



„Ist gruppennützige Forschung mit  
nichteinwilligungsfähigen  
Erwachsenen wirklich erforderlich?“

16. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer  
Ethikkommissionen 18.6.2015 Berlin

September | World  
13 | Sepsis  
2015 | Day

# Gliederung



- Bedeutung der Intensivmedizin für den medizinischen Fortschritt
- Fortschritte in der Intensivmedizin auf Grund von Studien an nicht einwilligungsfähigen Patienten
- Ungelöste Probleme in der Intensivmedizin und Sepsisforschung und Bedeutung der gruppennützigen Forschung

## EDITORIALS



### Critical Care — An All-Encompassing Specialty

Simon Finfer, M.D., F.C.I.C.M., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D.

- **2005 US critical care cost US\$81.7 billion**
- **29.2% of Medicare beneficiaries treated in an ICU during the last month of their life**

## STATISTICAL BRIEF #160

August 2013

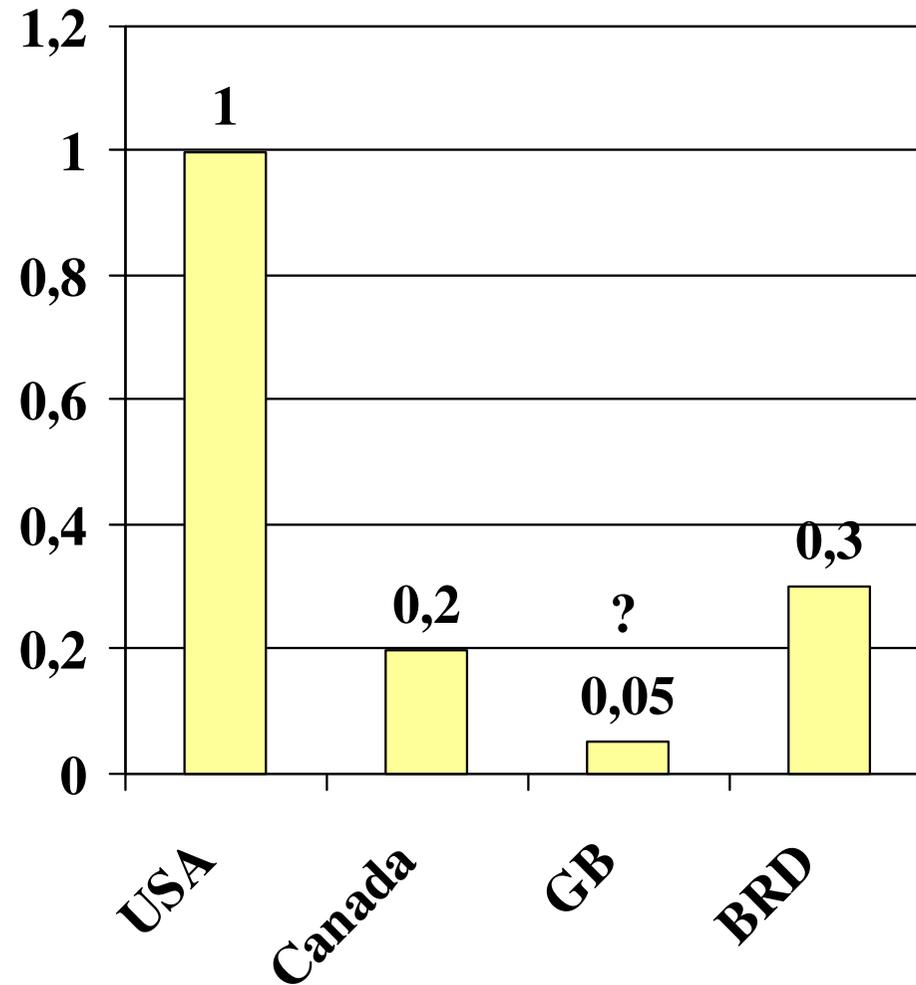


**Table 1. Top 20 most expensive conditions treated in U.S. hospitals, all payers, 2011**

Rank	CCS principal diagnosis category and name	Aggregate hospital costs, U.S. \$, in millions	National costs, %	Number of hospital discharges, in thousands
1	Septicemia (except in labor)	20,298	5.2	1,094
2	Osteoarthritis	14,810	3.8	964
3	Complication of device, implant or graft	12,881	3.3	699
4	Liveborn	12,390	3.2	3,818
5	Acute myocardial infarction	11,504	3.0	612
6	Spondylosis, intervertebral disc disorders, other back problems	11,218	2.9	667
7	Pneumonia (except that caused by tuberculosis and sexually transmitted diseases)	10,570	2.7	1,114
8	Congestive heart failure, nonhypertensive	10,131	2.7	970
9	Coronary atherosclerosis	10,400	2.7	605
10	Respiratory failure, insufficiency, arrest (adult)	8,749	2.3	404
11	Acute cerebrovascular disease	8,361	2.2	597
12	Cardiac dysrhythmias	7,624	2.0	795
13	Complications of surgical procedures or medical care	6,850	1.8	529
14	Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis	5,700	1.5	729
15	Rehabilitation care, fitting of prostheses, and adjustment of devices	5,487	1.4	420
16	Diabetes mellitus with complications	5,380	1.4	561
17	Biliary tract disease	5,137	1.3	469
18	Fracture of neck of femur (hip)	4,866	1.3	316
19	Mood disorders	4,840	1.2	896
20	Acute and unspecified renal failure	4,668	1.2	498
<b>Total for top 20 conditions</b>		182,266	47.1	16,755
<b>Total for all hospitalizations</b>		387,272	100	38,591

22.2 Billion USD in 2011

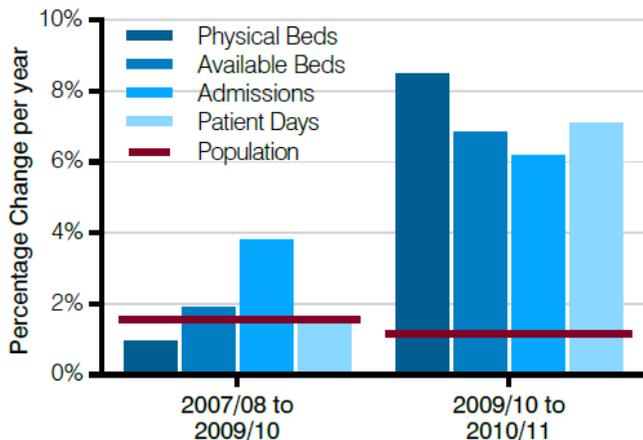
# Anteil d. Intensivtherapie am Bruttosozialprodukt im internationalen Vergleich (geschätzt)





# Intensive Care Resources and Activity 2010-2011 Executive Summary

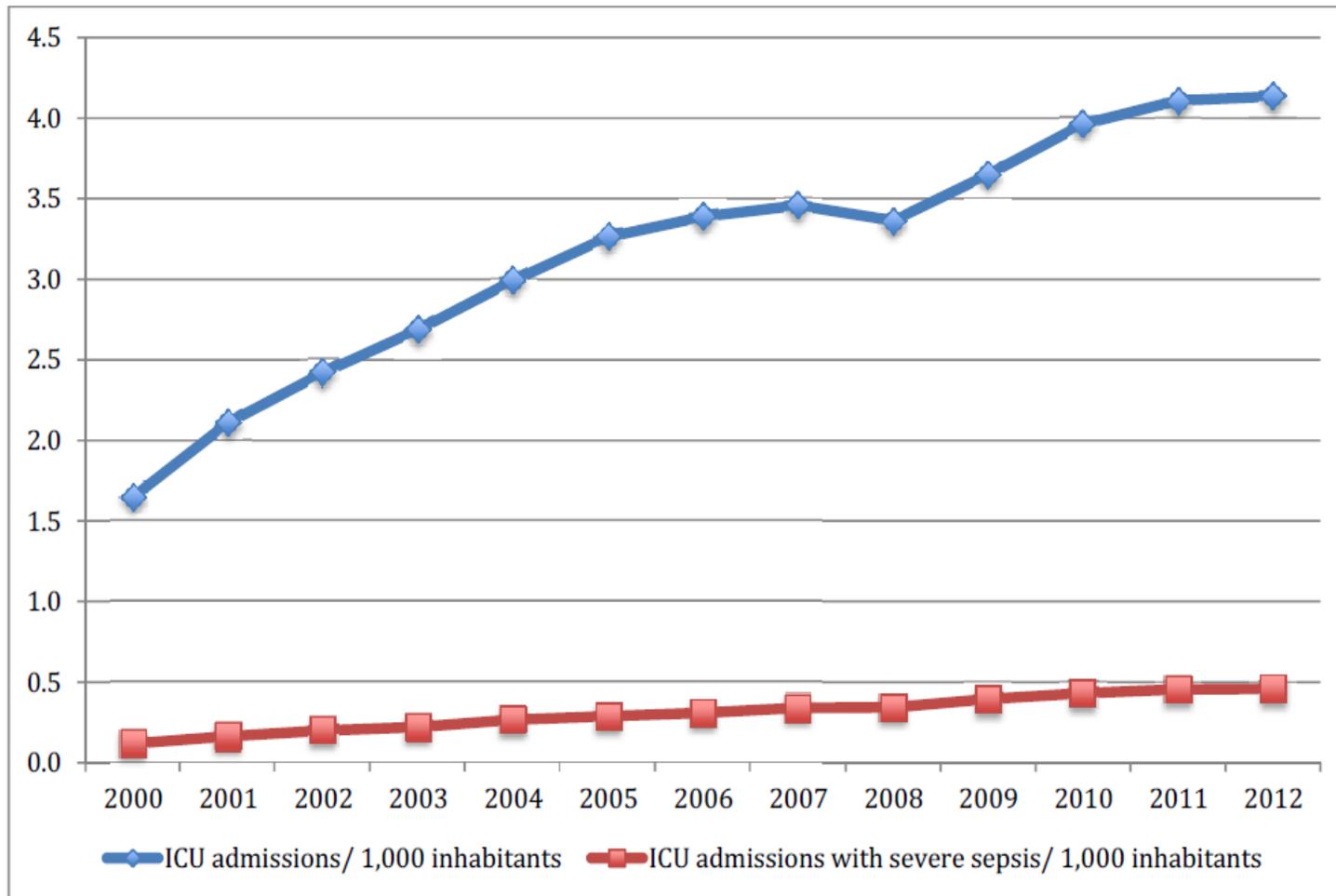
Changes in ICU Activity and Population in Australia and New Zealand



