Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg Chirurgische Klinik I

Direktor: Professor Dr. med. A. Thiede

Adjuvante Therapiestrategien bei der Behandlung intraabdomineller Infektionen Ergebnisevaluierung einer deutschen Multicenterstudie

Inaugural–Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

uci

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von Sirje Reinthal aus Würzburg

Würzburg, März 2005

Referent: Prof. Dr. A. Thiede

Koreferent: Prof. Dr. O. Elert

Dekan: Prof. Dr. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2005

Die Promovendin ist Ärztin

1 Einleitung	1
2 Fragestellung	3
3 Material und Methode	4
3.1 Studienart	4
3.2 Parametergewinnung	4
3.3 Score-Systeme in der Übersicht	5
3.3.1 Mannheimer Peritonitis Index	5
3.3.2 Apache II–Score	6
3.3.2.1 Apache II Punkteverteilung	7
3.3.3 SOFA	8
3.3.4 SIRS	8
3.3.5 TISS-28	9
3.4 Einschlusskriterien	9
3.5 Ausschlusskriterien	10
3.6 Studienmedikation	11
3.6.1 Pentaglobin	11
3.6.2 Placebo	12
3.7 Studiendurchführung	13

4 Ergebnisse	14
4.1 Rekrutierungsübersicht und Demographische Daten	14
4.2 Mannheimer Peritonitis Index	15
4.3 Apache II postoperativ	16
4.3.1 Apache II postoperativ gesamt	18
4.4 SOFA	19
4.5 SIRS	19
4.6 Kumulierter SIRS–Score	21
4.7 TISS-28	22
4.8 Dauer der Entzündung	23
4.9 Dauer der Behandlung mit Katecholaminen	24
4.10 Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation	25
4.11 Dauer des Krankenhausaufenthaltes	26
4.12 Abbrecher	27
4.13 Häufigste unerwünschte Ereignisse	28
5 Reflexion	29
6 Beantwortung der Fragen	30
7 Diskussion	31
8 Zusammenfassung	37
9 Literaturverzeichnis	38

1 Einleitung

Das Peritoneum zeigt eine große Oberflächenausdehnung sowie eine ausgeprägte Blutund Lymphgefäßversorgung, was für die physiologischen Vorgänge von Absorption und Flüssigkeitsaustausch wesentlich ist und ebenso bedeutsam im Hinblick auf pathologisches Geschehen, wie es bei der Peritonitis der Fall ist [44,46].

Immer noch werden in Deutschland jährlich um die fünftausend Patienten mit dem Krankheitsbild einer Bauchfellentzündung stationär behandelt, wobei die Gesamtletalität weiterhin mit fünf bis dreißig Prozent angegeben wird, je nach Erregerausbreitung und Abwehrlage des Patienten [42,16,34].

Es handelt sich bei der Peritonitis somit um eine lebensbedrohliche Entzündung des Peritoneums, welches die Bauchorgane bedeckt und die Bauchhöhle wie eine zweite Haut auskleidet. Durch seine außerordentlich gute Versorgung mit Blutgefäßen können bei einer Entzündung Krankheitserreger auf dem Blutweg rapide den gesamten Organismus befallen und schwer schädigen.

Sie tritt lokalisiert oder generalisiert auf und kann als Folge der Ausbreitung einer Infektion des Darmtrakts oder der Beckenorgane beobachtet werden, welche den Bakterien eine Durchwanderung im Abdominalbereich ermöglicht. Dies führt zu Ablagerungen von fibrinösem und eitrigem Exsudat an den Organwänden, welche für spätere mögliche Adhäsionen zwischen Organen, Darmschlingen und Bauchwand verantwortlich sind. Da nur ein Prozent aller Erkrankten einer ausschließlichen medikamentösen Therapie zugeführt werden können und um aktiv in dieses Geschehen einzugreifen, ist die chirurgische Intervention nach wie vor das Mittel der Wahl. Das primäre Ziel der Peritonitistherapie ist und bleibt die Fokussanierung [7,23,14,55].

Allerdings sind weitere Therapieansätze erforderlich, um eine weitere Ausbreitung der Bakterien sowie deren Wachstum und die Ausschüttung ihrer Toxine einzudämmen. Dazu gehören heute die rechtzeitige und ausreichende Gabe von Antibiotika und die moderne Intensivtherapie [9,52,36,47,21,15].

