ihnen selbst oder Ihrem Hausarzt oder etwaig weiterbehandelnden Institutionen, wie z.B. andere Kliniken oder Rehabilitationseinrichtungen) sowie eine Befragung zu Ihrem Allgemeinbefinden mittels dafür vorgesehener Fragebögen zu Studienbeginn sowie nach 90 und 180 Tagen. Die dabei erhobenen Daten werden ebenfalls pseudonymisiert dokumentiert. Sobald die Ergebnisse der NGS-basierten Erregerdiagnostik vorliegen, wird dem Behandler in 50% der Fälle der NGS-Befund zur antiinfektiven Therapiesteuerung übermittelt, während dies in den anderen 50% der Fälle (das heißt in der Kontrollgruppe) ausbleibt und die antiinfektive Therapiesteuerung somit ausschließlich auf Basis der Kultur-basierten Routinebefunde erfolgt. Die Zuteilung in die beiden Gruppen steht somit im Verhältnis von 1:1 und erfolgt nach dem Zufallsprinzip, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze (dies ist die Randomisierung).

Ziel der Studie ist es, auf Basis der NGS-basierten Diagnostik einen früheren Erregernachweis in der Sepsis zu ermöglichen. Dies soll dazu führen, dass die

antibiotische Therapie zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt zielgerichtet erfolgen kann. Zudem sollen verschiedene weitere Diagnose- bzw. Prognosefaktoren für das Krankheitsbild der Sepsis evaluiert werden.

Aufwandsentschädigung

Eine finanzielle Entschädigung für Ihre Teilnahme ist nicht vorgesehen.

Versicherung

Im Rahmen Ihrer Studienteilnahme sind Sie durch die jeweilige Betriebshaftpflichtversicherung Ihrer behandelnden Klinik abgedeckt.

Probenaufbewahrung und Datenspeicherung

Geplant ist eine Aufbewahrung der Proben bis zum Studienende mit anschließender Vernichtung. Die gewonnenen Daten werden für 10 Jahre gespeichert und anschließend datenschutzgerecht vernichtet.

Unerwünschte Wirkungen, andere Risiken

Die Risiken, die durch die Teilnahme an der Studie entstehen sind minimal. Der Blutverlust ist gering und wird vom Körper innerhalb kurzer Zeit nachgebildet. Die Probengewinnung erfolgt im Rahmen von routinemäßigen Blutentnahmen. Hierbei entstehen keine weiteren Belastungen, insbesondere keine weiteren venösen Punktionen.

Gesamtmenge des studienbedingt abgenommenen Blutes

Die Gesamtmenge des studienbedingt abgenommenen Blutes beläuft sich auf ca. 75 ml (entspricht in etwa 5 Esslöffeln) Vollblut innerhalb der ersten 14 Tage nach Studieneinschluss.

Zu erwartender Nutzen der Studie

Die Studie untersucht, ob die NGS-basierte Erregerdiagnostik einen früheren Erregernachweis und damit einen früheren Beginn der zielgerichteten antibiotischen Therapie erlaubt, als dies im Rahmen der routinemäßigen Erregerdiagnostik aktuell der Fall ist. Da eine möglichst frühzeitige, zielgerichtete anti-infektive Therapie für das Überleben der Patienten in der Sepsis essentiell ist, könnte die vorliegende Studie dazu beitragen, die Überlebenschancen von Patienten mit Sepsis zukünftig zu erhöhen. Sollten Sie der Gruppe zugeordnet sein, bei der die NGS-basierte Erregerdiagnostik eingesetzt wird, könnten auch Sie von diesem Verfahren profitieren.

Wenn Sie gemäß des Zufallsprinzips der Kontrollgruppe zugeordnet sind, dann entfällt für Sie im Rahmen der Studie der Eigennutzen.

Freiwilligkeit der Teilnahme, Rücktrittsrecht ohne nachteilige Folgen

Die Teilnahme an dieser Studie/Untersuchung ist freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, sowohl mündlich, als auch schriftlich zurückziehen (Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Brenner, MHBA, Fon: +49 201 723 86219, Mail: KAI-Studienzentrale@uk-essen.de). Bei Rücktritt wird bereits gewonnenes Datenmaterial und Blut vernichtet, es sei denn, Sie stimmen zu, dass Sie trotz Ihres Rücktritts mit der Auswertung des Materials einverstanden sind. Sollten die Daten schon in wissenschaftliche Auswertungen bzw. in wissenschaftliche Veröffentlichungen eingeflossen sein, ist eine Löschung der verwendeten Daten nicht mehr möglich. Sollten Sie der Interventionsgruppe zugeordnet sein, wird bei Ihnen durch den Widerruf zudem die neuartige NGS-basierte Erregerdiagnostik nicht mehr eingesetzt.

Datenschutz (personenbezogene Daten)

Zu Evaluationszwecken werden patientenspezifische medizinische sowie soziodemographische Daten gespeichert. Da diese Daten auch bei Rücktritt / Löschung durch die Patienten für die Studienauswertung benötigt werden, werden die Daten unter einem separaten Pseudonym in einer Archiv-Datei gespeichert. Bei Widerruf und Löschung Ihrer personenbezogenen Daten wird automatisch die Anonymisierung der in der Archiv-Datei gespeicherten Daten generiert. Wenn die Patientendaten unter dem originalen Pseudonym gelöscht werden, ist keine Assoziation mit diesen Daten mehr möglich.

Die von Ihnen im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen und gespeicherten Daten (auch die originalen Klardaten) können soweit erforderlich und gesetzlich erlaubt, durch so genannte Studien-Monitore des Koordinierungszentrums für Klinische Studien (KKS) Heidelberg zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung in der Prüfstelle eingesehen werden. Diese sind zur Vertraulichkeit verpflichtet, eine Weitergabe der erhobenen Daten erfolgt in diesem Zusammenhang nicht.

Studienverlauf:

Während der Studie werden

- Ihre Stammdaten (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Versichertennummer, Krankenkasse, ihr behandelnder Arzt, ihr behandelndes Krankenhaus, Gruppenzugehörigkeit)

und Primärdaten von Ihnen erhoben und in elektronischer Form gemäß Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) gespeichert. Diese umfassen unter anderem:

- Prozessdaten (Datum des Studieneinschlusses, Termine für Einschluss-, Abschluss- und Kontrolluntersuchung, Studienausschluss mit Datum und etwaigem Grund)
- Einschlusskriterien (Diagnose, Begleit- und Vorerkrankungen, Voroperationen)
- Klinische Verlaufsdaten (die im Rahmen der Behandlung erhobenen Werte, z.B. infektiologisches Labor, sonstige Laborparameter, Notwendigkeit für invasive Beatmung)
- Mikrobiologische Diagnostik und erweitertes immunologisches Monitoring
- Outcomes (Überleben, Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivstation, Verlegungsziel, Lebensqualität)

Diese Daten gehören zur gängigen medizinischen Dokumentation und dienen dazu, die Qualität der Behandlung zu sichern. Ihre Daten können von Ihren Ärzten sowie dem betreuenden Pflegepersonal eingesehen werden. Die Speicherung und Verarbeitung der Daten läuft über den Projektpartner dem Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) der Universität Heidelberg. Ihre Krankenkasse hat keinen Zugriff auf die medizinische Information.

Auswertung:

Für die wissenschaftliche Auswertung werden Ihre Daten pseudonymisiert, d.h. ohne Erwähnung des Vor- oder Nachnamens oder des genauen Geburtsdatums an das IMBI übermittelt. Die Pseudonymisierung geschieht, indem den teilnehmenden Patientinnen/Patienten jeweils ein Studien-Kennzeichen zugeordnet wird. Die Zuordnung ist nur vom lokalen Studienteam einsehbar. Weder die evaluierenden

Institutionen (IMBI und Universität Bielefeld) noch der datenspeichernden Organisation (IMBI) ist möglich, diese Daten selbst zu entschlüsseln.

Von den an der Studienevaluation beteiligten Krankenkassen (AOK Rheinland/Hamburg, BARMER, Techniker Krankenkasse) werden, sofern Sie damit einverstanden sind, zusätzlich folgende Daten pseudonymisiert der Universität Bielefeld zur Auswertung bereitgestellt: Stammdaten (Geburtsjahr, Geschlecht, voraussichtlich dreistellige PLZ), Verlauf Versichertenstatus (Ein- und Austritt, Personengruppe, Versichertenstatus), Diagnose-, Leistungs- und Kostendaten zur ambulant-ärztlichen Versorgung, Arzneimittelversorgung, stationäre Krankenhausversorgung, Hilfsmittelversorgung, Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld, Verlauf Pflegegrad und Pflege, häusliche Krankenpflege. Diese Daten werden sowohl für den Zeitraum Ihrer Studienteilnahme, als auch für die 12 Monate davor übermittelt. Bei einer gesonderten Vertrauensstelle werden Ihre pseudonymisierten Primärdaten mit Ihren pseudonymisierten Krankenkassendaten zusammengeführt und ausgewertet. Damit die Krankenkassen die Leistungsdaten der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer für die gesundheitsökonomischen Analysen zur Verfügung stellen können, werden den Krankenkassen von der Vertrauensstelle die dafür notwendigen personenbezogenen Angaben zur Verfügung gestellt (Name, Versichertennummer, Geburtsdatum).

Sobald es nach dem Forschungszweck möglich ist (nach Datenauswertung und Publikation der Daten) soll eine Anonymisierung der personenbezogenen Daten erfolgen. Im Rahmen der geplanten Veröffentlichung der Studiendaten werden die Patientendaten anonymisiert. Die während der Studie erhobenen Daten werden nach Studienabschluss 10 Jahre in der Studienzentrale aufbewahrt. Nach 10 Jahren erfolgt die Vernichtung der Daten.

Gemäß der europäischen Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO) haben Sie das Recht auf:

- Auskunft über die Verarbeitung Ihrer Daten,
- Berichtigung oder Löschung Ihrer Daten,
- Einschränkung der Verarbeitung (nur noch Speicherung möglich),
- Widerspruch gegen die Verarbeitung,
- Datenübertragbarkeit,
- Widerruf Ihrer gegebenen Einwilligung mit Wirkung auf die Zukunft,

- Beschwerde bei der Datenschutzaufsichtsbehörde.

Die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin ist für die Datenverarbeitung innerhalb dieser Studie verantwortlich. Sie haben das Recht, Auskunft über Ihre personenbezogenen Daten zu erhalten und diese im Falle eines Fehlers berichtigen zu lassen. Weitere Details zur Verwendung Ihrer Daten, zu Sicherheitsvorkehrungen zur Wahrung der Vertraulichkeit Ihrer Daten und wie Sie Kopien erhalten, können bei folgender Person erfragt werden:

Name: Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Brenner, MHBA

Telefon +49 201 / 723-86219

E-Mail: KAI-Studienzentrale@uk-essen.de

Auch die Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Essen stehen Ihnen für Fragen zur Verfügung:

Universitätsklinikum Essen AöR

Datenschutzbeauftragter

Hufelandstr. 55

D-45147 Essen

Tel.: +49 201 723-6315, Fax: +49 201 723-6284

E-Mail: datenschutz@uk-essen.de

Zudem haben Sie das Recht auf Beschwerde bei der zuständigen Aufsichtsbehörde:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen

Postfach 20 04 44

40102 Düsseldorf

Tel.: 0211-38424-0

Fax: 0211-38424-10

E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Durch Ihre Einwilligung zur statistischen Erhebung Ihrer Daten tragen Sie zur Optimierung der Therapie dieses schweren Krankheitsbildes und zur Verbesserung der Prognose bei.

Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Brenner, MHBA

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Wissenschaftlicher Hintergrund



Leitliniengerechte Sepsisdiagnostik (AWMF S3-Leitlinie / DSG)

Empfehlung	2018
<p><u>Wir empfehlen, dass regelhaft geeignete Materialien für die mikrobiologische Diagnostik (einschließlich Blutkulturen) entnommen werden, bevor die antimikrobielle Therapie bei Patienten mit Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock begonnen wird. Dies darf zu keiner wesentlichen Verzögerung in Bezug auf den Beginn der antimikrobiellen Therapie führen.</u></p> <p>Bemerkungen: Geeignete Materialien für die routinemäßige mikrobiologische Kulturen-Diagnostik umfassen immer mindestens zwei (sowohl aerobe als auch anaerobe) Blutkultur- Sets (bestehend aus mindestens aerober und anaerober Flasche).</p>	

Grenzen der Blutkultur-basierten Diagnostik

- Die **Ergebnisse** kommen **oft zu spät!**
- Die **Befunde** sind häufig **falsch-negativ!**
- **Unsauber abgenommene Blutproben** resultieren in **falsch-positiven Befunden!**
- Ein **geringes Probenvolumen** behindert die **Erregeridentifikation** (v.a. bei Kindern)!



**Der Innovationssprung:
NGS-basierte Erregerdiagnostik**

NGS: Translation in die Klinik

Grumaz et al. *Genome Medicine* (2016) 8:73
DOI 10.1186/s13073-016-0326-8

Genome Medicine

RESEARCH Open Access

Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in septic patients

Silke Grumaz^{1†}, Philip Stevens^{2,4†}, Christian Grumaz¹, Sebastian O. Decker³, Markus A. Weigand³, Stefan Hofer³, Thorsten Brenner³, Arndt von Haeseler^{4,5} and Kai Sohn^{1,2*}

Abstract

Background: Bloodstream infections remain one of the major challenges in intensive care units, leading to sepsis or even septic shock in many cases. Due to the lack of timely diagnostic approaches with sufficient sensitivity, mortality rates of sepsis are still unacceptably high. However, a prompt diagnosis of the causative microorganism is critical to significantly improve outcome of bloodstream infections. Although various targeted molecular tests for blood samples are available, time-consuming blood culture-based approaches still represent the standard of care for the identification of bacteria.

Methods: Here we describe the establishment of a complete diagnostic workflow for the identification of infectious microorganisms from seven septic patients based on unbiased sequence analyses of free circulating DNA from plasma by next-generation sequencing.

**Proof-of-Concept
2016**

Grumaz S, Brenner Th, Sohn K et al., *Genome Medicine* 2016; 8: 73.



Enhanced Performance of Next-Generation Sequencing Diagnostics Compared With Standard of Care Microbiological Diagnostics in Patients Suffering From Septic Shock

Silke Grumaz, PhD¹; Christian Grumaz, PhD¹; Yevhen Vainshtein, PhD¹; Philip Stevens, PhD²; Karolina Glanz²; Sebastian O. Decker, MD³; Stefan Hofer, MD³; Markus A. Weigand, MD³; Thorsten Brenner, MD³; Kai Sohn, PhD¹

¹Fraunhofer IGB, Stuttgart, Germany

²Noscedo GmbH, Dautsburg, Germany

³Department of Anesthesiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

⁴Westfälische Klinikum GmbH, 1, Hellmut-Hartert-Strasse, Kaiserslautern, Germany

Drs. Brenner and Sohn share senior authorship.