- 2010-11 Beds increased by 8.5% (Pop<sup>n</sup> growth 1.1%)
- 6.2% increase in admissions
- Median bed occupancy increased from 70% to 76%

# Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012

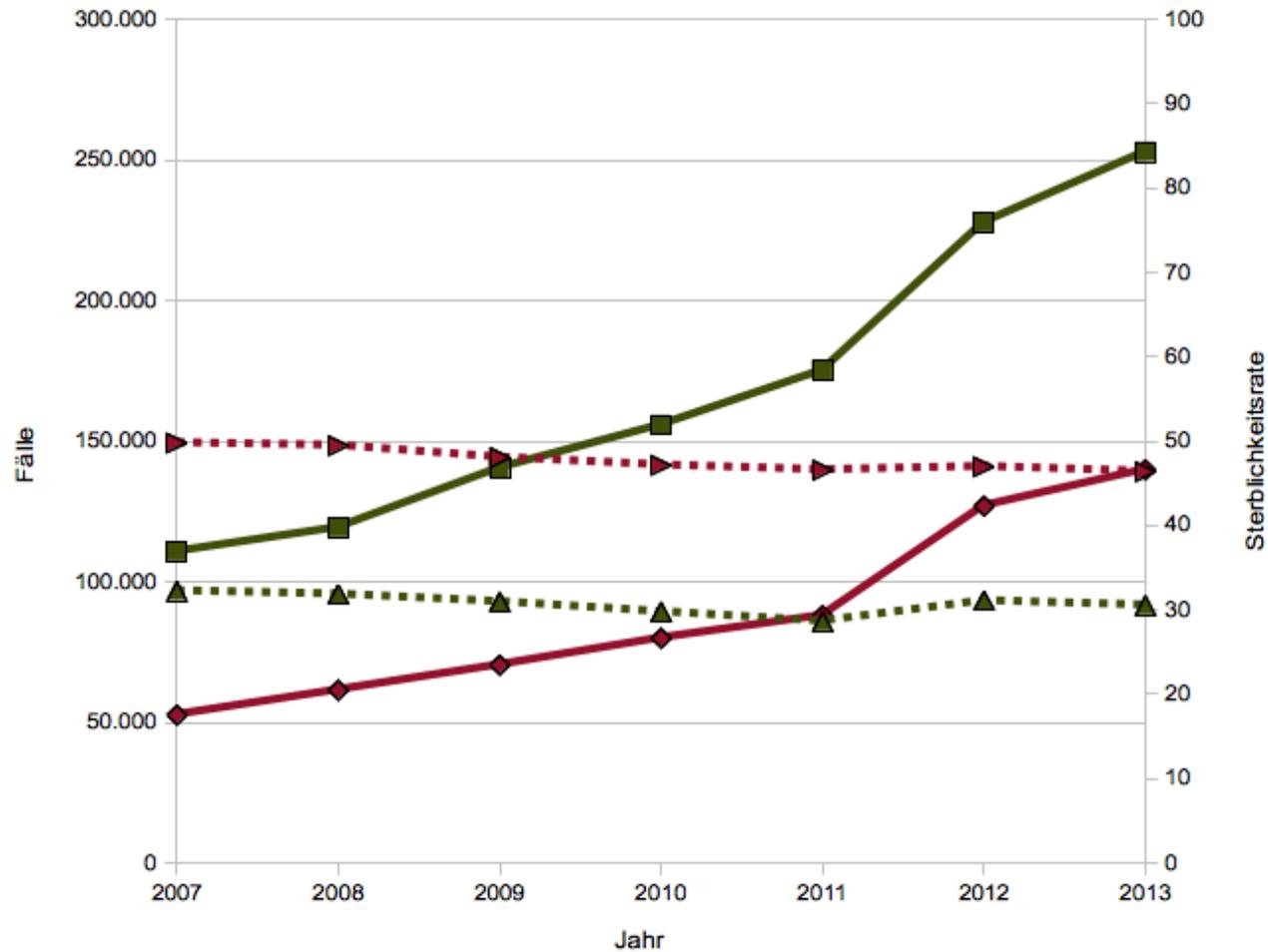
Kirsi-Majja Kaukonen, MD, PhD, EDIC; Michael Bailey, PhD; Satoshi Suzuki, MD; David Pilcher, FCICM;  
Rinaldo Bellomo, MD, PhD



Kaukonen, et al JAMA 2014



# Change in sepsis incidence and mortality in Germany 2007-2013



Annual costs 9.3 Billion

- Sepsis einschließlich schwere Sepsis und septischer Schock
- ◆ Schwere Sepsis und septischer Schock
- ▲ Sterblichkeitsrate Sepsis einschließlich schwere Sepsis und septischer Schock. %
- ▶ Sterblichkeitsrate schwere Sepsis und septic. Schock %

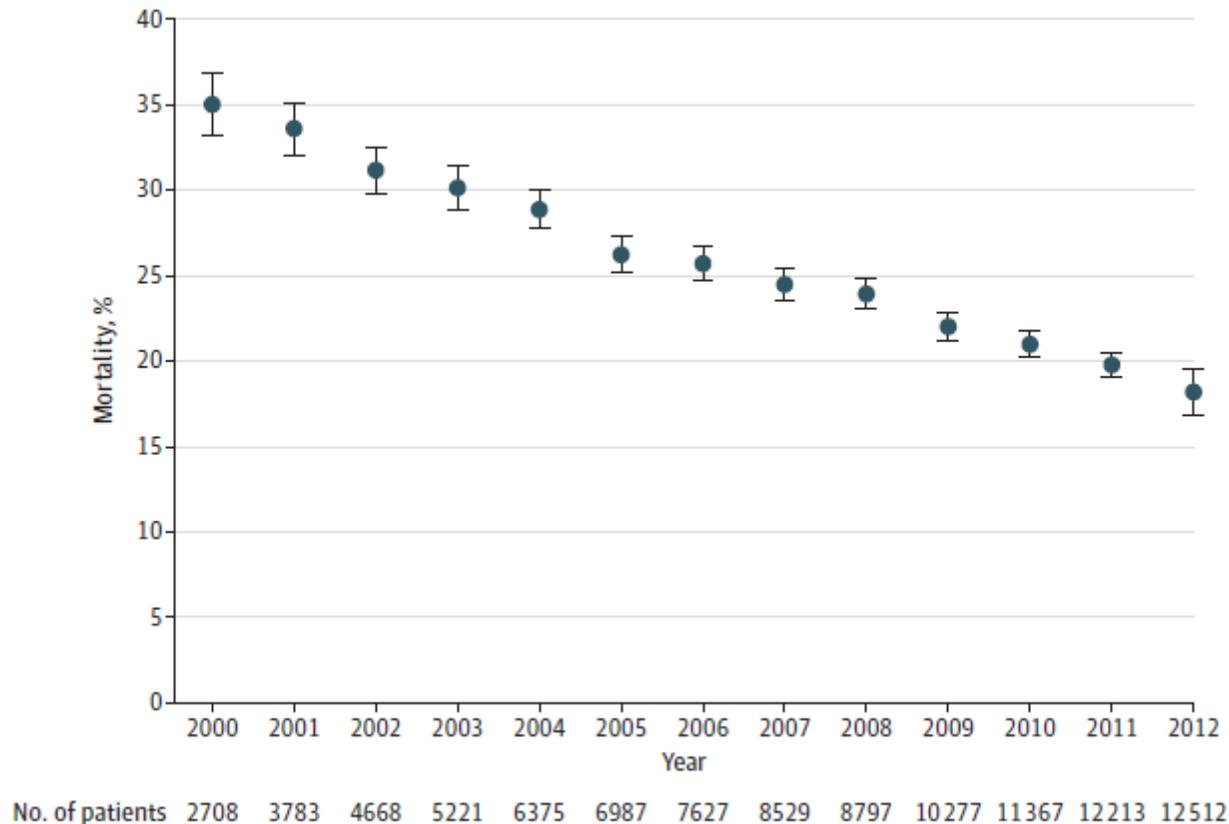
# Gliederung

- Bedeutung der Intensivmedizin für den medizinischen Fortschritt
- Fortschritte in der Intensivmedizin auf Grund von Studien an nicht einwilligungsfähigen Patienten
- Ungelöste Probleme in der Intensivmedizin und Sepsisforschung und Bedeutung der gruppennützigen Forschung

# Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012

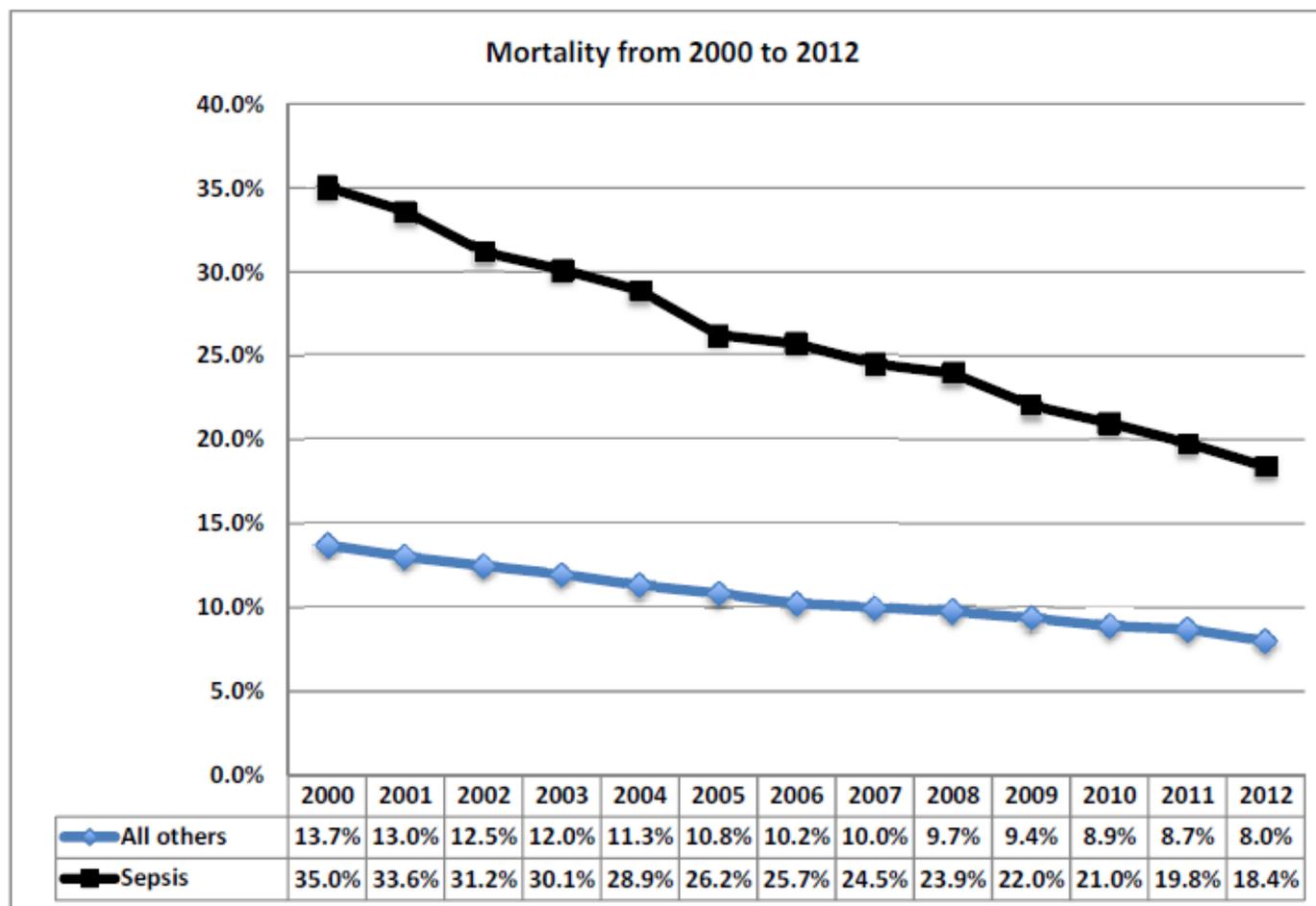
Kirsi-Maija Kaukonen, MD, PhD, EDIC; Michael Bailey, PhD; Satoshi Suzuki, MD; David Pilcher, FCICM; Rinaldo Bellomo, MD, PhD

Figure 1. Mean Annual Mortality in Patients With Severe Sepsis



# Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012

Kirsi-Maija Kaukonen, MD, PhD, EDIC; Michael Bailey, PhD; Satoshi Suzuki, MD; David Pilcher, FCICM; Rinaldo Bellomo, MD, PhD



Crude mortality in severe sepsis/septic shock patients and in all other intensive care unit (ICU) patients.



# Change in community acquired sepsis mortality over time

**60 day mortality Rivers 2001:**

**Control 56.9% EGDT 44.3%**

**60 day mortality ProCESS 2014:**

**Control 18.1%/18.9% EGDT 21%**

**60 day mortality ARISE 2014:**

**Control 18.6% EGDT 18.8%**

# Ursachen für die niedrige Krankenhaussterblichkeit um 20%



- Früherkennung und -Therapie
- Evidenz-basierte Therapie:
- Alle Patienten hatte bereits vor Einschluss mehr als 2L Volumenersatz und 6.5- 8 L innerhalb der ersten 72 Std.
- Nur Kristalloide
- Lungenprotektive Beatmung in allen Gruppen
- Niedriger Hb als Transfusionstrigger



ORIGINAL ARTICLE

## Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

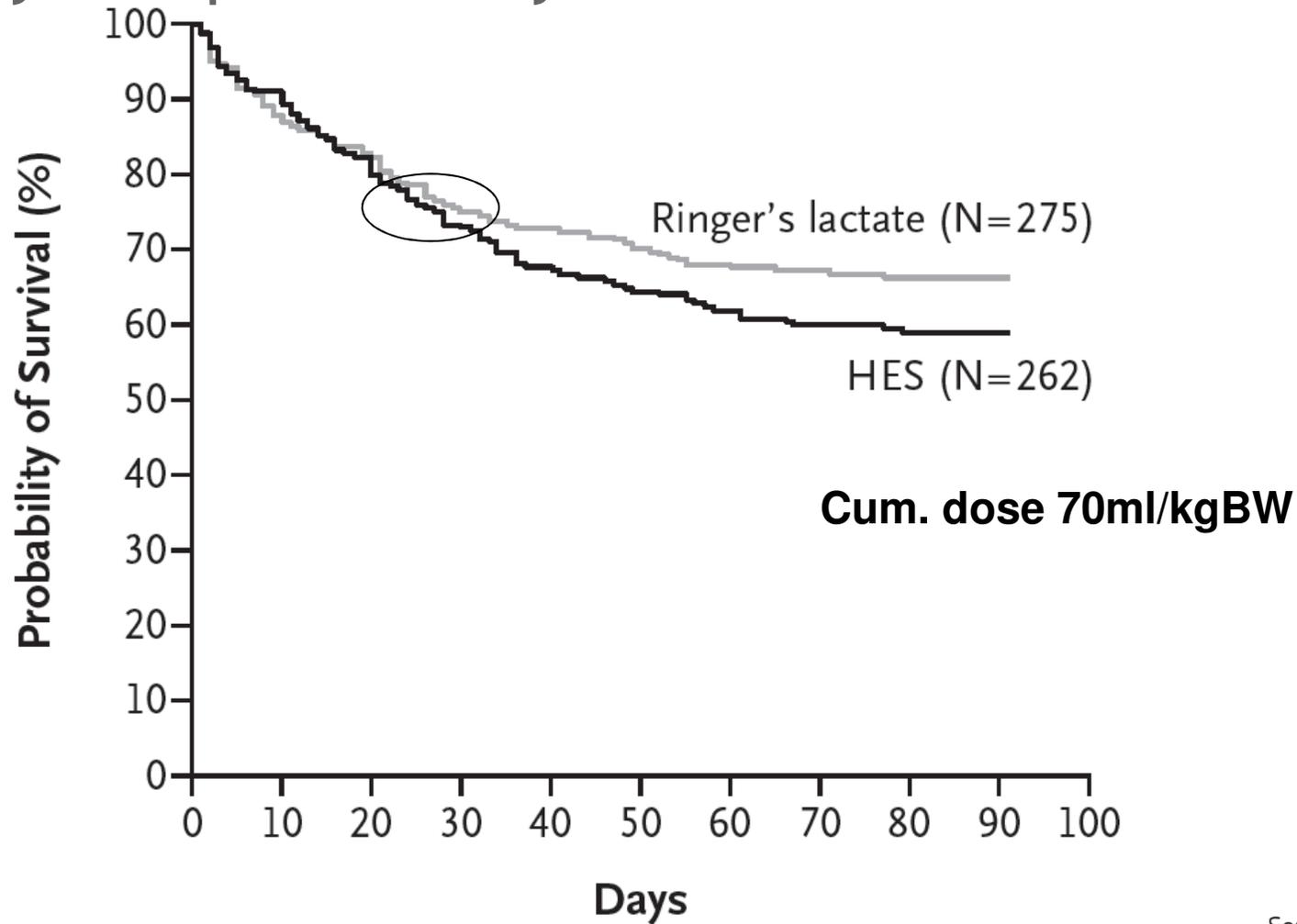
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care



