

Verwendung digitaler Daten zur Auswertung von wissenschaftlichen Fragestellungen im Bereich der Krankenhaushygiene und Infektionserfassung: Erarbeitung einer algorithmischen Definition von relevanten Endpunkten für die EFFECT-Studie

Publikationsdissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Anne Meißner
geb. am: 09.06.1988 in Berlin
angefertigt am: Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin
Universitätsklinikum Leipzig
Johannisallee 34
04103 Leipzig
Institutsleiterin: Frau Prof. I. F. Chaberny

Betreuer: Frau Prof. I. F. Chaberny
Frau Dr. Bettina Schock

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23.10.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Ziel der Arbeit	2
2	Erfassung nosokomialer Infektionen.....	5
2.1	Traditionelle Infektionserfassung und Endpunkterhebung	5
2.2	Probleme der traditionellen Infektionserfassung und Endpunkterhebung	6
2.2.1	Vernachlässigung der zeitlichen Dimension	6
2.2.2	Einschluss von Kurzliegern	6
2.2.3	Subjektivität und Komplexität der Infektions-Definitionen	7
2.2.4	Vergleich von Inzidenzdichten unterschiedlicher Intensivstationen.....	8
3	Endpunkterhebung unter Verwendung digitaler Daten	9
3.1	Aktueller wissenschaftlicher Stand	9
3.2	Endpunkterhebung in der EFFECT-Studie	10
3.2.1	Anforderungen an einen guten Endpunkt	10
3.2.2	Erforderlicher Datensatz und Datenerhebung	12
3.2.3	Endpunkt-Definitionen und -Algorithmus	12
4	Publikation.....	15
5	Zusammenfassung der Arbeit.....	16
6	Literatur.....	18
7	Anlagen.....	24
7.1	Erklärung über den wissenschaftlichen Beitrag der Publikation:.....	24
7.2	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	25
7.3	Lebenslauf	26
7.4	Danksagung.....	28

1 EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Nosokomiale Infektionen stellen für den Patienten eine ernsthafte Komplikation im Rahmen seines Krankenhausaufenthaltes dar [1]. Zu den nosokomialen Infektionen zählen alle lokalen oder systemischen Infektionen, die nicht bereits bei Krankenhausaufnahme vorhanden oder in der Inkubationsphase waren [2].

Laut einer aktuellen nationalen Punktprävalenzerhebung betrug die Gesamtprävalenz der Patienten mit nosokomialen Infektionen in den teilnehmenden Kliniken 4,6% [3, 4]. Am Häufigsten dokumentiert wurden dabei im Krankenhaus erworbene untere Atemwegsinfektionen (24,0%), postoperative Wundinfektionen (22,4%), Harnwegsinfektionen (21,6%), *Clostridium difficile* - Infektionen (10,0%) und die primäre Blutstrominfektion (5,1%). Es zeigte sich zudem, dass Patienten auf Intensivstationen (ITS) besonders gefährdet sind: die Prävalenz der Patienten mit nosokomialen Infektionen lag auf ITS bei 17,07%, hingegen auf Stationen anderer Fachrichtungen („Nicht-Intensivstationen“) bei 3,84%.

Häufig vorliegende Risikofaktoren wie Immunschwäche, eine Vielzahl an Komorbiditäten, der vermehrte Einsatz von invasiven Geräten und Antibiotika begünstigen bei Patienten auf Intensivstationen die Anfälligkeit für nosokomiale Infektionen [5].

Das Akquirieren einer nosokomialen Blutstrominfektion (BSI) auf ITS stellt ein besonders kritisches Risiko für den Patienten dar [6, 7]. Laut der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert Koch-Instituts werden alle Schweregrade von Infektionen mit Nachweis eines Infektionserregers in der Blutkultur als Blutstrominfektionen bezeichnet [8]. Davon zu unterscheiden ist die Bakteriämie: hierbei handelt es sich um einen Erregernachweis in der Blutkultur, unabhängig davon, ob bei dem Patienten Infektionszeichen vorliegen oder nicht.

BSI und Bakteriämie können in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt werden:

Werden Erreger in der Blutkultur nachgewiesen, ohne dass eine Infektion mit demselben Erreger an einer anderen Körperstelle vorliegt, spricht man von einer primären BSI oder Bakteriämie. Es wird angenommen, dass das Eindringen von Erregern der Haut über intravasale Zugänge oder andere Hautbarrierebrüche in die Blutbahn, eine wesentliche Rolle in der Pathogenese spielt [2].

Gibt es hingegen Hinweise auf einen Infektionsfokus an anderer Stelle, von dem aus die Mikroorganismen ins Blut gestreut sein können, spricht man von einer sekundären BSI oder Bakteriämie [8].

Die Datenlage zur Inzidenzrate von nosokomialen BSI ist aufgrund unterschiedlicher Definitionen des Ereignisses im Zähler, verschiedener Angaben im Nenner (Patiententage insgesamt, Patiententage unter Risiko, >48h oder >72h Liegedauer) und auch aufgrund der unterschiedlichen Risikoprofile der einzelnen ITS-Fachrichtungen nicht eindeutig. Für die auf ITS erworbenen BSI wird in einigen Studien eine Inzidenz zwischen 5 und 19 pro 1000 Patiententage beschrieben [9], wobei hier sowohl primäre als auch sekundäre Blutstrominfektionen gezählt wurden. Huang berichtet von 3,6 BSI pro 1.000 Patiententagen unter Risiko (Liegedauer >48h) und betrachtet hier die primären Blutstrominfektionen nach den Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [10]. Nosokomiale Blutstrominfektionen gehen im Allgemeinen mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und Kosten für das Gesundheitswesen einher [9, 11–16].

Das Auftreten von multiresistenten Erregern (MRE) kann die Behandlung von nosokomialen Infektionen zusätzlich erschweren. Die Inzidenz von MRE ist in den vergangenen Jahren

gestiegen [17–19]. Zwischen 2009 und 2013 wurden 10% aller über das Krankenhaus-Infektions-Surveillance System (KISS) in Deutschland erfassten nosokomialen Infektionen durch MRE hervorgerufen [20].

Patienten mit MRE-Infektionen weisen eine höhere Mortalität auf, als Patienten mit Antibiotika-sensitiven Erregern [21–24]. Mehr als die Hälfte der durch MRE hervorgerufenen Infektionen werden dabei durch gramnegative Bakterien hervorgerufen [17].

Um nosokomiale Infektionen zu vermeiden, kommen verschiedene Präventionsstrategien zur Anwendung, welche primär die Übertragung der potentiell pathogenen Erreger verhindern sollen, wie zum Beispiel verbesserte Händehygiene, Isolation oder Dekolonisation von Patienten mit MRE-Kolonisation oder -Infektion. Im Zuge von Maßnahmebündeln wird zudem die Reduktion von Erreger-Reservoirien auf der Haut, der Nase sowie im Bereich des Oropharynx und des Darmes angestrebt [25].

Die Haut von Patienten beherbergt viele Mikroorganismen und damit potentielle Pathogene, welche eine primäre Infektionsquelle darstellen, aber auch für die Kontamination der Hände des medizinischen Personals und damit für eine mögliche Übertragung von Patient zu Patient verantwortlich sein können. Ein Ansatz, die dermale Erregerlast zu reduzieren, stellt das Konzept der antiseptischen Ganzkörperwaschung dar [26]. Es wird angenommen, dass hierbei nicht nur das Risiko einer Transmission der die Haut des Patienten besiedelnden Bakterien gesenkt werden kann, sondern auch das Risiko einer endogenen Infektion durch diese [10, 27, 28].

Die Rolle der antiseptischen Ganzkörperwaschung bei kritisch kranken Patienten zur Prävention von nosokomialen Infektionen wird derzeit dennoch kontrovers diskutiert. Einige Studien haben reduzierte Infektionsraten bei einer täglichen Waschung mit dem Antiseptikum Chlorhexidin zeigen können [26, 28–33], wobei sich oftmals insbesondere ein Effekt auf die durch Koagulase negative Staphylokokken verursachten Blutstrominfektionen zeigte [34, 35]. Andere Studien konnten dies nicht bestätigen [36, 37].

Die tägliche Waschung mit Chlorhexidin wird in den aktuellen CDC-Leitlinien zur Prävention von Katheter-assoziiertes Sepsis mit der Kategorie II (basierend auf hinweisenden klinischen oder epidemiologischen Studien, oder theoretischen Begründungen) empfohlen [38].

Eine aktuelle Publikation von Cassir et al. gibt Hinweise darauf, dass die Besiedlung der Haut des Patienten mit gramnegativen Bakterien möglicherweise eine bisher unterschätzte Quelle von nosokomialen Infektionen ist und antiseptische Waschungen die Verbreitung der bakteriellen Erreger von der Darmflora auf die Haut verhindern können [39]. Der Effekt einer antiseptischen Waschung mit Chlorhexidin auf durch gram-negative Bakterien hervorgerufene Infektionen, wurde bisher nur in sehr wenigen Studien untersucht [40]. Während zwei aktuelle Kohortenstudien einen positiven Effekt im Speziellen auch auf MRE berichten [41, 42] kommen zwei aktuelle randomisierte, kontrollierte Studien zu einem gegenteiligen Ergebnis [37, 43].

Als eine Alternative zu Chlorhexidin wurde in vergangenen Studien das kationische Antiseptikum Octenidin untersucht, welches zur Klasse der Bispyridine gehört und sehr gute antiseptische Eigenschaften aufweist: Octenidin wirkt bakterizid gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie fungizid [44, 45]. Einige in vitro Studien zeigen eine Überlegenheit von Octenidin gegenüber Chlorhexidin in Bezug auf das antibakterielle Wirkspektrum, insbesondere im gramnegativen Bereich [46–48].

Während gegenüber dem Antiseptikum Chlorhexidin erste Hinweise auf eine Entwicklung von Resistenzmechanismen [48–52] sowie Nebenwirkungen wie Kontaktdermatitis oder

anaphylaktische Reaktionen vorliegen [53], sind bisher weder Resistenzentwicklungen noch Nebenwirkungen bei Octenidin beobachtet worden [53].

Nur wenige klinische Studien haben bisher eine antiseptische Ganzkörperwaschung mit Octenidin zur Prävention von nosokomialen Infektionen untersucht [54–58]. Diese Publikationen beruhen zudem nur auf einer sehr moderaten Anzahl von Zentren und Patienten. Außerdem wurden meist kombinierte Interventionen durchgeführt [54, 57, 58], sodass ein möglicher Effekt nicht sicher ausschließlich der Waschung mit Octenidin zugeschrieben werden kann.

Die bisherigen Ergebnisse vergangener Studien genügten bisher nicht, um konkrete nationale Empfehlungen auszusprechen. Dementsprechend uneinig ist man sich derzeit bezüglich Art und Umfang von Routine-Waschungen auf deutschen Intensivstationen.

In der multi-zentrischen EFFECT-Studie wird derzeit untersucht, ob das Waschen mit Octenidin-getränkten Waschhandschuhen im Vergleich mit wirkstofffreien Waschhandschuhen, das Risiko von nosokomialen MRE-Nachweisen sowie Bakteriämien auf Intensivstationen, in einem versorgungsnahen Umfeld, reduziert. Die Studie soll mit ihrem Design und Umfang dazu beitragen, eine zuverlässige Aussage über die Rolle der antiseptischen Ganzkörperwaschung allgemein sowie mit Octenidin im Speziellen treffen zu können, um Leitlinien entsprechend ergänzen zu können.

Da sich für die an EFFECT teilnehmenden Stationen möglichst kein Mehraufwand bei der Dokumentation ergeben sollte, waren als EFFECT - Studienendpunkte zunächst die Daten der traditionellen Routine - Infektionserfassung vorgesehen:

- Katheter-assoziierte Sepsis
- MRE-Infektionen und -Kolonisationen

In Deutschland werden diese Daten in vielen Krankenhäusern über das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) erfasst.

Im Zuge des Promotionsvorhabens zeigte sich jedoch, dass die für die Studie ursprünglich angedachten Endpunkte aus biometrischer und statistischer Sicht problematisch sind.

Die Objektivität der bei der Routine erhobenen Daten ist fraglich, sowohl bei der Anwendung der in Deutschland üblichen KISS-Definitionen als auch bei Verwendung der international etablierten CDC-Definitionen. Zudem fehlen wesentliche Informationen für eine angemessene statistische Auswertung, insbesondere zur individuellen Liegedauer.

Ziel dieser Arbeit war es, für die EFFECT-Studie ein Konzept zur algorithmisch-digitalen Datengewinnung und -auswertung zu erarbeiten, welches außerdem das Potential hat, in zukünftigen Studien mit infektions-epidemiologischen Fragestellungen, sowie im klinischen Alltag bei der Surveillance, eingesetzt werden zu können.

2 ERFASSUNG NOSOKOMIALER INFEKTIONEN

2.1 Traditionelle Infektionserfassung und Endpunkterhebung

Die systematische Infektionserfassung und deren Auswertung und Interpretation gegenüber dem klinischen Personal wird als Surveillance bezeichnet [59]. Anhand der erhobenen Daten lassen sich Hinweise auf Infektionsgeschehen gewinnen. Notwendige Maßnahmen zur Senkung der Infektionsrate können daraufhin initiiert und evaluiert werden. Die Surveillance hat somit eine wichtige Rolle im Rahmen hygienischer Qualitätssicherung: Sie soll orientierende Vergleiche der Infektionsraten innerhalb einer Station über die Zeit, aber auch zwischen Stationen und Krankenhäusern erlauben.

In einer aktuellen Leitlinienempfehlung kommt die Weltgesundheitsorganisation bei der Auswertung von 14 Studien zu der Schlussfolgerung, dass die Teilnahme an einem Surveillance-System mit einer Reduktion von nosokomialen Infektionen assoziiert ist [60].

Schröder et al. konnten eine Senkung der primären Blutstrominfektionsrate um durchschnittlich 40% bei jenen ITS feststellen, welche fünf Jahre oder länger eine Infektionserfassung über das deutsche Surveillance-System KISS durchführten [20].

Zur Durchführung der Surveillance und den dabei angewandten Infektions-Definitionen gibt es derzeit international keine einheitlichen Empfehlungen.