Der Therapieerfolg hierbei ist jedoch immer noch nicht ausreichend, da die Peritonitis auch heute noch Letalitätszahlen hat, die die Ergebnisse der Therapie keineswegs als zufrieden stellend zeigen. [26,3,37]. Vor allem haben sich diese Letalitätszahlen in den letzten 20 Jahren kaum verändert. Erste Erfolge der Sepsistherapie ließen sich in

jüngster Zeit durch die Einführung von aktiviertem Protein C, durch konsequente Blutzuckereinstellung und niedrig-dosierte Kortisontherapie erzielen [27,10,1,8,32].

Durch extreme Flüssigkeitsverluste in den interstitiellen Raum, Exsudation in Körperhöhlen und kapilläre Leck-Syndrome wird das zirkulierende Blutvolumen vermindert und kann somit einen hypovolämischen Schock auslösen. Die Aufnahme von bakteriellen Toxinen ist eine weitere Folge.

Da diese Komplikationen schwer zu beherrschen sind, sucht man nach weiteren Therapieoptionen, welche die Situation für den Patienten verbessern könnten.

Adjuvante Therapiestrategien gehören seit Jahren in das Gedankenkonzept der Peritonitis und Sepsisbehandlung. Dies ist der Ansatz verschiedener Studien, mit denen gezeigt werden soll, inwieweit eine adjuvante Behandlung Erfolge zeigt [56,53].

Nicht immer ist das Immunsystem in der Lage, den Körper effektiv genug gegen Infektionen zu verteidigen. Eine verminderte Immunantwort kann vielfältige Ursachen haben, die Peritonitis ist eine davon. In einem solchen Fall kann das Immunsystem von außen unterstützt werden [29,54,12]. Die zusätzliche Gabe von Immunglobulinen ist mittlerweile Usus in Klinik und Praxis für Abwehrgeschwächte und ältere Patienten, sie werden eingesetzt bei Multipler Sklerose, bei erworbenen und angeborenen Störungen des körpereigenen Immunstatus sowie bei Intensivpatienten [33,51,45,48,19]. Ihre Wirksamkeit lässt sich anhand unterschiedlicher Kriterien feststellen [4,13,31]. Es werden mehrere Parameter in Scores zusammengefasst, deren Auswertung eine Aussage über Nutzen und Effektivität der Behandlung zulässt.

2 Fragestellung

- 1.) Mit welchen Maßnahmen kann intraabdominellen Infektionen begegnet werden?
- 2.) Sind chirurgische Intervention und Antibiotika-Therapie bei der Peritonitis ausreichend?
- 3.) Welche adjuvanten Therapiestrategien stehen uns zur Verfügung?
- 4.) Hat die zusätzliche Anwendung von Immunglobulinen einen messbaren Effekt auf den Krankheitsverlauf und den Regenerationsprozess?

3 Material und Methode

3.1 Studienart

Im Rahmen einer deutschlandweiten Placebokontrollierten, multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie, welche durch die Ethikkommission abgesichert und von der Arzneimittelkommission genehmigt war, wurden Patienten nach einem festgesetzten Schema rekrutiert, die nach einem Aufklärungsgespräch freiwillig an der Studie teilnahmen, was sie durch ihre Unterschrift bestätigten. Die Untersuchungen fanden an 14 Studienzentren statt, welche ihre Ergebnisse für die Interimsanalyse zur Verfügung stellten. Insgesamt wurden 114 Patienten für die Studie ausgewählt, von denen 71 zur Auswertung gelangten.

3.2 Parametergewinnung

Für die Auswertung wurden folgende Score-Systeme verwendet:

- Mannheimer Peritonitis Index
- Apache II-Score
- SOFA
- SIRS
- TISS-28

Des Weiteren wurden folgende Kriterien in der Gesamtaufstellung dokumentiert:

- Dauer der Entzündung in Tagen
- Dauer der Behandlung mit Katecholaminen in Tagen
- Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation in Tagen

3.3 Score-Systeme in der Übersicht

3.3.1 Mannheimer Peritonitis Index

Wie von Linder et al beschrieben [28] hat sich der Mannheimer Peritonitis Index als ein zuverlässiges Messinstrument bei intraabdominellen Infektionen etabliert und erlaubt eine Aussage über das Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit Peritonitis. Demmel et al [11] konnten zeigen, dass dieser Score eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. Er ist ein leicht zu dokumentierender Index, der für die Prognose des einzelnen Patienten herangezogen werden kann.