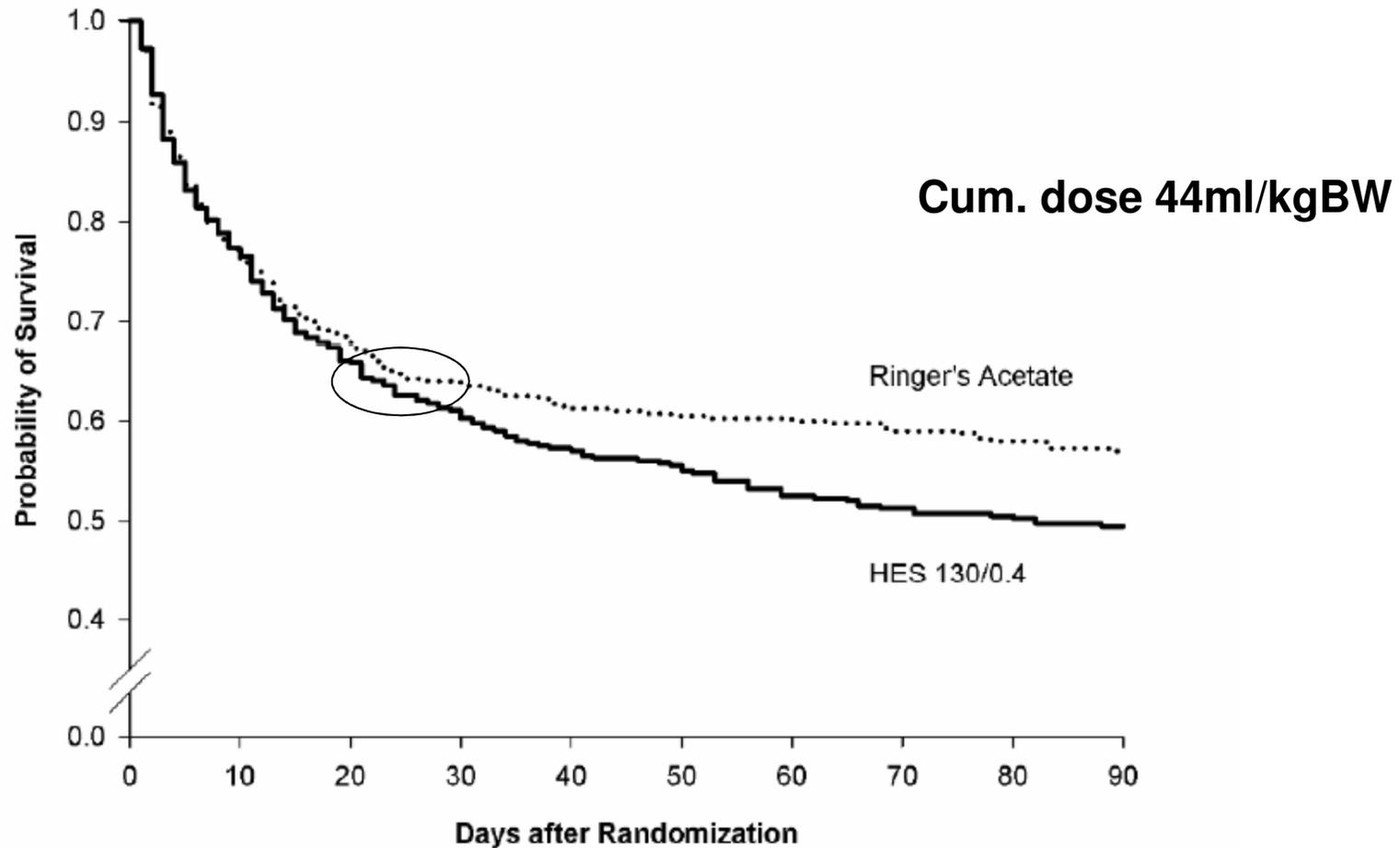
# WISEP: HES 200/0.5 vs. Ringer's for fluid therapy in sepsis- 90 day survival