In Deutschland erfolgt die systematische, standardisierte Infektionserfassung inzwischen in den meisten Krankenhäusern über das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), eine Plattform und Datenbank, welche 1996 vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut entwickelt und etabliert wurde [61]. Ende Juli 2014 nahmen deutschlandweit insgesamt 1482 Krankenhäuser teil [20]. Bei KISS kann die Surveillance nosokomialer Infektionen oder bestimmter Erreger über verschiedene Module in einem oder mehreren Risikobereichen (zum Beispiel ITS, OP, Neonatologie, Hämatologie/Onkologie) durchgeführt werden. Die Daten werden dem NRZ regelmäßig übermittelt, dort analysiert und in anonymisierter Form allen Teilnehmern zur Verfügung gestellt [61].

In Deutschland erfolgt die Surveillance durch Hygienefachkräfte, Krankenhaushygieniker oder auch durch das Stationspersonal (Ärzte oder Pflegepersonal), indem die notwendigen Informationen händisch aus den Patientenakten und unterschiedlichen Informationssystemen (u.a. Laborwerte, radiologische und mikrobiologische Befunde) herausgesucht werden. Die Absolvierung eines Einführungskurses vor der Nutzung von KISS ist Voraussetzung, ebenso die Teilnahme an jährlichen Erfahrungsaustauschen und Trainingskasuistiken [20].

In den USA wurde 1970 für die systematische Infektionserfassung das National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)-System durch die CDC etabliert. 2004 erfolgte die Zusammenführung mit zwei weiteren Plattformen zu einem einheitlichen, nationalen Surveillance-System: das National Healthcare Safety Network (NHSN) [62].

Die bei KISS geltenden Definitionen der möglichen zu erfassenden nosokomialen Infektionen orientierten sich bis Dezember 2016 sehr eng an den auch bei NHSN verwendeten CDC-Definitionen [63]. Seit CDC diese Definitionen im Januar 2017 in aktualisierter Form publiziert hat [64], finden diese bei KISS jedoch ausdrücklich keine Verwendung mehr [65]. Damit folgen nun alle deutschen Krankenhäuser, die über das KISS-System ihre Infektionserfassung durchführen, KISS-eigenen Definitionen, welche ebenfalls im Januar 2017 aktualisiert wurden [66].

In den 1990er-Jahren wurden auch in anderen europäischen Ländern nationale Surveillance-Systeme eingeführt. Seit 2006 setzt sich das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) dafür ein, die Surveillance nosokomialer Infektionen auf europäischer Ebene zu vereinheitlichen [67].

Die meisten großen internationalen Studien zur Infektionsprävention folgen bei der Erhebung ihrer Endpunkte den in den USA geltenden NHSN-Kriterien und CDC-Definitionen oder verwenden direkt die darüber erhobenen Surveillance-Daten. Doch auch die im Rahmen der Surveillance über KISS erhobenen Daten waren und sind Grundlage vieler Publikationen [20].

Damit liegen den Endpunkten der Studien in der Infektionsprävention sehr heterogene Definitionen und Herangehensweisen zu Grunde, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nur eingeschränkt erlaubt.

2.2 Probleme der traditionellen Infektionserfassung und Endpunkterhebung

In Studien zur Infektionsprävention werden die Endpunkte zumeist in Form von Inzidenzdichten der Form „Anzahl nosokomialer Infektionen / Patiententage“ präsentiert und miteinander verglichen. Hierbei ergeben sich aus biometrischer und statistischer Sicht einige Probleme.

2.2.1 Vernachlässigung der zeitlichen Dimension

Bei einem Vergleich von Inzidenzdichten wird die zeitliche Dimension von vornherein ausgeblendet. Jeder Patiententag zählt gleich, egal, ob es z.B. der dritte oder der zwanzigste Tag auf ITS ist. Das Risiko, sich an einem Liegetag auf ITS eine bestimmte Infektion/Kolonisation zuzuziehen (der Cause Specific Hazard), könnte sich aber mit der Liegedauer verändern. Inzidenzdichten sind nur dann interpretierbar, wenn man annimmt, dass der Cause Specific Hazard (CSH) zeitlich konstant ist. Ist das nicht der Fall, hängt die Inzidenzdichte von der Verteilung der Liegedauern auf der betrachteten ITS ab.

Hat man individuelle Liegedauern zur Verfügung, kann man umfassendere Analysen vornehmen [68, 69]: Zum einen kann man (mit Methoden der Cox-Regression) die zeitliche Veränderung des Hazards untersuchen und die Cause Specific Hazard Funktion plotten.

Zusätzlich kann man die sogenannte kumulative Inzidenzkurve schätzen, wobei die konkurrierenden Ereignisse („Competing Risks“) „Entlassung und Verlegung von ITS“ sowie „Tod auf ITS“ berücksichtigt werden. Die kumulative Inzidenzkurve beschreibt unter Berücksichtigung der Verteilung der Liegedauern die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient auf ITS bis zum Liegetag t ein interessierendes Ereignis erleidet.

2.2.2 Einschluss von Kurzliegern

Die Inzidenzdichte ist nur korrekt interpretierbar, wenn im Nenner ausschließlich die „Patiententage unter Risiko“ aufsummiert werden. Weder das KISS- noch das CDC-Dokumentationskonzept leisten dies, da in den Nenner lediglich „Patiententage insgesamt“ eingetragen werden. Diese werden im Universitätsklinikum Leipzig und in vielen anderen Krankenhäusern noch im Rahmen der sogenannten Mitternachtsstatistik vom Stationspersonal händisch einmal täglich in einer standardisierten Tabelle erfasst und über das Jahr hinweg addiert.

Der sich so ergebene Einschluss von Patiententagen von Kurzliegern, welche laut Definition (siehe auch Punkt 3.2.3) nicht unter Risiko für eine „auf ITS erworbene Infektion“ stehen, führt jedoch zu einer Unterschätzung der Inzidenz nosokomialer Infektionen. Bei Verwendung der Inzidenzdichte als Endpunkt wissenschaftlicher Studien können durch Beimischung nicht informativer Patienten der Interventionseffekt verringert und die Power einer Studie deutlich reduziert werden.

Unter Berücksichtigung der individuellen Liegedauer sollten im Nenner deshalb nur „Patiententage unter Risiko“ stehen. Das ermöglicht eine gezielte Analyse von informativen ITS-Episoden: es werden nur Patiententage ab einer Liegedauer von mindestens 48 Stunden berücksichtigt und wenn kein relevanter Erregernachweis in einer im Vorfeld entnommenen Probe erfolgte (Krankenhaus-Aufnahme bis einschließlich 48 Stunden auf ITS).

2.2.3 Subjektivität und Komplexität der Infektions-Definitionen

Die in der Inzidenzdichte im Zähler stehenden Daten („Anzahl nosokomialer Infektionen“) sind ebenfalls kritisch zu betrachten.

Die Definitionen der nosokomialen Infektionen sind derzeit sowohl bei CDC als auch bei KISS sehr komplex. Eine Beschreibung zur Erfassung der Katheter-assoziierten Sepsis umfasst bei CDC 38 Seiten, zusätzlich müssen dabei die CDC-Definitionen von vielen weiteren Infektionen beherrscht und zur Beurteilung der „sekundären“ Blutstrominfektion herangezogen werden [64]. Auch die KISS-Definitionen sind umfangreich und der Aufwand, welcher sich für das Bearbeiten eines Moduls bei KISS pro Station ergibt, wird mit 2-3 Stunden pro Woche angegeben [70].

Je nach Krankenhaus oder Station und selbst über den Zeitverlauf hinweg erheben unterschiedliche Personen verschiedenster Berufsgruppen (Stationsärzte, Pflegepersonal, Krankenhaushygieniker oder Hygienefachkräfte) die Daten.

2007 wurde eine Validierungsstudie für das ITS-Modul von KISS publiziert. Dazu wurden 20 an KISS teilnehmende Krankenhäuser zufällig ausgewählt und deren im Jahr 2000 gemeldete nosokomiale Infektionen sowie aus diesem Jahr weitere 1195 Patientenakten ohne gemeldetes Ereignis von geschultem Surveillance-Personal gegengeprüft. Die Spezifität bei der Erkennung der nosokomialen Infektionen gemäß der KISS-Kriterien lag laut der Studie bei 99.4%, die Sensitivität jedoch lediglich bei 66% [71].

2015 untersuchten Schröder et al. erneut die Präzision der Infektionserfassung mit KISS. 189 für die Surveillance verantwortliche Personen sollten zusätzlich zu der für ihre jeweiligen Stationen durchgeführten regulären KISS-Infektionserfassung, über drei Jahre hinweg 30 Fallvignetten bearbeiten [72]. Der Anteil der Fallvignetten, der korrekt als nosokomiale Infektionen beschreibend identifiziert wurde, lag hier bei einer Sensitivität von 85.7%. Jedoch handelte es sich bei den Fallvignetten um kurze und prägnante Fallbeschreibungen, die kaum den erschwerten Bedingungen der Infektionserfassung in der täglichen Routine gerecht werden, wo die relevanten Daten erst händisch aus den unterschiedlichsten Informationssystemen herausgesucht, gefiltert und bewertet werden müssen. Laut Schröder et al. war eine von einer Surveillance-Person erreichte hohe Sensitivität bei der Auswertung der Fallvignetten mit einer hohen Rate an KISS-gemeldeten nosokomialen Blutstrominfektionen der die durch diese Surveillance-Person betreuten Station korreliert. Bei einer außenstehenden Surveillance-Person war die Wahrscheinlichkeit, eine hohe Genauigkeit bei der Infektionserfassung zu erzielen größer als bei einem der Station zugehörigen Mitarbeiter.

Weitere aktuelle Studien weisen auf das bestehende Risiko der Inter-Observer-Variabilität hin: Sensitivität und Spezifität der Surveillance (und damit auch der erfassten und gemeldeten Inzidenzdichten nosokomialer Infektionen) schwanken stark und sind dabei sehr vom jeweiligen Bearbeitenden abhängig [73–78]. Als beeinflussende Faktoren werden neben der Zugehörigkeit zu einer Berufsgruppe auch der Bildungsstand, die Surveillance-Erfahrung und die Krankenhausgröße angegeben. Damit sind Vergleiche sowohl innerhalb einer Station über die Zeit als auch zwischen verschiedenen Stationen und Kliniken problematisch.

2.2.4 Vergleich von Inzidenzdichten unterschiedlicher Intensivstationen

Die Infektionsinzidenz (insbesondere bei MRE) auf einer ITS hängt stark ab von

- der Zusammensetzung der Patientenpopulation und ihren Krankheitsbildern,
- der Verteilung der Liegedauern (insbesondere dem Anteil an Langliegern),
- dem lokalen Erregerspektrum,
- dem Anteil an Patienten, die bereits bei Aufnahme auf ITS einen relevanten Erreger mitbringen sowie
- der Screening-Strategie auf den teilnehmenden Intensivstationen sowie im gesamten Krankenhaus.

Aufgrund der Heterogenität der ITS in den genannten Punkten ist der Vergleich von Inzidenzdichten zwischen unterschiedlichen ITS problematisch. Die EFFECT-Studie folgt deshalb nicht einem Parallel-Gruppen Design sondern einem AB-BA-Cross-over Design.

Schwankungen in der Screeningintensität (insbesondere auf MRE) sind auch bei einem Vergleich von Inzidenzdichten innerhalb einer ITS problematisch. Indem alle (positive wie negative) mikrobiologischen Befunde erhoben werden, kann dies jedoch zumindest als Störgröße beschrieben und als zeitabhängige Kovariate bei der Auswertung berücksichtigt werden.

Aus biometrischer Sicht optimal und wissenschaftlich erforderlich wäre eine Screening-Strategie mit obligatorischem Aufnahmescreening, sowie einem systematischen Verlaufsscreening aller 3 Tage auf Station und ein Screening bei Entlassung oder Verlegung.

Reine Kolonisationen sind zumeist asymptomatisch. Ohne ein Eingangsscreening werden demnach viele mitgebrachte Kolonisationen nicht erkannt. Die Zuschreibung eines Erregernachweises als „auf ITS erworben“ wird unzuverlässig, da nicht klar ist, ob der Erreger bereits mitgebracht wurde. Patienten mit einem mitgebrachten MRE stehen nicht mehr unter Risiko, diesen MRE zu erwerben und müssten daher korrekterweise aus der Analyse ausgeschlossen werden. Kolonisationen ohne Infektionszeichen und Neukolonisationen im Allgemeinen, können nur durch regelmäßige Verlaufsscreenings erkannt werden.

EFFECT ist aber eine Effectiveness Studie, die auf dem Prinzip beruht, bis auf die Intervention (Waschen mit Octenidin), nicht weiter in die klinische Routine der Station einzugreifen.

Daher kann in EFFECT ein wie oben als optimal beschriebenes Screeningregime nicht durchgesetzt werden. Dies ist eine Limitation jeder Studie, die auf Routineerregernachweisen beruht.

3 ENDPUNKTERHEBUNG UNTER VERWENDUNG DIGITALER DATEN

3.1 Aktueller wissenschaftlicher Stand

Während in den internationalen Studien zur Infektionsprävention weiterhin die herkömmlichen NHSN/CDC-Definitionen zur Endpunkterhebung angewandt und traditionell immer noch händisch erfasst werden, wurde in den letzten Jahren dennoch zunehmend untersucht, inwieweit sich durch die Verwendung digitaler Daten und automatisierter Algorithmen die Erfassung nosokomialer Infektionen optimieren lässt. Man spricht hier von „elektronischer Surveillance“ – die so erhobenen Daten können außerdem als Endpunkte für wissenschaftliche Fragestellungen herangezogen werden.

Freeman et al. stellten 2013 in einem systematischen Review fest, dass die Implementierung einer „elektronischen Surveillance“ für nosokomiale Infektionen in den meisten der 44 analysierten Studien unter der Voraussetzung geeigneter Datenstrukturen machbar und in vielen Fällen der manuellen Datenerhebung überlegen ist [79]. Dabei handelte es sich überwiegend um Modelle und Konzepte, welche innerhalb eines Hauses oder auf einer einzelnen Station angewandt oder validiert wurden. Vereinzelt wurde auch versucht, ein Modell in mehr als einem Klinikum für die Routine-Surveillance zu etablieren. Hier zeigten sich Schwierigkeiten in der Übertragbarkeit des Konzepts aufgrund der sehr heterogenen EDV-Strukturen in den einzelnen Häusern, keiner einheitlichen Verfügbarkeit der Daten in digitaler Form und unterschiedlicher Nomenklaturen in mikrobiologischen Befunden [80, 81].