Drs. S. Grumaz, Decker, Hofer, Brenner, and Sohn conceived of, designed, and supervised the study. Drs. Decker, Hofer, and Brenner collected clinical samples and clinical data. Drs. S. Grumaz, C. Grumaz, and Glanz performed all sample processing and next-generation sequencing experiments. Drs. Vainshtein and Stevens performed bioinformatic data processing and statistical analyses. Drs. S. Grumaz, C. Grumaz, Stevens, and Sohn analyzed the data. Drs. Hofer, Weigand, Brenner, and Sohn

Objectives: Culture-based diagnostics represent the standard of care in septic patients, but are highly insensitive and in many cases unspecific. We recently demonstrated the general feasibility of next-generation sequencing-based diagnostics using free circulating nucleic acids (cell-free DNA) in plasma samples of septic patients. Within the presented investigation, higher performance of next-generation sequencing-based diagnostics was validated by comparison to matched blood cultures.

Design: A secondary analysis of a prospective, observational, single-center study.

Setting: Surgical ICU of a university hospital and research labora-

**Validierung
2019**

Grumaz S, Brenner Th, Sohn K et al., *Crit Care Med* 2019; 47: 394-402.



Study Protocol Clinical Trial

Medicine

OPEN

Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in sepsis (Next GeneSiS-Trial) Study protocol of a prospective, observational, noninterventional, multicenter, clinical trial

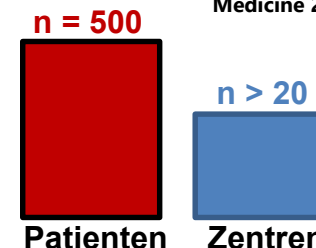
Thorsten Brenner, MD^{1*}, Sebastian O. Decker, MD², Silke Grumaz, PhD³, Philip Stevens, PhD⁴, Thomas Bruckner, PhD⁵, Thomas Schmoch, MD⁶, Mathias W. Pletz, MD⁷, Hendrik Bracht, MD¹, Stefan Hofer, MD¹, Gernot Marx, MD¹, Markus A. Weigand, MD³, Kai Sohn, PhD³, for the TIFonet Critical Care Trials Group

Abstract

Background: Sepsis remains a major challenge, even in modern intensive care medicine. The identification of the causative pathogen is crucial for an early optimization of the antimicrobial treatment regime. In this context, culture-based diagnostic procedures (e.g., blood cultures) represent the standard of care, although they are associated with relevant limitations. Accordingly, culture-independent molecular diagnostic procedures might be of help for the identification of the causative pathogen in infected patients. The concept of an unbiased sequence analysis of circulating cell-free DNA (cfDNA) from plasma samples of septic patients by next-generation sequencing (NGS) has recently been identified to be a promising diagnostic platform for critically ill patients suffering from bloodstream infections. Although this new approach might be more sensitive and specific than culture-based state-of-the-art technologies, additional clinical trials are needed to exactly define the performance as well as clinical value of a NGS-based

**Klinische Testung
2019-2021**

Brenner Th, Sohn K et al., *Medicine* 2018; 97: 6.



DigiSep

**„Optimierung der Sepsis-Therapie auf Basis einer
patientenindividuellen digitalen
Präzisionsdiagnostik“**

Studienverantwortliche

- **Studienleiter:**
Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Brenner (UK Essen)
- **Projektmanagement (PM):**
Selina Hutzl (KKS Heidelberg)
- **Datenmanagement (DM):**
Jolanda Brezinski (IMBI Heidelberg)
- **Biometrie:**
Dr. Manuel Feißt (IMBI Heidelberg)
- **Labor:**
Dr. Philip Stevens (Noscendo GmbH)
Dr. Peter Haug (Noscendo GmbH)
- **Monitoring (MO):**
Kristina Nitzsche (KKS Heidelberg)

Weitere Konsortialpartner

- Lehrstuhl Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement, Universität Bielefeld
- Krankenkassen
 - AOK Rheinland/Hamburg
 - Barmer
 - Techniker Krankenkasse

Eckdaten der Studie

- **Prüfdesign:**
 - Offen, randomisiert, 2-armig, interventionell, kontrolliert, multizentrisch
- **Für Studie gültige Gesetze und Richtlinien:**
 - Deklaration von Helsinki, ICH-GCP
- **Anzahl der Teilnehmer und Prüfzentren:**
 - Insgesamt 410 Patienten (205 / Studienarm)
 - Aktueller Rekrutierungsstand: 166 Patienten
 - 26 Prüfzentren in Deutschland geplant
 - Aktuell 20 Prüfzentren initiiert

Eckdaten der Studie

- **Timelines:**
 - Dauer der gesamten Studie: 36 Monate
 - Rekrutierungsphase: 18 Monate
 - FPI geplant in 03/2022
 - Studiendauer pro Patient: 180 Tage

Eckdaten der Studie

- **2-armiges Studiendesign:**

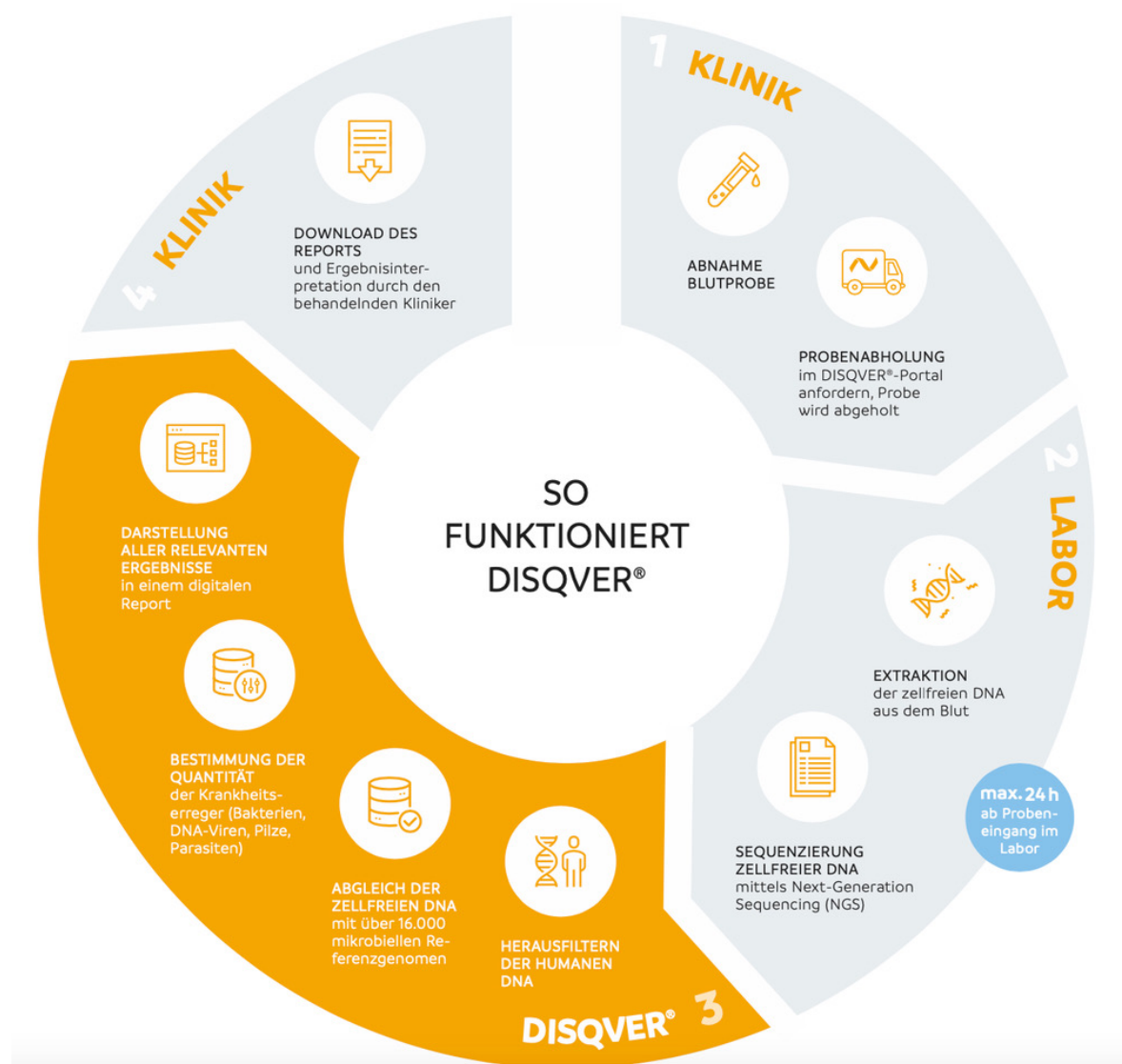
Eingeschlossene Patienten werden 1:1 randomisiert
(www.randomizer.at)



KG = Kontrollgruppe (Behandlung gemäß Standard-of-Care (=SOC) + fakultatives infektiologisches Expertenkoncil)

IG= Interventionsgruppe (SOC + NGS-basierte Erregerdiagnostik + fakultatives infektiologisches Expertenkoncil)

Wie funktioniert DISQVER®?

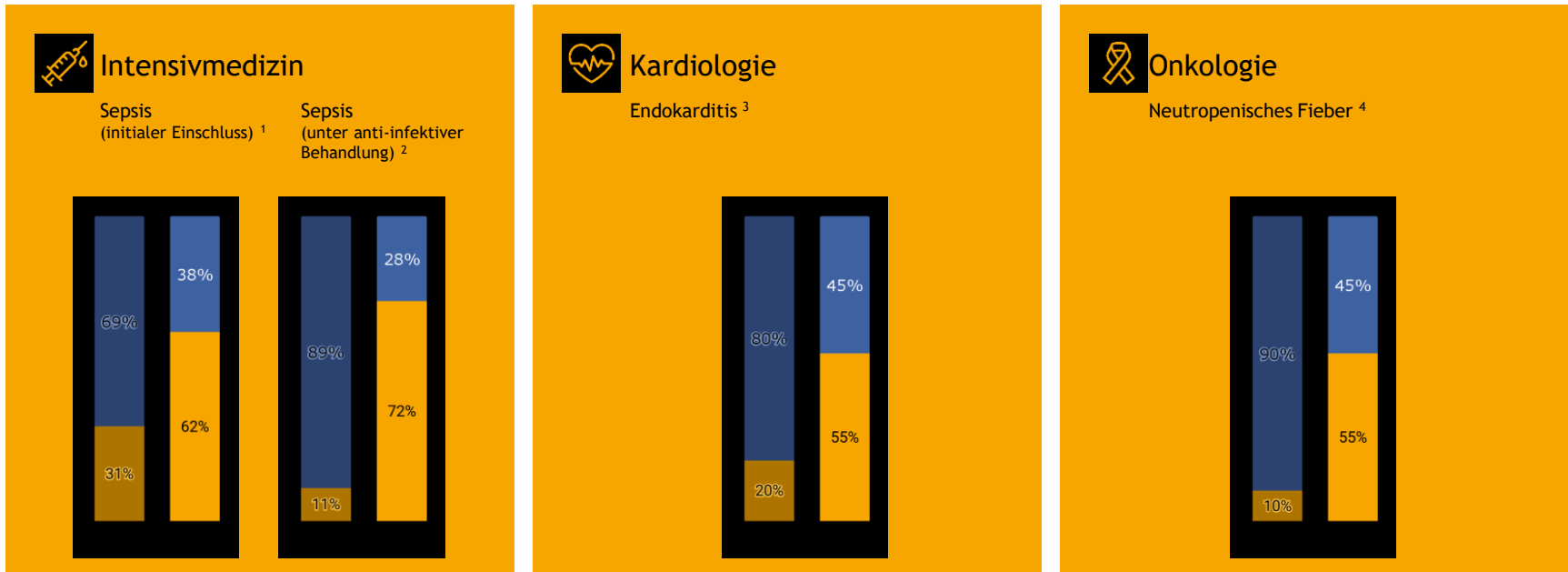


Was leistet DISQVER®?

	Blutkultur	PCR	DISQVER®
	Goldstandard – seit 1880	Spezialisierte Methode für einzelne Pathogene	Agnostische, zellfreie DNA-Technologie
Pathogene abgedeckt	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bakterien ✗ Parasiten ✓ Pilze ✗ Viren 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bakterien ✓ Parasiten ✓ Pilze ✓ Viren 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bakterien ✓ Parasiten ✓ Pilze ✓ DNA-Viren
Quantitative Abdeckung (Anzahl detektierbare Pathogene)	N/A hypothesengetrieben	20–30 hypothesengetrieben	1.500+ hypothesenfrei
Biomarkerhäufigkeit ² (Ziele/ml Blut)	0,1–10	10.000	10 MILLIONEN

Bacconi A, Richmond GS, Baroldi MA, Laffler TG, Blyn LB, Carolan HE, Frinder MR, Toleno DM, Metzgar D, Gutierrez JR, Massire C, Rounds M, Kennel NJ, Rothman RE, Peterson S, Carroll KC, Wakefield T, Ecker DJ, Sampath R. Improved sensitivity for molecular detection of bacterial and Candida infections in blood. J Clin Microbiol. 2014 Sep;52(9):3164-74. doi: 10.1128/JCM.00801-14. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24951806; PMCID: PMC4313132; eigene Hochrechnung

Was leistet DISQVER®?



■ Erreger identifiziert ■ Kein Erreger identifiziert

- 1 Noscendo Pilotierung Maximalversorger; Grumaz 2019 Studienzeitpunkt t=0
- 2 Grumaz 2019 Studienzeitpunkte t=0 bis t=28 Tage
- 3 Noscendo PCMF Endokarditis-Zentren; C. Kühn et al., J Clin Microbiol. 2011 doi: 10.1128/JCM.00830-11
- 4 Noscendo PCMF Hämatookologie-Zentren, E. Schulz et. al., MedUni Graz, ECCMID2021

Primärer Endpunkt

Fragestellung: Kann der **DOOR-RADAR* Score** durch die Anwendung eines zusätzlichen NGS-basierten Diagnosekonzepts signifikant verbessert werden?

