

# STUDIEN PROTOKOLL

Studienprotokoll SPLEEN OFF Amendment 1  
Datum 1. Amendment: 15.07.2011

## Prospektive, multizentrische Beobachtungs-Studie zu Epidemiologie und Ursachen der Sepsis nach Milzentfernung



### SPLEEN OFF

**SPLE[E]Nectomy, Overwhelming inFection and pneumococcal immunity –  
a nationwide cohort and case Finding study**

#### Studienleiter

Prof. Dr. med. Winfried V. Kern  
Zentrum für Infektiologie und Reisemedizin &  
IFB-Zentrum für chronische Immundefizienz (CCI)  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Strasse 55  
D-79106 Freiburg,  
☎ (0761) 27018190  
Fax (0761) 27018200  
✉ kern@if-freiburg.de

#### Stellvertretender Studienleiter

Prof. Dr. med. Frank M. Brunkhorst  
Kompetenznetz Sepsis (SepNet) &  
IFB-Sepsiszentrum Jena (CSCC)  
Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin  
Erlanger Str. 101  
D-07747 Jena  
☎ (03641) 9323381  
Fax (03641) 934795  
✉ frank.brunkhorst@med.uni-jena.de

#### Studienkoordination

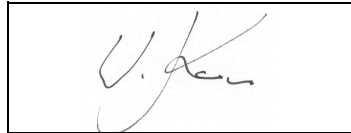
Dr. med. Christian Theilacker  
IFB-Zentrum für chronische Immundefizienz (CCI) &  
Zentrum für Infektiologie und Reisemedizin  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Strasse 55  
D-79106 Freiburg  
☎ (0761) 27018190  
Fax (0761) 27018200  
✉ christian.theilacker@uniklinik-freiburg.de

#### SepNet Koordinatorin

Katrin Ludewig  
Kompetenznetz Sepsis (SepNet) und  
IFB-Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen  
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Str. 101  
07747 Jena  
☎ (03641) 9 323378  
Fax (03641) 9 323387  
✉ katrin.ludewig@med.uni-jena.de

## Genehmigung des Protokolls

Studienleiter  
Prof. Dr. W.V. Kern  
Name

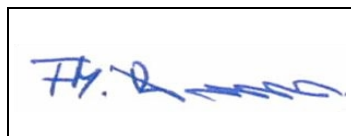


Unterschrift

27.08.2010

Datum

Stellvertretender Studienleiter  
Prof. Dr. F. M. Brunkhorst  
Name

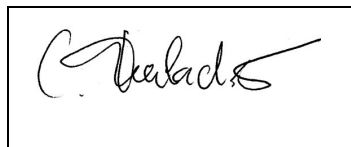


Unterschrift

27.08.2010

Datum

Medizinischer  
Studienkoordinator  
Dr. Christian Theilacker  
Name

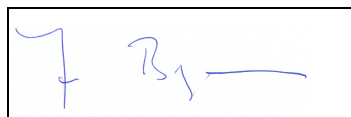


Unterschrift

29.08.2010

Datum

Biometrie/Statistik  
Dr. Jan Beyersmann  
Name



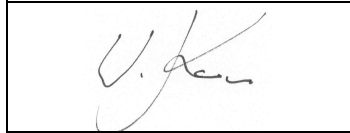
Unterschrift

27.08.2010

Datum

## Genehmigung des 1. Amendments

Studienleiter  
Prof. Dr. W.V. Kern  
Name




Unterschrift

13.07.2011

Datum

Stellvertretender Studienleiter  
Prof. Dr. F. M. Brunkhorst  
Name

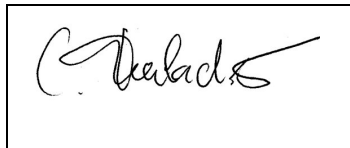


Unterschrift

13.07.2011

Datum

Medizinischer  
Studienkoordinator  
Dr. Christian Theilacker  
Name

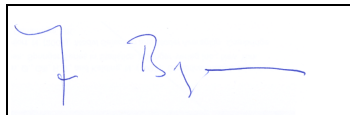


Unterschrift

15.07.2011

Datum

Biometrie/Statistik  
Dr. Jan Beyersmann  
Name



Unterschrift

13.07.2011

Datum

## Liste der Abkürzungen

APACHE-II Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score
CCI	Zentrum für chronische Immundefizienz
CRF	Case Report Form (= Prüfbogen bzw. Dokumentationsbogen)
CRP	C-reaktives Protein
CSCC	Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen
FPFV	Erster Patient Erste Visite (First Patient First Visit)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= ALT)
ICH-GCP	ICH Topic E6: Guideline for Good Clinical Practice (GCP)
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
LPLV	Letzter Patient Letzte Visite (Last Patient Last Visit)
OPSI	Overwhelming Post Splenectomy Infection
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCT	Procalcitonin
PPV-23	23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SepNet	Kompetenznetz Sepsis
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom
SOFA Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
SZ Freiburg	Freiburger Studienzentrum

# Inhaltsverzeichnis

<b>Genehmigung des Protokolls</b> .....	<b>2</b>
<b>Genehmigung des 1. Amendments</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste der Abkürzungen</b> .....	<b>4</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Synopsis</b> .....	<b>7</b>
<b>Flussdiagramm Studienablauf</b> .....	<b>9</b>
<b>1 Verantwortung und Zuständigkeiten</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>12</b>
2.1 Grund für das erste Studienamendment .....	12
2.2 Hintergrund und wissenschaftliche Grundlagen .....	12
<b>3 Rationale und Zielsetzung</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Studienplan</b> .....	<b>13</b>
4.1 Studiendesign .....	13
4.2 Voraussichtlicher Zeitplan .....	13
4.3 Patientenbezogene Studiendauer .....	14
4.4 Teilnehmende Zentren .....	14
4.5 Anzahl der Prüfungsteilnehmer .....	14
<b>5 Patientenpopulation und Auswahlkriterien</b> .....	<b>14</b>
<b>6 Patientenaufnahme in die Studie</b> .....	<b>14</b>
6.1 Patientenscreening .....	14
6.2 Patienteneinschluss .....	15
<b>7 Studienablauf</b> .....	<b>16</b>
7.1 Erhobene Studienparameter .....	17
7.2 Probenbank .....	17
7.2.1 Probennahme Studiendiagnostik (Serum, EDTA Blut, Urin) .....	17
7.2.2 Probennahme für Blutkulturen .....	17
7.2.3 Biologisches Untersuchungsmaterial für SPLEEN OFF .....	18
7.3 Probenlogistik .....	18
7.4 Untersuchungen an Biomaterialien .....	19
7.5 Studienregister .....	20
<b>8 Vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung der Studie</b> .....	<b>20</b>
8.1 Abbruch der gesamten Studie .....	20
8.2 Abbruch der Studie für einzelne Studienzentren .....	20
8.3 Abbruch der Studie für einzelne Patienten .....	20
<b>9 Datenerhebung</b> .....	<b>20</b>
9.1 Datenmanagement .....	20
9.2 Gliederung des CRF .....	21
9.3 Dokumentation der Studiendaten im CRF .....	21
9.4 Zentrales Monitoring .....	21
9.5 Vor-Ort Monitoring .....	22
<b>10 Biometrische Planung und Auswertung</b> .....	<b>22</b>
10.1 Studiendesign .....	22
10.2 Zielvariablen .....	22
10.3 Fallzahlkalkulation und Berechnung der Power .....	22
10.4 Patientenrekrutierung .....	23
10.5 Auswertungsmethoden .....	23
10.6 Zwischenanalyse .....	23
<b>11 Nachträgliche Protokolländerungen</b> .....	<b>23</b>
11.1 Einhaltung des Prüfplans .....	23
11.2 Generelle Protokolländerungen .....	23
<b>12 Ethische und rechtliche Grundlagen</b> .....	<b>24</b>
12.1 Aufklärung und Einwilligungserklärung des Patienten .....	24
12.1.1 Einwilligung des Patienten .....	24
12.1.2 Rücknahme der Einwilligung .....	24

12.2	Ethische/Regularische Anforderungen .....	24
12.3	Datenschutz und Schweigepflicht .....	25
<b>13</b>	<b>Studiendokumente und Archivierung.....</b>	<b>25</b>
13.1	Studienunterlagen/Investigator Site File.....	25
13.2	Archivierung.....	25
13.3	Studienfinanzierung.....	25
13.4	Versicherung .....	25
13.5	Publikation .....	25
<b>14</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>26</b>

## Synopsis

<b>STUDIENTITEL</b>	<b>Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zu Epidemiologie und Ursachen der Sepsis nach Milzentfernung</b>	
<b>EVT. KURZTITEL</b>	<b>SPLEEN-OFF (Sple[en]ectomy, overwhelming infection and pneumococcal immunity – a nationwide cohort study and case finding study)</b>	
<b>STUDIEN-NR.</b>	DRKS00000417	
<b>HAUPTDIAGNOSE</b>	Schwere Sepsis und septischer Schock nach Splenektomie / Asplenie (OPSI)	
<b>ZIELE DER STUDIE</b>	<p><u>Hauptziel:</u>                  Charakterisierung der Erregerverteilung bei OPSI-Patienten</p> <p><u>Nebenziele:</u>                  Evaluation klinischer Prognoseparameter bei OPSI                  Untersuchung des Verlaufs und Prognose des OPSI                  Aufbau eines Registers für OPSI Patienten                  Explorative Analyse immunologischen Prognoseparametern</p>	
<b>STUDIENDESIGN</b>	Prospektive, multizentrische Kohortenstudie mit Kontrollen	
<b>ZIELKRITERIEN</b>	<p><u>Hauptzielkriterium:</u>                  Anteil von <i>Streptococcus pneumoniae</i> bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis nach Splenektomie / Asplenie verglichen mit Patienten mit ambulant erworbener Sepsis und erhaltener Milz.</p> <p><u>Nebenzieldkriterien:</u>                  Vergleich Fälle versus Kontrollen                  Sepsisschwere (APACHE II Score bei Aufnahme, SOFA Score Tag 0, 1, 3, und 7)                  Verteilung Sepsisfokus, Erregerverteilung bei Sepsis ohne Pneumokokkennachweis                  zeitabhängige Variablen (Beatmungstage, Tage mit Nierenersatztherapie, Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, Letalität bis Tag 28)                  Charlson Komorbiditätsindex, Häufigkeit einer neoplastischen Grunderkrankung</p> <p><u>Prognoseparameter OPSI Patienten</u>                  Sepsiserreger                  Indikation für Splenektomie                  immunsuppressive Therapie vor Aufnahme                  Anzahl hospitalpflichtiger Infektionen seit Splenektomie                  explorative Analyse weiterer klinischer und immunologischer Parameter</p>	
<b>VORAUSSICHTLICHER ZEITPLAN</b>	Einschluss erster Patient (FPFV):	01.07.2011
	Studienende des letzten Patienten (LPLV):	31.07.2012
	Ende der statistischen Auswertung:	31.10.2012
	Integrierter Abschlussbericht:	31.01.2013
	Geplante Zwischenauswertung:	31.12.2011
<b>FALLZAHL (SAMPLE SIZE)</b>	Unter der Annahme, dass der schweren Sepsis / septischer Schock bei Asplenie in 60% der Fälle eine invasive Pneumokokkeninfektion zugrunde liegt und diese bei bis zu 30% der Patienten mit ambulant erworbener schwerer Sepsis / septischem Schock mit Milz ursächlich ist, ergibt sich mit einer Fallzahl von 50 Patienten pro Fall- und Kontrollgruppe im Chi-Quadrat Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 0,8 ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Wir gehen davon aus, dass das zugrundeliegende Pathogen in Fall- und Kontrollgruppe in ~50% identifiziert werden kann, so dass sich eine Fallzahl von 100 pro Gruppe ergibt.	
<b>EINSCHLUSSKRITERIEN</b>	<p><u>Fälle</u>                  ambulant erworbene schwere Sepsis ODER septischer Schock                  Beginn Sepsis ≤ 48 h vor Krankenhausaufnahme                  anamnestisch Splenektomie ODER dokumentierte fehlende Milz mittels Sonographie bzw. Computertomographie                  Alter ≥ 18 Jahre</p> <p><u>Kontrollen</u>                  Konsekutiver Patient auf gleicher Intensivstation wie Fall mit ambulant erworbener schwerer Sepsis ODER septischem Schock                  Beginn Sepsis ≤ 48 h vor Krankenhausaufnahme                  Milz vorhanden (keine Splenektomie bzw. dokumentierte Milz mittels Sonographie ODER Computertomographie)                  gleiche Lebensdekade und gleiches Geschlecht wie Fall                  Alter ≥ 18 Jahre</p>	
<b>AUSSCHLUSSKRITERIEN</b>	<p><u>Fälle und Kontrollen</u>                  fehlende Einwilligung für Studienteilnahme</p>	

**STATISTISCHE ANALYSE**

Alle kategorischen Daten (Anteil von Pneumokokken bei OPSI bzw. Kontrollen) werden quantitativ mit 95% Konfidenzintervall dargestellt und Assoziationen werden mittels dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Störgrößen (Confounder) werden mittels logistischer Regressionsanalyse untersucht.