Auch aktuellere Studien beleuchten die elektronische Surveillance für nosokomiale Infektionen, insbesondere der Blutstrominfektion [82–84]: Lin et al. schlussfolgern in einer multi-zentrischen Evaluation einer automatisierten Surveillance-Methode für nosokomiale BSI eine höhere Zuverlässigkeit, Genauigkeit und Vergleichbarkeit der so erhobenen Daten im Vergleich zur traditionellen Infektionserfassung. Redder et al. zeigen, dass ein automatisierter Algorithmus gegenüber sechs als Referenz fungierenden Punktprävalenz-Studien eine Sensitivität von 88% bei der Erkennung von Harnwegsinfektionen (HWI) generell, eine Sensitivität von 78% bei der Erkennung von nosokomialen HWI und eine Sensitivität von 100% bei der Erkennung von Blutstrominfektionen erreichte. Snyders et al. konnten im Zuge der Anpassung verschiedener Parameter ihre Klinik-interne, automatisierte Surveillance zur Katheter-assoziierten BSI optimieren.

Rochefort et al. validieren derzeit in einer aktuellen Studie die Generalisierbarkeit und Genauigkeit eines automatisierten Surveillance-Systems für unerwünschte Ereignisse, darunter auch die Katheter-assoziierte BSI, in einem englischen und einem französischen Klinikum [85]. Dabei wird der Algorithmus so detailliert wie möglich an die NHSN/CDC-Definitionen angelehnt, was die Verwendung von vielen digitalen Datenstrukturen voraussetzt. Allein für die nosokomiale Katheter-assoziierte BSI werden elektronische Daten aus der Radiologie (zur Überprüfung, ob ein Katheter vorliegt), der Mikrobiologie, dem Labor, der Patientenakte (Vitalzeichen) und der Apotheke (Antibiotika) benötigt. Dabei sollen auch narrative Daten entsprechend aufgearbeitet und verwendet werden.

Es gibt bisher keinen Konsens bezüglich der eingesetzten Daten und Algorithmen im Detail. Die in den genannten Studien entwickelten Modelle orientieren sich unter Verwendung verschiedenster Datenstrukturen mehr oder weniger an den traditionellen NHSN/CDC-Definitionen. Dabei sind sie im Konkreten primär abhängig von den in den Häusern digital verfügbaren Daten. So finden allein in den Modellen zur Erfassung der nosokomialen

Blutstrominfektion fünf unterschiedliche Endpunkte Verwendung, denen wiederum unterschiedliche Algorithmen zu Grunde liegen: BSI generell, nosokomiale BSI, Katheter-assoziierte BSI, Primäre BSI und Sekundäre BSI [79]. Auch CDC untersuchen inzwischen, inwieweit sich die elektronischen Daten für die Surveillance nosokomialer Infektionen verwenden lassen [86].

In mehreren Studien wird aufgezeigt, dass eine Vereinfachung der bisherigen komplexen CDC-Definitionen auf weniger Parameter mit Einschränkung auf mikrobiologische und administrative Daten in Bezug auf Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung nosokomialer Infektionen im Vergleich zur traditionellen Surveillance nach NHSN/CDC sehr gut abschneidet [87–89].

Eine aktuelle Studie wirft die Frage auf, ob die Endpunkte überhaupt detailgetreue Darstellungen der bisherigen NHSN/CDC-Definitionen sein müssen oder ob sich nicht auch mit einfacheren Surrogaten das Ziel einer reproduzierbaren und akkuraten Infektionserfassung erreichen lässt [90]: Rock et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine Änderung in der nosokomialen BSI-Rate deutlich mit einer Änderung der Katheter-assoziierten BSI-Rate korreliert und durch den Vergleich von BSI-Raten, Unterschiede in den Infektionsgeschehen auf den einzelnen ITS deutlicher erkennbar werden, als bei einem Vergleich der Katheter-assoziierten BSI. Letztere machen in der Studie lediglich 6% aller nosokomialen BSI aus und sind großen Schwankungen unterlegen: Während in 71% einzelner ITS-Monate keine Katheter-assoziierte BSI verzeichnet wurden, gab es nur in 11% der ITS-Monate keine nosokomiale BSI. Die Autoren geben zu bedenken, dass in einem Klinikum durchaus noch das Potential bestehen könnte, Bakteriämien zu vermeiden, bei einer Erfassung nur der Katheter-assoziierten BSI Verbesserungen aber vielleicht nicht messbar sind und somit zu der falschen Schlussfolgerung führen, dass weitere Hygienemaßnahmen nicht notwendig oder effektiv sind.

3.2 Endpunkterhebung in der EFFECT-Studie

3.2.1 Anforderungen an einen guten Endpunkt

Zum aktuellen Zeitpunkt liegt keine nationale oder internationale Empfehlung für ein konkretes Modell zur digitalen Infektionserfassung bzw. Endpunkterhebung vor und wie unter 3.1 erläutert, sind die einzelnen Algorithmen und Endpunktdefinitionen in bisherigen Studien sehr heterogen.

Da die Endpunkte in einer multi-zentrischen Studie angewandt werden sollen, muss der Algorithmus so konzipiert sein, dass die erforderlichen Daten bei allen teilnehmenden Krankenhäusern digital vorliegen und zugänglich gemacht werden können. Vor diesem Hintergrund wurden die für den Algorithmus erforderlichen Datenstrukturen auf *so viel wie nötig aber so wenig wie möglich* beschränkt.

Die Definitionen der Endpunkte wurden so angepasst, dass sie sich operational aus der Verknüpfung von individuellen, administrativen Bewegungsdaten und mikrobiologischen Befunden algorithmisch ableiten lassen. Dabei erfolgte weitestgehend eine Approximation der CDC-Definitionen, um die Akzeptanz und daraus folgende Mitarbeit in den teilnehmenden Kliniken zu gewährleisten. Dennoch wurde an einigen Stellen bewusst oder aus Gründen der Machbarkeit von diesen Definitionen abgewichen. Insbesondere ergaben sich Grenzen bei der digitalen Verfügbarkeit von klinischen Daten wie Katheter-Tage, Vitalzeichen, Laborwerte oder Antibiotika.

Der Planung der Endpunkte gingen folgende Überlegungen voraus.

Ein guter Endpunkt einer wissenschaftlichen Studie sollte

- 1) objektiv erhebbar sein.

Ein automatisierter Algorithmus ist dabei wie unter 3.1 erläutert, der händischen Erfassung deutlich überlegen.

- 2) sich eignen, Effekte (hier von Hygiene-Maßnahmen) zu messen.

Die für EFFECT gewählten Endpunkte adressieren wesentliche nosokomiale Infektionen und Kolonisationen, welche möglicherweise durch Hygiene-Maßnahmen vermeidbar sind. Dabei wird versucht, Events auszuschließen, welche durch Hygiene-Maßnahmen nicht beeinflusst werden können (Infektionen/Kolonisationen, welche bereits vor dem Stationsaufenthalt erworben wurden).

- 3) messen, was er zu messen vorgibt.

In Bezug auf die für EFFECT konzipierten primären Endpunkte „auf ITS erworbene Bakteriämie“ und „auf ITS erworbene MRE-Nachweise“, lässt sich dazu feststellen:

„Auf ITS erworben“ ist im Einzelfall nicht mess- oder beobachtbar. Ein weithin gebräuchliches und auch von NHSN/CDC und KISS angewandtes Zeitfenster von 48h wird als die Dauer geschätzt und festgelegt, die ein Patient mindestens auf Station verweilt haben muss, damit die Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Infektion/Kolonisation auf Station erworben und nicht mitgebracht wurde.

„Bakteriämie“ beschreibt mikrobiologisch nachgewiesene „Bakterien (bzw. Erreger) im Blut“ und ist damit weitgehend klar und objektiv messbar. Anders als bei einer „Blutstrominfektion“, bei welcher nicht eindeutig beweisbar ist, dass tatsächlich eine Infektion vorliegt und dieser allein die nachgewiesenen Erreger im Blut zu Grunde liegen.

„Primär“ und „sekundär“: Eine mögliche Erklärung für das Vorhandensein von Erregern im Blut ist, dass der Erreger von einem anderen Infektionsort in die Blutbahn gelangt. Ein Hygienefehler als Ursache ist dann unwahrscheinlich. Diese Form der Bakteriämie wird weithin als „sekundär“ bezeichnet. „Primär“ hingegen meint, dass die Bakteriämie/Blutstrominfektion nicht aus einem anderen Infektionsherd hervorgegangen ist. Auch dies ist im Einzelfall nicht beobacht- oder nachweisbar und kann deshalb bei allen Definitionen nur als Surrogat eine Annäherung an die Wirklichkeit darstellen.

„MRE-Nachweis“ meint einen mikrobiologisch nachgewiesenen multi-resistenten Erreger in jeglichem klinischen Material und ist damit ebenfalls weitestgehend klar definiert und messbar. Hingegen ist der objektive Nachweis einer „MRE-Infektion“ nur eingeschränkt möglich und setzt zudem eine Menge an Daten wie z.B. Vitalzeichen, Antibiotika, Laborwerte oder radiologische Befunde voraus, die bisher in den wenigsten Kliniken systematisch digital erfasst werden.

- 4) nicht zu selten sein.

Die Ereignisse sollten nicht zu selten sein, da sich sonst ein Interventions-Effekt nur schwer messen lässt und zudem eine Vermeidbarkeit dieses Ereignisses fraglich oder nur schwer erreichbar ist. Da Katheter-assoziierte BSI nur einen Bruchteil aller BSI ausmachen, wird bei EFFECT die primäre Bakteriämie (bzw. Bakteriämie allgemein als sekundärer Endpunkt) betrachtet. Diese Entscheidung folgt damit einer ähnlichen Argumentation wie Rock et al. (siehe Punkt 3.1). Außerdem werden derzeit Katheter-Tage noch nicht in allen Kliniken zuverlässig digital erfasst.

3.2.2 Erforderlicher Datensatz und Datenerhebung

Zur Erhebung der unter 2.2.3 erläuterten Endpunkte, sind folgende Datenstrukturen notwendig:

- 1) Die Bewegungsdaten des gesamten Krankenhauses: In Deutschland entspricht jedem Krankenhausaufenthalt eines Patienten eine Fallnummer. Jeder Fallnummer lässt sich ein zeitlicher Bewegungsverlauf im Krankenhaus zuordnen, welcher aus Abrechnungsgründen nach § 21 dokumentiert werden muss. Zu jeder Fallnummer werden die entsprechenden Stationsaufenthalte mit Aufnahme- und Verlegungs-, sowie Entlassungs- oder Todeszeitpunkt dokumentiert. Damit lassen sich die individuellen ITS-Episoden und Liegedauern beschreiben.
- 2) Die Befunde aller mikrobiologischen Untersuchungen: Diese werden der Krankenhaus-eigenen Software (z.B. HyBASE[®] der Firma epiNET AG Bochum; LabCentre[®] der Firma i-Solutions Health GmbH Mannheim o.ä.) entnommen und mit Fallnummer, Eingangszeitpunkt, Befundzeitpunkt, Materialart, Ergebnis des Befundes (negativ oder positiv mit Erregertyp) und gegebenenfalls Antibiotogramm (sofern verfügbar) dokumentiert.

Sowohl die Bewegungs- als auch die mikrobiologischen Daten können anschließend nach solchen Fallnummern gefiltert werden, die für die gewünschte Auswertung relevant sind. Für die EFFECT-Studie sind das alle Fallnummern, die im relevanten Zeitraum mindestens eine Episode auf einer der an EFFECT beteiligten Intensivstationen verbracht haben.

Beide Datensätze sind durch die jeweilige Fallnummer verknüpfbar. Für den Datentransfer werden die klinikinternen Fallnummern unter Wahrung der Verknüpfung beider Datensätze anonymisiert. Dadurch wird der Datenschutz gewährleistet.

Für jeden ITS-Patienten ergibt sich somit eine Bewegungshistorie in Kombination mit den mikrobiologischen Befunden.

Bei der Umsetzung im Universitätsklinikum Leipzig zeigte sich, dass von Seiten der Informatik und Biometrie insbesondere zu Beginn ein großer Arbeitsaufwand notwendig ist. Schnittstellen zu verschiedenen Softwares müssen eingerichtet und programmiert werden. Dabei ist auch eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den unterschiedlichen Fachrichtungen Krankenhaushygiene, Mikrobiologie, Informatik und Biometrie eine wichtige Voraussetzung für die Etablierung der Endpunkterhebung mit Hilfe von digitalen Datenstrukturen.

3.2.3 Endpunkt-Definitionen und -Algorithmus

Die EFFECT-Studie hat zwei ko-primäre Endpunkte: „auf ITS erworbene primäre Bakteriämie“ und „auf ITS erworbener MRE-Nachweis“.

Bakteriämien und MRE-Nachweise gelten als auf ITS erworben, wenn der Erregernachweis aus einer im Zeitraum ab 49 Stunden auf ITS bis 48 Stunden nach Verlegung entnommenen Probe erfolgte und zu Beginn der ITS Episode (Stunden 0 bis 48) dieser Erreger in keiner bei dem Patienten bis dahin entnommenen Proben nachgewiesen worden ist. ITS-Episoden mit einer Liegedauer von weniger als 48 Stunden werden von vornherein nicht mit analysiert.

Erster Ko-primärer Endpunkt:

Auf ITS erworbene Primäre Bakteriämie

Präferenziell wird in der EFFECT-Studie der Terminus Bakteriämie verwendet. Wenn man jedoch annimmt, dass Erregernachweise im Blut in den meisten Fällen bei klinischem Infektionsverdacht angeordnet werden, entspricht die folgende Definition einer primären Bakteriämie weitestgehend der primären Sepsis /Blutstrominfektion nach CDC.