DOOR/RADAR = kombinierter Endpunkt, der folgende Aspekte abbildet:

- Verweildauer auf überwachungspflichtigen Stationen (ICU/IMC-LOS)
- Antibiotikaeinsatz
- Mortalität
- Akutes Nierenversagen

Sekundäre Endpunkte, zu erheben im Zentrum

- Langzeitmortalität
- Ausmaß der/s Organdysfunktion/ -versagens (Beatmungszeit, Zeit bis zur Schockresolution, andauernde Nierenersatztherapiepflicht in der Nachbeobachtung)
- Gesamtverweildauer im Krankenhaus
- Kumulative Notwendigkeit für Antiinfektiva
- Beginn einer zielgerichteten Antiinfektiva-Gabe
- Lebensqualität (QoL)

Sekundäre Endpunkte, zur Verfügung gestellt durch Konsortial-Krankenkassen

- Umfang Leistungsanspruchnahme (ambulant und stationär)
- Dauer und Kosten der Arbeitsunfähigkeit
- Direkte Versichertenkosten (stationär und ambulant)



BARMER



Studienpopulation

Patienten mit Sepsis oder septischem Schock gemäß aktueller Sepsisdefinition (SEPSIS-3) mit einem Sepsisbeginn ≤ 24 h

Patienten-Screening

1. Aufklärung, Einholen der Einwilligungserklärung

Aufklärung / Einwilligung

- **Ausreichend Zeit**, ungestörte Atmosphäre!
- In einer dem Patienten / Bevollmächtigten **verständlichen Sprache!**
- Ehrlich und **vollständig** (Nachteile nicht verschweigen)!
- Ein- /Ausschlusskriterien **verständlich** erläutern
- Zu Fragen ermutigen u. Ansprechpartner für **Rückfragen** benennen!
- Ängste erkennen und ihnen begegnen!

Überzeugen – NIE überreden!

Aufklärung / Einwilligung

- Vor der Durchführung der ersten studienspezifischen Prozedur (z.B. Randomisierung, studienspezifische Blutabnahme)
- Die **Einverständniserklärung** muss sowohl durch den **Studienteilnehmer bzw. dessen gesetzlicher Vertreter**, als auch durch den **aufklärenden Studienarzt eigenhändig datiert und unterzeichnet** werden
- Auf der **Einverständniserklärung** erfolgt zusätzlich die Angabe von **Ort und Datum**
- Ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung: s. ICH-GCP 4.8

Aufklärung / Einwilligung

Nicht-einwilligungsfähige Patienten ohne gesetzl. Betreuer/Bevollmächtigter:

Studieneinschluss kann über folgende Vorgänge erfolgen:

- Nutzung des Konsiliararztverfahrens **nicht** erlaubt
- Einschluss nach Erfragung und Bestätigung des **mutmaßlichen positiven Willens des Patienten** zur Studienteilnahme (gegebenenfalls telefonisch) bei den Angehörigen
- Prozesse inkl. der Zustimmung dokumentieren. Information über mutmaßlichen Patientenwillen umgehend an das zuständige Gericht weiterleiten, welches zeitnah einen Betreuer bestellt.

Aufklärung / Einwilligung

Einwilligung des Patienten nach Wiedererlangung des Bewusstseins

- Bei vormals nicht einwilligungsfähigen Patienten: **schriftliche Einwilligung des Patienten nachträglich einholen**, sobald der Patient das Bewusstsein wiedererlangt hat und wieder einwilligungsfähig ist.
- Patient im Rahmen eines **Aufklärungsgespräches** detailliert **über die Studie informieren** und zugehörige **Informationsschrift** aushändigen

Die Studienteilnahme eines Patienten ist immer freiwillig!

-> Er bzw. sein ges. Vertreter haben jederzeit das Recht, die Teilnahme zu verweigern oder die Zustimmung zurückzuziehen, ohne dadurch benachteiligt zu werden.

Aufklärung / Einwilligung

Dokumente:

- ❖ *Informationen für bzw. Einwilligungserklärung durch gesetzl. Vertreter*
 - ❖ *Patienteninformation und Einwilligungserklärung für einwilligungsfähige Patienten*
 - ❖ *Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Patienten nach Wiedererlangung der Einwilligungsfähigkeit*
 - ❖ *Einschluss mittels Konsiliararzt*
-
- Aushändigen der Informationsschrift und einer Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung an den Patienten/ges. Vertreter (Original: Ablage im ISF Lasche 5)
 - Dokumentation des Aufklärungsprozesses in den Quelldaten inkl. besprochener Fragen des Patienten / ges. Vertreters (§630 BGB), der Einwilligung und der Aushändigung einer Kopie der Einwilligungserklärung an den Patienten / ges. Vertreter

Aufklärung / Einwilligung

Zusätzliche Teilnahmeerklärung:

- Teilnahmeerklärungen der Krankenkassen (AOK Rheinland Hamburg, Techniker Krankenkasse (TK), BARMER)
- Im Falle der **Techniker Krankenkasse (TK)** wird den Patienten zudem ein **DSGVO-Beiblatt** über die DigiSep-Homepage (www.digisep.de/patienteninformationen) zur Verfügung gestellt
- Aushändigen: Kopie der unterschriebenen Teilnahmeerklärung und Vertragsinformationsblatt an den Patienten/ges. Vertreter und Kopieablage im ISF (**Original:** Bitte an zuständige Krankenkasse senden!)

**KEINE Patientenaufkleber verwenden, sondern Daten
händisch eintragen**

Patienten-Screening

1. Aufklärung, Einholen der Einwilligungserklärung
2. Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Sepsis/ septischer Schock gemäß Sepsis-3 (Beginn ≤ 24 h)
 - Sepsis:
 - Lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer fehlregulierten Immunantwort auf dem Boden einer vermuteten oder nachgewiesenen Infektion
 - Detektion der Organdysfunktion anhand einer Änderung des SOFA-Scores ≥ 2 Punkte
 - Alternative: Änderung des quick (q) SOFA-Scores ≥ 2 Punkte als Hinweis für eine Sepsis
 - Septischer Schock:
 - Persistierende Hypotonie trotz adäquater Volumensubstitution, welche den Einsatz von Vasopressoren notwendig macht, um einen arteriellen Mitteldruck von > 65 mmHg aufrechtzuerhalten
 - Serumlaktat > 2 mmol/l (18 mg/dl)

Einschlusskriterien

- Sepsis/ septischer Schock gemäß Sepsis-3 (Beginn \leq 24 h)
- schriftliches Einverständnis durch den Studienteilnehmer oder gesetzlichen Vertreter/Konsiliararzt
- Alter \geq 18 Jahre
- Zugehörigkeit des Studienteilnehmers zu einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)
 - deutsche, gesetzliche Basiskrankenversicherung muss vorliegen (private oder ausländische Zusatzkrankensicherungen spielen dann keine Rolle)

Ausschlusskriterien

- Alter <18 Jahre
- Verweigerung der Studienteilnahme
- Zugehörigkeit des Studienteilnehmers zu einer **privaten** KV
- Verlegung von ICU/IMC (Intensive Care Unit/Intermediate Care Unit) < 72h nach Einschluss wahrscheinlich
- Primär palliatives Therapieziel
- Ärzte verfolgen keine volle Behandlungsstrategie
- Tod des Patienten ist bereits bei Studieneinschluss absehbar
- Patienten, die bereits in die Studie eingeschlossen waren und während desselben Krankenhausaufenthalts wieder auf die ICU/IMC aufgenommen werden, dürfen KEIN zweites Mal eingeschlossen werden!

Patienten - Screening

1. Aufklärung, Einholen der Einwilligungserklärung
2. Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
 - Studienspezifische Voruntersuchungen
 - Anamnese (Demographie, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, etc.)
3. Eintrag in die „Screeningliste“ (Lasche 5 ISF)
 - Vergabe einer zentrumsintern fortlaufenden Screening-Nummer
 - Angabe, ob der Patient eingeschlossen wurde (falls nein: Angabe der Gründe)

Vergabe Patienten - Nummern

Jedem Patienten werden insgesamt drei Nummern zur Identifikation zugewiesen!

- **Screening-Nummer:**

Wird vom Zentrum in aufsteigender Reihenfolge vergeben!

- **Patienten-Identifikationsnummer (Pat.-ID):**

- Erhalten nur solche Patienten, die auch wirklich in die Studie eingeschlossen werden!
- Setzt sich zusammen aus der Zentrumsnummer und der fortlaufenden Einschlussnummer

____-_____
Zentrums-Nr. Nummer ingeschl. Pat.

- **Randomisierungsnummer:**

Wird von der Randomisierungssoftware „Randomizer“ vergeben!

Randomisierung

Spezielles Internet-Tool: <https://www.randomizer.at/random>

- **Registrierung** erforderlich (danach Login mit Login-ID = E-Mail-Adresse und Passwort)
- Freischaltung für den DigiSep-Trial durch das Datenmanagement (erst nach Initiierung und Vorliegen **aller** essentiellen Dokumente)
- Randomisierung ausschließlich durch benannte Mitglieder der Prüfgruppe
- Passwörter sind vertraulich zu behandeln (persönlicher Zugang).
- Bestätigungs-E-Mail zur Randomisierung ablegen (ISF Lasche **6**)

Screeningliste

SCREENING- / EINSCHLUSSLISTE

Studienkürzel

Hauptprüfer

Prüfzentrum

Prüfzentrums-Nr.

DigiSep

+

Screening Nr. ¹	Patienten ID (=Record-ID in REDCAP)	Screening-Datum (TT/MM/JJJJ)	geeignet		Datum des Einschlusses (TT/MM/JJJJ)	Falls kein Einschluss, bitte begründen
			ja	nein		
001	_____	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	Kein IC gegeben
002	13-001	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	
003	13-002	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	
004	_____	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	Palliativ
005	_____	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	Pat-Verfügung
006	13-003	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ . _ _ _ .20 _ _	

¹aufsteigend nummeriert

Patienten-Identifizierungsliste

PATIENTENIDENTIFIZIERUNGSLISTE

Studienkürzel	Hauptprüfer	Prüfzentrum	Prüfzentrums-Nr.
DigiSep			

Patienten ID (=Record-ID in REDCAP)	Vorname, Name	Krankenkasse	Versicherten-Nr.	Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ)	Einschluss-Datum (TT/MM/JJJJ)	Datum Einwilligung (TT/MM/JJJJ)	LQ-Nr. ³	IG ¹ KG ²
		<input type="checkbox"/> AOK RL/HH <input type="checkbox"/> Barmer <input type="checkbox"/> Techniker <input type="checkbox"/> Andere						<input type="checkbox"/> IG <input type="checkbox"/> KG
		<input type="checkbox"/> AOK RL/HH <input type="checkbox"/> Barmer <input type="checkbox"/> Techniker <input type="checkbox"/> Andere						<input type="checkbox"/> IG <input type="checkbox"/> KG
		<input type="checkbox"/> AOK RL/HH <input type="checkbox"/> Barmer <input type="checkbox"/> Techniker <input type="checkbox"/> Andere						<input type="checkbox"/> IG <input type="checkbox"/> KG
		<input type="checkbox"/> AOK RL/HH <input type="checkbox"/> Barmer <input type="checkbox"/> Techniker <input type="checkbox"/> Andere						<input type="checkbox"/> IG <input type="checkbox"/> KG

¹ IG: Interventionsgruppe; ² KG: Kontrollgruppe; RL: Rheinland; HH: Hamburg, ³: Pseudonymisierte Nummer für Fragebögen

Datum

Unterschrift des Hauptprüfers

Name in Druckbuchstaben

Visiten-Plan

	Screening	Visit 1 (Tag 0)	Visit 2 (Tag 3)	Visit 3 (Tag 7)	Visit 4 (Tag 14)	Visit 5 (Tag 28)	Visit 6 (Tag 90)	Visit 7 (Tag 180)	Visit X (variab. Zeitpunkt)	
E-/A-Kriterien	X									
Einwilligung	X									
Randomisierung		X								
Demographie		X								
Komorbidität		X								
Immunstatus		X								
Sepsiskriterien		X	X							
Neuroscores		X	X	X	X	X				
Blutkulturen		X	X						X	
NGS*		X	X						X	
Immunmonitoring		X	X	X	X				X	
Transkriptom		X	X	X	X				X	
Physiologie		X	X	X	X	X				
Katecholamine		X	X	X	X	X				
Bilanzierung		X	X	X	X	X				
Routinelabor		X	X	X	X	X				
Fokussanierung		←			X					
Mikrobiologie		←			X					
Virologie		←			X					
Antiinfektiva		←			X					
DOOR-RADAR-Score						X				
Sek. Outcomeparameter						X	X	X		
EQ5D		X					X	X		
VR-36							X	X		
Expertenkonsil		X								
Ereignisse							X			

Probenhandling – Allgemein

NGS-Diagnostik

2 x 8,5-10 ml
STRECK



Immun- monitoring

7,5 ml EDTA-
Vollblut

4 x 1 ml Plasma
in Kryotubes

Personalisiertes
Probenentnahmeset

Transkriptom

2,5-2,7 ml
PAXgene Blood
RNA Tube



Blutkulturen

2x aerob
2x anaerob

Probenhandling – Probenentnahmesets

- **5 separate Tütchen** für jeden der verschiedenen Studienzeitpunkte, zu denen Probenentnahmen notwendig bzw. möglich sind (**V1, V2, V3, V4, VX**)
- Tütchen sind bereits mit einem **dreiteiligen Studiencode** beschriftet

- **Inhalt der separaten Tütchen:**

1	0	-	0	0	1	-	V	1
Zentrums-Nr.		Nummer eingeschl. Patient				Entnahmezeitpunkt		

- **Alle** Studienzeitpunkte: 4x Kryotubes, 1x PAXgene Tube
- Studienzeitpunkte **V1, V2 und VX**:
 - 3x **farbige Etiketten** mit Studiencode für die Beschriftung des **Beauftragungsbogens** und der **2 Streck-Röhrchen** in den DISQVER®-Send-In Boxen
 - **Weißer Etiketten** (Kontrolle / Intervention) für die Beschriftung des **Beauftragungsbogens** in den DISQVER®-Send-In Boxen zur Kenntlichmachung der Gruppenzugehörigkeit des Studienpatienten

Probenhandling – Probenentnahmesets

- **Farbliche Kodierung der Etiketten und Deckel** für die Zuordnung der Tütchen sowie der darin enthaltenen Tubes zu den einzelnen Studienzeitpunkten
 - **V1 (Tag 0): rote Etiketten** & Kryo-Tubes mit **rotem Deckel**
 - **V2 (Tag 3): grüne Etiketten** & Kryo-Tubes mit **grünem Deckel**
 - **V3 (Tag 7): blaue Etiketten** & Kryo-Tubes mit **blauem Deckel**
 - **V4 (Tag 14): gelbe Etiketten** & Kryo-Tubes mit **gelbem Deckel**
 - **VX (variabler Zeitpunkt): lila Etiketten** & Kryo-Tubes mit **lila Deckel**