# 6S: 6% HES 130/042 vs. Ringer's for fluid therapy in sepsis - 90 day survival



A



**No. at Risk**

HES 130/0.4	398	243	209	197
Ringer's Acetate	400	256	241	228

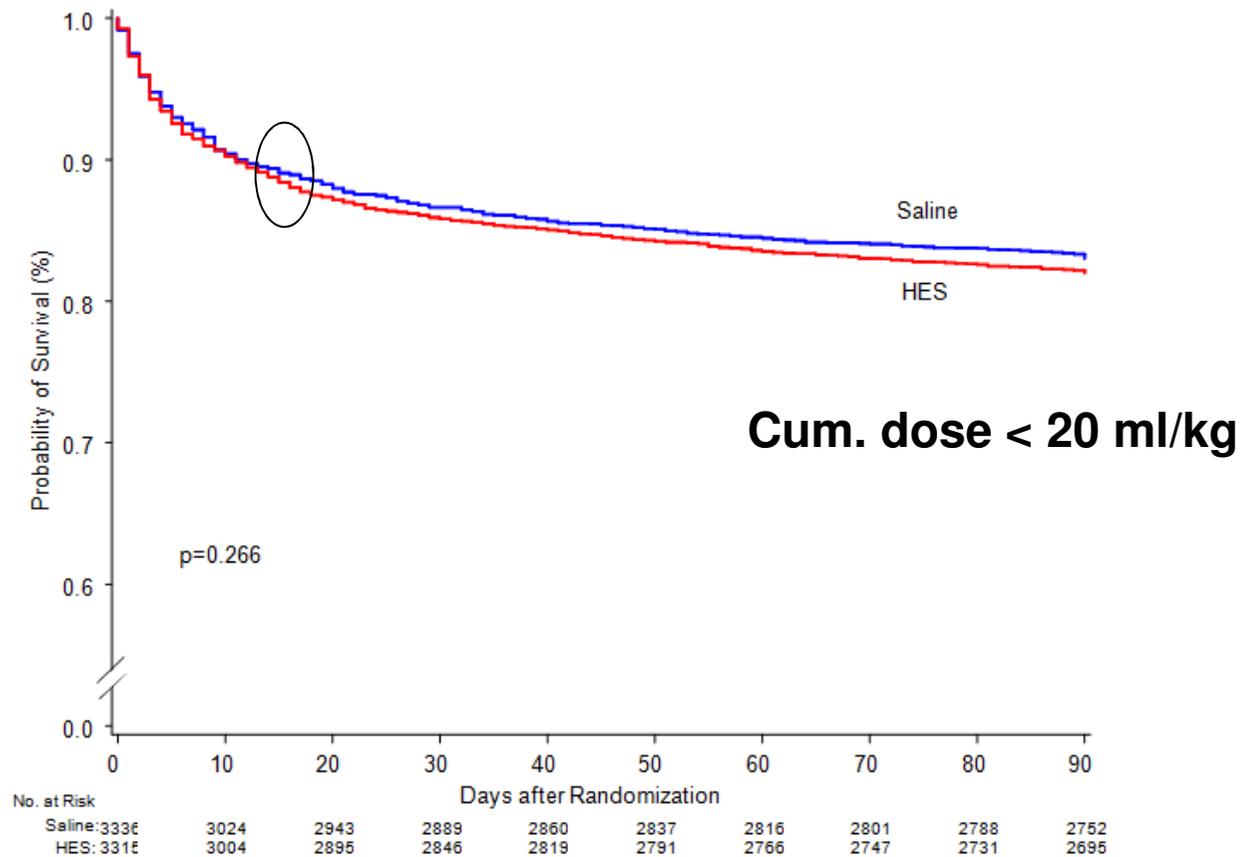
September 13, 2012

A. Perner et al 6S Trial, NEJM 2012

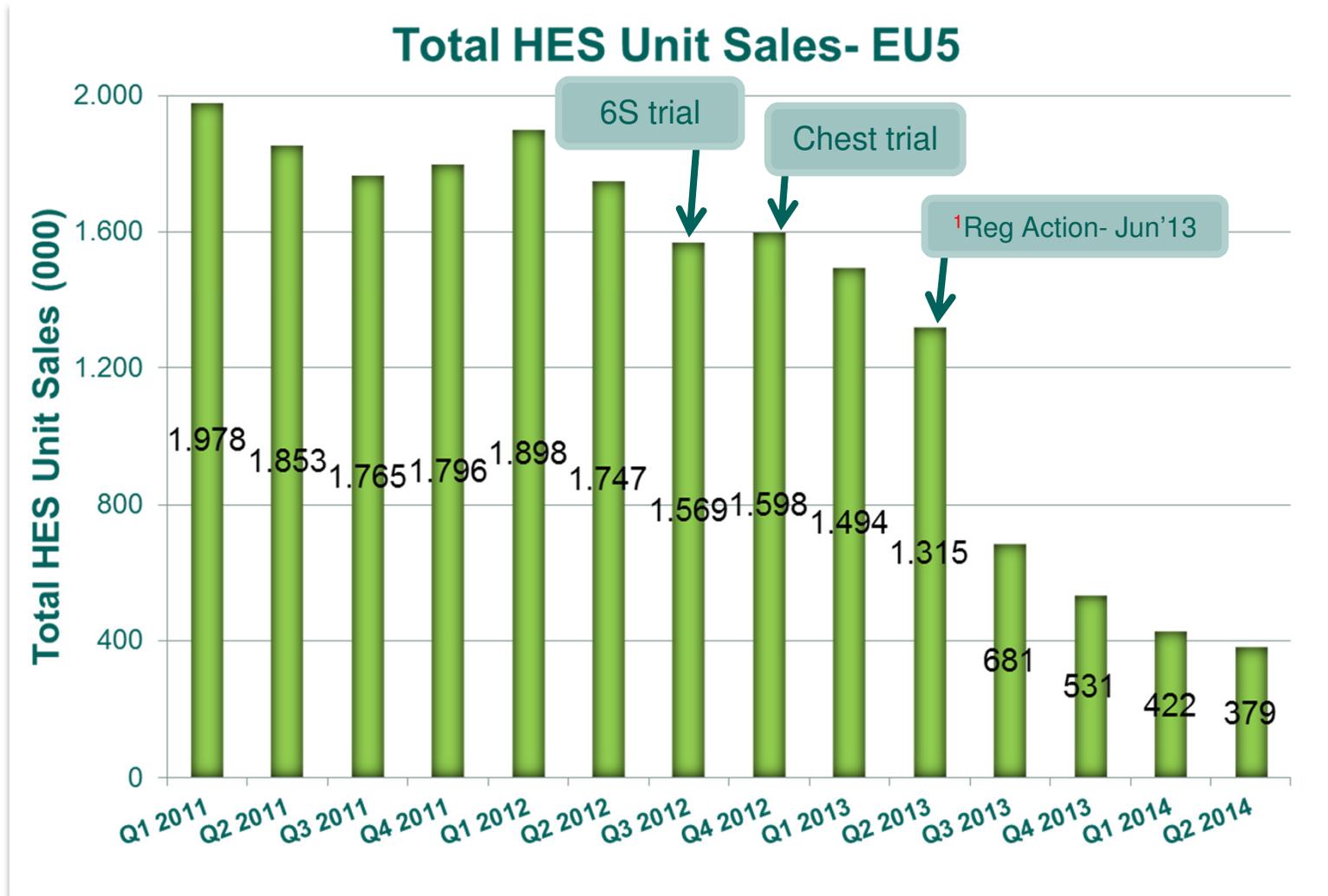


## Facts: Trend towards higher mortality

Outcome	HES	Saline	RR	95% CI	p
D90 mortality	597/3315 (18.0)	566/3336 (17.0)	1.06	0.96 to 1.18	0.26



# HES- Sales Analysis- EU5

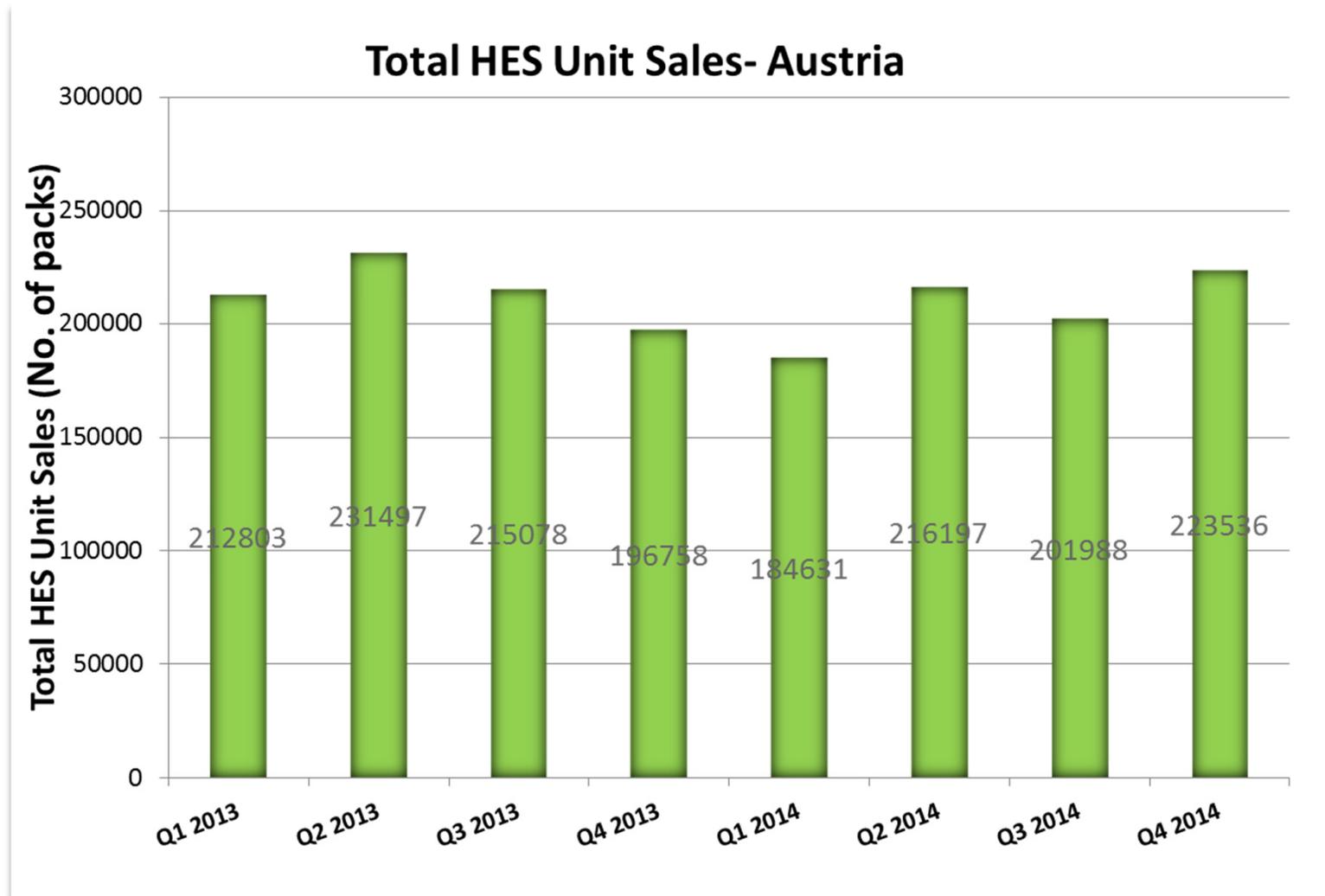


Note: Total HES Sales irrespective of bottle size and %  
Source: IMS Colloids Q2 2014 Data

<sup>1</sup>Reg- Regulatory **18**

September | World  
13 | Sepsis  
2014 | Day

# HES- Unit Sales Analysis- Austria



Note: Units - # of Packs Sold

Source: IMS Colloids Q4 2014 (Mar 2015)

# Patient without spleen not vaccinated contracted pneumococcal sepsis



# 2 years later visiting the ICU in Jan. 2015 and giving an interview



m m Sandra Stuwe  
Patientin

# 2 years later visiting the ICU and giving an interview

op  
epis  
ive  
res





# Gliederung

- Bedeutung der Intensivmedizin für den medizinischen Fortschritt
- Fortschritte in der Intensivmedizin auf Grund von Studien an nicht einwilligungsfähigen Patienten
- Ungelöste Probleme in der Intensivmedizin und Sepsisforschung und Bedeutung der gruppennützigen Forschung