Als Bakteriämie zählt:

- Jeder Nachweis eines pathogenen Erregers im Blut.
- Jeder Nachweis eines gewöhnlichen Hauterregers im Blut, es sei denn innerhalb von 48h wird eine weitere Blutkultur abgenommen, in der dieselbe Erregerspezies nicht bestätigt wird.

Es werden die CDC-Klassifikation von pathogenen Erregern und gewöhnlichen Hauterregern verwendet [64].

Im Unterschied zu CDC, wird in EFFECT die Beweislast umgekehrt: in EFFECT werden alle Bakteriämien mit gewöhnlichen Hauterregern gezählt, es sei denn eine negative Folgeblutprobe macht eine Kontamination wahrscheinlich. Wenn auf eine zweite Blutkulturabnahme zur Bestätigung verzichtet und stattdessen gegebenenfalls direkt mit einer Therapie reagiert wird, besteht einerseits die Gefahr einer unnötigen Behandlung der Patienten, zum anderen die Gefahr der Unterschätzung der Bakteriämieinzidenz, wenn für diese nur bestätigte Hauterregere-Bakteriämien gezählt würden.

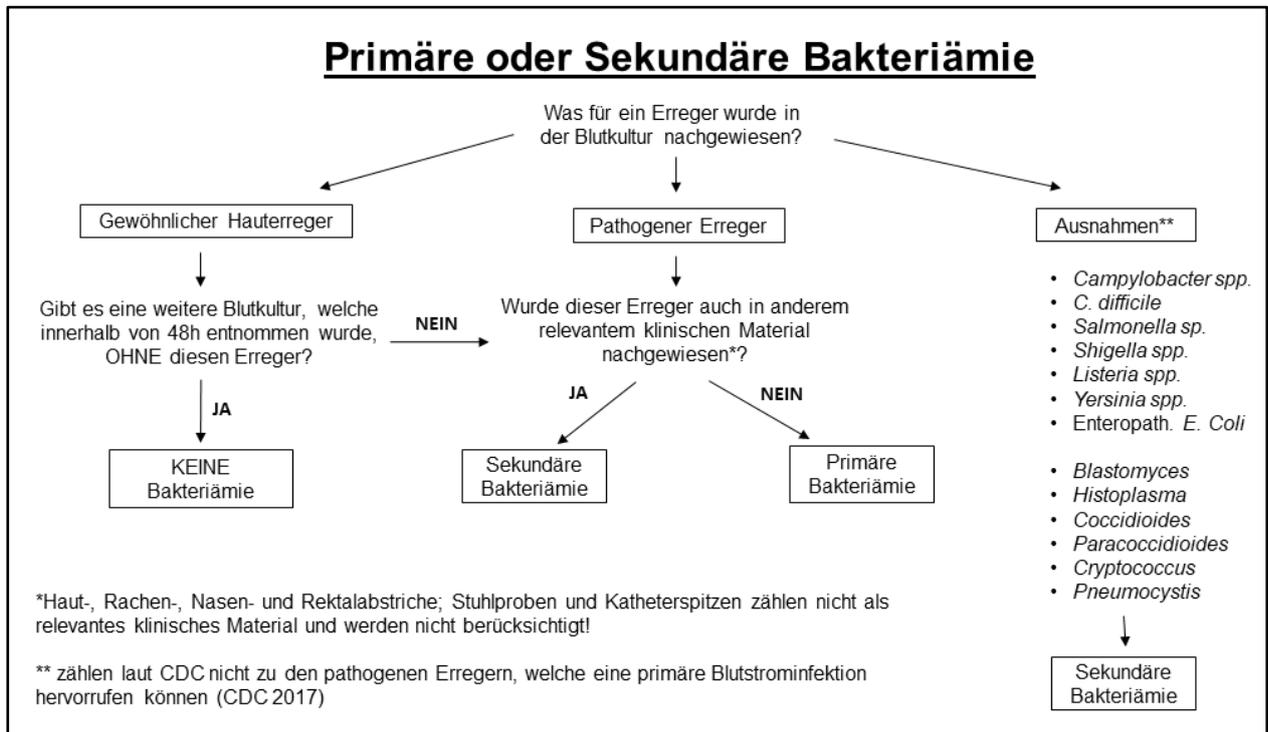


Abbildung 1: Algorithmus zur Klassifizierung der Bakteriämie in primär und sekundär.

In EFFECT zählt eine Bakteriämie als sekundär, wenn:

- 1) Der gleiche Erreger zusätzlich in anderweitigen relevanten klinischen Materialien (z.B. Urin, Punktate, respiratorische Sekrete, Biopsien u.a.) nachgewiesen wurde. In diesen Fällen erfolgt die mikrobiologische Untersuchung in der Regel bei Infektionsverdacht. Ohne weitere klinische Befunde kann das Vorliegen einer Infektion an untersuchter Lokalität nicht ausgeschlossen werden.
- 2) Der Erreger in der CDC-Ausnahmeliste aufgeführt ist. Hier handelt es sich um Erreger, welche am ehesten direkt über den Darm (z.B. aufgrund einer hervorgerufenen Mukosabarrierestörung) ins Blut gelangen oder um Erreger, welche laut CDC als primär ambulant erworben gelten.

Es zählen nicht zu „relevantem“ klinischen Material:

Stuhl oder Rektalabstriche, Haut-, Nasen- und Rachenabstrich. Diese deuten wahrscheinlicher auf eine Kolonisation hin als auf eine Infektion und sind daher mit einer primären Bakteriämie vereinbar. Eine Übertragung des Erregers vom Ort der Kolonisation über einen Hygienefehler in die Blutbahn des Patienten ist das wahrscheinlichste Szenario. Ohne weitere klinische Daten ist eine sichere Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion nicht möglich. Aber die Abstriche erfolgen in der Regel im Rahmen von Routine-Screenings zur Beurteilung des Kolonisationsstatus. Im Zuge der Diagnostik von Infektionen (z.B. der unteren Atemwege) wird in der Regel weiteres klinisches Material untersucht (z.B. Bronchialsekret). Dieses ist dann maßgeblich. Auch Erregernachweise von der Katheterspitze bestätigen eher eine primäre Bakteriämie und zählen daher nicht zum relevanten klinischen Material.

Eine Bakteriämie gilt als primär, wenn sie nicht sekundär ist.

Sekundäre Endpunkte sind:

- auf ITS erworbene primäre Bakteriämie mit pathogenem Erreger
- auf ITS erworbene primäre Bakteriämie mit pathogenem, grampositiven Erreger
- auf ITS erworbene primäre Bakteriämie mit pathogenem, gramnegativen Erreger
- auf ITS erworbene primäre Bakteriämie mit gewöhnlichem Hauterreger
- auf ITS erworbene primäre oder sekundäre Bakteriämie.

Zweiter Ko-primärer Endpunkt:

Auf ITS erworbener nosokomialer multiresistenter Erreger (MRE) - Nachweis

MRE umfasst den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) in allen klinischen Materialien; einschließlich Haut-, Nasen-, Rachen- und Rektal-Abstriche sowie Stuhlproben.

Pro Episode zählt der erste jeweilige endpunktspezifische Erregernachweis. Eine sichere Unterscheidung von Kolonisation und Infektion ist mit den digital verfügbaren Daten nicht sicher möglich. Nicht in allen Häusern wird systematisch dokumentiert, aus welchem Anlass eine mikrobiologische Untersuchung angeordnet wird. Dennoch kann anhand der zur Verfügung stehenden Daten in weiteren Analysen nach Nachweisorten differenziert werden.

Sekundäre Endpunkte sind:

- auf ITS erworbene MRSA
- auf ITS erworbene VRE
- auf ITS erworbene MRGN.

4 PUBLIKATION

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der wissenschaftliche Artikel „EFFECT of daily antiseptic body wash with octenidine on nosocomial primary bacteraemia and nosocomial multidrug-resistant organisms in intensive care units: design of a multicentre, cluster-randomised, double-blind, cross-over study“ zur Publikationsreife geführt.

Autoren

Meißner A*, Hasenclever D*, Brosteanu O, Chaberny I F

* contributed equally to this work

Bibliografie

BMJ Open. 2017 Nov 8;7(11):e016251.

BMJ Open EFFECT of daily antiseptic body wash with octenidine on nosocomial primary bacteraemia and nosocomial multidrug-resistant organisms in intensive care units: design of a multicentre, cluster-randomised, double-blind, cross-over study

Anne Meißner,¹ Dirk Hasenclever,² Oana Brosteanu,³ Iris Freya Chaberny^{1,4}

To cite: Meißner A, Hasenclever D, Brosteanu O, *et al.* EFFECT of daily antiseptic body wash with octenidine on nosocomial primary bacteraemia and nosocomial multidrug-resistant organisms in intensive care units: design of a multicentre, cluster-randomised, double-blind, cross-over study. *BMJ Open* 2017;**7**:e016251. doi:10.1136/bmjopen-2017-016251

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016251>).

AM and DH contributed equally.

Received 10 February 2017

Revised 3 July 2017

Accepted 21 July 2017



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Anne Meißner;
med08ffn@studserv.uni-leipzig.de

ABSTRACT

Introduction Nosocomial infections are serious complications that increase morbidity, mortality and costs and could potentially be avoidable. Antiseptic body wash is an approach to reduce dermal micro-organisms as potential pathogens on the skin. Large-scale trials with chlorhexidine as the antiseptic agent suggest a reduction of nosocomial infection rates. Octenidine is a promising alternative agent which could be more effective against Gram-negative organisms. We hypothesise that daily antiseptic body wash with octenidine reduces the risk of intensive care unit (ICU)-acquired primary bacteraemia and ICU-acquired multidrug-resistant organisms (MDRO) in a standard care setting.

Methods and analysis EFFECT is a controlled, cluster-randomised, double-blind study. The experimental intervention consists in using octenidine-impregnated wash mitts for the daily routine washing procedure of the patients. This will be compared with using placebo wash mitts. Replacing existing washing methods is the only interference into clinical routine. Participating ICUs are randomised in an AB/BA cross-over design. There are two 15-month periods, each consisting of a 3-month wash-out period followed by a 12-month intervention and observation period. Randomisation determines only the sequence in which octenidine-impregnated or placebo wash mitts are used. ICUs are left unaware of what mitts packages they are using. The two coprimary endpoints are ICU-acquired primary bacteraemia and ICU-acquired MDRO. Endpoints are defined based on individual ward-movement history and microbiological test results taken from the hospital information systems without need for extra documentation. Data on clinical symptoms of infection are not collected. EFFECT aims at recruiting about 45 ICUs with about 225 000 patient-days per year.

Ethics and dissemination The study was approved by the ethics committee of the University of Leipzig (number 340/16-ek) in November 2016. Findings will be published in peer-reviewed journals.

Trial registration number DRKS-ID: DRKS00011282.

Strengths and limitations of this study

- EFFECT is the first multicentre, cluster-randomised, placebo-controlled cross-over trial evaluating antiseptic body wash with octenidine.
- Innovative data acquisition relies only on digitally available data from the hospital information systems (ward-movement history linked to microbiological test results).
- EFFECT endpoints are algorithmically defined and are thus independent of possibly subjective, clinical considerations.
- Possibly confounding variations in screening strategies can be described and included in the analysis.
- Statistical analysis uses data on exact length of stay on intensive care unit (ICU) and takes competing events into account. Analysis focuses on ICU episodes longer than 48 hours, in which the patients are actually at risk for an ICU-acquired bacteraemia or multidrug-resistant organisms.
- We have to deviate from Centers for Disease Control and Prevention definitions since information on catheter days, antibiosis and clinical symptoms of infection are currently not generally available in digital form.

INTRODUCTION

Nosocomial bloodstream infections (BSIs) can cause serious complications for patients during their hospital stay.¹ Patients on intensive care unit (ICU) are particularly vulnerable.² BSIs are associated with increased morbidity, mortality and healthcare costs.^{3–9}

Patients with infections caused by multidrug-resistant organisms (MDRO) have higher mortality rates than patients with infections caused by antibiosis-sensitive



organisms.^{10–13} A possible strategy to prevent nosocomial infections is the reduction of micro-organism reservoirs as sources of potential pathogens on the skin, in the nose, oropharynx and intestines.¹⁴ Antiseptic body wash is one approach to reduce dermal micro-organisms.¹⁵

The role of antiseptic body wash in preventing nosocomial infections is discussed controversially and at the start of the study there is no respective German national recommendation on its use as a daily routine.¹⁶ Several studies showed that antiseptic body wash with chlorhexidine reduces infection rates.^{15 17–23} Other studies did not confirm this.^{24 25}

The colonisation of the patient's skin with Gram-negative bacteria is reported as a hitherto underestimated source of nosocomial infections.²⁶

The benefit of chlorhexidine towards colonisation and infections caused by multidrug-resistant Gram-negative (MDRGN) bacteria has not been investigated in many studies.²⁷ We identified two recent cohort studies reporting a preventive effect of antiseptic body wash with chlorhexidine specifically on MDRGN bacteria,^{28 29} whereas two recent randomised trials do not report such an effect.^{25 30} The effect of chlorhexidine body wash may predominantly avoid BSIs caused by Gram-positive, coagulase-negative staphylococci.²⁴ In addition, there is first evidence of the development of resistance mechanisms towards chlorhexidine,^{31–34} and side effects such as contact dermatitis or anaphylactic reactions.³⁵

The primary aim of EFFECT is to investigate whether or not washing with antiseptics reduces nosocomial infections within the German healthcare setting. Thus, a placebo arm is a required comparator. We deemed a three-armed study design unfeasible. Thus, we had to choose between octenidine and chlorhexidine and preferred octenidine due to the following reasons:

- ▶ Octenidine is a cationic antiseptic belonging to the class of bispyridines. It is bactericidal against Gram-positive and Gram-negative bacteria as well as fungicide.^{36 37} Octenidine may have a larger antibacterial activity spectrum than chlorhexidine, in particular towards Gram-negative bacteria.^{34 38 39}
- ▶ A development of resistance to octenidine has not been reported. No side effects of octenidine have been described.³⁵
- ▶ Only a few clinical studies have previously investigated antiseptic body wash with octenidine for the prevention of nosocomial infections.^{40–44} These publications are based on a very moderate number of centres and patients only. Octenidine was often combined with further interventions.^{40 43 44}

Thus, a large study is needed to define the role of body wash with octenidine compared with placebo.