Probenhandling – Probenentnahmesets

- Farbliche Kodierung der Etiketten und Deckel



Probenhandling – DISQVER-Box

- **DISQVER®-Send-In Boxen** werden von der Noscendo GmbH zur Verfügung gestellt
- **Probenentnahmen** sowie die **tagesaktuelle Probenversendung** erfolgen für Patienten der Interventions (IG)- und der Kontrollgruppe (KG) in analoger Weise!
- Die in den DISQVER®-Send-In Boxen befindlichen **Streck-Röhrchen** sowie der **Beauftragungsbogen** müssen vor Versendung in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit sowie dem Probenentnahmezeitpunkt mit den **passenden Etiketten** versehen werden

Probenhandling – DISQVER-Box



Probenentnahmeplan

	Screen	Visit 1 (Tag 0) (Einschluss; <24h nach Sepsis-Onset)	Visit 2 (Tag 3)	Visit 3 (Tag 7)	Visit 4 (Tag 14)	Visit 5 (Tag 28)	Visit 6 (Tag 90)	Visit 7 (Tag 180)	Visit X (Variabler Zeitpunkt)
Blutkulturen		X	X						
		2x aerob + 2x anaerob	2x aerob + 2x anaerob						2x aerob + 2x anaerob
		Workflow lokale Mikrobiologie	Workflow lokale Mikrobiologie						Workflow lokale Mikrobiologie
NGS*		X	X						X
		2x8,5-10ml STRECK cfDNA-Blut (roter Aufkleber)	2x8,5-10ml STRECK cfDNA-Blut (grüner Aufkleber)						2x8,5-10ml STRECK cfDNA-Blut (lila Aufkleber)
		Tagesaktuelle Versendung an Noscendo auf Kühlpad	Tagesaktuelle Versendung an Noscendo auf Kühlpad						Tagesaktuelle Versendung an Noscendo auf Kühlpad
Immunmonitoring		X	X	X	X				X
		7,5ml EDTA- Vollblut	7,5ml EDTA- Vollblut	7,5ml EDTA- Vollblut	7,5ml EDTA- Vollblut				7,5ml EDTA- Vollblut
		Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)	Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)	Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)	Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)				Abzentrifugieren binnen 4h (2500g / 10 min)
		Abpipettieren 4x1ml Plasma in rote Kryotubes (Greiner Bio-One)	Abpipettieren 4x1ml Plasma in grüne Kryotubes (Greiner Bio-One)	Abpipettieren 4x1ml Plasma in blaue Kryotubes (Greiner Bio-One)	Abpipettieren 4x1ml Plasma in gelbe Kryotubes (Greiner Bio-One)				Abpipettieren 4x1ml Plasma in lila Kryotubes (Greiner Bio-One)
		Lagerung -80°C	Lagerung -80°C	Lagerung -80°C	Lagerung -80°C				Lagerung -80°C
Transkriptom		X	X	X	X				X
		2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)	2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)	2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)	2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)				2,5-2,7ml PAXgene Blood RNA Tubes (Qiagen)
		Einfrieren für 24h bei -20°C, danach Einlagerung bei -80°C	Einfrieren für 24h bei -20°C, danach Einlagerung bei -80°C	Einfrieren für 24h bei -20°C, danach Einlagerung bei -80°C	Einfrieren für 24h bei -20°C, danach Einlagerung bei -80°C				Einfrieren für 24h bei -20°C, danach Einlagerung bei -80°C

Zusätzliche Probenentnahme

- Besteht **binnen der ersten 14 Tage nach Studieneinschluss die Indikation für die Gewinnung weiterer Blutkulturen:**
Neben den **Blutkulturen (2x aerob / 2x anaerob)** sollten folgende **weitere Probenentnahmen erfolgen**, die unter dem **flexiblen Entnahmezeitpunkt VX** firmieren:
 - 2x 10ml **Streck-Röhrchen** (aus DISQVER[®]-Send-In-Box)
 - 7,5-9ml **EDTA-antikoaguliertes Vollblut** (z.B. 1x vollständig gefüllte große Sarstedt EDTA-Monovette)
 - 1x 2,7ml **PAXgene Blood RNA-Tube** (Qiagen)
- **Unbedingt den Zeitpunkt der Entnahme handschriftlich auf den Etiketten vermerken, damit die Proben den zugehörigen Blutkulturen zugeordnet werden können!**

Probenentnahme – Hinweise I

- Zu **V1 (Tag 0)**, **V2 (Tag 3)** sowie **VX**: Für die **Probenentnahme können bereits einliegende zentrale Venenkatheter genutzt werden**, wenn diese Katheter eine Liegedauer von <24h aufweisen. Gleiches gilt für eine arterielle Probenentnahme.
- Die **Verarbeitung der Blutkulturen erfolgt gemäß dem hausinternen Standard durch die lokale Mikrobiologie**.
Ebenso werden alle weiteren mikrobiologischen Proben gemäß dem hausinternen Standard gewonnen und durch die lokale Mikrobiologie weiterverarbeitet.

Probenentnahme – Hinweise II

- Gewinnung von Plasma aus gewonnenem **EDTA-Vollblut** sollte innerhalb von **4h** nach Abnahme durch **Zentrifugation (2500g / 10min)** erfolgen
- **Plasmaüberstand** wird in **4 Aliquots à 1ml** in die farblich passend kodierten Kryo-Tubes aufgeteilt
- Überführung des Plasmas in Kryo-Tubes sollte **ohne Aspiration des Zellsediments** erfolgen.

CAVE: Ein Umschütten ist **NICHT** möglich!

- Die **PAXgene Blood RNA-Tubes** werden nach Entnahme **vorsichtig gemischt** (mehrmaliges, vorsichtiges Invertieren der Tubes) und müssen **nicht** abzentrifugiert werden.

Probenlagerung & -versand

- Plasma-Kryotubes & PAXgene Blood RNA-Tubes:
 - Versand der Proben erfolgt **einmalig nach Ende der Rekrutierungsphase.**
 - PAXgene Proben zunächst bei **-20°C für 24h** einfrieren.
 - Nach 24h bei -20°C Proben zur **Lagerung bis zum Versand bei -80°C** umsetzen. **Eine unmittelbare Einlagerung der PAXgene Blood RNA-Tubes bei -80° Celsius kann zum Aufplatzen der Röhren führen!**
 - Steht kein -80°C-Freezer zur Verfügung: **Lagerung bei mind. -40°C für max. 8 Wochen.** Proben bitte gesondert kennzeichnen. Versand der Proben an die Klinik für Anästhesiologie / Universitätsklinikum Essen binnen 8 Wochen obligat!
 - Die Verpackung der Proben und der Versand erfolgen gemäß Manual!

Probenlagerung & -versand

- DISQVER[®]-Send-In-Boxen mit Streckröhrchen:
 - Boxen können bis zur Verwendung **bei Raumtemperatur gelagert** werden.
 - **Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit** erfolgt ein **tagesaktueller Versand** der DISQVER[®]-Send-In-Boxen **an die Noscendo GmbH.**
 - Die Verpackung der Proben und der Versand erfolgen gemäß Manual.

Probenversand der DISQVER[®]-Boxen

1. Lagerung und Vorbereitung

- Die Boxen können bis zur Benutzung bei Raumtemperatur gelagert werden.
- Vor geplanter Probenabnahme:
 - DISQVER[®] Umverpackung entfernen
 - Kühlpack im Kühlschrank vorkühlen, nicht einfrieren!
 - Sicherstellen, dass die NOS-ID der Röhrchen mit dem des Beauftragungsbogen übereinstimmt – wichtig für die Identifikation.
- Beauftragungsbogen ausfüllen (s. 2. Beauftragung)
 - Abholung anfordern (s. 3. Abholung anfordern)

2. Beauftragung

- DISQVER[®] Beauftragungsbogen durch den behandelnden Arzt ausfüllen und unterschreiben. Proben können ohne unterschriebenen Beauftragungsbogen nicht bearbeitet werden.
- Rücksendung der ersten Seite mit Unterschrift in die Rücksendebox legen.

Weitere Hinweise:

- Dabei die NOS-Barcodes NICHT überkleben (weder auf dem Beauftragungsbogen, noch auf den Röhrchen).
- NOS-ID-Sticker können zur Reportzuordnung in die Patientenakte geklebt werden (nicht auf das Röhrchen kleben).
- Die Mehrfachdurchschläge verbleiben bei den Unterlagen in der Klinik.

3. Abholung anfordern

“Abholung anfordern” im NOS-Portal (<https://portal.noscendo.com>):

Abholtort definieren unter Angabe von:

- Firma/Klinikum und Abteilung
- Daten Kontaktperson
- genaue Adresse des Abholtorts
- Telefonnummer der Abholstelle
- Zusatzinformationen so genau wie möglich (z.B. Ebene/Etage, Raumnummer, Station, Pforte, weitere Ansprechpartner)
- Weitere Anweisungen an den Kurier (z. B. klingeln, Rufnummer anrufen)

Gewünschten Abholzeitraum angeben:

Stellen Sie bitte sicher, dass zum gewählten Zeitraum die Ansprechpartner erreichbar sind.

Hinweis: Die Rücksendebox ist bereits vorfrankiert und versandfertig.

Alle Versand- & Verarbeitungsinformationen liegen auch jeder DISQVER[®]-Send-In Box bei!

Probenversand der DISQVER[®]-Boxen

4. Blutentnahme

- Blutentnahme beim Patienten mithilfe einer Flügelkanüle (gemäß der individuellen Abnahmeanleitung des Herstellers) in die beiliegenden stabilisierenden Röhrchen (Streck) durchführen.
- Nach Abnahme sollte das Röhrchen durch mehrmaliges, leichtes Invertieren sorgfältig gemischt werden.
Empfohlenes Entnahmeset (nicht enthalten):
 - BD Safety-Lok[™] Blutentnahmeset 21 G 3/4 (Artikelnr. 367282)
 - BD Vacutainer[®] one-use holder (Artikelnr. 364815)

Hinweise & Herstellerempfehlung (Streck):

- *Cell-Free DNA BCT[®] Blood Collection Tubes*
- *CE-zertifiziert*
- *Maximales Füllvolumen: 10 ml*
- *Um eine korrekte Analyse zu gewährleisten werden mindestens 5 ml benötigt.*
- *Befüllung der Röhrchen nach EDTA- und vor Heparinröhrchen.*
- *Ein Rückfluss ist unbedingt zu vermeiden.*

5. Verpackung

Bei Bedarf: Bekleben des Röhrchens mit Patientenaufkleber (Name, Geburtsdatum) – dabei nicht NOS-Barcode überkleben!

Verpackung nach UN3373:

- Befüllte Röhrchen in die mitgelieferte saugfähige Hülle geben (s. 5.1).
- Röhrchen in saugfähiger Hülle in die mitgelieferte flüssigkeitsdichte Sekundärverpackung geben und diese dicht verschließen (s. 5.2).
- Das im Kühlschrank vorgekühlte Kühlpack der Packung kurz vor dem Versand beilegen.
- Sekundärverpackung (mit Röhrchen), Kühlpack und unterschriebener Beauftragungsbogen in die mitgelieferte Rücksendebox legen (s. 5.3).

Hinweis: Lagerung der Proben in den Röhrchen bei Raumtemperatur bis zum Versand möglich.

Alle Versand- & Verarbeitungsinformationen liegen auch jeder DISQVER[®]-Send-In Box bei!

Probenversand der DISQVER[®]-Boxen

6. Versand

- Bereitstellung der Rücksendebox am definierten Abholpunkt.
- Sicherstellen, dass zum Abholzeitpunkt ein Ansprechpartner vor Ort ist.
- Übergabe der Box an einen Kurier.
- Versand der Box.

Hinweis:

Probenversand: Mo - So

Probenbearbeitung: Mo - Fr

Probenzustellung erfolgt am darauffolgenden Werktag.

7. Report

- Nach erfolgreicher Probenanalyse wird die beauftragende Person sowie die zuständige Mikrobiologie per E-Mail über den fertig gestellten Report informiert.
- Abruf des Reports (Zugangsdaten erforderlich):
 - direkt über den Link in der E-Mail
 - via QR-Code auf den NOS-ID Stickern

Ausschlusskriterien

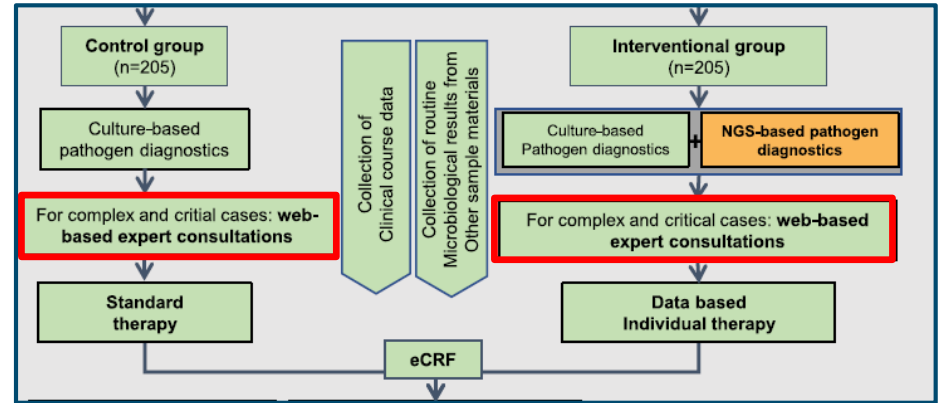
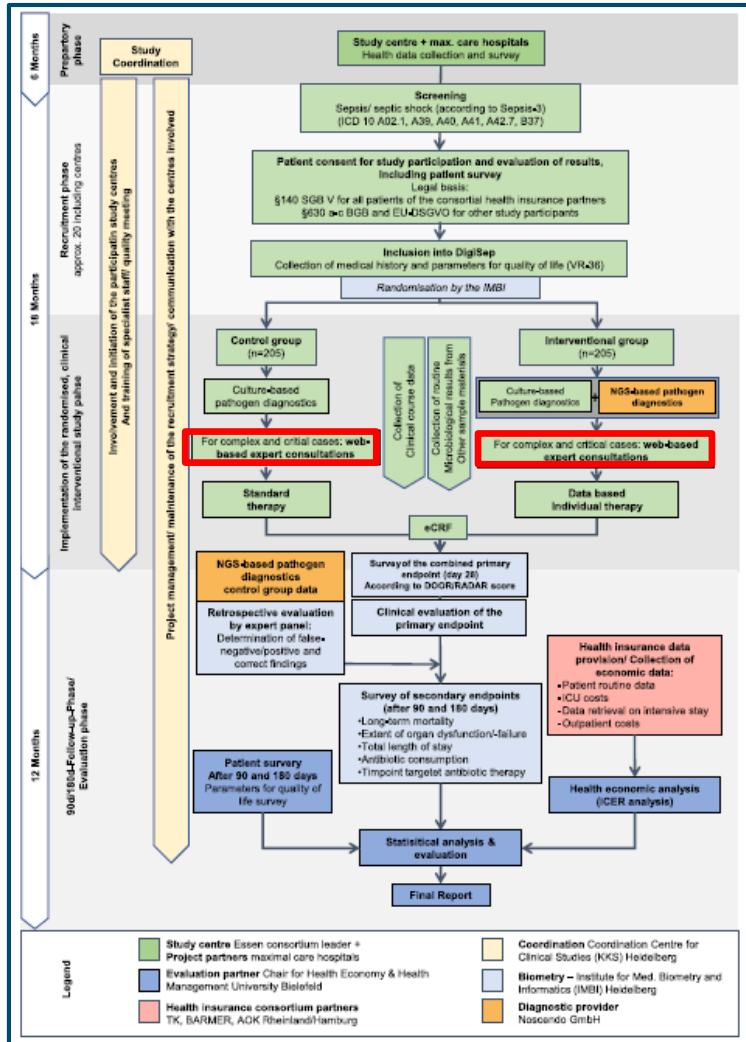
- Befüllung unter 5 ml.
- Kaputte Probenröhrchen durch unsachgemäße Verpackung.
- Verwendung von Blutabnahmeröhrchen nach dem Verfallsdatum.
- Abnahme in oder nach der Befüllung von Heparinröhrchen.