## Flussdiagramm Studienablauf

	Tage nach Aufnahme auf erstversorgender ITS					
	B*	0	1	3	7	28
Überprüfung Ein-/Ausschlusskriterien	X					
Einwilligungserklärung	X <sup>1</sup>	-----				X <sup>2</sup>
Demographische und epidemiologische Daten	X					
Immunsuppression, Impfstatus	X					
Anamnese hospitalpflichtige Infektionen / Sepsis	X					
Charlson Komorbiditätsindex	X					
Körpertemperatur, Herz- und Atemfrequenz		X				
Arterieller Mitteldruck (MAD)		X	X	X	X	
Katecholaminbedarf		X	X	X	X	
Oxygenierungsindex (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )		X	X	X	X	
Glasgow Coma Scale		X	X	X	X	
Urinausscheidung		X	X	X	X	
Serum-Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup>		X				
Blutbild		X	X	X	X	
Bilirubin gesamt		X	X	X	X	
Serum-Kreatinin		X	X	X	X	
CRP und Procalcitonin		X	X	X	X	
Laktat		X	X	X	X	
arterieller pH und Basenüberschuss		X				
Blutkultur <sup>3</sup>		X				
Studienblutentnahme (zusammen mit Blutkultur)		X				
Dokumentation antimikrobielle Therapie		X	X			
Dokumentation mikrobiologische Diagnostik <sup>4</sup>		X	X			
Manuelles Blutbild / Howell-Jolly Bodies <sup>5</sup>					-----	X
Bildgebung Milz (falls Asplenie unsicher)	---	-----				X
ITS- und Krankenhausverweildauer						X
Dauer Beatmungs- und Nierenersatztherapie						X
Abschließende Infektionsdiagnose						X
Dokumentation Letalität, Verbleib des Patienten						X

\* – Basisdokumentation

<sup>1</sup> Mutmaßlicher Patientenwille

<sup>2</sup> Einverständnis des einwilligungsfähigen Patienten bzw. Stellvertreters

<sup>3</sup> 2 Pärchen Blutkulturen innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme auf ITS und VOR Beginn der Antibiotikatherapie

<sup>4</sup> nur positive und studienrelevante Diagnostik

<sup>5</sup> einmalig bestimmen zwischen Tag 7 und 28

# 1 Verantwortung und Zuständigkeiten

---

<b>Studienleitung</b>	Name	Prof. Dr. med. W.V. Kern
	Einrichtung	IFB-Zentrum für chronische Immundefizienz (CCI) und Zentrum für Infektiologie & Reisemedizin Universitätsklinikum Freiburg
	Adresse	Hugstetter Str. 55 79106 Freiburg
	Telefon:	(0761) 270 18190
	Fax:	(0761) 270 18200
	Email:	kern@if-freiburg.de
	<hr/>	
<b>Stellvertretende Studienleitung</b>	Name	Prof. Dr. med. F.M. Brunkhorst
	Einrichtung	Kompetenznetz Sepsis (SepNet) und IFB-Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC) Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin Universitätsklinikum Jena
	Adresse	Erlanger Allee 101 07747 Jena
	Telefon:	(03641) 9 323381
	Fax:	(03641) 9 34795
	Email:	frank.brunkhorst@med.uni-jena.de
	<hr/>	
<b>SepNet-Koordination</b>	Name	Katrin Ludewig
	Einrichtung	Kompetenznetz Sepsis (SepNet) und IFB-Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin Universitätsklinikum Jena
	Adresse	Erlanger Allee 101 07747 Jena
	Telefon	(03641) 9 323378
	Fax:	(03641) 9 323387
	Email:	katrin.ludewig@med.uni-jena.de
	<hr/>	
<b>Medizinische Studien- Koordination</b>	Name	Dr. med. C. Theilacker
	Einrichtung	IFB-Zentrum für chronische Immundefizienz (CCI) und Zentrum für Infektiologie & Reisemedizin Universitätsklinikum Freiburg
	Adresse	Hugstetter Str. 55 79106 Freiburg
	Telefon:	(0761) 270 18190
	Fax:	(0761) 270 18200
	Email:	christian.theilacker@uniklinik-freiburg.de
	<hr/>	
<b>Biometrie/Statistik</b>	Name	Dr. Jan Beyersmann
	Einrichtung	Institut für Medizinische Biometrie und Informatik
	Adresse	Stefan-Meier-Str. 26 79104 Freiburg
	Telefon:	(0761) 203-7702
	Fax:	(0761) 203-7700
	Email:	jan@imbi.uni-freiburg.de

---

---

<b>Projektkoordination</b>	Name	Ralf Tostmann
	Einrichtung	Studienzentrum Universitätsklinikum Freiburg
	Adresse	Elsaesser Strasse 2 D-79110 Freiburg
	Telefon:	0761 270 74020 0761 270 77710
	Fax:	0761 270 73730
	Email:	ralf.tostmann@uniklinik-freiburg.de
	<hr/>	
<b>Zentrallabor</b>	Einrichtung	IFB-Zentrum für chronische Immundefizienz Freiburg (CCI) Universitätsklinikum Freiburg
	Ansprechpartner	Ilka Bondzio
	Adresse	Breisacher Str. 117 2 OG 79106 Freiburg
	Telefon:	(0761) 270 7755 (CCI Sekretariat)
	Fax:	(0761) 270 7760
	Email:	ilka.bondzio@uniklinik-freiburg.de
<hr/>		
<b>Kooperationspartner</b>	Einrichtung	Deutsche Sepsis Hilfe e.V.
	Ansprechpartner	Ariane Viller
	Telefon:	(03641) 9 323384
	Fax:	(03641) 9 323382
	Email:	Ariane.Viller@med.uni-jena.de

## 2 Einleitung

### 2.1 Grund für das erste Studienamendment

Der Grund für das erste Studienamendment waren die Rückmeldungen der beteiligten Studienzentren, dass in dem Studienprotokoll Version 01.12.2010 der Studienablauf teilweise konkreter dargestellt und vereinfacht werden sollte. Darüber hinaus machten mehrere Ethikkommissionen, die das Protokoll beraten haben, Anmerkungen zu Studienaspekten. Diese Anmerkungen betreffen im Wesentlichen folgende Themengebiete:

- (1) Fehlende Rechtswirksamkeit der Einwilligungserklärung für Angehörige.
- (2) Studieneinschluss von nicht-einwilligungsfähigen Patienten unter Verwendung des mutmaßlichen Patientenwillens.
- (3) Verfahrensweise bei Versterben des Patienten vor dem Einholen einer rechtsverbindlichen Studieneinwilligung.
- (4) Konkretisierung der Vorgehensweise bei der Vergabe des Patientenpseudonyms und der Verwaltung, Speicherung und Auswertung der Studiendaten und Studienproben.

Die SPLEEN OFF Studienleitung hat sich deshalb dazu entschlossen, für das 1. Amendment Studienabläufe und –maßnahmen, welche diese Aspekte betreffen, zu überarbeiten.

### 2.2 Hintergrund und wissenschaftliche Grundlagen

Patienten mit Asplenie – also einer fehlenden oder nicht funktionierenden Milz – sind durch lebensbedrohliche Infektionen mit bekapselten Bakterien gefährdet (im englischen Schrifttum auch „Overwhelming-Postsplenectomy-Infection“ oder kurz OPSI genannt). Die heutzutage häufigste Indikation für die Splenektomie bleibt die traumatische Ruptur, gefolgt von soliden Tumoren des Abdomens, hämatologischen Neoplasien, Hypersplenismus und der immunen thrombozytopenischen Purpura (ITP) (30). Mit jährlich über 8000 Splenektomien, die in Deutschland durchgeführt werden, handelt es sich um einen häufigen operativen Eingriff und die Prävalenz der Asplenie wird auf ~10 pro 10.000 Einwohner geschätzt. Trotzdem sind keine aktuellen Daten zu dem individuellen Risiko für die Entwicklung eines OPSI, den Erregern des OPSI-Syndroms und zu dessen Verlauf und Sterblichkeit verfügbar. Auch der zugrundeliegende Immundefekt, der splenektomierte Patienten für invasive Infektionen mit kapseltragenden Bakterien prädisponiert, ist bisher unzureichend verstanden.

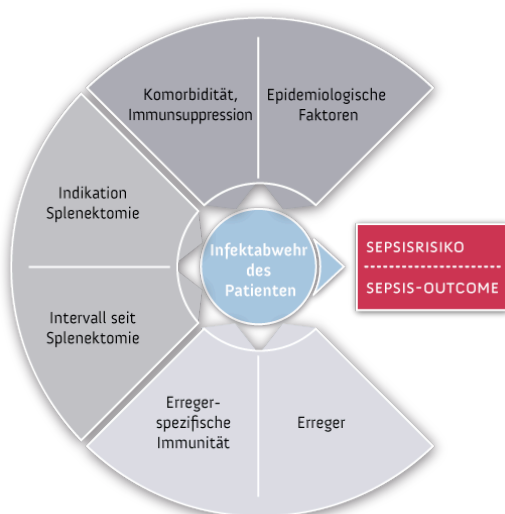
Die Beurteilung des Risikos an einem OPSI zu erkranken wird insbesondere dadurch erschwert, dass verfügbare epidemiologische Daten zu schweren Infektionen und Sepsis nach Splenektomie ausschließlich an retrospektiven Kohorten gewonnen worden sind. Die Mehrzahl dieser Studien wurde zudem vor mehreren Jahrzehnten durchgeführt. Anhand dieser Daten wird das Lebensrisiko für die Entwicklung eines OPSI mit 2-

5% angegeben und die Letalität auf 40-50% geschätzt (4, 12, 28). In den meisten Kohorten war *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger des OPSI, während in mehreren neuen, populationsbezogenen Erhebungen Pneumokokken nur selten zu finden waren und andere Erreger (*Staphylococcus aureus*, Enterobacteriaceae) dominierten (8, 10, 30). Andererseits ist die Rate von invasiven Pneumokokkeninfektionen in retrospektiven Studien möglicherweise auch unterschätzt, da die Blutkulturdiagnostik bei invasiven Pneumokokkeninfektionen nur eine mäßige Sensitivität aufweist. Hierfür sprechen Untersuchungen an Erreger-definierten Kohorten für Pneumokokkeninfektionen, die einen hohen Anteil von Patienten mit Hypo- oder Asplenie aufweisen (15, 25). Seit der Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung für Kinder ist die Rate an invasiven Infektionen auch bei älteren Erwachsenen gesunken. Ob diese Herdenimmunität die Bedeutung von Pneumokokken als Erreger des OPSI beeinflusst hat, ist derzeit unbekannt (20). Wenig zuverlässige Daten bestehen auch bezüglich der Inzidenzraten für OPSI; sie schwanken in der Literatur zwischen <1 bis >10 Fälle pro 1000 Patientenjahre (10, 13, 18, 24, 26). Bestimmte Grunderkrankungen wie Thalassämie, Sichelzellanämie, Lymphom und andere maligne Grunderkrankungen sind in retrospektiven Fall-Kontrollstudien als Risikofaktoren für die Entwicklung eines OPSI ermittelt worden.