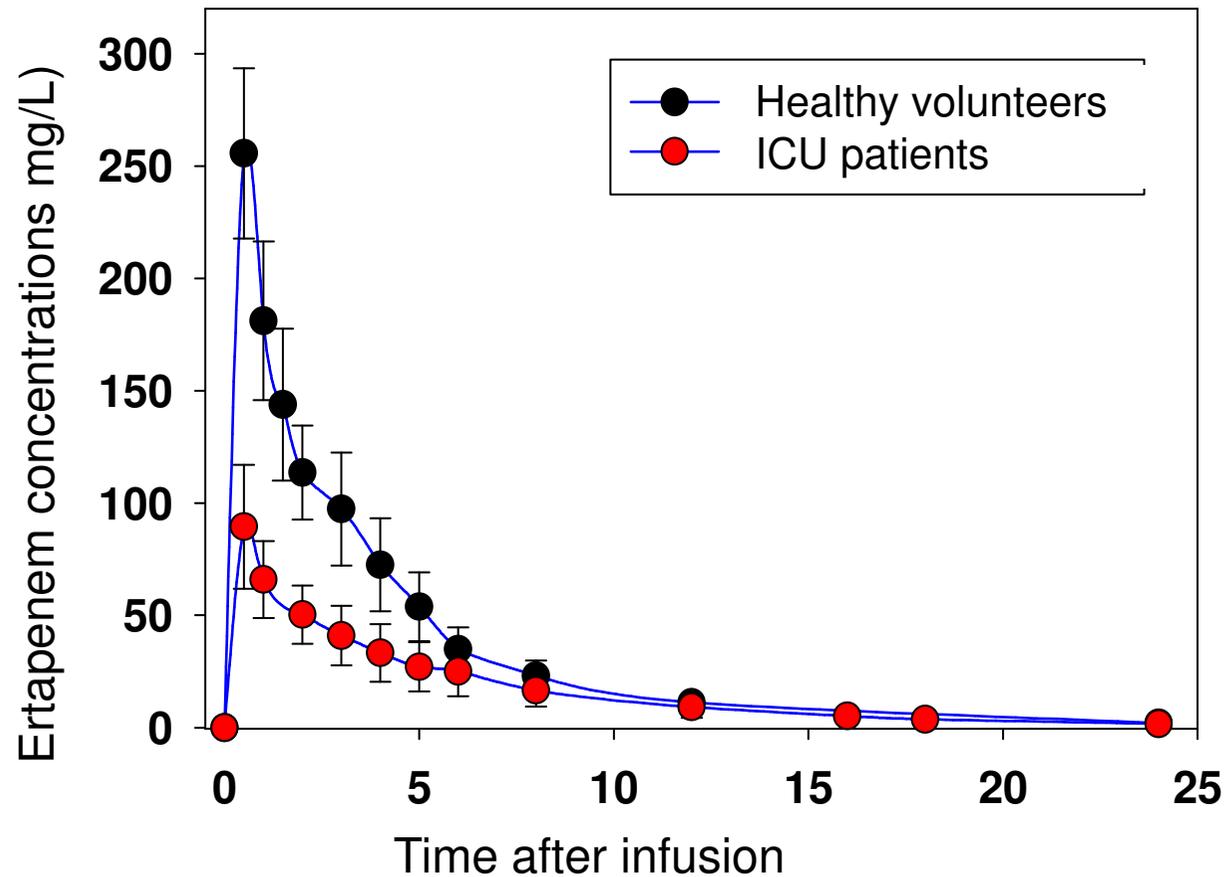


# Ungelöste Probleme

- Viele Substanzen, die in der Intensivmedizin eingesetzt werden, sind nicht beim Intensivpatienten evaluiert z.B. Antibiotika
- Etliche Substanzen wurden vor der Änderung der Arzneimittelgesetzes in den 70iger zugelassen: HES, Gelatine, Kochsalzlösung
- Sepsismarker mit hoher Sensitivität und Spezifität fehlen
- Die Erregerdiagnostik und Resistenzbestimmung dauert bis zu 72 Stunden

# Fixed Dosages in Septic Patients Result Frequently in Sub-therapeutic Levels: Ertapenem

---



Pletz et al., AAC, 2004, Burkhardt et al., JAC, 2007.

# Colistin: Loading Dose plus 2x4.5 Mio Units??

*Plachouras, AAC 2009*

## Design

Greek PK-study on ICU

## Patients

12 males, 6 females  
GFR 82  $\pm$  24 ml/min

## Dosing

3x3 Mio units i.v.

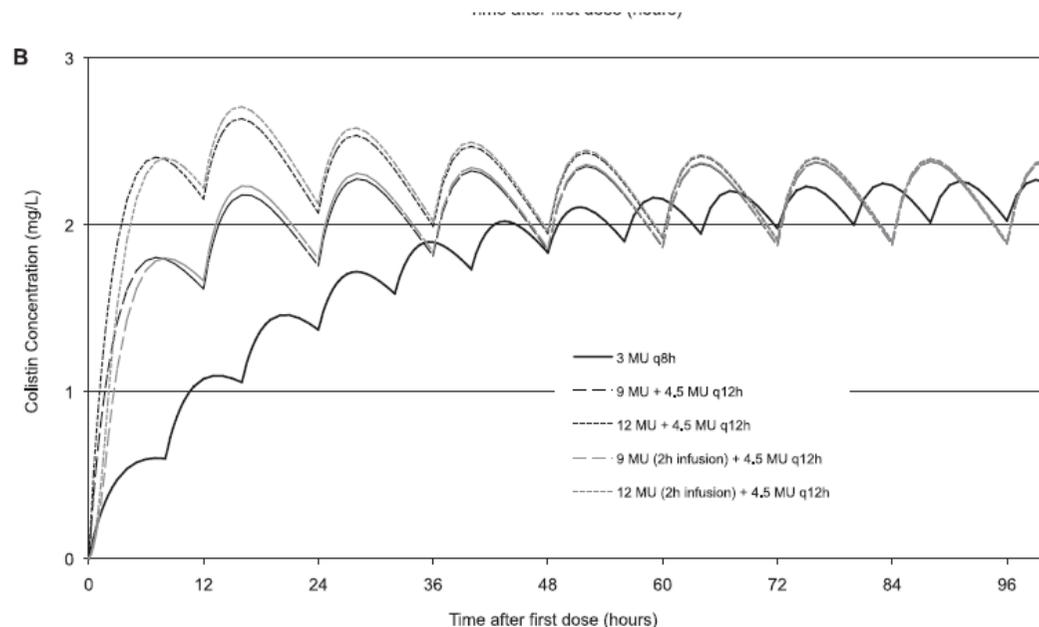
## Results

Serum level after 1. dose 0.6 mg/l

Serum levels in steady state 2.3 mg/l (Pseudomonas MIC= 2 mg/l)