METHODS AND ANALYSIS

Study design

EFFECT is a controlled, cluster-randomised, double-blind study. The study intervention consists in using

octenidine-impregnated wash mitts for the daily routine washing procedure of the patients, compared with using placebo wash mitts. The intervention will replace the existing washing methods and will be conducted by the nursing staff of the ICU once a day per patient.

The observation unit is the ICU, not the individual patient. Since the transmission of pathogens from one patient to another is an important risk in acquiring a nosocomial infection/colonisation with MDRO, a ward-wide intervention is required.

We use an AB/BA cross-over design, as ICUs are not directly comparable with each other regarding the risk of infection. The incidence of infection (especially caused by MDRO) on an ICU strongly depends on the composition of the patient population and its disease patterns, its distribution of lengths of stay on ICU, the local pathogen spectrum and the proportion of patients already infected or colonised by relevant pathogens on admission to the ICU and whether this is known. The screening strategy in the participating ward is important too and differs widely. Thus, a parallel-group design would not be suitable.

Each ICU participates in two observation periods: in one period patients are washed with octenidine-impregnated wash mitts and in the other one with placebo wash mitts. The ICUs are randomised concerning the order of placebo/octenidine or octenidine/placebo (block randomisation) to compensate for period effects (secular trends). The study biometrician has generated an allocation sequence list using block randomisation. Randomisation is performed centrally by the study team based on this list. The study team then coordinates that wash mitts are delivered by the manufacturer to the ICUs based on the assigned colour sequence.

Each of the two observation periods per ICU lasts 1 year, such that seasonal fluctuations can be eliminated. Each 1-year observation period is preceded by a 3-month wash-out phase. This helps to minimise relevant overlap of episodes of ICU patients between the observation phases. It furthermore safeguards against a possible carry over effect, in case an ICU already performs body wash with antiseptics.

Figure 1 illustrates the EFFECT study design.

The first participating ICUs have been enrolled in January 2017. Further ICUs will be opened over a period of approximately 6 months. Thus, a total study length of 36 months is expected.

Blinding and monitoring

The type of wash mitts (octenidine or placebo) is blinded. This minimises potential sources of bias, since the decision to request a microbiological test is partly subjective, but the test frequency influences the EFFECT endpoints. The nursing staff could also consciously or unconsciously be influenced in their washing routine.

Two different colours (blue and green) are used for the packaging of the wash sets. The manufacturer (Schülke & Mayr, Norderstedt, Germany) assigned the colours to the octenidine and placebo wash mitts before the start

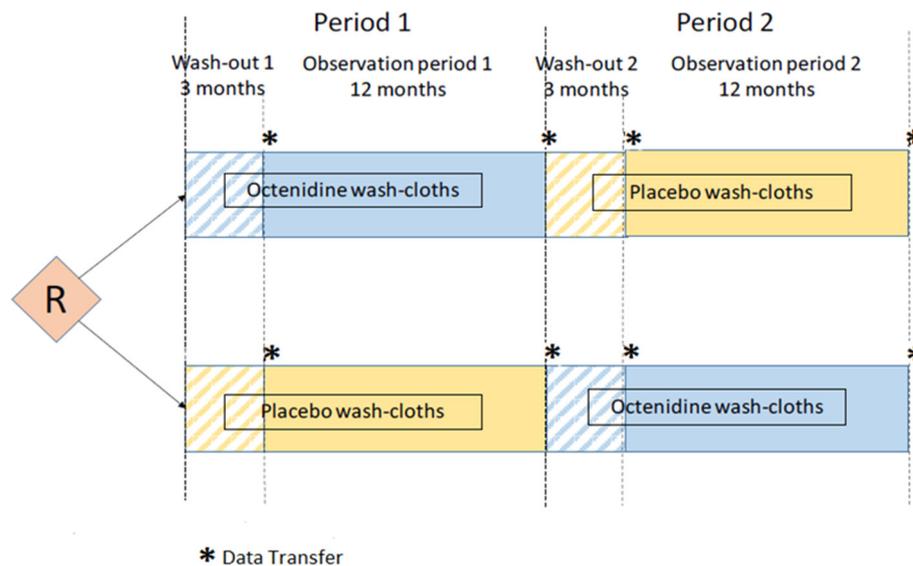


Figure 1 EFFECT study design. R indicates time of randomisation of participating intensive care units.

of production. This allocation is documented in a sealed envelope, inaccessible to third parties, participants and study team throughout the study. Hence, the colour assignment is only known to the manufacturer.

Octenidine is a registered cosmetic product with a very good tolerability profile. In an unlikely case of individual intolerance towards one of the test products (octenidine or placebo), the care personal will wash the patient with the ICU's conventional washing method throughout his remaining stay on ICU. The care personal will report the incidence directly to the manufacturer, following the standard regulations in the use of registered cosmetic products. The manufacturer informs the study biometrician at regular intervals about reported adverse events. No unblinding will take place in such a case, since it would have no consequence concerning the further treatment of the patient.

The placebo wash mitts contain a minimum amount of preservatives, required for conservation, but do not have a relevant disinfecting effect. The placebo wash mitts are produced by the same manufacturer that produces the wash mitts containing octenidine.

The compliance with the assigned intervention will be monitored by supervising the consumption of the test product taking into account the number of beds and the current ward occupancy rate and by questioning the ward staff during monitoring visits as well as frequent telephone contacts in between the monitoring visits.

EFFECT does not have a data monitoring committee; we do not deal with individual patient data and rely on routine digital data from the participating ICUs. However, EFFECT has a scientific independent advisory board (IAB), consisting of experts in microbiology, hygiene and intensive care, who are not involved in the study. The IAB will receive status reports regularly from the study team and would be consulted in case of unforeseen problems.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria for ICUs

- ▶ Patients receive a full body wash by the nursing staff once daily.
- ▶ Standard operating procedures for MDRO screening are in force.
- ▶ Key data are digitally available from the hospital information system:
 - individual patient ward-movement history as well as
 - results of all individual microbiological tests during the complete hospital stay.

We include ICUs irrespective of their infection rates in the past.

Exclusion criteria for ICUs

- ▶ ICU focuses on burn patients, as a body wash would be contraindicated.
- ▶ ICU focuses on patients with bone marrow transplants, as these patients are often mobile and able to wash themselves.
- ▶ ICU is paediatric, as wash mitts are only for use in children older than 3 years.
- ▶ ICU participates in other (research) projects which might directly influence the endpoints of the EFFECT study.
- ▶ Endpoint-relevant restructuring measures are expected in the ICU/hospital in the next 3 years from the start of the study (eg, change in specialisation and therefore the patient population with its types of diseases; change of the microbiological laboratory).

We plan to recruit about 45 ICUs throughout Germany.

Data acquisition

EFFECT will obtain all essential data from the hospital information systems. The data required for the study are retrieved by the hospitals routinely and will be transmitted

Ward-Movement History				Microbiological Test Results			
CaseID	From	To	Ward	CaseID	Time of Receipt	Type of Specimen	Result
XX125X439	2015-10-14 09:16	2015-10-14 09:16	HA				
XX125X439	2015-10-14 09:16	2015-10-14 15:15	N				
XX125X439	2015-10-14 15:15	2015-10-16 01:05	ICU1	XX125X439	2015-10-14 15:30	Nose Swab	negative
				XX125X439	2015-10-14 15:30	Throat Swab	negative
				XX125X439	2015-10-14 15:30	Wound Swab	negative
XX125X439	2015-10-16 01:05	2015-11-01 14:33	N	XX125X439	2015-10-24 16:05	Wound Swab	negative
				XX125X439	2015-10-31 12:03	Urine via Catheter	negative
XX125X439	2015-11-01 14:33	2015-11-18 19:08	ICU2	XX125X439	2015-11-01 14:45	Nose Swab	negative
				XX125X439	2015-11-01 14:45	Throat Swab	negative
				XX125X439	2015-11-06 08:09	Urine via Catheter	negative
				XX125X439	2015-11-06 09:16	Wound Swab	<i>E.Coli</i>
				XX125X439	2015-11-06 11:03	Blood culture	<i>E.Coli</i>
				XX125X439	2015-11-07 08:36	Nose Swab	<i>MRSA</i>
				XX125X439	2015-11-07 08:36	Throat Swab	negative
				XX125X439	2015-11-07 08:36	Wound Swab	negative
XX125X439	2015-11-18 19:08	2015-12-07 09:54	N	XX125X439	2015-11-19 07:45	Nose Swab	<i>MRSA</i>
				XX125X439	2015-11-19 07:45	Throat Swab	<i>MRSA</i>
				XX125X439	2015-11-19 07:45	Wound Swab	negative
...
XX125X439	2015-12-19 09:54	2015-12-19 09:54	HD				

Figure 2 Example of a ward-movement history linked to microbiological test results between hospital admission (HA) and hospital discharge (HD), showing a case with two episodes on two different EFFECT-participating intensive care units (ICUs). N refers to any non-participating ward. This case shows an ICU-acquired secondary bacteraemia as well as ICU-acquired multidrug-resistant organisms (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) on ICU2.

digitally in an anonymous form to the Clinical Trial Centre Leipzig.

EFFECT requires two types of data over the entire hospital stay for all cases that have at least one episode on a participating ICU:

- ▶ Individual ward-movement history (timestamps of admission, transfers to other wards, discharge/death).
- ▶ Microbiological test results—both negative and positive (with antibiogram, if available)—with information on the type of specimen and time/date of sample collection/receipt in the laboratory.

These two data sets can be linked using a case identifier as illustrated in [figure 2](#) in a fictive example.

Case identifiers will be anonymised before data transfer but such that the link between both data types is preserved.

The data will be transferred after each washout and each observation period, respectively.

Endpoint definitions

The EFFECT study has two coprimary endpoints ICU-acquired primary bacteraemia and ICU-acquired MDRO.

Endpoints were chosen to address major areas of nosocomial colonisations and infections that may be influenced by infection prevention measures. In addition, endpoints need to be defined operationally from the data acquired from the hospital information systems.

Primary bacteraemia acquisitions and MDRO acquisitions can only plausibly be attributed to the ICU if

- ▶ they were not present at ICU admission
- ▶ the micro-organisms were recovered from samples collected after a minimum length of stay on ICU (48 hours).

We therefore only analyse ICU episodes which last longer than 48 hours and in which no relevant pathogen was detected in samples collected beforehand (from hospital admission until 48 hours on ICU). Primary bacteraemia acquisitions and MDRO acquisitions are attributed to the ICU episode if detected in samples collected up to 48 hours after discharge from ICU.

ICU-acquired primary bacteraemia

We define bacteraemia as

- ▶ pathogen organism identified in a blood culture or
- ▶ common skin commensal organism identified in a blood culture, unless there is a second blood culture taken within the following 48 hours that does not confirm the same organism.

We use the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of pathogen organisms and common skin organisms.⁴⁵

Note we deviate from common practice as we reverse the burden of proof: EFFECT counts all bacteraemia with skin commensal organisms, unless a following negative blood culture suggests a possible contamination. If an ICU omits the recommended second blood culture for confirmation and instates therapy directly,



Bacteraemia Classification Algorithm

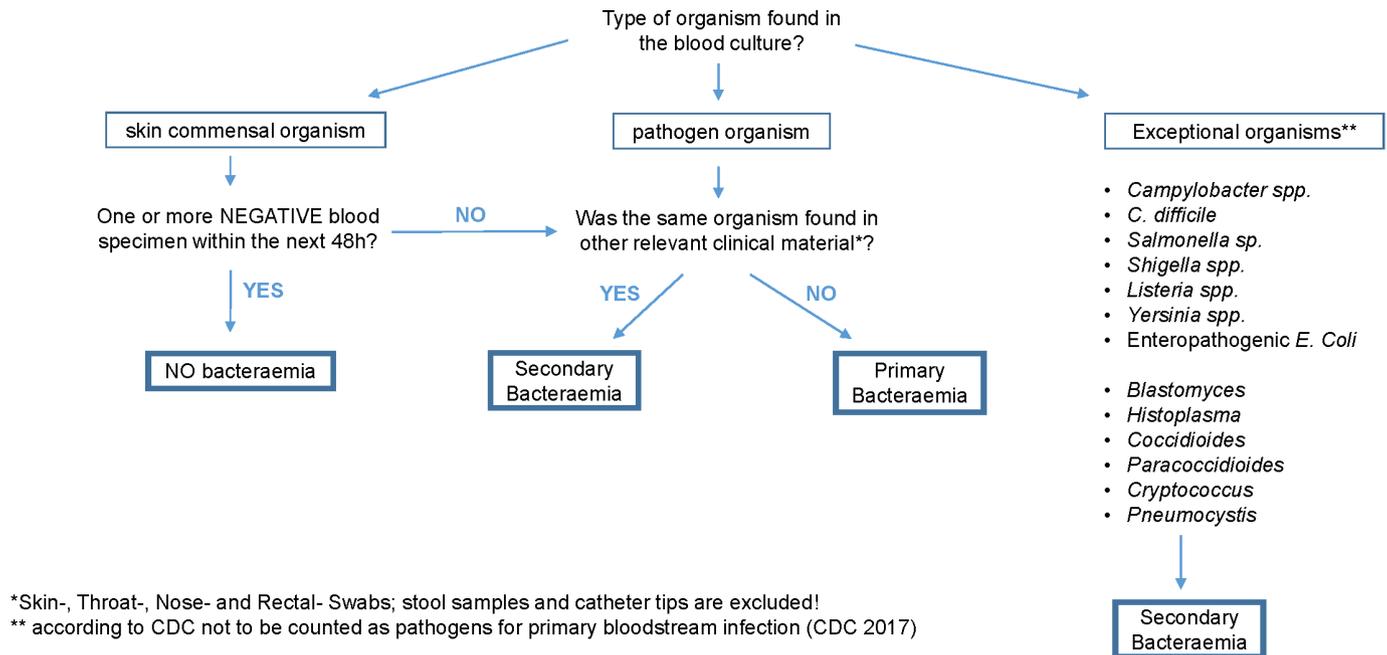


Figure 3 The algorithm used to classify bacteraemia. CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

patients are at risk of unnecessary treatment. In addition, not following the guidelines seemingly reduces the reported bacteraemia incidence. However, we cannot exclude that a second sample taken within 48 hours but after initiation of antibiotics became negative due to treatment.