**Abbildung 1.** Mögliche Risiko- und Prognosefaktoren bei OPSI.

Die Funktion der Milz wird u.a. in der Abwehr bekapselter Bakterien gesehen. Bekapselte Bakterien werden durch Antikörper, die an die bakterielle Polysaccharid-Kapsel binden, zusammen mit Komplement opsoniert

Die Funktion der Milz wird u.a. in der Abwehr bekapselter Bakterien gesehen. Bekapselte Bakterien werden durch Antikörper, die an die bakterielle Polysaccharid-Kapsel binden, zusammen mit Komplement opsoniert



und dann von neutrophilen Granulozyten phagozytiert. Es wird angenommen, dass so genannte Marginalzonen-B-Gedächtniszellen, die in der Milz beheimatet sind, bei der Bildung von Kapsel-spezifischen Antikörpern eine wichtige Rolle spielen (17). Mit der Splenektomie kommt es zu einer Verarmung dieser B-Zellreihe, wobei jedoch unbekannt ist, ob OPSI-Patienten hiervon in besonderem Maße betroffen sind (17).

Als wichtigste Präventionsmaßnahme nach Splenektomie wird die Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (PPV-23, Pneumovax®) empfohlen.

Grundlage für diese Impfeempfehlungen bilden Studien an Kindern mit Sichelzellanämie (7). Die klinische Wirksamkeit in anderen Kollektiven mit Hypo- oder Asplenie wurde bisher nicht untersucht. Da die Immunogenität von PPV-23 stark vom Alter und den Grunderkrankungen des Impflings abhängt, bleibt die Schutzrate bei splenektomierten Patienten letztlich unklar. In Einzelfallberichten konnte gezeigt werden, dass ein OPSI in Zusammenhang mit Impfversagen nach PPV-23 auftrat (5, 9, 19). Ob OPSI-Patienten Impfantikörper nach der Impfung mit PPV-23 bilden, ist nicht bekannt.

### **3 Rationale und Zielsetzung**

Bei splenektomierten Patienten kann derzeit das individuelle Risiko für die Entwicklung lebensbedrohlicher Infektionen nur unzureichend abgeschätzt werden. Auch bezüglich des aktuellen Erregerspektrums sowie Prognosefaktoren für Verlauf und Letalität der Erkrankung sind keine ausreichenden Daten verfügbar. Dementsprechend ist das Evidenzniveau, das den derzeitigen Empfehlungen zu Impfungen und Antibiotikaprophylaxe nach Splenektomie zugrunde liegt, niedrig. Hinzu kommt, dass der Erreger-spezifische Immundefekt, welcher die Entwicklung einer Sepsis nach Splenektomie begünstigt, bisher noch nicht ausreichend verstanden, und die Effektivität des Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs bei Splenektomierten kaum untersucht ist.

Im Rahmen einer multizentrischen Kohortenstudie soll daher nun erstmalig eine prospektive Erfassung von Patienten mit Sepsis bei fehlender Milz erfolgen und die Epidemiologie, das Erregerspektrum und der Verlauf bei dieser Erkrankung untersucht und patientenbezogene Risiko- und Prognosefaktoren charakterisiert werden.

In weiterführenden Untersuchungen soll die Pneumokokken-spezifische Immunität, Infektanfälligkeit und Letalität nach stattgehabtem OPSI evaluiert werden. Hierzu wird ein Register aller SPLEEN OFF Fälle angelegt. Allen im OPSI Register erfassten Betroffenen wird eine individualisierte Nachsorge angeboten. Im Rahmen der Nachsorge werden Patienten im OPSI Register, soweit sie im weiteren Einzugsgebiet des CCI Freiburg wohnen, an eine Asplenie-Spezialambulanz angebunden. Über diese Ambulanz werden die OPSI Patienten mit einem Notfallausweis ausgestattet, erhalten eine ausführliche Beratung und werden mit den indizierten Impfungen versorgt und das Impfansprechen immunologisch dokumentiert. Für die Kontroll-Patienten wird diese Nachsorge über das Sepsiszentrum Jena (CSCC) und die Deutsche Sepsis Hilfe e.V. angeboten. Das OPSI Register dient weiterhin dazu, das längerfristige Überleben und die Infektanfälligkeit bei OPSI Patienten und immunologische Fragestellungen zur B-Zell-Immunität in dieser Kohorte zu untersuchen.

## **4 Studienplan**

### **4.1 Studiendesign**

Die Studie wird als prospektive, multizentrische Beobachtungs-Studie (Kohortenstudie mit Kontrollen) mit Materialasservierung für mikrobiologische und immunologische Analysen an erwachsenen, splenektomierten Patienten mit ambulant-erworbener schwerer Sepsis bzw. septischem Schock durchgeführt.

### **4.2 Voraussichtlicher Zeitplan**

Einschluss erster Patient (FPFV):	01.07.2011
Einschluss letzter Patient:	30.06.2012
Prüfungsende des letzten Patienten (LPLV):	31.07.2012
Ende der statistischen Auswertung:	31.10.2012
Integrierter Abschlussbericht:	31.01.2013
Geplante Zwischenauswertung(en):	31.12.2011

### 4.3 Patientenbezogene Studiendauer

Dauer studienbedingter Maßnahmen: max. 28 Tage  
Nachbeobachtungsdauer innerhalb der Studie: 28 Tage  
Nachbeobachtungsdauer im Register: 24 Monate

### 4.4 Teilnehmende Zentren

Es sind ca. 450 Intensivstationen, repräsentativ für die Grundgesamtheit deutscher Krankenhäuser vorgesehen, bei denen die strukturellen und personellen Voraussetzungen gegeben sind, um die geplanten studienbedingten Untersuchungen durchzuführen. Falls erforderlich, können weitere qualifizierte Zentren in die Durchführung der Studie einbezogen werden.

### 4.5 Anzahl der Prüfungsteilnehmer

Es werden **200 - 300** Patienten in die Studie eingeschlossen (*100 – 150 Fälle, 100 – 150 Sepsis-Kontrollen*).

## 5 Patientenpopulation und Auswahlkriterien

Die Studienpopulation setzt sich aus allen geeigneten Patienten auf Intensivstationen in ganz Deutschland zusammen. Kriterien für geeignete Patienten werden wie folgt definiert:

#### Geeignete Patienten (Fälle)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ ambulant erworbene schwere Sepsis ODER septischer Schock</li><li>▪ Beginn Sepsis <math>\leq</math> 48 h vor Krankenhausaufnahme</li><li>▪ anamnestisch Splenektomie ODER dokumentierte fehlende Milz mittels Sonographie bzw. Computertomographie</li><li>▪ Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ fehlende Einwilligung für Studienteilnahme</li></ul>

#### Geeignete Patienten (Kontrollen)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Konsekutiver Patient auf gleicher Intensivstation wie Fall mit ambulant erworbener schwerer Sepsis ODER septischem Schock</li><li>▪ Beginn Sepsis <math>\leq</math> 48 h vor Krankenhausaufnahme</li><li>▪ Milz vorhanden (anamnestisch keine Splenektomie bzw. dokumentierte Milz mittels Sonographie ODER Computertomographie)</li><li>▪ gleiche Lebensdekade und gleiches Geschlecht wie Fall</li><li>▪ Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ fehlende Einwilligung für Studienteilnahme</li></ul>

Ein- und Ausschlusskriterien werden im Studienfragebogen dokumentiert und durch das Datenmanagement der Studie konsequent kontrolliert.

## 6 Patientenaufnahme in die Studie

### 6.1 Patientenscreening

Bei allen Patienten, die innerhalb der Laufzeit von SPLEEN OFF auf der Studien-Intensivstation neu aufgenommen werden, wird innerhalb der ersten 3 Stunden nach Aufnahme geprüft, ob in den zurückliegenden 72 h u.g. Kriterien für eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock vorlagen und der Patient  $\leq$  48 h hospitalisiert war (einschließlich Krankenhausaufenthalt außerhalb der Intensivstation und ggf. erstversorgendem Krankenhaus). Screeningkriterien für das Vorliegen einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks sind in untenstehender Tabelle aufgliedert, wobei detaillierte Definitionen in dem Studienhandbuch zu finden sind.

## Schwere Sepsis

- **mindestens 2 SIRS-Kriterien<sup>1</sup> erfüllt**
- **PLUS gesicherte Infektion oder Verdacht auf Infektion**
- **PLUS Hypoperfusionszeichen / Organdysfunktion<sup>2</sup>**

## Septischer Schock

- **Schwere Sepsis (s.o.)**
- **PLUS therapie-refraktäre Hypotension<sup>3</sup>**

### <sup>1</sup> SIRS- Kriterien

1. Temperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oder  $\leq 36^{\circ}\text{C}$
2. Herzfrequenz  $\geq 90/\text{min}$
3. Atemfrequenz  $\geq 20/\text{min}$  oder Hypokapnie ( $\text{PaCO}_2 \leq 32 \text{ mmHg}$  bzw.  $4,3 \text{ kPa}$ ) und/oder maschinelle Beatmung
4. Leukozytenzahl  $\geq 12,000/\mu\text{L}$  oder  $\leq 4,000/\mu\text{L}$  oder Linksverschiebung  $> 10\%$

### <sup>2</sup> Hypoperfusionszeichen und Organ- dysfunktion\*

- Akute Enzephalopathie
- Thrombozytopenie
- Arterielle Hypoxämie
- Arterielle Hypotension
- Renale Dysfunktion
- Metabolische Azidose / Serumlaktaterhöhung

### <sup>3</sup> Therapie-refraktäre Hypotension<sup>3</sup>

- systolischer Blutdruck  $< 90\text{mmHg}$  ODER Abfall von  $> 40\text{mmHg}$  vom Ausgangswert bei Ausschluss anderer Ursachen, refraktär auf adäquate Flüssigkeitsgabe/ katecholaminpflichtig

\* genaue Definitionen siehe Studienhandbuch 4.1.1 Definition schwere Sepsis und septischer Schock

Alle Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock werden auf das Vorhandensein einer Asplenie hin untersucht (Einschlusskriterium). Als Asplenie werden folgende Kriterien gewertet:

- Splenektomie oder kongenitale Asplenie in der Krankenanamnese
- fehlender Nachweis einer Milz mittels Abdomensonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) als Zufallsbefund i.R. der stationären Diagnostik.