## Suggestion of the Authors

Loading Dose of 9-12 Mio units (over 2h), followed by 2x4,5 Mio

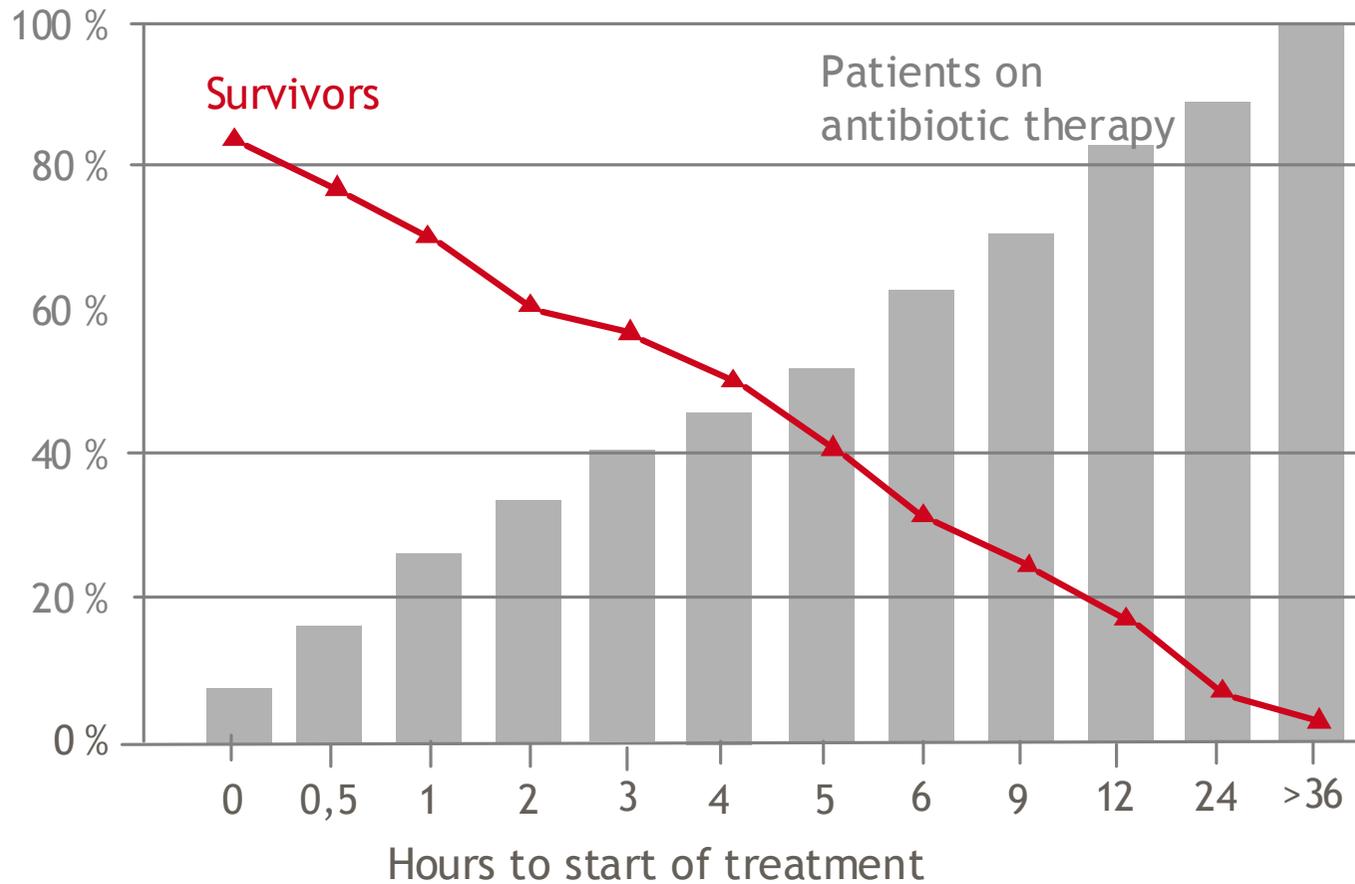


# Time is life !

Septic Shock is often diagnosed and treated too late

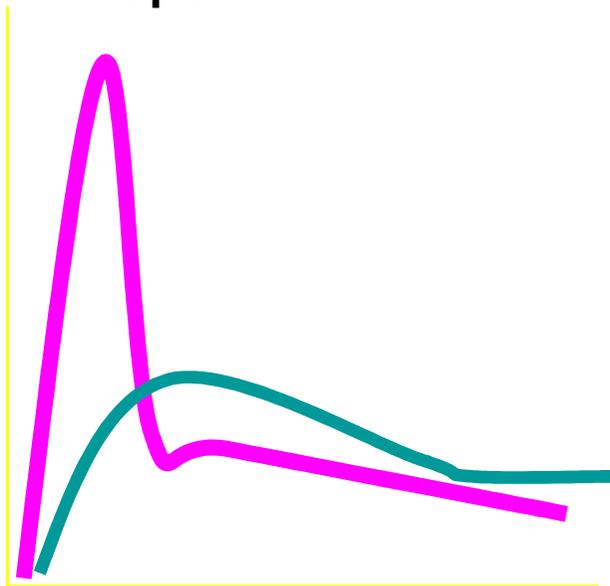


**N = 2154**

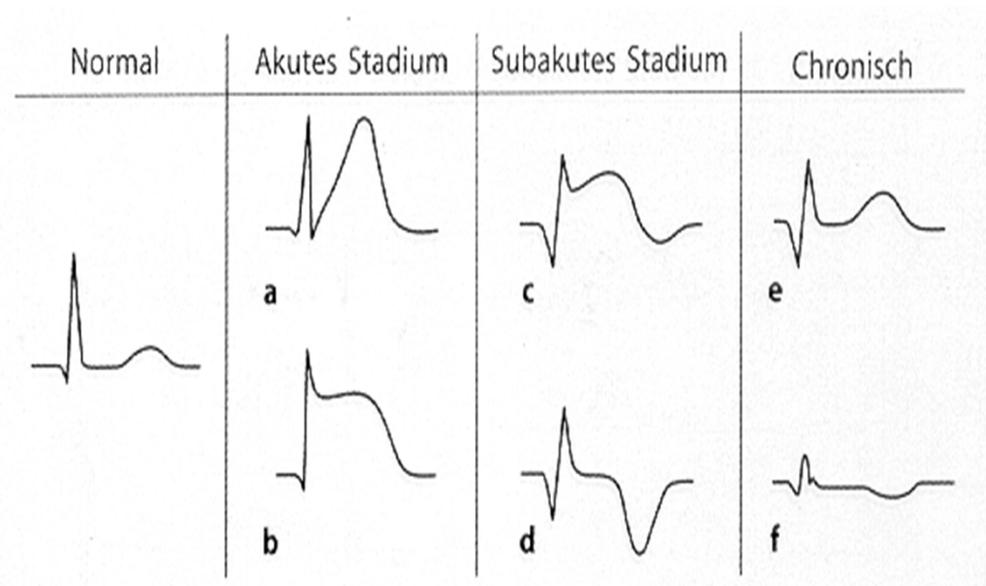


# There is no single lead symptom and no ECG/Troponin for Sepsis

## Biomarker: Troponin T



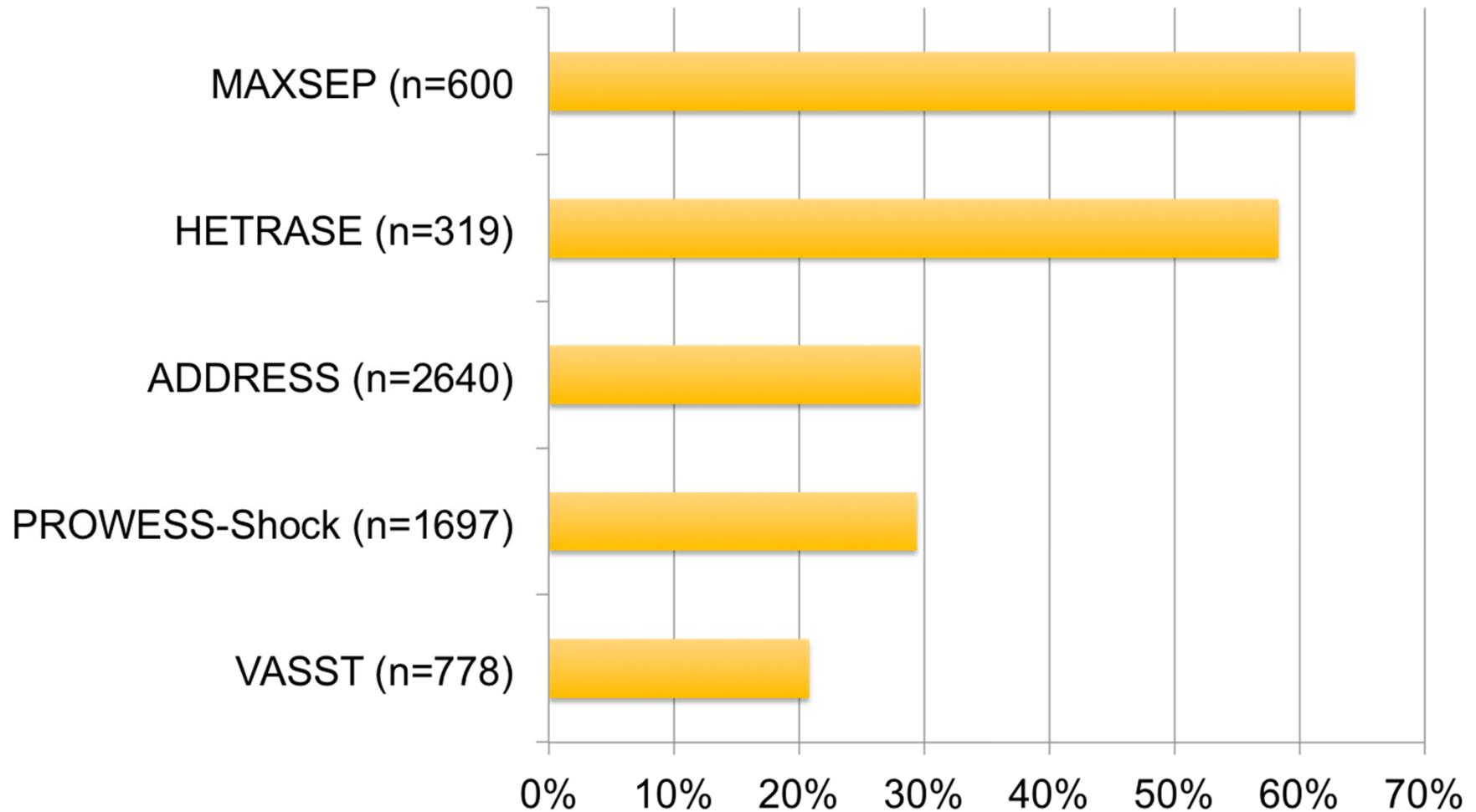
**Sensitivität: 85%**  
**Spezifität: 100%**