Mannheimer Peritonitis Index:

Risikofaktor	<u>Punkte</u>
Alter > 50J	5P
weiblich	5P
Organversagen	7P
Malignom	4P
Peritonitisdauer präop >24h	4P
Herd nicht im Colon	4P
Ausbreitung diffus	6P
Exsudat - klar	6P
- trüb-eitrig	6P
- kotig-jauchig	12P

MPI < 20P => Letalität nahezu 0% MPI > 29P => Letalität > 50%

3.3.2 APACHE II-Score

Der APACHE II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ist eine validierte Methode die vor allem bei Intensivpatienten genutzt wird, um den Schweregrad der Erkrankung zu klassifizieren und eine mögliche Prognose zu erstellen. Neben Alter und chronischen Vorerkrankungen berücksichtigt man hierbei zwölf verschiedene physiologische Parameter. Üblicherweise werden den einzelnen Parametern Herzfrequenz, wie Temperatur, bestimmten Blutwerten, neurologischen Status usw. Punktwerte zugewiesen, die sich zum Gesamtpunktewert des Scores addieren. Im APACHE II-Score verteilt man Punkte für akut physiologische Parameter, für das Alter, chronische Vorerkrankungen und die Bewusstseinslage (Glasgow Coma Scale). Dies soll dazu führen, die möglicherweise subjektive Einschätzung des behandelnden Arztes zu objektivieren, was ebenso für andere Schweregradklassifikationssysteme und Punktsummensysteme gilt. Als Hauptkriterium des APACHE II-Scores wird in ihm die Letalität berechnet. Computerprogramme können errechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient versterben wird und Kosten bei einer Behandlung entstehen. Je höher Letalitätswahrscheinlichkeit ist, desto schwerer kann man die Erkrankung einschätzen. Der APACHE II-Score kann generell für alle Intensivpatienten genutzt werden [20]. Das APACHE II-Programm vergleicht die Punktewerte der Patienten mit den Daten von mehreren tausend Patienten von Intensivstationen amerikanischer Kliniken. Deren Krankheitsverlauf wurde bis zur Entlassung oder bis zu deren Tod genau dokumentiert. Lefering et al [24] beschreiben diesen Score als häufige Methode Schweregradklassifikation und Prognosestellung bei Intensivpatienten. Der Einsatz eines solchen Score-Systems wird als Routinediagnostik auf Intensivstationen mittlerweile empfohlen. Weniger als vierundzwanzig Punkte bedeuteten für unsere Studie einen gerechtfertigten Einschluss des jeweiligen Patienten.

3.3.2.1 APACHE II Punkteverteilung

APS	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Körperkerntemperatur [°C]	41,0	39,0 - 40,9		38,5 - 38,9	36,0 - 38,4	34,0 - 35,9	32,0 - 33,9	30,0 - 31,9	29,9
MAP [mmHg]	160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		49
Herzfrequenz [1/min]	180	140 - 179	110 - 139		70 – 109		55 - 69	40 - 54	39
Atemfrequenz (Spontan oder Maschinell)	50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		5
Oxygenierung a) FIO ₂ 0,5: AaDO ₂ b) FIO ₂ < 0,5: PaO ₂	500	350 - 499	200 - 349		< 200 >70	61 - 70		55 - 60	< 55
arterieller pH	7,70	7,60 - 7,69		7,50 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
Serum Natrium [mmol/L]	180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 – 149		120 - 129	111 - 119	110
Serum Kalium [mmol/l]	7,0	6,6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3,0 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Krea _{Serum} [mg/dl] (bei akutem Nierenversagen doppelte Punktzahl)	3,5	2 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Hämatokrit [%]	60		50,0 - 59,9	46,0 - 46,9	30,0 - 45,9		20,0 - 29,9		< 20
Leukozyten [1/mm³] (* 1 000)	40		20,0 - 39,9	15,0 - 19,9	3,0 - 14,9		1,0 - 2,9		< 1,0
Glaskow Coma Skala Score = 15 - GCS									
Serum HCO ₃ ⁻ (wenn keine BGA vorhanden ist)	52,0	41,0 - 51,9		32,0 - 40,9	22,0 - 31,9		18,0 - 21,9	15,0 - 17,9	< 15

3.3.3 SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

"Der SOFA-Score ist ein von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegter Konsens zur objektiven Beschreibung der Organ (-dys)funktion - nicht nur bei Sepsis. Grundlage der täglichen Erhebung (24-Stunden-Zeiträume) sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem" [50]. Auch in der Persistenz intraabdomineller Infektionen nach postoperativer Peritonitis findet der Sofa-Score seine Anwendung [39] und zeigt seine Reliabilität im täglichen Routineprogramm einer Intensivstation.