## Kontrollpatienten

Für jeden SPLEEN OFF Fall wird ein Kontrollpatient gematcht für Alter und Geschlecht in die Studie eingeschlossen. Hierzu wird auf der gleichen Intensivstation wie der Fall der nächste Patient mit ambulant erworbener, schwerer Sepsis oder septischem Schock *ohne* Asplenie/Splenektomie entsprechend der o.g. Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert. Die Dokumentation, Studiendiagnostik und die Nachbeobachtung von SPLEEN OFF-Fällen und Kontrollen unterscheiden sich nicht. Die Nachbeobachtung der SPLEEN OFF Kontrollpatienten erfolgt über das Sepsiszentrum Jena (CSCC) und die deutsche Sepsishilfe e.V..

## 6.2 Patienteneinschluss

### Patienteneinschluss

SPLEEN OFF ist eine Diagnostikstudie an Notfallpatienten ohne Intervention i.S. des Arzneimittel- oder Medizinproduktegesetzes. Aufgrund der Charakteristika der Studienkohorte (Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock) und des Studiendesigns ist es im Regelfall nicht zu erwarten, dass in der Akutphase die persönliche Einwilligung des betroffenen Patienten oder die Einwilligung seines gesetzlichen Stellvertreters bei Vorliegen der Einschlusskriterien kurzfristig eingeholt werden kann. Ein grundsätzliches Zurückstellen des Studieneinschlusses in der Akutphase bis zum Vorliegen einer Einwilligung durch Patienten oder Stellvertreter hätte zur Folge, dass das primäre Zielkriterium der Studie nicht mehr hinreichend beantwortet werden kann. Da die Studienteilnahme nicht mit Risiken verbunden ist, jedoch über eine verbesserte und risikoadaptierte Nachsorge im Rahmen des Studienregisters mit einem möglichen individuellen Nutzen verbunden sein kann, darf und sollte hier insofern – soweit keine gegenteiligen Indizien vorliegen – in der Regel zunächst von der mutmaßlichen Einwilligung des Patienten ausgegangen werden (siehe auch Abschnitt 12.1 Aufklärung und Einwilligungserklärung des Patienten) (29).

Zur besseren Abschätzung des mutmaßlichen Willens des Patienten wird zeitnah eine Stellungnahme der Angehörigen eingeholt. Sollte sich bei der Befragung der Angehörigen ergeben, dass eine Studienteilnahme nicht dem mutmaßlichen Willen entspricht oder liegen anderen Indizien vor, die auf eine mutmaßlich ablehnende Haltung zur Studienteilnahme hindeuten, so kann der Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden. Eine abschließende Einwilligungserklärung durch den einwilligungsfähigen Patienten oder seinen gesetzlichen Stellvertreter wird im Weiteren schnellstmöglich eingeholt und im Studienfragebogen dokumentiert. Sollte der Patient versterben, bevor eine abschließende Einwilligung zur Studie eingeholt werden kann oder liegt aus anderen Gründen bis zum Studienende an Tag 28 keine Einwilligung durch Patient

oder gesetzlichem Stellvertreter vor, so wird dies ebenfalls im Studienfragebogen dokumentiert. In diesem Fall wird vom Datenmanagement der Studie die Schwärzung der Patientenidentität auf dem Registrierfax und der Patientenregistrierliste im Studienzentrum sowie in der SepNet Zentrale in Jena veranlasst. Darüber hinaus wird die Patientenidentität so gut wie möglich von allen elektronischen Datenträgern des SepNet gelöscht, so dass für Patienten mit fehlender abschließender Einwilligungserklärung allein ein anonymisierter Datensatz und anonymisiertes Probenmaterial bestehen bleibt.

### Patientenregistrierungsliste

Bei Studienbeginn werden jedem Studienzentrum studienspezifische Identifikationsnummern (Pseudonyme) für Fall- und Kontrollpatienten zugeteilt. Das Pseudonym setzt sich aus einer dreistelligen Zentrumsnummer, gefolgt von einer zweistelligen, fortlaufenden Patientennummer zusammen. Erfüllt ein Patient die Ein- und Ausschlusskriterien und liegt eine Einwilligung zur Studienteilnahme nach o.g. Kriterien vor, wird der Studieneinschluss mittels Registrierfax der SepNet Koordinationszentrale in Jena (SepNet Koordinationszentrale, Frau Katrin Ludewig) per Fax gemeldet. Hierzu trägt der betreuende Arzt den Namen und Kontaktdaten (Anschrift, Telefonnummer) sowie die vom Zentrum zugeordnete studienspezifische Identifikationsnummer des Patienten in das Registrierfax ein. Das Registrierfax enthält keine Hinweise auf Art oder Schwere der Erkrankung des Studienteilnehmers. Kontrollpatienten werden auf einem separaten Registrierfax vermerkt, auf dem zusätzlich die studienspezifische Identifikationsnummer des gematchten Fallpatienten eingetragen wird. Die originalen Registrierfaxe werden im Studienordner im Zentrum abgeheftet und für 10 Jahre archiviert. Die Registrierfaxe mit der Patientenidentifikation verbleiben zunächst in der SepNet-Koordinationszentrale Jena. Der CRF mit der Studiendokumentation wird nach Abschluss der Studie (Tag 28) per Postversand getrennt an die Studienzentrale Freiburg versandt oder als elektronisch ausgefüllte PDF Datei per Emailanhang übermittelt. Auf dem CRF sind keine personenbezogenen Daten sondern nur die studienbezogene Identifikationsnummer vermerkt.

### Patienteneinschluss Studienregister

Sobald der Studienpatient wieder einwilligungsfähig ist, aber spätestens bis zum Tag 28 der Studienteilnahme, wird von dem Patienten eine Einwilligung zur Teilnahme am Studienregister eingeholt. Bei einem dauerhaft oder bis zum Tag 28 nicht-einwilligungsfähigen Patienten wird alternativ die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters eingeholt. Bei einer Teilnahme am Studienregister (OPSI-Register für Fälle am CCI Freiburg, Sepsiszentrum CSCC Jena Kontrollen) wird der Patient für bestimmte Studienaspekte durch geschultes Studienpersonal persönlich kontaktiert (siehe auch Abschnitt 9.1 Datenmanagement). Ist bis Tag 28 keine Einwilligung durch den Patienten oder seinen Stellvertreter einholbar, entfällt die Teilnahme an dem Studienregister.

## 7 Studienablauf

Nach Studieneinschluss wird am selben Tag eine Basisdokumentation vorgenommen. Hierzu werden anamnestische und klinische Daten erhoben (Abschnitt 7.1). Im Verlauf der Studie werden Parameter erhoben, welche für die Bewertung des Schweregrades der Sepsis erforderlich sind (Abschnitt 7.1)). Weiterhin werden mikrobiologische Befunde, Antibiotikatherapie, sowie zeitabhängige Variablen dokumentiert (Abschnitt 7.1)).



Abbildung 2: Flussdiagramm SPLEEN OFF Studie. ITS = Intensivstation

## 7.1 Erhobene Studienparameter

Zeitpunkt	Parameter
<b>Einschluss</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Datum Studieneinschluss</li><li>• Dokumentation Ein- / Ausschlusskriterien</li></ul>
<b>Basisdokumentation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aufnahme in das Krankenhaus und auf der Intensivstation</li><li>• Demographie, Rauchen, Alkoholkonsum</li><li>• Angaben zur Prähospitalphase</li><li>• studienrelevante Begleiterkrankungen (Charlson Komorbiditätsindex)</li><li>• Anamnese schwere Infektionen und Sepsis</li><li>• Medikamentöse Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung</li><li>• Indikation der Splenektomie (Fälle),</li><li>• studienrelevanter Impfstatus und Antibiotikaphylaxe</li></ul>
<b>Dokumentation Tag 0</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• APACHE II Score</li><li>• SOFA Score</li><li>• Antibiotikatherapie</li><li>• Anzahl der Blutkulturen</li><li>• CRP, Procalcitonin, Laktat</li></ul>
<b>Dokumentation Tag 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SOFA Score</li><li>• Antibiotikatherapie</li><li>• Anzahl der Blutkulturen</li><li>• Leukozyten, CRP, Procalcitonin, Laktat</li></ul>
<b>Dokumentation Tag 3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SOFA Score</li><li>• Leukozyten, CRP, Procalcitonin, Laktat</li></ul>
<b>Dokumentation Tag 7</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SOFA Score</li><li>• Leukozyten, CRP, Procalcitonin, Laktat</li></ul>
<b>Abschluss-dokumentation Tag 28</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Datum und Grund für Studienende</li><li>• Art und Umfang der Studieneinwilligung</li><li>• Beatmungstage und Tage mit Nierenersatztherapie</li><li>• Bildgebung der Milz, Nachweis Howell Jolly Körperchen</li></ul>
<b>Infektionsdiagnose</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blutkulturbefunde</li><li>• Erregerbefunde aus anderen sterilen Kompartimenten</li><li>• sonstige mikrobiologische Diagnostik</li><li>• abschließende Infektionsdiagnose</li></ul>

## 7.2 Probenbank

In der SPLEEN OFF-Studie wird eine Probenbank aufgebaut. Die Probenentnahme erfolgt mit den zentrumsüblichen Blutentnahmesystemen.

Die Zentren erhalten ein Studienkit, das alle Materialien für den Rückversand enthält. Der Versand der Studienkits sowie die Logistik des Probenrücklaufs und der Ersatz verbrauchter Studienmaterialien für den Kontrollpatienten und weitere SPLEEN OFF Fälle wird durch das SepNet Koordinationszentrum Jena zeitnah gewährleistet.

### 7.2.1 Probennahme Studiendiagnostik (Serum, EDTA Blut, Urin)

Die Probennahme und die weitere Prozessierung erfolgen entsprechend einem festgelegten Probenabnahmeschema (siehe unten). Probenmaterialien werden zusammen mit einem Begleitschein versandt, auf dem Abnahmedatum und der Abnahmezeitpunkt vermerkt sind. Details hierzu sind dem Studienhandbuch zu entnehmen.

### 7.2.2 Probennahme für Blutkulturen

Die Blutkulturdiagnostik für SPLEEN OFF-Patienten erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) zur Diagnostik bei Sepsis (21) und mikrobiologisch-infektiologischen Standardvorgaben (27) und stellt keine zusätzliche Studiendiagnostik im engeren Sinne dar. Wie in den Leitlinien und Standards empfohlen, werden von jedem Studienpatienten mindestens 2 Blutkulturpärchen möglichst vor Beginn der Antibiotikatherapie und bis spätestens 6 Stunden nach Studieneinschluss abgenommen. Die Abnahme von Blutkulturen sollte den Beginn der Antibiotikatherapie *nicht* verzögern.