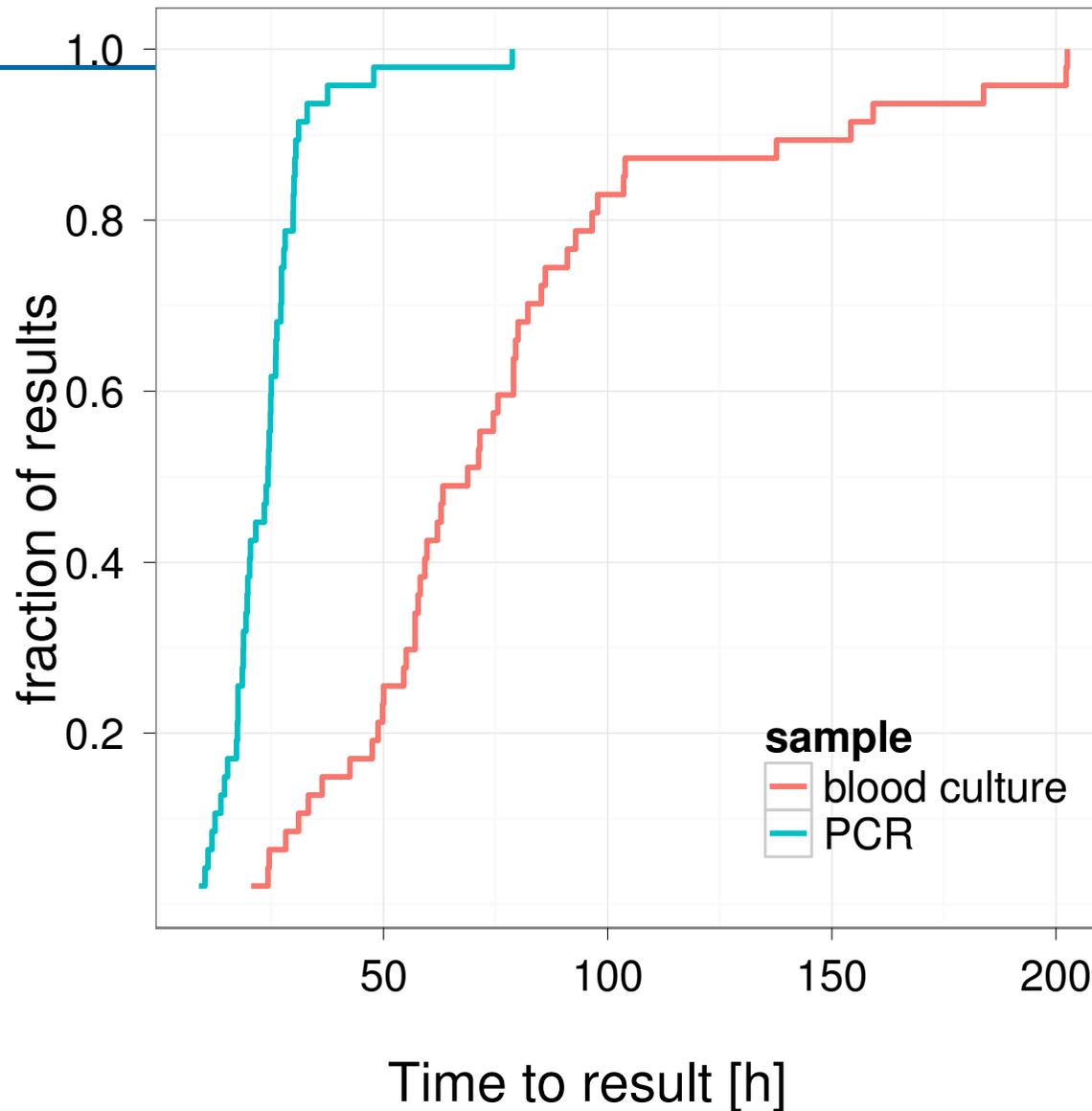
**Sensitivität: 70%**  
**Spezifität: 85%**

# Negative Cultures in Sepsis Trials

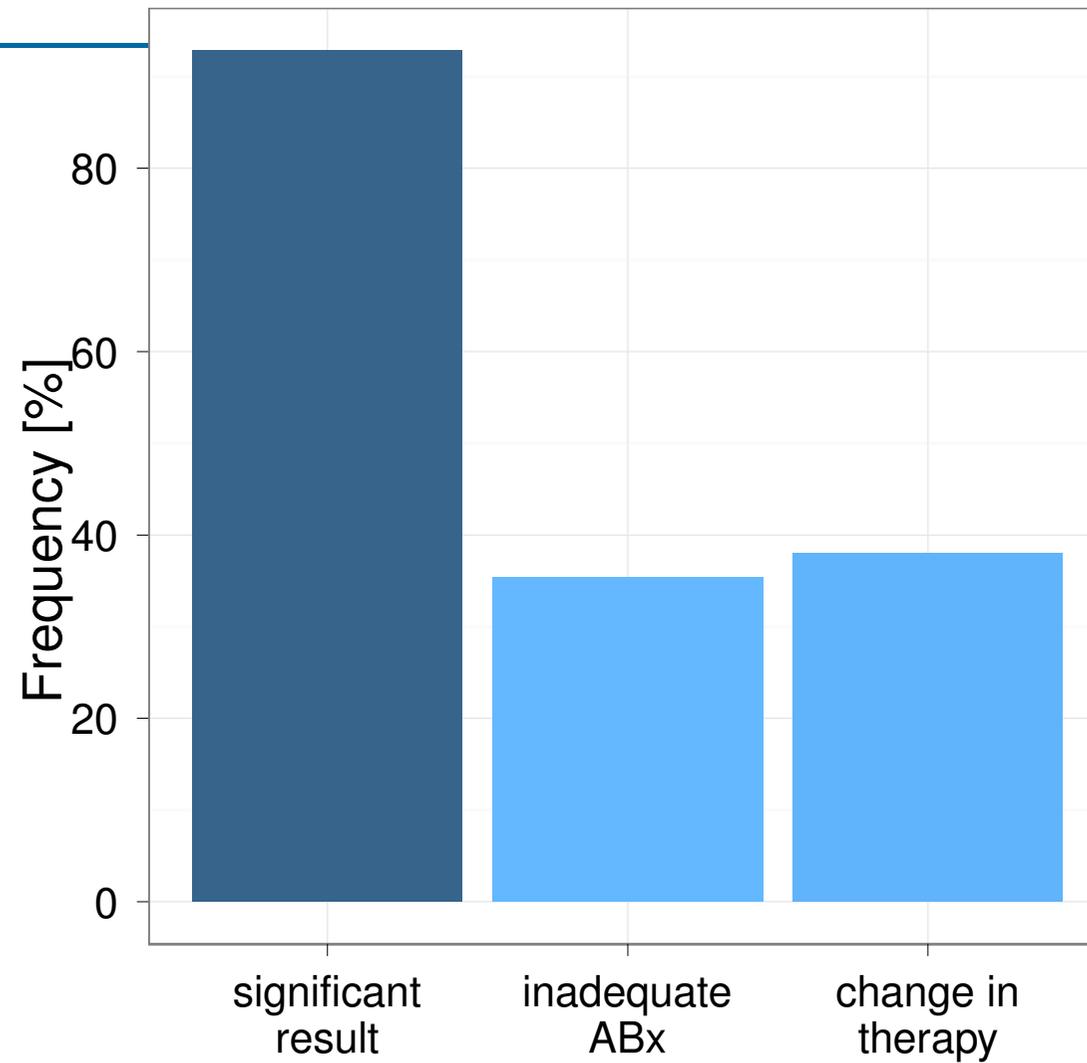
---



# PCR liefert schnellere Ergebnisse als die Blutkultur



# Auswirkungen positiver PCR-Befunde





# Vorraussetzungen für gruppennützige Forschung

- Die erwarteten Forschungsergebnisse können nicht an einwilligungsfähigen Personen gewonnen werden; diese Forschung stellt also die einzige Möglichkeit zur Erlangung medizinisch notwendiger Erkenntnisse bei dieser Personengruppe dar.
- Das Ausmaß der Beeinträchtigung und das mit dem Eingriff verbundene Risiko muss minimal sein.
- Der gesetzliche Vertreter des Betroffenen muss über die Ziele und die Tragweite der Untersuchung aufgeklärt sein und seine Einwilligung erteilt haben.