Alle Versand- & Verarbeitungsinformationen liegen auch jeder DISQVER[®]-Send-In Box bei!

Dokumentation RedCap – Min/Max-Werte

- Zeitfenster für die Erhebung von Min- & Max-Werten (Physiologie, Katecholamine & Routinelabor) im eCRF:
 - **V1 (Tag 0):**
00:00 Uhr bis 24:00 Uhr des Einschusstages bzw. ab Aufnahme auf die Intensivstation bis 24:00 Uhr
 - **V2 – V5:**
00:00 Uhr bis 24:00 Uhr des jeweiligen Visitentages

Infektiologisches Expertenkoncil



- Bei komplexen infektiologischen Fällen oder unklaren Befunden kann in beiden Studiengruppen (IG, KG) binnen der ersten 14 Tage nach Studieneinschluss ein infektiologisches Expertenkoncil in Anspruch genommen werden

Infektiologisches Expertenkoncil

- **Anforderung:**
 - Anforderungsbogen ausfüllen und per eMail an digisep.trial@uk-essen.de senden; anschließend erfolgt die Kontaktaufnahme durch das UK Essen zur gemeinsamen Terminfindung
 - Hierzu siehe auch: „Infektiologisches Expertenkoncil – Anforderungsbogen“ (ISF Lasche 9)
- **Konsildurchführung:**
 - Das Koncil erfolgt digital per Videokonferenz oder ggf. telefonisch!
- **Rückmeldung:**
 - Neben der mündlichen Befundbesprechung erfolgt eine schriftliche Rückmeldung zu dem Koncil auf einem Rückmeldebogen.
 - Hierzu siehe auch: „Infektiologisches Expertenkoncil – Rückmeldebogen“ (ISF Lasche 9)

Quality of Life (QoL)-Fragebögen

- **Hintergrundinformation:**
 - Eine Erhebung der Lebensqualität erfolgt zu den Zeitpunkten **Tag 0 (Visite 1)**, **Tag 90 (Visite 6)** sowie **Tag 180 (Visite 7)**
 - Tag 0 (Visite 1) → **EQ5D** (Selbst- oder Fremdeinschätzung)
 - Tag 90 (Visite 6) → **EQ5D & VR36** (reine Selbsteinschätzung)
 - Tag 180 (Visite 7) → **EQ5D & VR36** (reine Selbsteinschätzung)
- **Ablauf & Durchführung:**
 - Entnahme eines kompletten QoL-Fragebogenpaketes und Dokumentation der zugehörigen QoL-Paketnummer in der Patientenidentifizierungsliste nach Einschluss eines Patienten
 - Tag 0 (Visite 1) → Nach Ausfüllen des passenden QoL-Fragebogens erfolgt die postalische Versendung an die Uni Bielefeld
 - Tag 90 (Visite 6) & Tag 180 (Visite 7) → Die QoL-Fragebögen müssen ca. 1 Woche zuvor an die Patienten versendet werden; sie erhalten hierfür eine Reminder-Email durch das KKS Heidelberg!

Quality of Life (QoL)-Fragebögen

Ablauf & Durchführung:

DigiSep-Trial / Lebensqualitätserhebung (QoL)

Großer brauner Umschlag mit Lebensqualitätsfragebögen:

- Ein großer brauner Umschlag ist jeweils für einen Studienpatienten gedacht.
- Die Auswahl des Umschlags kann rein zufällig erfolgen.
- **Das auf dem braunen Umschlag aufgedruckte Pseudonym (z.B. LQ001) muss bitte unbedingt in die Patientenidentifizierungsliste eingetragen werden.**
- Jeder braune Umschlag enthält jeweils farblich unterschiedlich kodierte Fragebögen für die verschiedenen Zeitpunkte (Baseline (Selbst- vs. Fremderhebung), Tag 90 & Tag 180).
- Der große braune Umschlag kann mit einem Patientenaufkleber versehen werden.



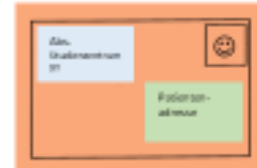
Lebensqualitätsmessung bei Einschluss (Baseline)

Auswahl zwischen Selbsterhebung bei einwilligungsfähigen Patienten **oder** Fremderhebung bei nicht-einwilligungsfähigen Patienten via EQ5D



Lebensqualitätsmessung an Tag 90 und Tag 180

Vorderseite



Vorderseite



Ablauf:

1. Auswahl des Umschlags für Fremd- oder Selbsterhebung.
2. Der gewählte Umschlag enthält einen EQ5D-Fragebogen, der bei Einschluss zu erheben ist.
3. Nach Datenerhebung stecken Sie diesen bitte in den vorfrankierten Umschlag.
4. Anschließend geben Sie diesen bitte zur Versendung an die Uni Bielefeld bei der Poststelle Ihres Hauses ab.

Ablauf:

- Die Umschläge enthalten 2 Fragebögen (EQ5D & VR-36), ein Informationsschreiben sowie einen Rückbriefumschlag.
- Eine Versendung der Fragebögen an den Patienten sollte ca. 1 Woche vor Erhebungszeitpunkt erfolgen.
- Hierzu ist die Adresse des Patienten im Adressfeld des Umschlages einzutragen.
- Das Versanddatum sollte bitte im eCRF und auf der Checkliste „Off-Site-Monitoring“ notiert werden.

Checkliste Off – Site-Monitoring

Patienten-ID (Record-ID REDCap): _____		Gruppe: <input type="checkbox"/> Interventionell
Datum Studieneinschluss: _____		<input type="checkbox"/> Kontrollgruppe
Einverständniserklärung für die klinische Studie; Version : _____ (betrifft alle Patienten)		
<input type="checkbox"/> Datum Unterschrift Patient: _____		Einverständnis nach Wiedererlangung des Bewusstseins <input type="checkbox"/> Datum Unterschrift Patient: _____
<input type="checkbox"/> Datum Unterschrift gesetzl. Betreuer: _____		
<input type="checkbox"/> Datum Unterschrift Konsiliarzt: _____		
Name Konsiliarzt: _____		
Teilnahmeerklärung zur besonderen Versorgung (betrifft nur Patienten der gesetzlichen Krankenversicherungen TK, BARMER und AOK Rheinland/ Hamburg)		
<i>CAVE: Bei den Teilnahmeerklärungen darf kein Patientenaufkleber genutzt werden. Diese bitte vollständig handschriftlich ausfüllen.</i>		
Der Patient ist bei folgender Krankenkasse versichert:		Das Original der Teilnahmeerklärung wurde postalisch an die Krankenkasse versandt:
<input type="checkbox"/> TK: Datum Unterschrift: _____	<input type="checkbox"/> Datum: _____	<input type="checkbox"/> Datum: _____
<input type="checkbox"/> BARMER: Datum Unterschrift: _____	<input type="checkbox"/> Datum: _____	<input type="checkbox"/> Datum: _____
<input type="checkbox"/> AOK Rheinland / Hamburg: Datum Unterschrift: _____	<input type="checkbox"/> Datum: _____	<input type="checkbox"/> Datum: _____
<input type="checkbox"/> Sonstige (keine Teilnahmeerklärung notwendig)		
Probenentnahmen		
Blutkulturen & NGS:		Immunmonitoring & Transkriptom:
<input type="checkbox"/> Visite 1/ Tag 0 Datum: _____		<input type="checkbox"/> Visite 1/ Tag 0 Datum: _____
<input type="checkbox"/> Visite 2/ Tag 3 Datum: _____		<input type="checkbox"/> Visite 2/ Tag 3 Datum: _____
<input type="checkbox"/> Visite X/ Sonstige Datum: _____		<input type="checkbox"/> Visite 3/ Tag 7 Datum: _____
		<input type="checkbox"/> Visite 4/ Tag 14 Datum: _____
Erfassung der Lebensqualität (QoL)		
<input type="checkbox"/> Bei Aufnahme: Erfassung des EQ-5D-5L: Datum: _____	<input type="checkbox"/> Versand an Uni Bielefeld am: _____	
<input type="checkbox"/> Tag 90: Versand an Patienten: Datum: _____		
<input type="checkbox"/> Tag 180: Versand an Patienten: Datum: _____		
Wurde die Einwilligung zurückgezogen?		
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
Falls ja, können die bereits erhobenen Daten weiterverwendet werden?		
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	
Kommentar		

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Ort, Datum

Name und Funktion (Druckbuchstaben)

Unterschrift

Version 1.0, 13.02.2022

DigiSep.Trial@uk-essen.de

Abb. Checkliste Off- Site Monitoring

Hilfestellung Visiten 5-7

- **Weitere Unterstützung:**

- unter Lasche 9 befinden sich die Bögen für die Dokumentationsunterstützung für die Visiten 5, 6 und 7
- Merkblatt für die QoL-Fragebögen liegt ebenfalls unter Lasche 9 ab

digisep DigiSep-Trial

1

Dokumentationsunterstützung DigiSep: Visite 6 - Tag 90

Zur Kompletlierung des eCRFs werden folgende Outcome-Parameter zu Visite 6 benötigt:

Hat der Patient die Studie vorzeitig beendet?

Nein ja, Datum: _____

Grund: Zurückziehen der Einwilligungserklärung durch den Patienten bzw. durch den Betreuer/ Bevollmächtigten Tod des Patienten Lost-to-Follow-Up Andere: _____

Hat der Patient bis Tag 90 überlebt?

Ja Nein; verstorben am: _____ um _____

→ Die nächsten Fragen nur beantworten, wenn der Patient die Studie nicht vorzeitig beendet hat und bis Tag 90 überlebt hat!

Hat der Patient das Krankenhaus bis Tag 90 verlassen können?

Nein Ja, Entlassdatum: _____

Wo befindet sich der Patient an Tag 90 nach Studieneinschluss?

im KH auf ITS/IMC: seit Studieneinschluss

im KH auf ITS/IMC: durch Wiederaufnahme

aufgrund Sepsis/septischer Schock

aufgrund anderer Diagnose:

im KH auf Allgemeinstation: seit Studieneinschluss

im KH auf Allgemeinstation: durch Wiederaufnahme

aufgrund Sepsis/septischer Schock

aufgrund anderer Diagnose:

in anderem KH

in Reha

in Pflegeeinrichtung

zu Hause

unbekannt

Version 1/ 13.02.2022 DigiSep.Trial@uk-essen.de

Abb. Dokumentationsunterstützung

UNIVERSITÄT BIELEFELD Fakultät für Gesundheitswissenschaften

Universitätsklinikum Essen Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Merkblatt zum Umgang mit den Fragebögen EQ-5D-5L (Baseline, nach 90 Tagen und nach 180 Tagen) & VR-36 (nach 90 Tagen und nach 180 Tagen)

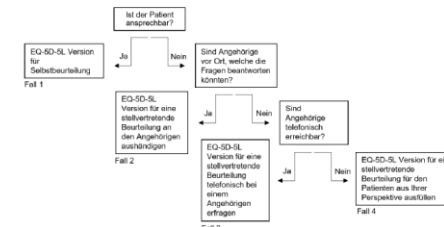
Sehr geehrte Studienzentren,

vielen Dank für Ihre Teilnahme am Projekt „DigiSep“. Wesentlich für den Erfolg des Projektes ist die Erhebung der Lebensqualität bei den Patienten. Untenstehend finden Sie eine ausführliche Beschreibung der Erhebung zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Baseline (unmittelbar nach Patienteneinschluss): Umschlag mit blauem Punkt

- Die Lebensqualität (Fragebogen: EQ-5D-5L) wird direkt nach Patienteneinschluss in die Studie erhoben. Dafür kommen, je nach Zustand des Patienten, unterschiedliche Wege der Erhebung in Frage. Bitte gehen Sie dabei nach folgender Logik vor:



- Suchen Sie den gelochten braunen Umschlag des entsprechenden Patienten aus dessen ISF heraus. Bitte denken Sie daran, das Pseudonym des Umschlags (beginnend mit „LQ“) in Ergänzung zum Klarnamen des Patienten sowie dessen Studien-ID in der Patientidentifizierungsliste Ihres Zentrums für den DigiSep-Trial einzutragen. Dies ist besonders wichtig für die spätere Verknüpfung der klinischen Daten mit den Daten der Lebensqualität.
- **Fall 1:** Falls der Patient ansprechbar ist, entnehmen Sie bitte den Umschlag mit blauem Punkt und dem Vermerk „Selbstauskunft“ auf der Rückseite. Übergeben Sie den darin enthaltenen Fragebogen und das dazugehörige Anschreiben bitte dem Patienten.
- Da es sich bei dem Fragebogen um eine Selbstauskunft handelt, achten Sie bitte darauf, dass der Patient die Fragen im Rahmen seiner Möglichkeiten eigenständig beantwortet. Technische Unterstützung beim Ankreuzen kann jedoch gegeben werden, sofern der Patient motorisch nicht in der Lage ist, die Kreuze selbst zu setzen.