Blutkulturentnahmen müssen nach adäquater Hautdesinfektion und wenn immer möglich über eine periphere Venenpunktion erfolgen. Eine Abnahme über Verweilkanülen sollte nur im Ausnahmefall erfolgen, z.B. wenn

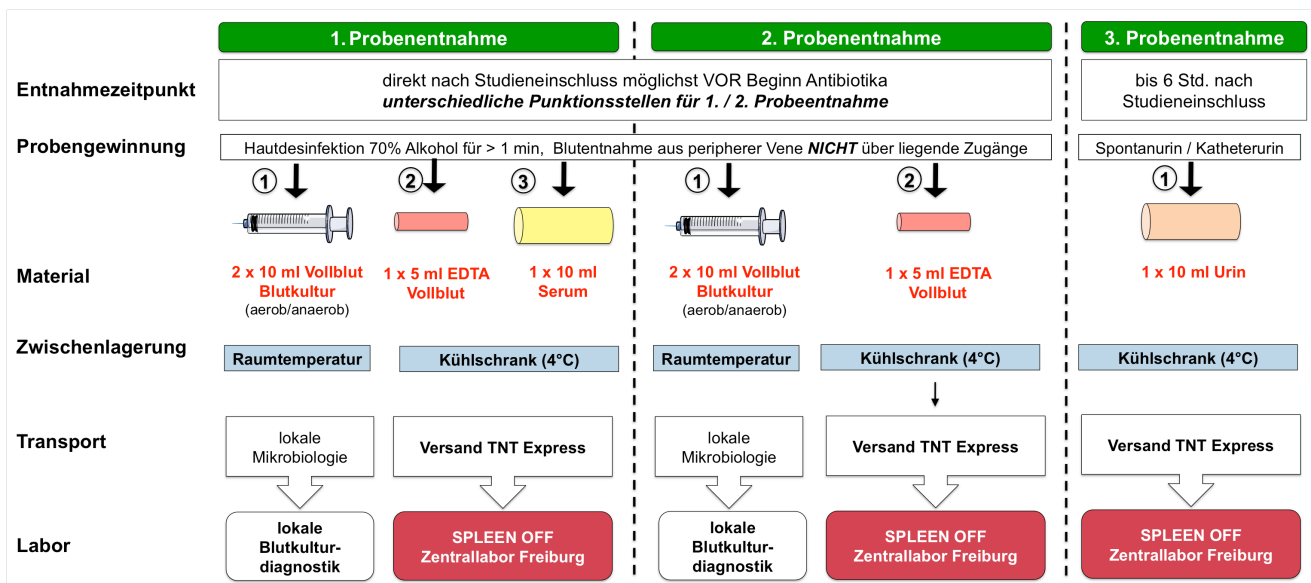
keine Option für eine periphere Venenpunktion besteht. Die zwei Blutkulturpärchen können unmittelbar hintereinander abgenommen werden, für jedes Pärchen muss jedoch eine separate Punktion vorgenommen werden. Das Auftreten von Fieber sollte für die Blutkulturdiagnostik bzw. die Studienblutentnahme nicht abgewartet werden. Weitere Maßgaben zur Präanalytik (Lagerung der Blutkultur bis zum Transport ins Labor) folgen den Herstellerangaben des verwendeten Blutkultursystems des Studienzentrums. Die mikrobiologische Aufarbeitung der Blutkultur erfolgt im Studienzentrum bzw. in dem kooperierenden mikrobiologischen Labor des Studienzentrums.

### 7.2.3 Biologisches Untersuchungsmaterial für SPLEEN OFF

Erfüllt der Patient die Screening- und Einschlusskriterien von SPLEEN OFF, so wird umgehend die Blutkulturdiagnostik und Studienprobeentnahme vorgenommen (**Abbildung 3**):

- 2 x 20 ml Vollblut für Blutkulturdiagnostik (wie oben dargestellt)  
*PLUS*
- 2 EDTA-Monovetten á 5 ml,
- eine Serum-Monovette á 10 ml und
- eine Urin-Monovette á 10 ml.

Alle Blutproben sind entsprechend detaillierter Anweisungen (siehe Studienhandbuch) zu behandeln, zu lagern und an das Studienlabor in Freiburg zu versenden. Alle Untersuchungen an dem für die Studie gewonnenen Probenmaterial werden bis zum Studienabschluss bzw. bis zum Vorliegen des CRF beim Datenmanagement zurückgestellt. Sollte im CRF dokumentiert sein, dass im Verlauf der Studie die Einwilligung zur Teilnahme durch Patient oder Stellvertreter widerrufen wurde, müssen die Biomaterialien verworfen werden, es sei denn, es wird eine ausdrückliche Erlaubnis zur Verwendung des anonymisierten Studienlabors erteilt (s.u.). Sollte bis zum Studienende keine abschließende Einwilligungserklärung vorliegen, d.h. der Studieneinschluss erfolgte allein anhand des mutmaßlichen Patientenwillens, muss die Patientenidentität (Registrierfax, Patientenidentifikationsliste, elektronische Datenträger) vernichtet werden und es erfolgt die Auswertung des anonymisierten Studienlabors.



**Abbildung 3:** Vorgehen zur Studienblutentnahme

### 7.3 Probenlogistik

Der Versandcontainer für den Rückversand der Studienlaborproben in das zentrale Studienlabor in Freiburg wird mit dem Studienkit gestellt. Bis zum Versand werden alle Untersuchungsmaterialien bei 4 - 8°C (Kühlschrank) zwischengelagert. Der Studienarzt verständigt zwischenzeitlich den Logistikpartner der Studie und vereinbart das Abholen des Studienlabors. Montags bis freitags werden die versandfertigen Proben von dem kooperierenden Logistikunternehmen von der Intensivstation abgeholt und am nächsten Werktag im Studienlabor Freiburg zugestellt. Samstags und sonntags werden die Proben bei 4 - 8°C zwischengelagert und eine Abholung für den darauffolgenden Montag vereinbart. Die Blutkulturdiagnostik wird *lokal* weiterverarbeitet und die Ergebnisse dann im CRF dokumentiert.

Die Study Nurse der SepNet Zentrale in Jena vergewissert sich telefonisch am Tag nach dem Eintreffen des Registrierfaxes, dass das Studienlabor sachgerecht abgenommen, gelagert und an das zentrale Studielabor

(CCI Freiburg) versandt wurde. Damit der Eingang des Studienlabors in Freiburg nachverfolgt werden kann, wird das Datum des Studieneinschlusses sowie die studienspezifische Identifikationsnummer an die Studienzentrale Freiburg per Email übermittelt. Bei fehlendem Probeneingang 3 Werktage nach Studieneinschluss wird dies SepNet mitgeteilt, damit von dort telefonisch Kontakt mit dem Studienzentrum aufgenommen wird und der Verbleib des Probenmaterials geklärt wird.

## 7.4 Untersuchungen an Biomaterialien

### Untersuchungen im zentralen Studienlabor Freiburg

Universelle PCR für bakterielle Sepsiserreger: Neben der herkömmlichen Blutkulturdiagnostik (lokales Labor) wird bei allen Patienten zusätzlich eine universelle 16S rRNA PCR mit einem kommerziell verfügbaren Kit (SepsiTest, Fa. Molzym, Bremen) mit anschließender Sequenzierung des Amplicons durchgeführt (31). Hierzu werden die EDTA-Proben der ersten und zweiten Studienblutentnahme verwandt.

Quantifizierung der DNAämie für Pneumokokken: Von allen Studienpatienten wird EDTA Blut asserviert, um in einer nachgelagerten Untersuchung die DNAämie für Pneumokokken zu quantifizieren. Hierzu wird eine quantitative Real-Time PCR des *lytA* und des *ply* Gens von *Streptococcus pneumoniae* verwandt (16, 22).

Bestimmung der Pneumokokken-spezifischen Serotypantikörper: Bei allen SPLEEN OFF Patienten wird aus der Serumprobe (Studienblutentnahme 1) das Kapselserotyp-spezifische IgG für die *S. pneumoniae* Serotypen 3, 7F, 1, 14, 19A, 4, 6A, 9V, 23F und 22F bestimmt. Hierzu wird das WHO-Protokoll verwendet (<http://www.vaccine.uab.edu>).

Bestimmung von Pneumokokken-Antigen im Urin Im Rahmen der Studiendiagnostik wird von Fällen und Kontrollen ein Urin innerhalb von 6 h nach Studieneinschluss gewonnen. Urinproben werden mit einem Antigentest auf Pneumokokken-Antigenurie untersucht.

Archivierung von Biomaterialien: Serum, Urin und EDTA-Blut, die im Rahmen der SPLEEN OFF Studie gewonnen wurden, werden in einer Biobank für nachgelagerte Studienfragen asserviert. Hierbei werden die Proben in Freiburg pseudonymisiert gekennzeichnet.

### Untersuchungen an den lokalen Studienzentren

Blutkulturdiagnostik: Die Ergebnisse der Blutkulturdiagnostik werden an entsprechender Stelle im CRF dokumentiert.

Laborchemische Routinediagnostik: Wird am Studienzentrum durchgeführt und in den CRF übertragen.

Bestimmung von Howell-Jolly Einschlusskörperchen: Von allen Studienpatienten wird aus dem eingeschickten EDTA-Blut ein Blutaussstrich angefertigt, mit üblicher Methodik panoptisch angefärbt und auf intraerythrozytäre Howell-Jolly Einschlusskörperchen untersucht. Das Untersuchungsergebnis wird im CRF dokumentiert.

### Untersuchungen im Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken (Aachen)

Bestimmung des Kapsel-Serotyps bei Pneumokokken: Bei der Kultivierung von *S. pneumoniae* aus sterilen Kompartimenten (Blutkultur, Liquor, Pleuraflüssigkeit, Aszites, Gelenkpunktat) wird das Isolat an das kooperierende Nationale Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen überstellt. Trifft der positive Kulturbefund für Pneumokokken auf der Intensivstation ein, meldet der Studienarzt unter der Verwendung der entsprechenden Faxvorlage aus dem Studienordner dem lokalen mikrobiologischen Labor, dass das Isolat an das Referenzzentrum weitergeleitet werden soll. Ein Begleitschein des Referenzzentrums für Streptokokken findet sich ebenfalls im Studienordner und wird gleichfalls vom Studienarzt dem mikrobiologischen Labor zur Verfügung gestellt. Im Referenzzentrum wird der Kapselserotyp mit üblicher Methode (Quellungsreaktion) bestimmt und das Isolat unter der studienspezifischen Identifikationsnummer asserviert. Detaillierte Anweisungen zum Versand von Pneumokokkenisolaten an das Referenzzentrum sind im Studienhandbuch hinterlegt.

### Untersuchungen des Probenmaterial durch externe Forscher

Die im Rahmen der SPLEEN OFF Studie gewonnen Proben werden in einer Studienprobenbank asserviert und können ggf auch anderen Forschern für Untersuchungen, die in Zusammenhang mit der Grunderkrankung bzw. Therapie der Studienpatienten in Verbindung stehen, zur Verfügung gestellt werden, soweit diese Untersuchungen mit der jeweilig zuständigen Ethik-Kommission abgestimmt wurden. Das Probenmaterial darf anderen Forschern nur in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt werden.