3.3.4 SIRS

Das systemisch Inflammatorische Reaktions-Syndrom (SIRS) als Mediator-vermittelte Antwort des Körpers auf unterschiedliche schädigende Noxen ist charakterisiert durch mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Temperatur <36°C oder >38°C
- Leukozytenanzahl <4000/mm³ oder >12000/mm³
- Herzfrequenz >90/min
- Atemfrequenz >20/min und / oder pCO² <32 mmHg oder mechanische Ventilation

Der SIRS-Score hat sich als zuverlässiger Parameter in der Beurteilung schwerer Infektionen etabliert [5,18,30] und wird in Zukunft durch Modulation möglicherweise noch verifiziertere Aussagen treffen können [6].

3.3.5 TISS-28

Das Therappeutic Intervention Scoring System ist ein Instrument zur Erfassung und Dokumentation von diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Aktivitäten auf einer Intensivstation. Es wurde erstmals 1974 vorgestellt und 1983 revidiert. Ursprünglich wurden 76 Maßnahmen der Intensivtherapie erhoben. Dokumentiert wurde der Summenwert aller durchgeführten Maßnahmen pro Tag. 1996 wurde dieser Score von Miranda modifiziert und auf 28 Fragen reduziert (TISS-28) [35].

Er "eignet sich in gleicher Weise für eine ökonomische Evaluation der Intensivtherapie" wie der erstmals vorgestellte Score TISS [25]. Hochrisikopatienten lassen sich anhand dieses Scores gut identifizieren [49,17].

3.4 Einschlusskriterien

- 1. Alter der Patienten ab 18 Jahre
- 2. Indikation Peritonitis sowie 11-29 Punkte im Mannheimer Peritonitis Index
- 3. Erfüllung von mindestens zwei dieser Kriterien:
 - Temperatur >38,0°C oder <36,0°C
 - Atemfrequenz >20 Atemzüge/Minute oder PaCO² <32 Torr oder Beatmung
 - Puls >90 Schläge/Minute
 - Leukozyten >12.000 oder <4.000/nl
- 4. Antibiotika-Gabe nicht länger als 24 Stunden zuvor gestartet
- 5. APACHE II-Score < 24 Punkte

3.5 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft
- bekannte Allergie gegen Humanalbumin bzw. einen der enthaltenen Stoffe innerhalb der verabreichten Studienmedikation
- Immunglobulin-A-Mangelsyndrom
- Immunglobulinintoleranz
- Antibiotikagabe länger als 24 Stunden vor Studienbeginn
- Studienteilnahme in den letzten drei Monaten
- Akute Pankreatitis
- Immunsuppression oder >15g/d Kortison vor oder während der aktuellen Therapie
- sonstige Gründe, die einen Einschluss in die Studie nicht rechtfertigen konnten

Ausschluss von Patienten während der Studie:

Bei Vorliegen von schwerwiegenden Zwischenfällen, die auf die Studienmedikation zurückzuführen waren oder anderen Komplikationen, die einen Abbruch der Behandlung rechtfertigten, konnten Patienten jederzeit aus der Studie entlassen werden, was durch die "adverse events" sowie den klinischen Verlauf dokumentiert wurde. Ebenso war es den Patienten selbst möglich, aus der Studie auszutreten. Von 114 rekrutierten Patienten brachen insgesamt 15 die Studie vorzeitig ab. Sechs davon auf eigenen Wusch (drei der mit Pentaglobin behandelten und drei mit Placebo-Gabe) und ein Patient aus der Placebo-Gruppe aufgrund von Nebenwirkungen. In der Pentaglobin-Gruppe verstarben zwei Patienten vor Abschluss der Studie. In der Placebo-Gruppe waren dies sechs Patienten.

3.6 Studienmedikation

3.6.1 Pentaglobin

Bei Pentaglobin handelt es sich um Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung.