Abb. Merkblatt zum Umgang mit den Fragebögen, Uni Bielefeld

Unerwünschte Ereignisse (UE) / Adverse Events (AEs)

Definition laut ICH-GCP (1.2):

„Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder Teilnehmer an einer klinischen **Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt** und das **nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung** steht. Ein UE kann daher **jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion** (einschließlich eines anormalen Laborbefundes), **jedes Symptom** oder **jede vorübergehend mit der Verabreichung eines Prüfpräparates einhergehende Erkrankung** sein, ob diese nun **mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht.**“

(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse / (Serious) Adverse Events

- Nur solche **unerwünschte Ereignisse** sind im eCRF zu **dokumentieren**, bei denen es sich um **Komplikationen während der studienbedingten Blutentnahmen** handelt oder mit diesen in Zusammenhang stehen
- **Alle anderen unerwünschte Ereignisse** sind in der Patientenakte im Rahmen der **normalen Behandlungsdokumentation** zu vermerken
- In dieser Studie ist **keine separate Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** erforderlich

Dokumentation im eCRF

- **eCRF** = elektronischer Case Report Form (Dokumentationsbögen)






- RDE-System: 

- **Zugang** wird **personenspezifisch durch IMBI** nach Training der betreffenden Mitarbeiter eingerichtet
- **Zeitnahe Dateneingabe** innerhalb von **1 Woche** nach der betreffenden Visite.
- **Querys** werden direkt im System gestellt und müssen innerhalb von **15 Werktagen** beantwortet werden.
- Abschließende Unterschrift vom Prüfer für jeden Patienten nach dessen Studienende erforderlich!

Dokumentation Quelldaten

Definition:

- Erste schriftliche Dokumentation von Untersuchungen im Rahmen der Studie, von klinischen Befunden etc. in den Originalunterlagen, Patientenakte (z.B. Laborbefunde, CT-Bilder)

A ttributable		- zuordenbar
L egible		- lesbar
C ontemporaneous		- zeitgenau
O riginal		- original
A ccurate		- korrekt

ALCOA Plus (+)

- Complete (vollständig)
- Consistent (konsistent)
- Enduring (langlebig, beständig)
- Available (verfügbar)

Download vom 13.07.20
<https://www.roxtra.com/blog/datenintegritaet-im-gxp-regulierten-umfeld/>

(ICH-GCP E6 (R2) 4.9.0)

Dokumentation Quelldaten

- Auch in Quelldaten zu dokumentieren:
 - Studienteilnahme, studienspezifische Patienten-ID
 - Studieneignung / Prüfung der Ein- & Ausschlusskriterien
 - Aufklärungsprozess, Einwilligung
 - Aushändigung der Kopie der Einwilligungserklärung an Patient / gesetzl. Vertreter
 - Anamnese, Begleitmedikation
 - Daten der Visiten, Untersuchungen (inkl. Ergebnisse / Befunde)
 - AEs inkl. Bewertung
 - Studienabbruch inkl. Abbruchgrund und -datum

Dokumentation Quelldaten

- Erforderlich für die **Nachvollziehbarkeit und Bewertung der klinischen Prüfung**
- **Zu allen Einträgen im eCRF müssen Quelldaten vorhanden sein!**
- **Korrekturen** in den Quelldaten sind **GCP-konform** durchzuführen:
 - Falschen Eintrag mit einer Linie durchstreichen (ursprünglicher Eintrag muss lesbar bleiben → kein Tipp-Ex!)
 - Korrekte Daten im gleichen Format ergänzen!
 - Korrektur datieren und mit Kürzel bestätigen!

03.12.2010 07.12.2010 DM
~~0 3 1 2 2 0 0 9~~
d d m m j j j j

Dokumentation Quelldaten

- Befunde sollten zeitnah von einem Prüfarzt hinsichtlich klinischer Signifikanz / AEs bewertet und abgezeichnet werden (Überwachungspflicht!)
- Quelldaten müssen Monitoren und Auditoren vollständig zugänglich gemacht werden
- Elektronische Patientenakte:
 - „Audit-Trail“ vorhanden und einsehbar?
 - Digitalisierung papierbasierter Dokumente: Prozess validiert (nicht nur zertifiziert)?
 - Studienspezifischer Monitorzugang?
 - PC-Arbeitsplatz für Monitor vorhanden?

Dokumentation ISF

- **ISF = Investigator Site File** (Prüfzentrumsordner)
- Enthält alle essentiellen Dokumente zur Studiendurchführung (s. ICH-GCP Kapitel 8).
- **Lagerung:** Für Unbefugte unzugänglich (abgeschlossener Schrank / Raum), aber zugänglich für alle an Studie beteiligten Mitarbeiter.
- **Dynamische Listen:** Müssen während Studiendurchführung ständig aktualisiert werden (nach ICH-GCP zwingend vorgeschrieben)
 - Personal- und Delegierungsliste
 - Screening- & Einschlussliste
 - Patientenidentifizierungsliste

Neue Mitglieder der Prüfgruppe

(im Laufe der Studie)

- **Aufnahme der Studienbeteiligung erst nach studienspezifischer Schulung** (Dokumentation im Trainingslog, Lasche **2** ISF).
- **Eintrag in die Personal- und Delegationliste inkl.** Zuordnung der studienspezifischen Aufgaben / Rechte und Freigabe durch Unterschrift des Hauptprüfers (Lasche **2** ISF).
- Ggf. **eCRF-Schulung** und **Beantragung der Zugangsdaten**.
- **Ablage von Qualifizierungsunterlagen / CVs**

Überwachungs- und Informationspflicht des Prüfers („PI-Oversight“)

- **Regelmäßiger Informationsaustausch innerhalb der Prüfgruppe** zur Besprechung von Änderungen (z.B. Prüfplan-Amendments), akuten Fragestellungen, Problemen wie Prüfplanverletzungen und daraus resultierenden Maßnahmen
 - Dokumentation darüber im Trainingslog oder durch Ablage von Besprechungsprotokollen o.Ä. im ISF

Überwachungs- und Informationspflicht des Prüfers („PI-Oversight“)

- Regelmäßig und zeitnah **Kontrollen von Quelldaten, eCRF und anderer relevanten Studiendokumenten**
 - Dokumentation z.B. durch Abzeichnen von Befunden und eCRF (**Zugang!**)
 - Quelldaten: ggf. Darstellung, dass medizinische Entscheidungen in Rücksprache mit dem Prüfer getroffen wurden
- Überblick Patientenstatus
- Regelmäßige **Teilnahme an den Monitoringbesuchen, Kenntnisnahme der „Follow-up-Letter“**

Monitoring

Unterstützung und Überwachung klinischer Prüfungen
als **kontinuierliche Qualitätskontrolle**
(„in-process-control“)

ICH-GCP-Leitlinie (E6), Abschnitt 5.18.1:

- **Schutz** der Rechte und des Wohls der Studienteilnehmer
- **Datenqualität** (erhobene Daten sind korrekt, vollständig und anhand von Quelldaten verifizierbar)
- **Prüfplan- und Gesetzeskonformität** (Einhaltung von Richt- & Leitlinien, der geltenden gesetzlichen Bestimmungen, der zugrundeliegenden SOPs)

Außerdem: Identifizierung und Lösung von Problemen!

Monitoring

- **Erster Monitoringbesuch:** Sobald 3-5 Patienten eingeschlossen wurden.
- **Weiterer Monitorbesuch:** Abhängig von der Rekrutierung sowie der Beurteilung des Prüfzentrums, tendenziell gegen Studienende

Überprüfung:

- der Patientenexistenz und Einwilligungserklärungen,
- der eCRF-Einträge anhand der Quelldaten (Source Data Verification),
- der Studiendurchführung auf Protokollkonformität,
- von AEs
- der Vollständigkeit der Studiendokumente (ISF)

Monitoring

- Dem **Monitor** ist **uneingeschränkter Zugriff auf alle Quelldaten** zu gewähren.
- Der **eCRF** muss zum Monitoringbesuch **vollständig ausgefüllt** vorliegen.
- Der **ISF** ist **aktuell und vollständig** vorzulegen.
- Dem Monitor ist bei schlechtem Mobilfunk-Empfang bzw. fehlendem WLAN-Netz ein **PC-Arbeitsplatz** zur Verfügung zu stellen.
- Zur Klärung von medizinischen Rückfragen ist die **Anwesenheit eines Prüfarztes** erforderlich.
- Zur Besprechung der wichtigsten „Findings“ sollte außerdem regelmäßig der **Hauptprüfer anwesend** sein („PI-Oversight“).

Audits und Inspektionen

- **Audit durch Sponsor**
- **Inspektionen durch Landes- oder Bundesoberbehörde**
- **Zweck:**
 - Beurteilung der **Durchführung der klinischen Prüfung**
 - **Einhaltung des Prüfplans, von SOPs, von GCP und von den geltenden gesetzlichen Bestimmungen unabhängig und getrennt vom routinemäßigen Monitoring oder anderen Qualitätskontrollmaßnahmen**
- **Den Auditoren und Inspektoren ist uneingeschränkter Zugriff auf alle Quelldaten und Studienunterlagen (eCRF, ISF) zu gewähren!**

Archivierung

- **Am Ende der Studie (Close Out-Besuch)**: Kopien aller ISF-Dokumente werden in den Trial Master File (TMF) überführt (außer Patientenidentifizierungsliste und Einwilligungserklärungen), Originale verbleiben im ISF
- **Archivierung der Studienunterlagen erst nach Abschluss der Studie**
- **Archivierungsdauer**: mind. **10 Jahre** nach Ende der Gesamtstudie (LPLV).
- **Anforderungen an eine sichere Archivierung** beachten (Verhinderung von Verfälschung, Verlust, Diebstahl, Beschädigung, Sicherstellung der Lesbarkeit)!



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

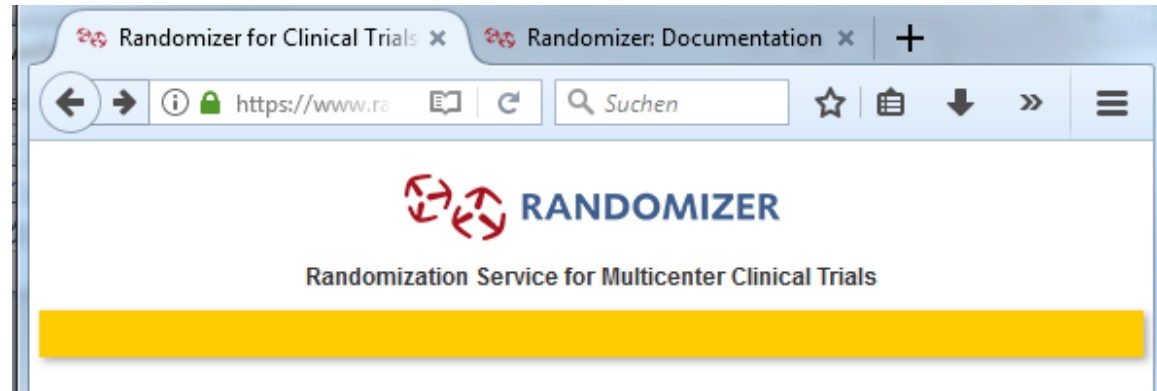


Randomizer und REDCap Schulung

8.3.2022

Randomizer

- Web-basiertes Randomisationstool randomizer.at der Universität Graz



<https://www.randomizer.at/random/login>

- Verfügbarkeit 24h
- Randomisationszuteilung wird direkt mitgeteilt
- Zugang zur Studie bei Datenmanager:in beantragen

Registrierung bei Randomizer.at

- Einmaliges Registrieren der Benutzer mit Email und Passwort
- Zustimmung zu Geschäftsbedingungen

User Registration

Title/Degree:

* First Name:

* Last Name:

Department:

Company:

Street:

Postal (Zip) Code:

City:

* Country: Austria

Phone:

* Email Address: poh1@imbi.uni-heidelberg.de

* Email Address (Retyped):

* Password:

* Password (Retyped):

* Terms & Conditions: I have read and accept the [Terms & Conditions](#)

* Required

Register Cancel

Registrierung bei Randomizer.at

- Verifizierung der Emailadresse

From Randomizer <randomizer@randomizer.at>☆

Subject **Randomizer: Email Address Verification** 09:44

To Me☆

According to our records, you have just submitted a user registration request to the Randomizer. In order to complete the registration process, please click on the link below or cut-and-paste it into your favorite browser:

<https://www.randomizer.at/random/verify?email=pohl%40imbi.uni-heidelberg.de&pin=9m88TbEDTj>

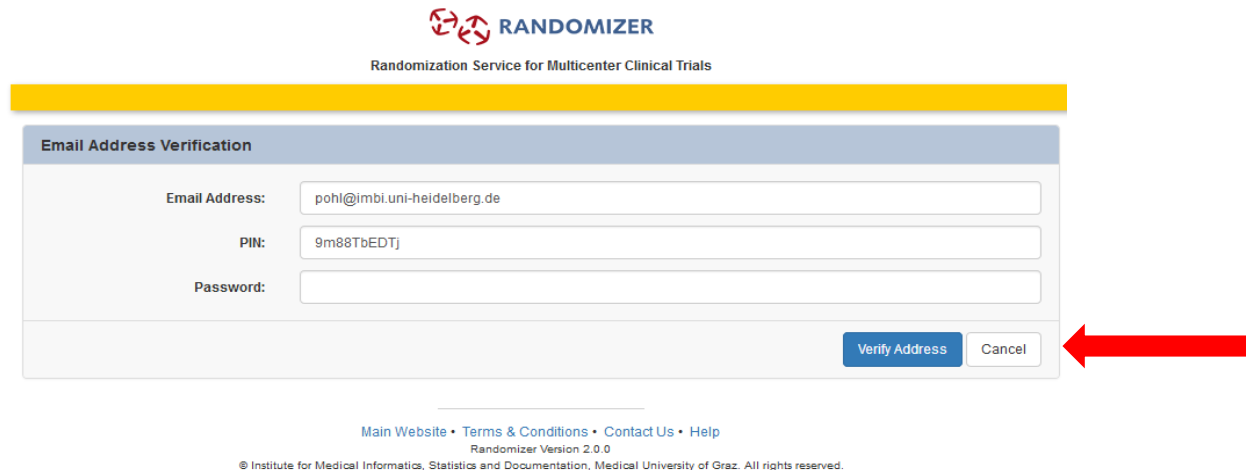
You will be asked for a password. Your password is the password you've chosen during the registration process.

THIS IS NOT A PRODUCT OFFER OR SALES PITCH! It is a necessary part of the verification process of the Randomizer's user registration. If you do not point your browser at the URL given above we will be unable to proceed with the registration process - and you will not be able to log in to our system.