## **7.5 Studienregister**

Mit Tag 28 endet die SPLEEN OFF Studie und alle Studienteilnehmer (OPSI-Fälle und Sepsis-Kontrollen), die in die Teilnahme einwilligen, werden über ein Studienregister nachbeobachtet (siehe auch Abschnitt 6.2 Patienteneinschluss und 9.1. Datenmanagement). Das Register verfolgt drei wesentliche Ziele. Zunächst soll über das Register eine optimierte Patientennachsorge gewährleistet werden. Im Rahmen des OPSI-Registers werden die Patienten an eine Spezialambulanz des CCI Freiburg angebunden und dort umfangreich beraten (persönlich, telefonisch, schriftlich), mit immunologischen Spezialuntersuchungen und Prophylaxemaßnahmen (Impfungen, Antibiotikaphylaxe und –notfalltherapie) versorgt und mit einem speziell konzipierten Notfallpass ausgestattet. Studienbedingte immunologische Zusatzuntersuchungen werden über das CCI intern verrechnet und nicht über die Krankenkasse erstattet. Eine angepasste Nachsorge für SPLEEN OFF Kontrollpatienten wird über das Sepsiszentrum Jena (CSCC) und die Deutsche Sepsis Hilfe e.V. angeboten. Die zweite Zielsetzung des Registers ist die prospektive Untersuchung der längerfristigen Prognose und Infektanfälligkeit nach stattgehabter Sepsis. Hierzu werden alle Studienteilnehmer nach 3, 12 und 24 Monaten kontaktiert und mittels Fragebogen oder Telefoninterview zu Lebensqualität, Infektionskomplikationen, Hospitalisierungen und Antibiotikatherapie befragt. Bei verstorbenen Registerpatienten oder Patienten, die auf dem Postweg oder telefonisch nicht erreichbar sind, werden diese Informationen und ggf. Informationen zur Todesursache über den behandelnden Arzt oder nahe Angehörige recherchiert, wobei eine Einwilligung für dieses Vorgehen zuvor vom Studienpatienten bzw. dessen gesetzlichen Vertreter eingeholt wurde. Der dritte Aspekt des Studienregisters ist die gezielte Kontaktaufnahme zu Subgruppen von Patienten mit definierten klinischen Merkmalen, um diese Patienten um zusätzliche Blutentnahmen für Untersuchungen zur B-Zell-Immunologie und Impfmunität zu bitten. Hintergrund für diese Untersuchungen ist die Identifizierung von immunologischen Surrogatmarkern, die zur Risikoabschätzung für das individuelle Sepsisrisiko dienen könnten. Die Nachbeobachtungsfrist im Rahmen des Studienregisters endet nach 2 Jahren.

## **8 Vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung der Studie**

### **8.1 Abbruch der gesamten Studie**

Die Studie kann abgebrochen werden, wenn die Rekrutierungsrate für die Erreichung der Studienziele nicht ausreichend erscheint. Dies ist durch die Studienleitung nach Rücksprache mit der Biometrie zu prüfen und zu bestätigen. Über den Abbruch der Studie entscheidet die Studienleitung.

### **8.2 Abbruch der Studie für einzelne Studienzentren**

Die Studie kann in einem Studienzentrum abgebrochen werden, wenn sich herausstellt, dass die Datenqualität unzureichend ist, es nicht ausreichend rekrutiert oder die Logistik und Präanalytik der Proben nicht entsprechend den Qualitätsanforderungen der Studie gewährleistet werden kann. Über den Abbruch der Studienteilnahme entscheidet die Studienleitung.

Studienzentren, die auf eigenen Wunsch nicht mehr an der Studie teilnehmen möchten, müssen die Studienleitung unverzüglich über ihre Entscheidung informieren. Die Gründe für die Entscheidung sollen nach Möglichkeit mitgeteilt werden.

### **8.3 Abbruch der Studie für einzelne Patienten**

Es steht allen in die Studie eingeschlossenen Patienten frei, ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen ganz oder teilweise zurückzuziehen. Der Patient wird in einem solchen Fall gebeten, den Abbruchgrund zu nennen, jedoch darauf hingewiesen, dass er dies nicht muss. Zeitpunkt und Abbruchgründe (falls genannt) werden dokumentiert.

Patienten können von der Studie ausgeschlossen werden, wenn die Datenerhebung und/oder Probenentnahme unvollständig ist.

## **9 Datenerhebung**

### **9.1 Datenmanagement**

Quelldaten (source data) im Sinne der ICH-Richtlinie E6 sind alle routinemäßig sowie studienbedingt erhobenen Daten. Der überwiegende Anteil der zu erfassenden Daten wird routinemäßig erhoben und direkt in dem CRF eingetragen. Für die Studienzentren stehen zwei Dokumentationsarten zur Verfügung: Papier-CRF und ein elektronisch ausgefüllter CRF im PDF-Format. Aus datenschutzrechtlichen Erwägungen werden bei Studieneinschluss Patientenidentität und krankheitsbezogene Studiendaten getrennt verwaltet. Informationen

zur Patientenidentität werden am SepNet Zentrum Jena angesiedelt, während patientenbezogene Studiendaten pseudonymisiert in Freiburg gespeichert werden. Mit Hilfe eines Sicherheitskonzepts wird hierbei u. a. der Schutz vor unbefugtem Zugriff und der Schutz vor Datenverlust sichergestellt und dafür Sorge getragen, dass die Bestimmungen des nationalen Datenschutzgesetzes sowie der entsprechenden Gesetzgebung des Bundeslandes eingehalten werden. Das Sicherheitskonzept beinhaltet, dass die Dateneingabe, -speicherung und Auswertung nur von Personen mit einem entsprechend zugewiesenem Rollenkonzept durchgeführt werden dürfen. Die Konzeption ist wiederum in internen Verfahrensweisen („SOP“) hinterlegt. Die Studiendaten sind vor fremdem Zugriff geschützt und nur Mitarbeiter der Studie dürfen darauf zugreifen. Diese Mitarbeiter sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Bei Vorliegen der Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an dem Studienregister werden identifizierende Personendaten vom SepNet Jena an die Studienzentrale Freiburg übergeben. Pseudonymisierte krankheitsbezogene Daten und identifizierende Personendaten werden dort weiterhin lokal getrennt gespeichert. Sie können durch den Studienleiter oder von ihm bevollmächtigte Studienärzte aber für Studienaspekte, die eine Reidentifikation von Patienten zwingend erforderlich machen, zusammengeführt werden. Hierzu zählt die Nachbeobachtung und Nachsorge über das Studienregister. Das o.g. Sicherheitskonzept wird auch auf das Studienregister angewandt. Die Zusammenführung erfolgt nur, wenn vom Patienten oder Stellvertreter eine entsprechende Einwilligung hierfür erteilt wurde und wird frühestens nach Ende der Studiendauer des Patienten vollzogen. Studienmitarbeiter werden für die Arbeit mit dem Register speziell ausgebildet. Sie haben sich in einer schriftlichen Erklärung zum Stillschweigen – auch gegenüber dem Auftraggeber der Studie – verpflichtet und unterliegen auch der Verschwiegenheitsverpflichtung nach § 6 Landesdatenschutzgesetz Baden-Württemberg. Sie dürfen die Daten/Krankheitsdaten nur in pseudonymisierter Form an Dritte weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von den Krankheitsunterlagen erstellen. Alle Datenauswertungen der SPLEEN OFF Studie und des Studienregisters erfolgen mit pseudonymisierten Daten, so dass kein Rückschluss auf die jeweiligen Patienten möglich ist. Der Studienarzt ist für die konsequente Verwendung des Pseudonyms im Rahmen der Studiendokumentation verantwortlich.

## 9.2 Gliederung des CRF

Studiendaten werden entsprechend den Vorgaben des CRF erhoben. Dabei werden in den einzelnen Abschnitten des CRF Informationen zu den folgenden Themengebieten dokumentiert (siehe Abschnitt 7.1)):

- CRF-Abschnitt Einschluss: Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Einschlusszeitpunkt, Einschlussort, Einwilligungserklärung
- CRF-Abschnitt Basisdokumentation
- CRF-Abschnitt Tag 0 - 7
- CRF-Abschnitt Abschlussdokumentation
- CRF-Abschnitt Infektionsdiagnose

## 9.3 Dokumentation der Studiendaten im CRF

Der Studienarzt im jeweiligen Zentrum oder ein von ihm benannter Vertreter dokumentiert die Studiendaten so zeitnah wie möglich in einem studienspezifischen Dokumentationsbogen (Case Report Form = CRF) und zeichnet die jeweiligen CRF-Seiten anschließend an entsprechender Stelle ab. Der CRF für den ersten Studienpatienten wird jedem teilnehmenden Zentrum mit dem Studienkit vor Beginn der Studie zugestellt. Sollte der CRF nicht auffindbar sein, so wird ein Exemplar als PDF per Email vom SepNet-Koordinationszentrum zum Eigendruck zur Verfügung gestellt. Alternativ kann der CRF auch von der Studien-Website im Internet heruntergeladen werden. Auf dem CRF ist auf jeder Seite das Patienten-Pseudonym vermerkt. Das Pseudonym setzt sich aus einer dreistelligen Zentrumsnummer, gefolgt von einer zweistelligen, fortlaufenden Patientenummer zusammen. Detaillierte Erläuterungen zum Ausfüllen des CRF sind dem Studien-Manual zu entnehmen. Der Studienarzt fertigt vor Ort eine Kopie des CRF an, welche am Zentrum verbleibt. Das Original des Dokumentationsbogens wird auf dem Postweg an die Studienzentrale nach Freiburg geschickt und dort archiviert. Der Rückversand des CRF erfolgt nach Dokumentation der Visite an Tag 28. Bis zu diesem Tag wird der CRF auf der Intensivstation verwahrt. Alternativ zum Postversand des Papier-CRF kann der CRF auch elektronisch direkt in der PDF-Datei ausgefüllt werden. Die Datei wird dann ohne Nennung der Patientenidentität und nur mit der studienspezifischen Identifikationsnummer versehen als Emailanhang an das Datenmanagement der SPLEEN OFF Studie geschickt.

## 9.4 Zentrales Monitoring

Bei Eintreffen der CRFs in der Studienzentrale Freiburg werden die Daten auf Plausibilität geprüft. Bei fehlenden bzw. nicht plausiblen Werten werden unmittelbar Rückfragen an das lokale Studienzentrum gestellt. Eine weitere Plausibilitäts- und Konsistenzüberprüfung (zentrales Monitoring) erfolgt dann durch die Projektleitung Datenbank/IT, und Biometrie (Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Uniklinik

Freiburg). Gegebenenfalls werden Rückfragen (Queries) seitens des Datenmanagements auf speziellen Formularen zur nachträglichen Korrektur dem Zentrum zugesandt. Die Queries sollen zeitnah gemäß Zeitvorgaben der Studienleitung ausgefüllt werden. Die mit den Korrekturen versehenen Queryformulare sind vom Studienarzt mit datierter Unterschrift an der vorgesehenen Stelle zu bestätigen. Notwendige Änderungen an den Daten dürfen nur durch den autorisierten Studienarzt bzw. Studienpersonal durchgeführt werden. Nach Abschluss der Datenübernahme in die Datenbank und dem Eingang aller angeforderten Änderungen in den CRFs findet eine finale Plausibilitätsprüfung statt, deren erfolgreicher Abschluss das Schließen der Datenbank erlaubt.

## 9.5 Vor-Ort Monitoring

Es findet kein planmäßiges Vor-Ort-Monitoring mit Quelldatenabgleich statt. Es ist jedoch möglich, dass Vertreter der Behörden die Studienzentren besuchen.

## 10 Biometrische Planung und Auswertung

### 10.1 Studiendesign

Das Studiendesign entspricht dem einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie mit Kontrollen, wobei Patienten mit OPSI longitudinal erfasst werden (Kohorte). Der Vergleich von Fällen (Patienten mit OPSI) gegen Kontrollen wird im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

### 10.2 Zielvariablen

Ziel der Studie ist die Charakterisierung auslösender Pathogene, Prognose und patientenbezogener Risiko- und Prognosefaktoren des OPSI-Syndroms.

#### Primäre Zielvariable

Anteil von *Streptococcus pneumoniae* bei Patienten mit ambulant-erworbener Sepsis nach Splenektomie/Asplenie verglichen mit Patienten mit ambulant-erworbener Sepsis und erhaltener Milz.