Figure 3 illustrates the algorithm we use to classify bacteraemia into primary and secondary.

A possible explanation for observing a bacteraemia is that an organism enters the bloodstream from an infection site elsewhere. In this case, a mistake in infection control is an unlikely cause.

We therefore define a bacteraemia as secondary if

- ▶ the organism found in the blood culture is also detected in other relevant clinical material during the entire hospital stay or
- ▶ the organism found in the blood culture is listed by CDC⁴⁵ as exceptional. (The list of exceptional organisms consists of organisms that are likely to cause a mucosa barrier injury in case of an infection and those which are likely community acquired.)

We exclude stool samples and skin, nose, throat and rectal swabs as relevant clinical materials since organisms detected there indicate more likely a colonisation than an infection.

We also exclude catheter tips from clinical materials since detecting the same organism on catheter tips as in the blood rather confirms a primary bacteraemia.

A bacteraemia is considered primary if it is not secondary. We expect that the impact of infection control measures is more pronounced in the endpoint 'primary bacteraemia' than in 'any bacteraemia'.

We use the term bacteraemia. However, a bacteraemia is largely equivalent to the laboratory-confirmed BSI according to the CDC definitions,⁴⁵ if one assumes that blood cultures are drawn mainly in case of a suspected infection.

Secondary endpoints related to bacteraemia are

- ▶ ICU-acquired primary bacteraemia with pathogen organism
- ▶ ICU-acquired primary bacteraemia with pathogen, Gram-positive organism
- ▶ ICU-acquired primary bacteraemia with pathogen, Gram-negative organism
- ▶ ICU-acquired primary bacteraemia with skin commensal organism
- ▶ ICU-acquired primary or secondary bacteraemia.

ICU-acquired MDRO

The second coprimary endpoint is ICU-acquired MDRO: MDRO comprise methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE) and MDRGN bacteria in all clinical materials including skin, nose, throat and rectal swabs as well as stool samples.

For each episode, the first endpoint-specific pathogen detection counts.

Secondary endpoints related to MDRO are

- ▶ ICU-acquired MRSA
- ▶ ICU-acquired VRE
- ▶ ICU-acquired MDRGN bacteria.

Statistical analysis

Analysis set

Data for each observation period will be transferred digitally. For all informative ICU episodes (longer than

48 hours) the endpoints will be determined algorithmically from the respective microbiological data.

The primary analysis is intent to treat. A per protocol analysis will be performed only in case the ICUs systematically deviate from the assigned washing procedures.

Analytical methods

Discharge, transfer to another unit and death on ICU are competing events for the detection of nosocomial infection or colonisation. A correct statistical analysis should therefore use standard methods for the evaluation of 'competing risks'.^{46 47}

Time to endpoint data from informative episodes will be analysed with Cox's proportional hazard regression concerning their cause-specific hazard function. Secondly, Fine-Gray regression on subdistribution hazards will be performed. Results will be illustrated plotting both estimated hazard functions and cumulative incidence curves.

The basic model contains the period (first or second observation year) and the intervention (octenidine or placebo) as fixed effects as well as an ICU-specific random effect with a random interaction term of the ICU with the intervention's effect. This model structure is used for both coprimary endpoints to estimate the intervention's effect as hazard ratio (HR) with 95% confidence interval (CI). Secondary endpoints are handled in the same way.

Test strategy

For both coprimary endpoints, we use the two-sided Wald test concerning the intervention effect to perform a two-sided test of the null hypotheses that the cause-specific HR of the intervention is 1. The significance level is set to $\alpha=5\%$.

As two primary endpoints are investigated, we correct for multiplicity using the Hochberg step-up procedure.⁴⁸ The overall null hypothesis 'antiseptic body wash with octenidine has no effect' is rejected if one of the two coprimary endpoints is significant at the level $\alpha/2$ or both at level α .

As EFFECT is a cross-over study, no interim analysis is planned.

Sample size considerations

We derived an approximate sample size formula: the intervention effect (octenidine vs placebo) can be quantified as $\log HR \text{ lhr}_k$ ($k=1:K$) for each of the K participating ICUs. The specified analytical model essentially corresponds to a random effect meta-analysis of these ICU-specific results.

The log HRs lhr_k are approximately normally distributed with variance

$$\text{se}^2(\text{lhr}_k) \approx 4/E_k, \quad (1)$$

where E_k denotes the number of observed events in ICU k ($k=1:K$).

Let θ denote the overall intervention effect to be detected (as log HR). We assume that the intervention effect is not identically θ for all ICUs, but that each ICU

has an individual intervention effect θ_k which is normally distributed with mean θ and heterogeneity variance τ^2 .

Substituting (1) in the well-known variance formula from the standard model for random effect meta-analysis (compare 49 (p1674): formula (3)) we get:

$$\text{Var}(\hat{\theta}) = 4/E + \tau^{2*} \text{sum}_k(E_k^2)/E^2 \quad (2)$$

where $E=\text{sum}_k(E_k)$ and $\hat{\theta}$ denotes the estimate for θ .

We need an upper limit for $\text{sum}_k(E_k^2)/E^2$. This term would be $1/K$, if all E_k were equal. We assume $\text{sum}_k(E_k^2)/E^2 \leq C / K(E_k^2)/E^2 \leq C/K$ for constant $C \approx 3-4$ based in numerical simulations with scenarios assuming heterogeneity of ICU in site and event risk level.

Requiring power= $1-\beta$ for a two-sided test at significance level α translates into the requirement:

$$\text{Var}(\hat{\theta}) = \theta^2 / (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2})^2 \quad (3)$$

where Z_p denotes the p -percentile of the standard normal distribution.

Equating (2)=(3) and solving for E leads to:

$$E \approx (\theta^2 / (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2})^2 - \tau^{2*}C/K) \quad (4)$$

Equation (4) shows that two aspects have to be considered simultaneously: we need to observe enough patient-days to observe the required number of events. On the other hand, we must include enough ICUs such that τ^2 can be estimated and the negative heterogeneity term $-\tau^{2*}C/K$ in the denominator does not inflate the number of required events.

Sample size requirements and assumptions

In EFFECT, we want to detect a risk reduction of 25% to a HR of 0.75; this corresponds to a log HR $\theta=\log(0.75) \approx -0.29$. This effect size is in the order of magnitude of effects reported in successful clinical trials with chlorhexidine.

We require 90% power and plan with a two-sided significance level of $\alpha=0.025$, since we deal with two coprimary endpoints.

We assume a moderate heterogeneity in intervention effect of $\tau=0.15$ among ICUs which is in the order of $\theta/2$.

To achieve $C/K \leq 0.1$, we need $K=30$ for $C=3$ and $K=40$ for $C=4$. In both cases, we need to observe $E=905$ events.

We conservatively assume a rate of two events per 1000 patient-days for primary bacteraemia, expecting nosocomial MDRO to be more frequent. Due to varying definitions and analytical methods in the literature, evidence for this assumption is limited.

Thus, we plan to recruit 35-45 ICUs with a potential of 200 000 to 225 000 patient-days per year for both 1-year observation periods.

ETHICS AND DISSEMINATION

Case identifiers will be anonymised, before being transferred digitally to the Clinical Trial Centre Leipzig.

Data processing and evaluation, which takes place at the Clinical Trial Centre, complies with data



protection regulations. Only the study team has access to full study data. These persons are bound to maintain confidentiality. The data are protected against third-party access.

The data acquisition and transfer was endorsed by the data protection officer of the University of Leipzig/Faculty of Medicine. The study was approved by the ethics committee of the University of Leipzig (number 340/16-ek) in November 2016.

The authors commit to report data as recommended by CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) guidelines and findings will be published in peer-reviewed journals and disseminated through scientific and professional conferences. The final trial report will link the full protocol and protocol amendments.

Protocol amendments

Relevant protocol changes will be submitted to the ethics committee of the University of Leipzig for approval.

DISCUSSION

The aim of EFFECT is to investigate whether daily anti-septic body wash with octenidine-impregnated wash cloths compared with placebo wash mitts reduces the risk of ICU-acquired bacteraemia and ICU-acquired MDRO in a standard care setting.

EFFECT essentially relies on digitally available data from the hospital information systems. This unique design feature has several benefits:

- ▶ The intervention into clinical routine is minimal. Except for using a different washing method, ICU staff is not involved with study-specific documentation.
- ▶ Full data on exact length of stay on ICU are required for a state-of-the-art statistical analysis which must take timing of competing events into account.^{46 47 50 51} The time profile of the risk of nosocomial events can be described (hazard functions, cumulative incidence functions).
- ▶ Length of stay data also enable us to focus analysis on those ICU episodes longer than 48 hours, in which the patients are actually at risk for an ICU-acquired bacteraemia or MDRO.
- ▶ Current CDC definitions are complex and require particular documentation effort and a considerable amount of clinical judgement. In EFFECT, we approximate CDC definitions with data from the hospital information system. Our corresponding endpoints are defined algorithmically, linking individual ward-movement data with microbiological test results. This is fully automatic and independent of possibly subjective, clinical considerations.
- ▶ Screening intensity both on ICU and in the entire hospital affect MDRO endpoints in particular. Even though in EFFECT each ICU is essentially compared with itself, it is difficult to ensure that the ward-specific screening intensity (eg, in case of an MRSA outbreak) remains constant over 2.5 years. With our approach,

we have all positive or negative microbiological test results to describe this confounder and incorporate it in the analyses.

We hold that these benefits outweigh obvious limitations:

- ▶ As we only analyse microbiological findings, we cannot fully distinguish between colonisation and infection. However, concerning bacteraemia, our classification in primary and secondary bacteraemia without the inclusion of other clinical data can be seen as an operative and objective approach to the CDC criteria for laboratory-confirmed BSI.
- ▶ Since catheter days are not reliably electronically recorded yet in every hospital, we cannot decide whether a bacteraemia is catheter associated or not. However, several studies show that antiseptic body wash might be able to generally reduce the risk of acquiring a bacteraemia/BSI.^{17 18}

We expect that in the future more patient data will be collected digitally in standardised manners (eg, catheter days, radiological findings, laboratory parameters, antibiotics). EFFECT's innovative data management may lead the way for future infection prevention research and daily infection control based on algorithms using digital-available data.

Author affiliations

¹Institute of Hygiene/Hospital Epidemiology, Medical Faculty of the University of Leipzig, Leipzig, Saxony, Germany

²Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, Medical Faculty of the University of Leipzig, Leipzig, Saxony, Germany

³Clinical Trial Centre Leipzig, Medical Faculty of the University of Leipzig, Leipzig, Saxony, Germany

⁴Institute of Hygiene/Hospital Epidemiology, Leipzig University Hospital, Leipzig, Saxony, Germany

Acknowledgements The authors would like to thank Yasmine Breitenstein, Sinidu Deneke and Dr Bettina Lutze for their contributions in study development, protocol finalisation and implementation.

Contributors IFC is the principal investigator of the study. AM and DH made substantial contributions to conception and design. DH is the responsible statistician. AM adapted the medical definition of the endpoints to the digital mode of data acquisition. AM wrote the first draft of the article; DH revised the first draft and contributed to the writing of the manuscript. IFC and OB revised it critically for important intellectual content. All authors approved the final submitted version of the manuscript.

Funding The study is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation) (CH 1525/1-1). The manufacturer is paid factory costs for producing and providing the wash mitts (octenidine and placebo).

Competing interests None declared.

Ethics approval Ethics committee of the University of Leipzig (number 340/16-ek).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