Thank you,
The Randomizer Team
--
Randomizer at <https://www.randomizer.at/random/>

Registrierung bei Randomizer.at

- Geben Sie Ihr Passwort ein und verifizieren Sie damit Ihren Account



RANDOMIZER
Randomization Service for Multicenter Clinical Trials

Email Address Verification

Email Address:

PIN:

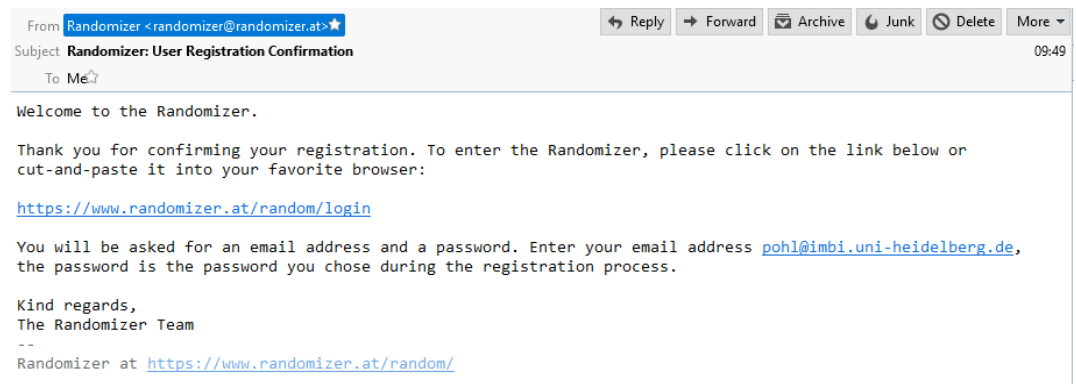
Password:

[Main Website](#) • [Terms & Conditions](#) • [Contact Us](#) • [Help](#)
Randomizer Version 2.0.0
© Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation, Medical University of Graz. All rights reserved.

**Wichtig: Zugangsdaten dürfen nicht weitergegeben werden.
Für jeden User muss ein eigener Account beantragt werden.**

Registrierung bei Randomizer.at

- Bestätigung der Registrierung



- Randomizer verschickt keine Mails, wenn Sie für die Studie freigeschaltet wurden
- ➔ Nachdem Sie sich registriert haben, sehen Sie alle Studien, auf die Sie Zugriff haben

Randomisierung

- Anmeldung

Log In

Email Address:

Password:

[Forgot your password?](#)

- Auswahl der Studie

Trials					Sort by Name: A - Z ▾
Name (Click to select trial)	Type	State	Your Role	Action	
DigiSep Optimierung der Sepsis-Therapie auf Basis einer patientenindividuellen digitalen Präzisionsdiagnostik	Clinical Trial	Active	Full Control	Randomize	

Randomisierung

The screenshot shows the REDCap interface for randomization. On the left, a sidebar contains a menu with the following items: '< Trials', 'Trial Information', 'Randomization', 'Randomize' (highlighted in blue), and 'Randomizations'. The main content area is titled 'Randomize' and features two input fields: 'Subject-ID' containing the text 'Numeric' and 'Comments' which is empty. At the bottom right of the main area, there are two buttons: 'Randomize' (blue) and 'Cancel' (white).

Randomisierung über die Auswahl 'Randomize' im Menü links und Eingabe von:

- **Patientennummer** ohne Zentrumscode (also nur 001, 002, etc.) als **Subject-ID**
- **Geburtsjahr** (niemals das komplette Geburtsdatum) in das Feld **Comments**
 - Wichtig, damit bei Problemen, dass Zuordnen der Randomisierungsnummer innerhalb des Zentrums erleichtert wird

Der Button 'Randomize' löst die Randomisierung aus

Bestätigung der Randomisierung

- Randomisierung (Randomisierungsnummer und Treatmentcode) wird sofort angezeigt

< Trials

Trial Information

Randomization

Randomize

Randomizations

Randomization No. 1	
Randomization No.:	1
Site:	01: Heidelberg
Subject-ID:	000001
Comments:	1988
Treatment:	Intervention: Kulturbasierte + NGS-basierte Erregerdiagnostik
Randomized on:	2022-02-25 07:48:51 UTC
Randomized by:	Jolanda Brezinski

Bestätigung der Randomisierung

- Bestätigung per Email an den Randomisierenden



Email bitte ausdrucken und im Studienordner ablegen

Übersicht der Randomisierungen

- Anzeige aller (pro Zentrum) randomisierten Patienten

< Trials

Trial Information

Randomization

Randomize

Randomizations

Randomizations								No Grouping ▾	Sort Ascending ▾	Page Size: 10 ▾
No.	Site	Subject-ID	Treatment	Date / Time	Randomizer	Comments	Action			
1.	01	000001	Intervention: Kulturbasierte + NGS-basierte Erregerdiagnostik	2022-02-25 07:48:51 UTC	Jolanda Brezinski	1988	Details • Edit			

- Bitte Log Out nicht vergessen

Probleme

- Help Funktion des Randomizers
- Password vergessen: 'Forgot your password?' im Log in Menü
- Mails vom Randomizer kommen nicht an:
Bitte auch im Spam- oder Junk-Mail Ordner nachsehen

Probleme

- Versehentlich falsche Eingabe (Subject-ID, Geburtsjahr):
Kann im Nachhinein korrigiert werden, Info der Korrektur an die Datenmanager:in

Auf keinen Fall den Patienten ein zweites Mal randomisieren

- Fragen: Administratorin im IMBI kontaktieren
Christina Klose Tel.-Nr. 06221-56 5500, klose@imbi.uni-heidelberg.de



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

imbi Heidelberg
Institut für Medizinische
Biometrie

REDCap

REDCap Login

- Beantragung eines Accounts per Formular an die Datenmanager:in
- Verifizierung des Accounts nach Aufforderung auf REDCap
- REDCap URL für Login

<https://www.imbi.uni-heidelberg.de/redcap/index.php?action=myprojects>



Log In

Please log in with your user name and password. If you are having trouble logging in, please contact [Christina Klose](#).

Username:	<input type="text" value="jbrezinski"/>
Password:	<input type="password" value="....."/>
<input type="button" value="Log In"/>	Forgot your password?

REDCap Login

- Auswahl der Studie

Home My Projects + New Project Help & FAQ Send-It Messenger Control Center Logged in as jbrezinski My Profile

Listed below are the REDCap projects to which you currently have access. Click the project title to open the project. [Read more](#) To review which users still have access to your projects, visit the [User Access Dashboard](#).

My Projects Organize Collapse All Filter projects by title

Project Title	PID	Records	Fields	Instruments	Type	Status
DigiSep	44	9	733	24 forms		

Dateneingabe: Patient anlegen

- Anlegen eines neuen ‚Record‘s (Patient)

The screenshot shows the REDCap interface for the 'Next GeneSiS Test' project. The left sidebar contains navigation options: 'My Projects' (Project Home, Project Setup, REDCap Messenger), 'Data Collection' (Record Status Dashboard, Add / Edit Records), 'Applications' (Data Exports, Reports, and Stats, Resolve Issues), and 'Help & Information' (Help & FAQ, Video Tutorials, Suggest a New Feature, Contact REDCap administrator). The main content area is titled 'Next GeneSiS Test' and features the 'Add / Edit Records' section. This section includes a summary of 'Total records: 5 / In group: 2', a dropdown menu for 'Choose an existing Record ID' (currently set to '-- select record --'), and a text input field for 'Enter a new or existing Record ID'. Below this is a 'Data Search' section with a dropdown for 'Choose a field to search' (set to 'All fields') and a 'Search query' text input field. Two red arrows are overlaid on the image: one pointing to the 'Add / Edit Records' link in the sidebar, and another pointing to the 'Enter a new or existing Record ID' text input field.

Dateneingabe: Patient anlegen

- Die Record ID immer nach dem Schema XX-XXX anlegen (Beispiele: 01-001, 01-002, bzw. 02-001, 02-002, etc.)
- In REDCap sollen nur Patienten angelegt werden, die rekrutiert wurden, keine Screeningfailures
- Bei fälschlicherweise angelegten Patienten oder falschen Patientennummern direkt den Datenmanager:in (brezinski@imbi.uni-heidelberg.de) kontaktieren

Dateneingabe: Visitenübersicht

NEW Record ID 01-006 Table not displaying properly ?

Data Collection Instrument	Screening	Expertenkonsil Tag 0 - 14	V1 Tag 0	V2 Tag 3	V3 Tag 7	V4 Tag 14	V5 Tag 28	V6 Tag 90	V7 Tag180	Log Pages
Einwilligung	<input type="radio"/>									
Ein-/ Ausschlusskriterien	<input type="radio"/>									
Expertenkonsil		<input type="radio"/>								
Randomisierung			<input type="radio"/>							
Demographie			<input type="radio"/>							
Komorbiditaet			<input type="radio"/>							
Immunstatus			<input type="radio"/>							
Sepsiskriterien			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
Neuroscores			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Studiencheck			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Weitere Blutkulturen				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Physiologie			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Katecholamine			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Bilanzierung			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Routinelabor			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Lebensqualität			<input type="radio"/>					<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Fokussanierung					<input type="radio"/>					
Antiinfektiva					<input type="radio"/>					
Mikrobiologie					<input type="radio"/>					
Virologie					<input type="radio"/>					
Outcome							<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Signatur									<input type="radio"/>	
Unerwünschte Ereignisse										<input type="radio"/>
Protokollverletzung										<input type="radio"/>

Dateneingabe

GCS (aktuell bei nicht sedierten Patienten bzw. zuletzt erhobener Wert vor Sedierungsbeginn) ja nein reset

aktueller Wert
 vor Sedierungsbeginn reset

Augen öffnen

Verbale Kommunikation

Motorische Reaktion

GCS-Score equation

Form Status

Complete?

Missing Data Codes:
not known (.K)
not applicable (.A)
not done (.D)
incomplete

- Radio Buttons
- Checkboxes
- Dropdown Menü
- Textfelder (Numerisch, alphanummerisch)

Alter

Geschlecht männlich weiblich reset

Größe [cm]

Gewicht [kg]

Dateneingabe: Missing Codes

Zellulär-metabolische Abnormalitäten	
Laktat (Einheit)	<input type="radio"/> H mmol/l <input type="radio"/> M mg/dl
Wert max. (binnen 24 Stunden)	
Septischer Schock/Sepsis	
Notwendigkeit, den Kreislauf durch Vasopressoren soweit zu stabilisieren, dass ein mittlerer arterieller Druck von 65 mmHg	

Mark field as:

- [Clear value]
- not known (.K)
- not applicable (.A)
- not done (.D)

- Ausgewählte Variablen haben ein Missing-Menü aktiviert, um den Grund des Fehlen der Werte anzugeben
- Bei Dropdown Menüs sind die Missing Codes auch Teil der auswählbaren Antworten, siehe Folie 20

Dateneingabe: Löschen von Werten

- ‚Reset‘ Button
- Text/ Zahlen markieren und löschen



The image shows a data entry form with four sections: 'Alter' (Age) with a text input containing '56'; 'Geschlecht' (Sex) with radio buttons for 'männlich' (selected) and 'weiblich'; 'Größe' (Height) with a text input containing '182' and a unit label '[cm]'; and 'Gewicht' (Weight) with an empty text input and a unit label '[kg]'. A red arrow points to a 'reset' button located to the right of the 'Größe' input field.

- Checkboxes: erneutes Anklicken
- Dropdown-Menü: oberstes, leeres Feld anwählen

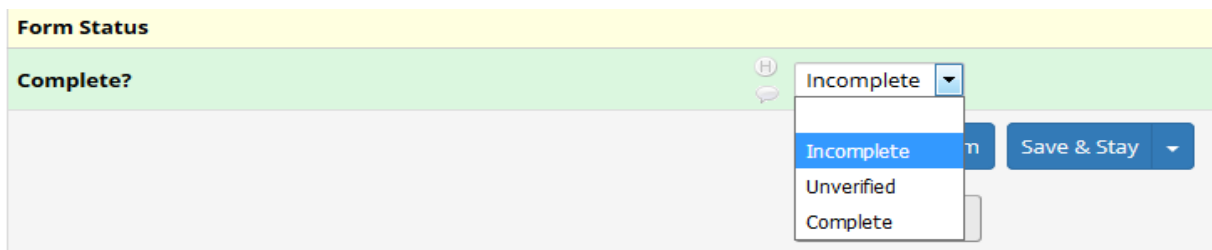
Dateneingabe: Besonderheiten

- Manche Scores werden automatisch berechnet (Bsp. GCS)
- Abhängige Variablen tauchen erst auf, wenn die korrekte Vorauswahl getroffen wurde
- Textfelder haben Platzhalter, die angeben, wie viele Stellen vor dem Komma möglich sind und wie viele Nachkommastellen angegeben werden müssen

Minimum	<input type="text" value="X.XX"/>
	4 characters remaining
Maximum	<input type="text" value="X.XX"/>
	4 characters remaining

Dateneingabe: Form Status

- Wenn alle Daten eingegeben sind, kann der Status auf ‚Complete‘ gestellt werden



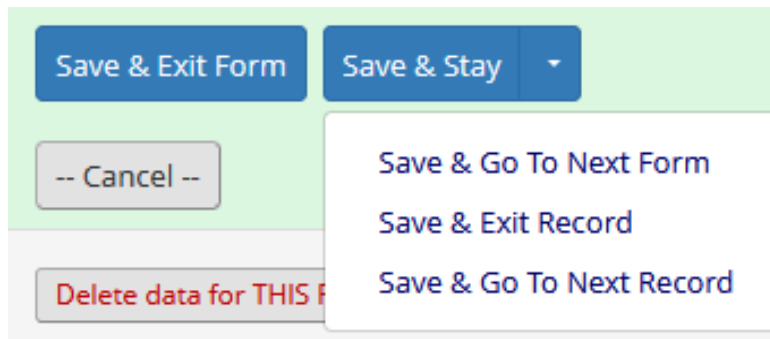
The screenshot shows a web interface for setting the status of a form. At the top, there is a yellow header labeled 'Form Status'. Below it, a green bar contains the text 'Complete?'. To the right of this bar is a dropdown menu currently set to 'Incomplete'. The dropdown menu is open, showing four options: 'Incomplete' (highlighted in blue), 'Unverified', and 'Complete'. To the right of the dropdown is a blue button labeled 'Save & Stay'.

Diese Funktion ist für die Datenbank irrelevant, für die Übersicht der Eingebenden aber hilfreich.