#### Sekundäre Zielvariablen

Als sekundäre Zielvariablen werden Sepsisschwere (APACHE II Score bei Aufnahme, SOFA Score Tag 0, 1, 3 und 7), Sepsisfokus, der Erreger bei Sepsis ohne Pneumokokkennachweis, Charlson Komorbiditätsindex und die Häufigkeit einer neoplastischen Grunderkrankung zwischen Fällen und Kontrollen verglichen. Als zeitabhängige Variablen werden die Letalität bis Tag 28, Beatmungstage, Tage mit Nierenersatztherapie, Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus zwischen Fällen und Kontrollen verglichen. Im Rahmen der Registerstudie werden als zeitabhängige Variablen die Gesamtmortalität und infektionsbedingte Morbidität und Mortalität, die Häufigkeit der Einnahme von antimikrobiellen Substanzen und infektionsbedingte Hospitalisationen zwischen Fällen und Kontrollen verglichen.

Weiterhin werden im Rahmen der sekundären Zielvariablen klinische und immunologische Prognosefaktoren für das Überleben der OPSI-Fälle analysiert. Vorrangig wird der Einfluss von folgenden Faktoren untersucht:

- Sepsiserreger
- Indikation für Splenektomie
- immunsuppressive Therapie vor Aufnahme
- Anzahl hospitalpflichtiger Infektionen seit Splenektomie

Im Rahmen einer explorativen Analyse zur Hypothesengenerierung werden weiterhin folgende Faktoren analysiert: demographische Faktoren (Alter bei Studieneintritt, Geschlecht, Ethnizität), Alkohol- und Nikotinkonsum, Charlson-Komorbiditätsindex und ausgewählte andere Komorbiditäten, Impfstatus für Pneumokokken, und Pneumokokken-spezifische Antikörper bei Aufnahme, stattgehabte präklinische Antibiotikatherapie, Intervall bis zur adäquaten Antibiotikatherapie, Sepsisfokus und DNAämie für Pneumokokken.

### 10.3 Fallzahlkalkulation und Berechnung der Power

Unter der Annahme, dass der schweren Sepsis / septischer Schock bei Asplenie in 60% der Fälle eine invasive Pneumokokkeninfektion zugrunde liegt und diese bei bis zu 30% der Patienten mit ambulant erworbener schwerer Sepsis / septischem Schock mit Milz ursächlich ist (6, 14), ergibt sich mit einer Fallzahl von 50 Patienten je Fall- und Kontrollgruppe im Chi-Quadrat-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 0,8 ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Wir gehen davon

aus, dass das zugrundeliegende Pathogen in Fall- und Kontrollgruppe in ~50% identifiziert werden kann (6, 31), so dass sich eine Fallzahl von 100 pro Gruppe ergibt.

## 10.4 Patientenrekrutierung

In Deutschland wurden laut der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) im Jahr 2007 ca. 8000 Splenektomien vorgenommen (Statistisches Bundesamt). Gemäß Schätzungen aus Großbritannien mit dem Capture-Recapture Verfahren beträgt die Prävalenz von Asplenie ca. 1 auf 1000 Einwohner (23). Die Studienzentren von SPLEEN OFF (ca. 450 SepNet-Intensivstation in 310 deutschen Krankenhäusern, entsprechend ca. 4900 Intensivbetten und 450.000 Aufnahmen pro Jahr) repräsentieren ca. 20% der deutschen Intensivbetten, wobei die SepNet-Intensivstationen einer repräsentativen Stichprobe für Deutschland entsprechen (11). Unter der Annahme einer OPSI-Inzidenz von 9 auf 1000 Patientenjahre (14, 18) und einer Studieneinwilligungsrate von 80% erwarten wir eine Rekrutierung von 120 – 160 Fälle innerhalb von 12 Monaten.

## 10.5 Auswertungsmethoden

Das Hauptzielkriterium (Anteil von Patienten mit schwerer Sepsis / septischem Schock bei Fällen und Kontrollen durch *Streptococcus pneumoniae*) wird mittels dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Ferner werden für alle sekundären Zielkriterien Punktschätzer sowie 95% Konfidenzintervalle errechnet. Binäre und kategorielle Werte werden mittels dem Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen, stetige Werte mittels Wilcoxon Rang-Summen Test. Störgrößen (Confounder) werden mittels Multivariate Regressionsanalyse untersucht. Überlebenszeitdaten werden mittels Techniken der Survivalanalyse (Kaplan-Meier, Aalen-Johansen, Cox Modell) und, wo angezeigt, unter Berücksichtigung von zeitabhängigen Kovariablen sowie konkurrierenden Risiken ausgewertet. Der Einfluss von klinischen und immunologischen Risikofaktoren auf Sepsisschwere, Überleben und Infektanfälligkeit nach OPSI wird in einer univariaten Analyse mittels Log-Rank-Test bestimmt, sowie zudem mittels Cox Proportional Hazards Regressionsanalyse. Hierbei werden alle unter 10.2 genannten klinischen und immunologischen Risikofaktoren getestet. Bei allen Survival-Analysen werden Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden („lost to follow-up“) mittels Zensur berücksichtigt.

Die detaillierte statistische Analyse der erhobenen Parameter wird in einem separaten Datenanalyseplan erörtert.

## 10.6 Zwischenanalyse

Nach sechs Monaten Laufzeitdauer ist eine Zwischenanalyse von SPLEEN OFF geplant. Im Rahmen dieser Zwischenanalyse ist eine Bewertung des Rekrutierungserfolgs vorgesehen. In Abhängigkeit von dem Ergebnis der Zwischenanalyse behält sich die SPLEEN OFF Studienleitung eine Änderung der Studiendauer (Studienabbruch; Studienverlängerung) vor.

# 11 Nachträgliche Protokolländerungen

## 11.1 Einhaltung des Prüfplans

Der Studienarzt muss die Studie unter Einhaltung des vorliegenden Prüfplanes und den darin festgelegten Datenschutzbestimmungen sicherstellen. Der Studienarzt sollte grundsätzlich keine Abweichungen vom Protokoll ohne Zustimmung des Studienleitung vornehmen. Der Studienarzt oder eine von ihm benannte Person sollte jegliche Abweichung vom Prüfplan dokumentieren und erläutern.

## 11.2 Generelle Protokolländerungen

Nach Beginn der Studie kann der Studienleiter am Protokoll generelle Änderungen vornehmen. Diese können administrativer Natur (logistische/verwaltungstechnische Änderungen) oder substantiell (votumspflichtig) sein.

### **Votumspflichtige substantielle Änderungen sind Änderungen, die geeignet sind**

- sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auszuwirken,
- die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Studie gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu beeinflussen,
- die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern

Im Falle des Vorliegens einer oder mehrerer der o.g. substantiellen Änderungen unterrichtet der Studienleiter die zuständige Ethik-Kommission über die Gründe und den Inhalt der Änderungen. Die Studie darf erst weitergeführt werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission eine zustimmende Bewertung erteilt hat.

## **12 Ethische und rechtliche Grundlagen**

### **12.1 Aufklärung und Einwilligungserklärung des Patienten**

#### **12.1.1 Einwilligung des Patienten**

Die Einschlusskriterien der Studie (Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock) und das Design der Studie bedingen es, dass bei Studieneinschluss im Regelfall der Patient nicht einwilligungsfähig ist oder die Einwilligung seines gesetzlichen Stellvertreters aufgrund der Notfallsituation kurzfristig nicht eingeholt werden kann. Im Rahmen der SPLEEN OFF Studie wird kein Einfluss auf die Therapie der Patienten genommen. Es erscheint daher gerechtfertigt, die Studie bei nicht einwilligungsfähigen Patienten zu beginnen, wenn dies dem mutmaßlichen Willen des Patienten entspricht. Der mutmaßliche Wille des Patienten wird – sobald möglich – durch das Befragen von nahestehenden Angehörigen weiter geklärt. Da ein Risiko durch die Studienteilnahme nicht zu erwarten ist und darüber hinaus über die Nachbetreuung im Rahmen des Studienregisters Vorteile für den Patienten bietet, ist im Regelfall zunächst davon auszugehen, dass die Studienteilnahme dem mutmaßlichen Willen des Patienten entspricht. Ist vor Studieneinschluss bereits ein gesetzlicher Vertreter bestellt worden und kann die Einwilligung von dem Vertreter unmittelbar eingeholt werden, so ist diese statt dem mutmaßlichen Willen des Patienten für die Studienteilnahme maßgeblich. Ungeachtet dessen ist jede maßgebliche, von dem betroffenen Patienten früher geäußerte Ablehnung gegenüber der Studie, die dem Studienarzt bekannt ist, zu respektieren.

Im Weiteren wird schnellstmöglich eine schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. gesetzlichen Vertreters nach erfolgter schriftlicher und mündlicher Aufklärung eingeholt. Sobald der Patient wieder einwilligungsfähig ist, wird er darüber informiert, dass die Teilnahme an der klinischen Studie freiwillig ist, dass er jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass ihm hierdurch ein Nachteil erwächst, aus der klinischen Studie ausscheiden kann. Gleichzeitig werden ihm Wesen, Bedeutung, Tragweite und erwartete Vorteile durch Teilnahme an der Studie erklärt. Dem Patienten wird ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben, offene Fragen zu klären. Alle Fragen zur klinischen Studie sollten zur Zufriedenheit des Studienteilnehmers bzw. seines gesetzlichen Vertreters beantwortet werden. Darüber hinaus wird dem Patienten eine „Patientenaufklärung“ ausgehändigt, die alle wichtigen Informationen nochmals in schriftlicher Form enthält. Weiterhin erklärt der Studienteilnehmer mit der Einwilligungserklärung, dass er mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung personenbezogener Daten, insbesondere medizinische Befunde einverstanden ist, ebenso wie mit der Speicherung dieser Daten und der verschlüsselten („pseudonymisierten“) Weitergabe an das Studienzentrum oder an die zuständige Überwachungsbehörde. Nach Unterzeichnung erhält der Studienteilnehmer eine Ausfertigung der unterzeichneten und datierten schriftlichen Einwilligungserklärung sowie alle weiteren für die Studienteilnehmer bereitgestellten schriftlichen Informationen. Bezüglich der Einhaltung des nationalen Datenschutzgesetzes sowie der entsprechenden Gesetzgebung des Bundeslandes wird auf Abschnitt 9.1 und 12.3 verwiesen.

Zur Verfahrensweise, wenn bis zum Studienabschluss keine abschließende Einwilligungserklärung durch Studienpatient oder seinen gesetzlichen Stellvertreter vorliegt, siehe 6.2 - Patienteneinschluss.

#### **12.1.2 Rücknahme der Einwilligung**

Patienten und Angehörige bzw. gesetzlicher Vertreter oder Bevollmächtigter können jederzeit und ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung bzw. ihre Stellungnahme revidieren und die Teilnahme an der Studie abbrechen. Der Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter oder Bevollmächtigter oder Angehöriger wird in einem solchen Fall gebeten, den Abbruchgrund zu nennen, jedoch darauf hingewiesen, dass er dies nicht tun muss. Der Patient bzw. sein gesetzlicher Stellvertreter wird gefragt, ob die zu diesem Zeitpunkt bereits erhobenen Daten und gewonnene Laborproben anonym verwertet werden dürfen. Falls er dies ablehnt, werden die Daten so umfassend wie möglich gelöscht und alle bereits abgenommenen Blutproben verworfen.

### **12.2 Ethische/Regularische Anforderungen**

Alle an der Studie Beteiligten verpflichten sich, die Studie nach den Vorgaben der nationalen Gesetze (2), den Anforderungen der ICH Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6 vom Juni 1996 (3) (<http://www.ich.org>) durchzuführen und die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki (1) (<http://www.wma.net/e/>) zu beachten. Vor Beginn der vorliegenden Studie beantragt der Studienleiter gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen eine zustimmende Bewertung (Votum) bei der zuständigen Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Jedes beteiligte Zentrum zeigt die Studienteilnahme vor dem jeweiligen Beginn der Studie seiner zuständigen Ethikkommission an und bekommt hierzu alle erforderlichen Unterlagen (inkl. Kopie des Ethikvotums) vom Studienleiter gestellt. Der Studienleiter unterrichtet die Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität innerhalb von 90 Tagen über die Beendigung der Studie.