- Lambert ML, Suetens C, Savey A, *et al*. Clinical outcomes of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:30–8.
- Bonten MJ. Healthcare epidemiology: ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin Infect Dis* 2011;52:115–21.
- Renard B, Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1584–90.
- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, *et al*. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011;15:R100.
- Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, *et al*. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006;42:1118–26.
- Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, *et al*. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002;30:2462–7.
- Pittet D. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA* 1994;271:1598.
- Valles J, Leon C. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387–95.
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 1):617–24.
- DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, *et al*. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:327–33.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, *et al*. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53–9.
- de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, *et al*. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:398–407.
- Sostarich AM, Zoldann D, Haefner H, *et al*. Impact of multiresistance of gram-negative bacteria in bloodstream infection on mortality rates and length of stay. *Infection* 2008;36:31–5.
- Zhao D, Song J, Gao X, *et al*. Selective oropharyngeal decontamination versus selective digestive decontamination in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3617–24.
- Popovich KJ, Hota B, Hayes R, *et al*. Effectiveness of routine patient cleansing with chlorhexidine gluconate for infection prevention in the medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:959–63.
- KRINKO beim Robert-Koch-Institut. Praevention von Infektionen, die von Gefaesskathetern ausgehen: Teil 1 - Nichtgetunnelte zentralvenose Katheter Empfehlung der Kommission fur Krankenhaushygiene und Infektionspraevention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017;60:171–206.
- Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, *et al*. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 2013;368:533–42.
- Huang SS, Septimus E, Kleinman K, *et al*. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013;368:2255–65.
- Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM, *et al*. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 2007;167:2073–9.
- Milstone AM, Elward A, Song X, *et al*. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet* 2013;381:1099–106.
- Munoz-Price LS, Hota B, Stemer A, *et al*. Prevention of bloodstream infections by use of daily chlorhexidine baths for patients at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1031–5.
- Montecalvo MA, McKenna D, Yarrish R, *et al*. Chlorhexidine bathing to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection: impact and sustainability. *Am J Med* 2012;125:505–11.
- Karki S, Cheng AC. Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms: a systematic review. *J Hosp Infect* 2012;82:71–84.
- Noto MJ, Wheeler AP. Understanding chlorhexidine decolonization strategies. *Intensive Care Med* 2015;41:1351–4.
- Boonyasiri A, Thaisiam P, Permpikul C, *et al*. Effectiveness of chlorhexidine wipes for the prevention of multidrug-resistant bacterial colonization and hospital-acquired infections in intensive care unit patients: a randomized trial in Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:245–53.
- Cassir N, Papazian L, Fournier PE, *et al*. Insights into bacterial colonization of intensive care patients' skin: the effect of chlorhexidine daily bathing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:999–1004.
- Derde LP, Dautzenberg MJ, Bonten MJ. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012;38:931–9.
- Chung YK, Kim JS, Lee SS, *et al*. Effect of daily chlorhexidine bathing on acquisition of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in the medical intensive care unit with CRAB endemicity. *Am J Infect Control* 2015;43:1171–7.
- Lin MY, Lolans K, Blom DW, *et al*. The effectiveness of routine daily chlorhexidine gluconate bathing in reducing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae skin burden among long-term acute care hospital patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:440–2.
- Derde LP, Cooper BS, Goossens H, *et al*. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:31–9.
- Horner C, Mawer D, Wilcox M. Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter? *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2547–59.
- Suwantarat N, Carroll KC, Tekle T, *et al*. High prevalence of reduced chlorhexidine susceptibility in organisms causing central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:1183–6.
- Baillie L. Chlorhexidine resistance among bacteria isolated from urine of catheterized patients. *J Hosp Infect* 1987;10:83–6.
- Srinivasan VB, Singh BB, Priyadarshi N, *et al*. Role of novel multidrug efflux pump involved in drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS One* 2014;9:e96288.
- Lachapelle JM. A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics. *Eur J Dermatol* 2014;24:3–9.
- Hubner N-O, Siebert J, Kramer A, *et al*. A modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2010;23:244–58.
- Sedlock DM, Bailey DM. Microbicidal activity of octenidine hydrochloride, a new alkanediylbis[pyridine] germicidal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:786–90.
- Koburger T, Hübner NO, Braun M, *et al*. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1712–9.
- Müller G, Langer J, Siebert J, *et al*. Residual antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride on reconstructed human epidermis. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:1–8.
- Rohr U, Mueller C, Wilhelm M, *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* whole-body decolonization among hospitalized patients with variable site colonization by using mupirocin in combination with octenidine dihydrochloride. *J Hosp Infect* 2003;54:305–9.
- Spencer C, Orr D, Hallam S, *et al*. Daily bathing with octenidine on an intensive care unit is associated with a lower carriage rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2013;83:156–9.
- Harris PN, Le BD, Tambyah P, *et al*. Antiseptic body washes for reducing the transmission of methicillin-resistant staphylococcus aureus: a cluster crossover study. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv051.
- Kohler P, Sommerstein R, Schönrrath F, *et al*. Effect of perioperative mupirocin and antiseptic body wash on infection rate and causative pathogens in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Infect Control* 2015;43:e33–e38.
- Gastmeier P, Kämpf KP, Behnke M, *et al*. An observational study of the universal use of octenidine to decrease nosocomial bloodstream



- infections and MDR organisms. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2569–76.
45. CDC. Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection). 2017 https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf (accessed 24 may 2017).
46. Schumacher M, Allignol A, Beyersmann J, *et al.* Hospital-acquired infections-appropriate statistical treatment is urgently needed!. *Int J Epidemiol* 2013;42:1502–8.
47. Wolkewitz M, Cooper BS, Bonten MJ, *et al.* Interpreting and comparing risks in the presence of competing events. *BMJ* 2014;349:g5060.
48. Hochberg Y. On the classical choice of variance stabilizing transformations and an application for a Poisson variate. 1988 [http://](http://biomet.oxfordjournals.org/content/75/4/803.full.pdf+html)
49. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med* 1991;10:1665–77.
50. Wolkewitz M, Palomar-Martinez M, Olaechea-Astigarraga P, *et al.* A full competing risk analysis of hospital-acquired infections can easily be performed by a case-cohort approach. *J Clin Epidemiol* 2016;74:187–93.
51. Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, *et al.* Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Crit Care* 2008;12:R44 <http://ccforum.com/content/12/2/R44>

5 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Titel

Verwendung digitaler Daten zur Auswertung von wissenschaftlichen Fragestellungen im Bereich der Krankenhaushygiene und Infektionserfassung:
Erarbeitung einer algorithmischen Definition von relevanten Endpunkten für die EFFECT-Studie

eingereicht von

Anne Meißner

angefertigt am

Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin
Universitätsklinikum Leipzig
Johannisallee 34
04103 Leipzig

betreut von

Frau Prof. Iris F. Chaberny
Frau Dr. Bettina Schock

Monat und Jahr (der Einreichung)

Januar 2018

Die multi-zentrische EFFECT-Studie untersucht, ob eine tägliche antiseptische Ganzkörperwaschung mit Octenidin einen präventiven Effekt auf nosokomiale MRE-Nachweise und nosokomiale Bakteriämien bei Patienten auf ITS hat.

Die ursprünglich angedachte Endpunkterhebung unter Verwendung der Daten aus der traditionellen Surveillance ist zeitaufwendig, subjektiven Einschätzungen unterlegen und die Auswertung der Daten in Form von Inzidenzdichten ist aus biometrischer und statistischer Sicht problematisch.

Im Zuge der Studiendesign-Planung und dieses Promotionsvorhabens wurde deshalb ein Konzept zur digitalen Endpunkterhebung für die EFFECT-Studie entwickelt.

Entgegen der gängigen Herangehensweise, werden bei EFFECT damit nicht mehr die Daten der traditionellen, händischen Infektionserfassung als Endpunkte verwendet. Stattdessen werden diese aus der Verknüpfung von administrativen Bewegungsdaten und mikrobiologischen Befunden algorithmisch abgeleitet.

Dabei erfolgt weitestgehend eine Anlehnung an die CDC-Definitionen, um die Akzeptanz in den teilnehmenden Kliniken zu gewährleisten. Einige Studien zeigen jedoch, dass im Zuge digitaler Surveillance nicht unbedingt eine detailgenaue Anwendung der NHSN/CDC-Kriterien notwendig ist, sondern auch vereinfachte Surrogate vergleichbare Schlussfolgerungen über Infektionsgeschehen und den Erfolg von Hygienemaßnahmen zulassen.

Die für die EFFECT-Studie konzipierten primären Endpunkte „auf ITS erworbene primäre Bakteriämie“ und „auf ITS erworbener MRE-Nachweis“ sind objektiv erhebbar; sind geeignet, Effekte von Hygiene-Maßnahmen zu messen; messen, was sie zu messen vorgeben und sind in ihrem Vorkommen nicht zu selten, sodass ein etwaiger Interventionseffekt beobachtbar ist.

In der statistischen Analyse können unter Einbeziehung administrativer Daten, die individuellen Liegedauern der Patienten berücksichtigt werden. Es werden nur ITS-Episoden eingeschlossen, die länger als 48 Stunden sind, in denen Patienten also tatsächlich unter Risiko für eine ITS-erworbene Bakteriämie oder einen MRE-Nachweis stehen. Auch können die mit einer nosokomialen Infektion oder Kolonisation konkurrierenden Ereignisse „Entlassung und Verlegung von ITS“ sowie „Tod auf ITS“ in die Analyse mit einbezogen werden.

Die EFFECT-Studie wird außerdem mit ihrem AB-BA-Design der Tatsache gerecht, dass es aufgrund der Heterogenität in Patientenpopulation, Erregerspektrum, Liegedauern und Screening-Strategien kaum möglich ist, Infektionsgeschehen zwischen unterschiedlichen ITS zu vergleichen.

Die Screeningintensität sowohl auf ITS als auch im gesamten Krankenhaus kann als potentielle Störgröße beschrieben werden. Dies ist möglich, da auch negative mikrobiologische Befunde erfasst und analysiert werden können.

Herausforderungen ergeben sich in der Verfügbarkeit der Daten in digitaler Form sowie den unterschiedlichen EDV-Strukturen, insbesondere bei der Krankenhaus-übergreifenden Etablierung des für die EFFECT-Studie entwickelten Konzepts.

Kurzfristig besteht auf Ebene der Informatik und Biometrie ein nicht zu unterschätzender Programmier- Aufwand. Außerdem ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hygienikern, Informatikern und Mikrobiologen nötig. Über Datenhoheiten muss sich geeinigt werden.

Langfristig aber stellt ein einmal etabliertes Konzept der automatisierten Endpunkterhebung und digitalen Surveillance für die erfassenden Intensivstationen eine Arbeitserleichterung dar.

Es ist davon auszugehen, dass zukünftig immer mehr klinische Daten wie beispielsweise Vitalparameter, Laborwerte oder Katheter-Tage systematisch digital erfasst werden. Damit kann der Algorithmus ergänzt und erweitert werden, beispielsweise um zwischen Kolonisation und Infektion bei MRE-Nachweisen differenzieren zu können. Oder auch um Device-assoziierte Infektionen wie beispielsweise die Katheter-assoziierte Blutstrominfektion im Speziellen zu erfassen. Der Frage, inwieweit ein so detaillierter Definitions-Algorithmus wie NHSN/CDC und KISS ihn vorgeben, in der digitalen Endpunkterhebung und Surveillance notwendig ist, widmen sich aktuelle Studien.

Optimal wäre eine Erarbeitung international einheitlicher Definitionen für nosokomiale Infektionen oder geeigneter Surrogate, welche sich operational aus den Daten der Krankenhausinformationssysteme ableiten lassen. Im gleichen Zug wären international wie national verbindlichere Vorgaben bezüglich der eingesetzten EDV-Strukturen und -Schnittstellen zur Erfassung und Darstellung klinischer Daten in digitaler Form wünschenswert. So ließe sich das Potential der Daten, die routinemäßig im Krankenhaus-informationssystem anfallen, für die Forschung im Bereich Infektionsprävention sowie die laufende Infektionsüberwachung weiter erschließen.

6 LITERATUR

- 1 *World Health Organization*. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Im Internet: apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf; Stand: 04.09.2017
- 2 *Daschner F, Dettenkofer M, Frank U, Scherrer M*. Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz. 3 Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2006
- 3 *Behnke M, Hansen S, Leistner R et al*. Nosocomial infection and antibiotic use: A second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110 (38): 627–633
- 4 *Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S et al*. The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114 (50): 851–857
- 5 *Bonten MJM*. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (1): 115–121
- 6 *Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T et al*. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med* 2016; 13 (10): e1002150
- 7 *Lambert M-L, Suetens C, Savey A et al*. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: A cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2011; 11 (1): 30–38
- 8 *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention*. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen: Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017; 60 (2): 216–230
- 9 *Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV et al*. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: Incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011; 15 (2): R100
- 10 *Huang SS, Septimus E, Kleinman K et al*. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013; 368 (24): 2255–2265
- 11 *Renaud B, Brun-Buisson C*. Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1584–1590
- 12 *Garrouste-Orgeas M, Timsit J-F, Tafflet M et al*. Excess Risk of Death from Intensive Care Unit–Acquired Nosocomial Bloodstream Infections: A Reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (8): 1118–1126
- 13 *Laupland KB, Zygun DA, Davies HD et al*. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Critical Care Medicine* 2002; 30 (11): 2462–2467
- 14 *Pittet D*. Nosocomial Bloodstream Infection in Critically Ill Patients. *JAMA* 1994; 271 (20): 1598
- 15 *Valles J, Leon C*. Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Multicenter Study Evaluating Epidemiology and Prognosis. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24 (3): 387–395
- 16 *Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J*. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (3 Pt 1): 617–624
- 17 *Maechler F, Pena Diaz LA, Schroder C et al*. Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infection* 2015; 43 (2): 163–168
- 18 *Geffers C, Maechler F, Behnke M et al*. Multiresistente Erreger Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 2016; 51 (2): 104–110

- 19 Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B et al. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant E. coli in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010; 14 (3): R113
- 20 Schröder C, Schwab F, Behnke M et al. Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol* 2015; 305 (7): 799–806
- 21 DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M et al. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41 (3): 327–333
- 22 Cosgrove SE. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36 (1): 53–59
- 23 de Kraker, M E A, Wolkewitz M, Davey PG et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to Escherichia coli resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (2): 398–407
- 24 Sostarich AM, Zollmann D, Haefner H et al. Impact of multiresistance of gram-negative bacteria in bloodstream infection on mortality rates and length of stay. *Infection* 2008; 36 (1): 31–35
- 25 Di Zhao, Song J, Gao X et al. Selective oropharyngeal decontamination versus selective digestive decontamination in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3617–3624
- 26 Popovich KJ, Hota B, Hayes R et al. Effectiveness of routine patient cleansing with chlorhexidine gluconate for infection prevention in the medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 (10): 959–963
- 27 Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Critical Care Medicine* 2009; 37 (6): 1858–1865
- 28 Climo MW, Yokoe DS, Warren DK et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 2013; 368 (6): 533–542
- 29 Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM et al. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 2007; 167 (19): 2073–2079
- 30 Milstone AM, Elward A, Song X et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: A multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet* 2013; 381 (9872): 1099–1106
- 31 Munoz-Price LS, Hota B, Stemer A et al. Prevention of bloodstream infections by use of daily chlorhexidine baths for patients at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 (11): 1031–1035
- 32 Montecalvo MA, McKenna D, Yarrish R et al. Chlorhexidine bathing to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection: impact and sustainability. *Am J Med* 2012; 125 (5): 505–511
- 33 Karki S, Cheng AC. Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms: a systematic review. *J Hosp Infect* 2012; 82 (2): 71–84
- 34 Afonso E, Blot K, Blot S. Prevention of hospital-acquired bloodstream infections through chlorhexidine gluconate-impregnated washcloth bathing in intensive care units: A systematic