Auch wenn ein Formular auf ‚Complete‘ steht, können die Daten noch editiert werden

Dateneingabe: Speichern

- ‚Enter‘ drücken während der Dateneingabe speichert und schließt das Formular
- 5 (6) Möglichkeiten ein Formular zu speichern:



- 6. Möglichkeit nur bei ‚Repeatable Form‘s

Dateneingabe: Speichern

- Save & Exit Form: zurück zur Formularauswahl
- Save & Stay: Eingabe in dem gleichen Formular kann fortgeführt werden.
- Save & Go To Next Form: das nächste Formular innerhalb derselben Visite öffnet sich.
- Save & Exit Record: Patient wird geschlossen und die "Add/ Edit Record" Ansicht öffnet sich.
- Save & Go To Next Record: Speichert den Datensatz; die Eventübersicht des nächsten Patienten öffnet sich.

Dateneingabe: Patienten auswählen

- In 'Add / Edit Records,

The screenshot shows a form with two input fields. The first field is labeled 'Choose an existing Record ID' and contains a dropdown menu with the text '-- select record --'. The second field is labeled 'Enter a new or existing Record ID' and contains the text '01-001 (Screeningnummer: 026)'. The dropdown menu is open, showing the selected option '01-001 (Screeningnummer: 026)' highlighted in blue.

- 'Record Status Dashboard'

The screenshot shows the 'Record Status Dashboard' interface. On the left is a sidebar with navigation options: Project Home and Design, Data Collection (01 - Essen), Record Status Dashboard (highlighted with a red arrow), Add / Edit Records, Applications, and Help & Information. The main content area shows a dashboard for 'DigSep' with 4 records displayed. Below this is a table of record statuses.

Dashboard displayed: **DigSep**
 Displaying record Page 1 of 1: "001" through "003 Test" of 4 records ALL (4) records per page

Enter new record name

Displaying: Instrument status only | [Lock status only](#) | [All status types](#)

Record ID	Screening		Expertenkonsil	V1 Tag 0										V2 Tag 3													
	Einwilligung	Ein-/ Ausschlusskriterien	Expertenkonsil	Randomisierung	Demographie	Komorbidaet	Immunstatus	Sepsiskriterien	Neuroscores	Studiencheck	Physiologie	Katecholamine	Bilanzierung	Routinelabor	Lebensqualität	Sepsiskriterien	Neuroscores	Studiencheck	Weitere Blutkulturen	Physiologie	Katecholamine	Bilanzierung	Routinelabor	Neuroscores	Studiencheck	Weitere Blutkulturen	
001 (Screeningnummer: 001)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
01-006 (Screeningnummer: 006)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Dateneingabe: Repeatable Forms

- Wiederholbare Formulare können pro Patient beliebig oft angelegt werden
 - 'Unerwünschte Ereignisse'
 - 'Protokollverletzung'
 - 'Fokussanierung'
 - 'Mikrobiologie'
 - 'Virologie'
 - 'Antiinfektiva'
 - 'Expertenkonsil'
- Für jede Untersuchung/ Ereignis/ Probenabnahme muss ein eigenes Formular angelegt werden, z.B. für die 4 studienbedingte Blutkulturen braucht es 4 Formular

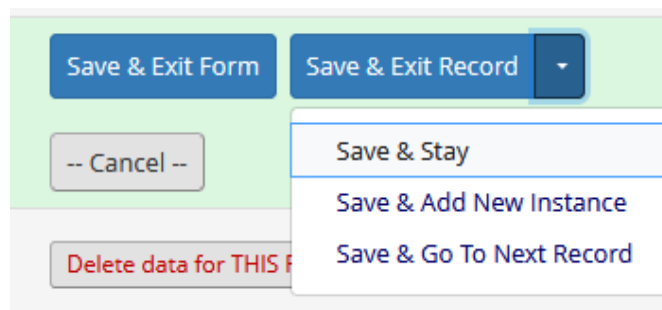
Dateneingabe: Repeatable Forms

Data Collection Instrument	Screening	Expertenkonsil Tag 0 - 14	V1 Tag 0	V2 Tag 3	V3 Tag 7	V4 Tag 14	V5 Tag 28	V6 Tag 90	V7 Tag180	Log Pages
Einwilligung	<input checked="" type="radio"/>									
Ein-/ Ausschlusskriterien	<input checked="" type="radio"/>									
Expertenkonsil		<input checked="" type="radio"/> +								
Randomisierung			<input checked="" type="radio"/>							
Demographie			<input checked="" type="radio"/>							
Komorbiditaet			<input checked="" type="radio"/>							
Immunstatus			<input checked="" type="radio"/>							
Sepsiskriterien			<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>						
Neuroscores			<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Studiencheck			<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>				
Weitere Blutkulturen				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Physiologie			<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Katecholamine			<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Bilanzierung			<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Routinelabor			<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Lebensqualität			<input checked="" type="radio"/>					<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Fokussanierung					<input checked="" type="radio"/> +					
Antiiinfektiva					<input checked="" type="radio"/> +					
Mikrobiologie					<input type="radio"/> +					
Virologie					<input type="radio"/> +					
Outcome							<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Signatur									<input checked="" type="radio"/>	
Unerwünschte Ereignisse										<input type="radio"/> +
Protokollverletzung										<input checked="" type="radio"/> +

Expertenkonsil	Fokussanierung	Antiiinfektiva
Expertenkonsil Tag 0 - 14 (2)	V3 Tag 7 (2)	V3 Tag 7 (2)
1 <input checked="" type="radio"/> POD 12	1 <input checked="" type="radio"/> POD +2d	1 <input checked="" type="radio"/> POD +3d, Antibiotika
2 <input checked="" type="radio"/> POD 7	2 <input checked="" type="radio"/> POD +2d	2 <input checked="" type="radio"/> POD , Antibiotika
+ Add new	+ Add new	+ Add new

Dateneingabe: Repeatable Forms

- 4 Möglichkeiten weitere Formulare anzulegen
 - Durch Anklicken des '+'-Icons in der Formularübersicht
 - Durch Anklicken der Auswahl 'Add New' unten in der Übersicht aller angelegten Formulare
 - Durch die Auswahl von 'Save & Add New Instance' im Speichermenü des Formulars



Dateneingabe: Repeatable Forms

- 4 Möglichkeiten weitere Formulare anzulegen
 - Durch die Auswahl 'Add New' in der Übersicht über die angelegten Instanzen innerhalb des Formulars

Virologie

Current instance: 2 - POD

Editing existing 1 - POD st (Instance #2) (Scr

Event Name: 2

Record ID + Add new


Bitte füllen Sie für jeden virologischen B


Dateneingabe: Löschen von ,Repeatable Forms‘

- Wenn ein ,Repeatable Form‘ versehentlich angelegt wurde und nicht mehr ausgefüllt wird, beantragen Sie die Löschung der Daten bei der Datenmanager:in
- Mögliche Meldezeitpunkte:
 - ,Unerwünschte Ereignisse‘ und ,Protokollverletzung‘ nach Visite 7
 - ,Fokussanierung‘, ,Mikrobiologie‘, ,Virologie‘, ,Antiinfektiva‘ und ,Expertenkonsil‘ nach Visite 5 (oder zusammen mit UE und Protokollverletzung nach Visite 7)
- Füllen Sie pro Patient einen Löschantrag aus



Dateneingabe: Signatur

- Soll nur von einem Investigator ausgefüllt werden

 **Signatur** Data Access Group: 01 - Essen ?

 Editing existing Record ID **002 Test** (Screeningnummer:)



Event Name: **V7 | Tag180**

Record ID	002 Test
* must provide value	<input checked="" type="checkbox"/> Hiermit bestätige ich, dass ich alle Daten auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft habe.
Datum der Überprüfung	<input type="text" value="07-02-2022"/>  <input type="button" value="Today"/> D-M-Y
Name des Prüfers	<input type="text"/>
Unterschrift	 Add signature
Form Status	

- Mit ‚Add Signature‘ wird mit der Maus handschriftlich unterschrieben

Data Quality: Echtzeit-Query

- Queries werden in Echtzeit gestellt
- Falsche Eingaben werden direkt korrigiert (Popup schließen und Daten korrigieren) und gespeichert

 **WARNING: Data Quality rules were violated!** 

The Data Quality rules listed below were found to have discrepancies for this record. Review the table below to see which rules were violated so that the data values for the fields involved can be corrected, if necessary. You may exclude a result in the table by clicking the 'exclude' link on the right side, after which that rule will no longer be displayed for this record whenever the record is saved.

	Rule(s) violated	Fields involved	Resolve issue 
	Rule #83: Kalium (mg/dl; mehrmalig) - zu niedrig [lab_cal_unit]='4' AND [lab_cal_min2]<>" AND [lab_cal_min2]<6	lab_cal_unit: 4 lab_cal_min2: 5.1	 0 comments
	Rule #84: Kalium (mg/dl; mehrmalig) - zu hoch [lab_cal_unit]='4' AND [lab_cal_max2]>30	lab_cal_unit: 4 lab_cal_max2: 32.8	 0 comments

Data Quality: Bearbeiten von Queries

- Bei korrekt eingegebenen Daten muss die Query beantwortet und die Daten validiert werden

! WARNING: Data Quality rules were violated!

The Data Quality rules listed below were found to have discrepancies for this record. Review the table below to see which rules were violated so that the data values for the fields involved can be corrected, if necessary. You may exclude a result in the table by clicking the 'exclude' link on the right side, after which that rule will no longer be displayed for this record whenever the record is saved.

	Rule(s) violated	Fields involved	Resolve issue 
	Rule #83: Kalium (mg/dl; mehrmalig) - zu niedrig [lab_cal_unit]='4' AND [lab_cal_min2]<>' AND [lab_cal_min2]<6	lab_cal_unit: 4 lab_cal_min2: 5.1	 0 comments 
	Rule #84: Kalium (mg/dl; mehrmalig) - zu hoch [lab_cal_unit]='4' AND [lab_cal_max2]>30	lab_cal_unit: 4 lab_cal_max2: 32.8	 0 comments 

- Öffnen Sie das Validierungsmenü indem Sie auf ‚Comments‘ klicken

Data Quality: Bearbeiten von Queries

Data Resolution Workflow

[VIDEO: Data Resolution Workflow](#)

This pop-up displays the Data Resolution Workflow for the specified record for a given field and/or Data Quality rule. Users with appropriate user privileges may open data queries to begin a documented process of resolving an issue with the data. Opened data queries may thus be responded to by users with appropriate privileges, and then they may be closed once the issue has been resolved. All data queries can also be viewed on the Resolve Issues page in this project.

Record ID: **01-001**
Event: **V2 | Onset bis 24h später**
Rule: **Rule #83: Kalium (mg/d; mehrmalig) - zu niedrig**
Status: **Not Opened**

Date/Time	User	Comments and Details
14.02.2019 08:45	test_user	Data Changes Made: lab_cal_min2 = '5.1'
14.02.2019 08:45	test_user	Data Changes Made: lab_cal_unit = '[mg/dl] (4)'
14.02.2019 08:46	test_user	<input checked="" type="radio"/> Verified data value — OR — <input type="radio"/> Open query Assign query to a user (optional): -- select user -- Comment (optional): <input type="text"/>

- ‚Verified data value‘ ist standardmäßig ausgewählt
- Bestätigen Sie in dem Kommentarfeld, dass die Angabe korrekt ist (Bsp. „Wert ist korrekt“, o.ä.)

Data Quality: Bearbeiten von Queries

Data Resolution Workflow

[VIDEO: Data Resolution Workflow](#)

This pop-up displays the Data Resolution Workflow for the specified record for a given field and/or Data Quality rule. Users with appropriate user privileges may open data queries to begin a documented process of resolving an issue with the data. Opened data queries may thus be responded to by users with appropriate privileges, and then they may be closed once the issue has been resolved. All data queries can also be viewed on the Resolve Issues page in this project.


Record ID: **01-001**
Event: **V2 | Onset bis 24h später**
Rule: **Rule #83: Kalium (mg/d; mehrmalig) - zu niedrig**
Status: **Not Opened**

Date/Time	User	Comments and Details
14.02.2019 08:45	test_user	Data Changes Made: lab_cal_min2 = '5.1'
14.02.2019 08:45	test_user	Data Changes Made: lab_cal_unit = '[mg/dl] (4)'
14.02.2019 08:46	test_user	<input checked="" type="radio"/> Verified data value — OR — <input type="radio"/> Open query Assign query to a user (optional): -- select user -- Comment (optional): <input type="text"/>


- Eine Query kann bei Bedarf auch an eine andere Nutzer:in gestellt werden
- Übersicht der an Nutzer:innen gestellten Queries unter ‚Resolve Issues‘ (siehe Folie 41)

Data Quality: ‚Resolve Issues‘

- Übersicht über alle Queries, die bereits geöffnet, beantwortet oder geschlossen wurden

 **Data Quality**

[Find Issues](#) [Resolve Issues 1](#) [Resolution Metrics](#)

 [VIDEO: Data Resolution Workflow](#) or [Read introduction to Data Resolution Workflow](#)

This page displays all data queries that are currently unresolved or have already been resolved using the Data Resolution Workflow. Some issues may have been initiated by users on data collection instruments, and others may have been initiated after executing Data Quality rules on the Find Issues tab. The table lists the name of the record and the specific field or Data Quality rule to which the data query belongs, as well as the user assigned to the query (if applicable), the number of days the data query has been open, and a brief snippet of the query's first and last comment. The results in the table can be filtered by the query status type (e.g., open, closed), by certain fields or Data Quality rules, and also by users assigned to it. Each data query may be viewed by clicking the button to its left.

Data Resolution Dashboard Filters: Open / unresolved issues (1) ▼

[Export](#)

All fields and rules ▼

All events ▼

User assigned (all users) or not assigned ▼

Click button to view data query	Record	Data Quality rule and/or Field	User Assigned	Days Open	First Update	Last Update
1 comment	01-001 (Screenin V2) Onset bis 24h später	Rule #73: Natrium (mmol/l; einmalig)	test_user	5.1	test_user (14.02.2019 09:49): "Stimmt dieser Wert?"	[same as first update]

- Queries, die an bestimmte Nutzer:innen gestellt wurden, sind hier aufgelistet

Dokumentation RedCap

Min/Max-Werte

- **Zeitfenster für die Erhebung von Min- & Max-Werten (Physiologie, Katecholamine & Routinelabor) im eCRF:**
 - **V1 (Tag 0):**
00:00 Uhr bis 24:00 Uhr des Einschusstages bzw. ab Aufnahme auf die Intensivstation bis 24:00 Uhr
 - **V2 – V5:**
00:00 Uhr bis 24:00 Uhr des jeweiligen Visitentages



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

imbi Heidelberg
Institut für Medizinische
Biometrie

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!