## **12.3 Datenschutz und Schweigepflicht**

Die einschlägigen Bestimmungen der nationalen Datenschutzgesetzgebung sowie der Datenschutzgesetzgebung des jeweiligen Bundeslands sind vollumfänglich zu erfüllen. Die Studienteilnehmer werden über Zweck und Umfang der Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten, insbesondere von Gesundheitsdaten informiert (siehe Kapitel 12.1).

Im Verlauf der Studie erhobene Befunde werden auf elektronische Datenträger gespeichert und streng vertraulich behandelt. Zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung werden diese an die vom Studienleiter beauftragte Stelle [Biometrie des Zentrums Klinische Studien Freiburg] weitergegeben.

Zum Schutz dieser Daten sind technische und organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine Weitergabe an oder die Kenntnisnahme durch unberechtigte Dritte verhindern. So werden während der gesamten Auswertungsphase die Patientendaten pseudonymisiert (studieninterne Patienten-ID-Nr., Geburtsjahr) erfasst. Das Protokoll der vorliegenden Studie wurde dem Datenschutzbeauftragten der Uniklinik Freiburg geprüft und gebilligt.

## **13 Studiendokumente und Archivierung**

### **13.1 Studienunterlagen/Investigator Site File**

Der Studienarzt erhält bei Studieninitiierung in seinem Zentrum alle notwendigen Studiendokumente in einem Studienordner. Die essentiellen Dokumente enthalten unter anderem eine Liste, in die der Studienarzt alle entsprechend qualifizierten Personen einträgt, an die er wichtige studienbezogene Aufgaben delegiert hat.

Der Studienarzt oder eine von ihm beauftragte Person ist während der Studie für die Pflege und die Vollständigkeit der Studienunterlagen verantwortlich.

### **13.2 Archivierung**

Nach Abschluss der Studie werden die essentiellen Studiendokumente in der Studienzentrale für 10 Jahre aufbewahrt, damit sie für Audits und Inspektionen der Behörden verfügbar sind. Für die Archivierung der Krankenblätter und anderer Originalunterlagen ist der jeweilige Studienarzt verantwortlich.

### **13.3 Studienfinanzierung**

SPLEEN OFF ist eine klinische Studie des IFB-Zentrums für chronische Immundefizienz (CCI) Freiburg und des Kompetenznetzes Sepsis (SepNet). SPLEEN OFF wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (Förderkennzeichen 01 EO 0803).

### **13.4 Versicherung**

Eine Patientenversicherung ist für SPLEEN OFF nicht erforderlich und somit nicht vorgesehen.

### **13.5 Publikation**

Es wird angestrebt, die Ergebnisse der SPLEEN OFF Studie in renommierten internationalen medizinischen Fachzeitschriften zu veröffentlichen. Die Wahl der Autorenschaft richtet sich nach den Richtlinien des New England Journal of Medicine (<http://www.icmje.org/>). Die Auswertung der Daten für Publikationen erfolgt in Übereinstimmung mit dem § 40 des Bundesdatenschutzgesetzes.

## 14 Literatur

1. Declaration of Helsinki: Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki (Finland), June 1964. Amended by the 48th General Assembly. Somerset West, 1996. Amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002. Note of Clarification on Paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004.
2. (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (Stand 2006)- MBO-Ä 1997 - \*) in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages 1997 in Eisenach, geändert durch die Beschlüsse des 103. Deutschen Ärztetages 2000 in Köln (§§ 27, 28 Kap. D. I Nr. 1-6, Kap. D. II Nr. 11), geändert durch die Beschlüsse des 105. Deutschen Ärztetages 2002 in Rostock (§§ 27, 28 Kap. D. I Nr. 1-5, §§ 17, 18, 22 a, 15, 20), geändert durch die Beschlüsse des 106. Deutschen Ärztetages 2003 in Köln (§§ 7 Abs. 4, 18, 26, 30 ff.), geändert durch die Beschlüsse des 107. Deutschen Ärztetages 2004 in Bremen (Präambel, §§ 17-19, 22, 22 a, 23 a-23, Kap. D II Nr. 7-11; §§ 4, 15), geändert durch den Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer in der Sitzung vom 24.11.2006 (§18 Absatz.1).
3. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von Studien mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP- V) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.August 2004 (BGBl. I S. 2081).
4. **Bisharat, N., H. Omari, I. Lavi, and R. Raz.** 2001. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* **43**:182-186.
5. **Cherif, H., O. Landgren, H. B. Konradsen, M. Kalin, and M. Björkholm.** 2006. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* **24**:75-81.
6. **Cohen, J., and E. Abraham.** 1999. Microbiologic findings and correlations with serum tumor necrosis factor-alpha in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* **180**:116-121.
7. **Davies, E. G., C. Riddington, R. Lottenberg, and N. Dower.** 2004. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003885.
8. **Deodhar, H. A., R. J. Marshall, and J. N. Barnes.** 1993. Increased risk of sepsis after splenectomy. *BMJ* **307**:1408-1409.
9. **Eber, S. W., C. M. Langendorfer, M. Ditzig, D. Reinhardt, G. Stohr, W. Soldan, W. Schroter, and G. Tchernia.** 1999. Frequency of very late fatal sepsis after splenectomy for hereditary spherocytosis: impact of insufficient antibody response to pneumococcal infection. *Ann Hematol* **78**:524-528.
10. **Ejstrud, P., B. Kristensen, J. B. Hansen, K. M. Madsen, H. C. Schönheyder, and H. T. Sørensen.** 2000. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* **32**:521-525.
11. **Engel, C., F. M. Brunkhorst, H. G. Bone, R. Brunkhorst, H. Gerlach, S. Grond, M. Gruendling, G. Huhle, U. Jaschinski, S. John, K. Mayer, M. Oppert, D. Olthoff, M. Quintel, M. Ragaller, R. Rossaint, F. Stuber, N. Weiler, T. Welte, H. Bogatsch, C. Hartog, M. Loeffler, and K. Reinhart.** 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* **33**:606-618.
12. **Engelhardt, M., P. S. Haas, C. Theilacker, S. W. Eber, M. Schmutge, W. Kern, and H. Heimpel.** 2009. [Prevention of infections and thromboses after splenectomy or because of functional loss of the spleen]. *Dtsch med Wochenschr* **134**:897-902.
13. **Foss Abrahamsen, A., E. A. Høiby, E. Hannisdal, O. G. Jørgensen, H. Holte, V. Hasseltvedt, and H. Høst.** 1997. Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980 without pneumococcal vaccine protection: a follow-up study 1994. *Eur J Haematol* **58**:73-77.
14. **Holdsworth, R. J., A. D. Irving, and A. Cuschieri.** 1991. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *The British journal of surgery* **78**:1031-1038.
15. **Kastenbauer, S., and H. W. Pfister.** 2003. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* **126**:1015-1025.
16. **Kee, C., S. Palladino, I. Kay, T. M. Pryce, R. Murray, J. Rello, M. Gallego, M. Lujan, C. Munoz-Almagro, and G. W. Waterer.** 2008. Feasibility of real-time polymerase chain reaction in whole blood to identify *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* **61**:72-75.
17. **Kruetzmann, S., M. M. Rosado, H. Weber, U. Germing, O. Tournilhac, H.-H. Peter, R. Berner, A. Peters, T. Boehm, A. Plebani, I. Quinti, and R. Carsetti.** 2003. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* **197**:939-945.
18. **Kyaw, M. H., E. M. Holmes, F. Toolis, B. Wayne, J. Chalmers, I. G. Jones, and H. Campbell.** 2006. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* **119**:276.e271-277.

19. **Musher, D., H. Ceasar, E. M. Kojic, B. L. Musher, J. C. Gathe, S. Romero-Steiner, and A. C. White.** 2005. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J INFECT DIS* **191**:1063-1067.
20. **Pilishvili, T., C. Lexau, M. M. Farley, J. Hadler, L. H. Harrison, N. M. Bennett, A. Reingold, A. Thomas, W. Schaffner, A. S. Craig, P. J. Smith, B. W. Beall, C. G. Whitney, M. R. Moore, and A. B. C. S. E. I. P. Network.** 2010. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J INFECT DIS* **201**:32-41.
21. **Reinhart, K., F. Brunkhorst, H. G. Bone, J. Bardutzky, C. E. Dempfle, H. Forst, P. Gastmeier, H. Gerlach, M. Gründling, S. John, W. Kern, G. Kreymann, W. Krüger, P. Kujath, J. Martin, K. Mayer, A. Meier-Hellmann, M. Oppert, C. Putensen, M. Quintel, M. Ragaller, R. Rossaint, H. Seifert, C. Spies, F. Stüber, N. Weiler, A. Weimann, K. Werdan, and T. Welte.** 2010. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) <http://www.sepsisgesellschaft.de/DSG/Deutsch/Was+ist+Sepsis%3F/Informationen+fuer+Mediziner/Leitlinien/Sepsis-Leitlinie-2010?sid=nvevdtj7CPXgWYvYzQTE&iid=2>.
22. **Rello, J., T. Lisboa, M. Lujan, M. Gallego, C. Kee, I. Kay, D. Lopez, G. W. Waterer, and D.-N. S. Group.** 2009. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest* **136**:832-840.
23. **Sarangi, J., M. Coleby, M. Trivella, and S. Reilly.** 1997. Prevention of post splenectomy sepsis: a population based approach. *Journal of public health medicine* **19**:208-212.
24. **Schilling, R. F.** 1995. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med* **122**:187-188.
25. **Schutze, G. E., E. O. Mason, Jr., W. J. Barson, K. S. Kim, E. R. Wald, L. B. Givner, T. Q. Tan, J. S. Bradley, R. Yogev, and S. L. Kaplan.** 2002. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J* **21**:278-282.
26. **Schwartz, P. E., S. Sterioff, P. Mucha, L. J. Melton, and K. P. Offord.** 1982. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* **248**:2279-2283.
27. **Seifert, h., M. Abele-Horn, G. Fätkenheuer, T. Glück, B. Jansen, W. V. Kern, D. Mack, G. Plum, R. R. Reinert, R. Roos, B. Salzberger, P. M. Shah, U. Ullmann, M. Weiß, T. Welte, and H. Wisplinghoff.** 2007. Blutkulturdiagnostik. Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I, p. 1 - 125. In A. Podbielski, H. Mauch, M. Herrmann, E. Kniehl, and H. Rüssmann (ed.), *Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*, vol. Heft 3a. Elsevier, München.
28. **Singer, D. B.** 1973. Postsplenectomy sepsis. *Perspect Pediatr Pathol* **1**:285-311.
29. **Spickhoff, A.** 2006. Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten. *MedR Medizinrecht* **24**:707-715.
30. **Thomsen, R. W., W. M. Schoonen, D. K. Farkas, A. Riis, J. Jacobsen, J. P. Fryzek, and H. T. Sorensen.** 2009. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* **151**:546-555.
31. **Wellinghausen, N., A.-J. Kochem, C. Disqué, H. Mühl, S. Gebert, J. Winter, J. Matten, and S. G. Sakka.** 2009. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. *Journal of Clinical Microbiology* **47**:2759-2765.