- review and meta-analysis of randomised crossover trials. *Euro Surveill*; DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.46.30400
- 35 *Noto MJ, Wheeler AP*. Understanding chlorhexidine decolonization strategies. *Intensive Care Med* 2015; 41 (7): 1351–1354
 - 36 *Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW et al*. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313 (4): 369–378
 - 37 *Boonyasiri A, Thaisiam P, Permpikul C et al*. Effectiveness of Chlorhexidine Wipes for the Prevention of Multidrug-Resistant Bacterial Colonization and Hospital-Acquired Infections in Intensive Care Unit Patients: A Randomized Trial in Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37 (3): 245–253
 - 38 *Centers for Disease Control and Prevention*. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. Im Internet: www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/bsi-guidelines.pdf; Stand: 10.08.2017
 - 39 *Cassir N, Papazian L, Fournier P-E et al*. Insights into bacterial colonization of intensive care patients' skin: the effect of chlorhexidine daily bathing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34 (5): 999–1004
 - 40 *Derde LPG, Dautzenberg MJD, Bonten MJM*. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: A systematic review. *Intensive Care Med* 2012; 38 (6): 931–939
 - 41 *Chung YK, Kim J-S, Lee SS et al*. Effect of daily chlorhexidine bathing on acquisition of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in the medical intensive care unit with CRAB endemicity. *American Journal of Infection Control* 2015; 43 (11): 1171–1177
 - 42 *Lin MY, Lolans K, Blom DW et al*. The effectiveness of routine daily chlorhexidine gluconate bathing in reducing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae skin burden among long-term acute care hospital patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (4): 440–442
 - 43 *Derde LPG, Cooper BS, Goossens H et al*. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: An interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14 (1): 31–39
 - 44 *Hübner N-O, Siebert J, Kramer A*. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23 (5): 244–258
 - 45 *Sedlock D, Bailey D*. Microbicidal Activity of Octenidine Hydrochloride, a New Alkanediybis[Pyridine] Germicidal Agent. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1985; 28 (6): 786–790
 - 46 *Koburger T, Hübner N-O, Braun M et al*. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (8): 1712–1719
 - 47 *Müller G, Langer J, Siebert J et al*. Residual antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride on reconstructed human epidermis. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27 (1): 1–8
 - 48 *Srinivasan VB, Singh BB, Priyadarshi N et al*. Role of novel multidrug efflux pump involved in drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS ONE* 2014; 9 (5): e96288
 - 49 *Hijazi K, Mukhopadhyaya I, Abbott F et al*. Susceptibility to chlorhexidine amongst multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48 (1): 86–90
 - 50 *Horner C, Mawer D, Wilcox M*. Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: Is it increasing and does it matter? *J Antimicrob Chemother* 2012; 67 (11): 2547–2559

- 51 *Suwantarat N, Carroll KC, Tekle T et al.* High prevalence of reduced chlorhexidine susceptibility in organisms causing central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (9): 1183–1186
- 52 *Baillie L.* Chlorhexidine resistance among bacteria isolated from urine of catheterized patients. *Journal of Hospital Infection* 1987; 10 (1): 83–86
- 53 *Lachapelle J-M.* A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (1): 3–9
- 54 *Rohr U, Mueller C, Wilhelm M et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* whole-body decolonization among hospitalized patients with variable site colonization by using mupirocin in combination with octenidine dihydrochloride. *Journal of Hospital Infection* 2003; 54 (4): 305–309
- 55 *Spencer C, Orr D, Hallam S et al.* Daily bathing with octenidine on an intensive care unit is associated with a lower carriage rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection* 2013; 83 (2): 156–159
- 56 *Harris PNA, Le BD, Tambyah P et al.* Antiseptic Body Washes for Reducing the Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Cluster Crossover Study. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2 (2): ofv051
- 57 *Kohler P, Sommerstein R, Schönrrath F et al.* Effect of perioperative mupirocin and antiseptic body wash on infection rate and causative pathogens in patients undergoing cardiac surgery. *American Journal of Infection Control* 2015; 43 (7): e33-8
- 58 *Gastmeier P, Kämpf K-P, Behnke M et al.* An observational study of the universal use of octenidine to decrease nosocomial bloodstream infections and MDR organisms. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (9): 2569–2576
- 59 *LANGMUIR AD.* The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med* 1963; 268: 182–192
- 60 *Storr J, Twyman A, Zingg W et al.* Core components for effective infection prevention and control programmes: New WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017; 6: 6
- 61 *Gastmeier P, Geffers C, Sohr D et al.* Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System). *American Journal of Infection Control* 2003; 31 (5): 316–321
- 62 *Tokars JJ, Richards C, Andrus M et al.* The changing face of surveillance for health care-associated infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (9): 1347–1352
- 63 *Robert Koch Institut und Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen.* Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). Im Internet: www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/CDC_Definitionen%207te%20Auflage%202011.pdf; Stand: 03.06.2017
- 64 *Centers for Disease Control and Prevention.* Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection). Im Internet: www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf; Stand: 01.06.2017
- 65 *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen.* Webseite des NRZ. Im Internet: www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdc-definitionen/; Stand: 05.09.2017
- 66 *Robert Koch Institut und Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen.* Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-InfektionsSurveillance-System (KISS-Definitionen). Im Internet: www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/KISS_Definitionen_E-Book_Neuauflage_06_2017.pdf; Stand: 04.08.2017
- 67 *Gastmeier P, Behnke M, Breier A-C et al.* Nosokomiale Infektionsraten: Messen und Vergleichen. *Bundesgesundheitsbl.* 2012; 55 (11-12): 1363–1369

- 68 Schumacher M, Allignol A, Beyersmann J et al. Hospital-acquired infections--appropriate statistical treatment is urgently needed! *International Journal of Epidemiology* 2013; 42 (5): 1502–1508
- 69 Wolkewitz M, Cooper BS, Bonten MJM et al. Interpreting and comparing risks in the presence of competing events. *BMJ* 2014; 349: g5060
- 70 Gastmeier P. Surveillance nosokomialer Infektionen. *Ther Umsch* 2004; 61 (3): 204–209
- 71 Zuschneid I, Geffers C, Sohr D et al. Validation of surveillance in the intensive care unit component of the German nosocomial infections surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (4): 496–499
- 72 Schröder C, Behnke M, Gastmeier P et al. Case vignettes to evaluate the accuracy of identifying healthcare-associated infections by surveillance persons. *Journal of Hospital Infection* 2015; 90 (4): 322–326
- 73 Russo PL, Barnett AG, Cheng AC et al. Differences in identifying healthcare associated infections using clinical vignettes and the influence of respondent characteristics: A cross-sectional survey of Australian infection prevention staff. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4: 29
- 74 Keller SC, Linkin DR, Fishman NO et al. Variations in identification of healthcare-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34 (7): 678–686
- 75 Mayer J, Greene T, Howell J et al. Agreement in classifying bloodstream infections among multiple reviewers conducting surveillance. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (3): 364–370
- 76 Rich KL, Reese SM, Bol KA et al. Assessment of the quality of publicly reported central line-associated bloodstream infection data in Colorado, 2010. *American Journal of Infection Control* 2013; 41 (10): 874–879
- 77 McBryde ES, Brett J, Russo PL et al. Validation of statewide surveillance system data on central line-associated bloodstream infection in intensive care units in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 (11): 1045–1049
- 78 Worth LJ, Brett J, Bull AL et al. Impact of revising the National Nosocomial Infection Surveillance System definition for catheter-related bloodstream infection in ICU: Reproducibility of the National Healthcare Safety Network case definition in an Australian cohort of infection control professionals. *American Journal of Infection Control* 2009; 37 (8): 643–648
- 79 Freeman R, Moore LSP, García Álvarez L et al. Advances in electronic surveillance for healthcare-associated infections in the 21st Century: A systematic review. *J Hosp Infect* 2013; 84 (2): 106–119
- 80 Hota B, Lin M, Doherty JA et al. Formulation of a model for automating infection surveillance: Algorithmic detection of central-line associated bloodstream infection. *J Am Med Inform Assoc* 2010; 17 (1): 42–48
- 81 Doherty J, Noirot LA, Mayfield J et al. Implementing GermWatcher™, an Enterprise Infection Control Application. *AMIA Annu Symp Proc* 2006; 2006: 209–213
- 82 Redder JD, Leth RA, Møller JK. Incidence rates of hospital-acquired urinary tract and bloodstream infections generated by automated compilation of electronically available healthcare data. *J Hosp Infect* 2015; 91 (3): 231–236
- 83 Lin MY, Woeltje KF, Khan YM et al. Multicenter evaluation of computer automated versus traditional surveillance of hospital-acquired bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (12): 1483–1490
- 84 Snyders RE, Goris AJ, Gase KA et al. Increasing the Reliability of Fully Automated Surveillance for Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36 (12): 1396–1400
- 85 Rochefort CM, Buckeridge DL, Tanguay A et al. Accuracy and generalizability of using automated methods for identifying adverse events from electronic health record data: A validation study protocol. *BMC Health Serv Res* 2017; 17 (1): 147

- 86 Hota B, Malpiedi P, Fridkin SK et al. Probabilistic Measurement of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37 (2): 149–155
- 87 Bellini C, Petignat C, Francioli P et al. Comparison of automated strategies for surveillance of nosocomial bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (9): 1030–1035
- 88 Pokorny L, Rovira A, Martín-Baranera M et al. Automatic detection of patients with nosocomial infection by a computer-based surveillance system: A validation study in a general hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27 (5): 500–503
- 89 Bouam S, Girou E, Brun-Buisson C et al. An intranet-based automated system for the surveillance of nosocomial infections: Prospective validation compared with physicians' self-reports. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24 (1): 51–55
- 90 Rock C, Thom KA, Harris AD et al. A Multicenter Longitudinal Study of Hospital-Onset Bacteremia: Time for a New Quality Outcome Measure? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37 (2): 143–148

7 ANLAGEN

7.1 Erklärung über den wissenschaftlichen Beitrag der Publikation:

Meißner A*, Hasenclever D*, Brosteanu O, Chaberny I F (2017): EFFECT of daily antiseptic body wash with octenidine on nosocomial primary bacteraemia and nosocomial multidrug-resistant organisms in intensive care units – design of a multi-centre, cluster-randomised, double-blind, cross-over study

*A. Meißner and D. Hasenclever contributed equally to this work

Hiermit erkläre ich folgenden wissenschaftlichen Beitrag zur Publikation

- wissenschaftliche Literaturrecherche und Ausformulierung des medizinischen Hintergrunds und der Rationale der EFFECT-Studie
- wesentliche Beiträge in der Diskussion zum EFFECT- Studiendesign, insbesondere zur Umstellung der Datenerfassung auf digital verfügbare Routinedaten
- Anpassung der Endpunkte an eine digitale Datengewinnung und operationale Formulierung der entsprechenden neuen Definitionen
- Mitwirkung bei der Umsetzung des neuen Konzepts in programmierbare Algorithmen
- Mitwirkung bei der Machbarkeitsanalyse im Universitätsklinikum Leipzig
- Federführung bei der Publikation zum EFFECT Studiendesign

Dr. Dirk Hasenclever 2017-10-22

Dirk Hasenclever

Dr. Oana Brosteanu 22.10.2017

Oana Brosteanu

Prof. Iris F. Chaberny 22.09.2017

Iris F. Chaberny

Ort, Datum

Unterschrift der Koautoren

7.2 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

24.01.2018
Datum


.....
Unterschrift

7.3 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Anne Meißner
Geburtsdatum/-ort	09.06.1988 in Berlin
Staatsangehörigkeit	Bundesrepublik Deutschland
Familienstand	ledig
Postanschrift	Limburgerstraße 3f, 04229 Leipzig

Schulbildung

1995-1999	Grundschule „Am Hang“ in Dessau
1999-2007	„Liborius“ Gymnasium in Dessau
	Schulabschluss: Abitur

Außeruniversitäre Praktika

08/2007-01/2008	Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie Leipzig
02/2008	IPO-Gross Unternehmensberatung Leipzig
03/2008	Bären-Apotheke Dessau
04/2008	Seramun Diagnostica GmbH Berlin

Universitäre Ausbildung

10/2008	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Leipzig
10/2010	1.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2014	2.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/2014-04/2015	Praktisches Jahr: Viszeralchirurgie im Universitätsklinikum Leipzig Innere Medizin im HELIOS Parkklinikum Leipzig Radiologie im Herzzentrum Leipzig Humangenetik im Institut für Humangenetik Leipzig
06/2015	3.Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin

Publikation

Meißner, Anne; Hasenclever, Dirk; Brosteanu, Oana; Chaberny, Iris Freya (2017): EFFECT of daily antiseptic body wash with octenidine on nosocomial primary bacteraemia and nosocomial multidrug-resistant organisms in intensive care units. Design of a multicentre, cluster-randomised, double-blind, cross-over study. In: BMJ open 7 (11), e016251. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016251.

Beruflicher Werdegang

10/2015-02/2016

Ärztliche Redaktion und Medizinisches Consulting bei Lecturio GmbH in Leipzig

03-09/2016

Studienärztin am Institut für Hygiene, Krankenhaushygiene und Umweltmedizin des Universitätsklinikums Leipzig

seit 10/2016

Teilnahme am SMILE-Programm der Universität Leipzig mit eigener Gründungsidee

seit 08/2017

Regisseurin bei Accentus music GmbH in Leipzig

Ehrenamtliches Engagement

05-09/2008

Betreuerin für Menschen mit Behinderung in New Hampshire, USA

seit 2010

Vorsitzende eines gemeinnützigen Fördervereins

Sonstige Weiterbildungen

2006

Oberstufenabschluss im Fach Klavier und Musiktheorie an der "Kurt Weill"-Musikschule Dessau

08/2016-05/2017

Berufsorientierendes Coaching

01-08/2017

Weiterbildungen zum Thema Social Entrepreneurship (u.a. ZGI:kompakt in Koblenz, Social Impact Lab Leipzig, Berliner Stiftungswoche)



Leipzig, den 22.01.2018

7.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dirk Hasenclever für die Bereitschaft, meine Dissertation wissenschaftlich und persönlich zu begleiten. Seine wertvollen Anregungen und konstruktiven Beiträge haben mir sehr geholfen, die Arbeit in einer überschaubaren Zeit fertigzustellen. Er hat mich immer wieder durch aufmunternde Worte freundschaftlich motiviert und mir und meiner Arbeit viel von seiner kostbaren Zeit geschenkt.

Auch danke ich Frau Prof. Dr. Iris Chaberny und meinen ehemaligen Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Hygiene, sowie dem EFFECT-Team für die vertrauensvolle und sehr angenehme Zusammenarbeit. Insbesondere Frau Dr. Bettina Schock habe ich sehr wertvolle Erkenntnisse zu verdanken.

Abschließend möchte ich mich von Herzen auch bei meinen Eltern und meinem Freund für die liebevolle und immerwährende Unterstützung auf meinem Weg bedanken.