1ml Lösung enthält:

- Arzneilich wirksame Bestandteile:

Plasmaproteine vom Menschen	50mg
davon Immunglobulin	>95%
IgM	6,0mg
IgA	6,0mg
IgG	38,0mg

- weitere Bestandteile:

Glucose-Monohydrat (27,5mg)

Natrium-Ionen (78mmol)

Chlorid-Ionen (78mmol)

Wasser für Injektionszwecke ad 1ml

Pentaglobin ist zugelassen für die Therapie bakterieller Infektionen bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika sowie für die Immunglobulinsubstitution bei immunsupprimierten Patienten, schwerem Antikörpermangelsyndrom und Sepsis. Es enthält ein breites Spektrum von Antikörpern gegen verschiedene Erreger von Infektionskrankheiten und deren Toxine.

Immunglobuline haben bei der Aufrechterhaltung des immunologischen Gleichgewichts vielfältige Aufgaben zu erfüllen. Immunglobuline sind Plasmaproteine, die von Plasmazellen und B-Lymphozyten produziert werden. Zu ihnen gehören die fünf Antikörperklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Das vorherrschende Immunglobulin im menschlichen Serum ist mit etwa 75% das IgG. Es dient dazu, virale und bakterielle Antigene und Autoantikörper zu neutralisieren. Die Proliferation und Reifung von Immunzellen wird durch IgG reguliert. IgA dient der Erstabwehr von

Krankheitserregern, vorwiegend auf der Oberfläche von Schleimhäuten. Es kann über die Bindung an Rezeptoren auf monozytären Zellen die Bildung von Komplement C3 auslösen und eine Zytokinfreisetzung modulieren. IgM als Frühantikörper steigert die Phagozytose viraler und bakterieller Antigene, neutralisiert Toxine und Autoantikörper und aktiviert bzw. reguliert das Komplementsystem. Immunglobulin D ist im Serum nur in geringen Mengen nachweisbar. Es wird vermutet, dass es bei der Aktivierung der B-Lymphozyten eine Rolle spielt. IgE ist ein spezialisierter Antikörper bei parasitären Erkrankungen und Allergien. Der Anteil von Antikörpern beträgt um die 20% der gesamten im Blutplasma gelösten Proteine. Bei Infektionen kann sich dieses Verhältnis rapide verschlechtern. Das Immunsystem ist dann nicht mehr in der Lage, seine Funktion als Kontrollorgan beizubehalten. Hier kann Pentaglobin den Organismus bei der Abwehr gegen pathogene Keime unterstützen.

3.6.2 Placebo

Das verabreichte Placebo besteht aus 1%igem Humanalbumin mit 8,5g/l Protein und einem pH-Wert von 6,93.

Albumin kommt physiologischerweise als unspezifisches Transportprotein und Osmoregulator im menschlichen Organismus vor. Es spielt eine herausragende Rolle bei der Konstanthaltung des intravasalen Volumens und der Aufrechterhaltung eines transkappilaren Osmosegradienten. Eine Verbesserung der Mikrozirkulation durch Viskositätssenkung des zirkulierenden Blutes bzw. Blutplasmas infolge Hämodilution wird erst ab einer Konzentration von 5%iger Albuminlösung erreicht. Auch werden bei noch höheren Konzentrationen eine Verbesserung Wundheilung, der Entzündungshemmung Inaktivierung toxischer durch Bindung und Entzündungsprodukte beobachtet. Diese Wirkungen können von dem hier verabreichten Placebo nicht erwartet werden, da es sich bei der Lösung um eine weitaus geringere Konzentration von 1% handelt.

3.7 Studiendurchführung

Die Patienten, die aufgrund passender Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden sollten, wurden ausführlich über das Anliegen und den Zweck der Studie aufgeklärt. Ebenso wurden ihnen eventuelle Nebenwirkungen und Risiken mitgeteilt. Eine schriftliche Einverständniserklärung musste vor Beginn der Maßnahme vorliegen. Vor der Behandlung mit der Studienmedikation wurde den Patienten 10ml venöses Blut zur Gewinnung von Serum abgenommen, welches bei minus 20°C eingefroren wurde. Dieses wurde während des stationären Aufenthaltes täglich fortgeführt. Innerhalb von 24 Stunden nach der Operation begann die Studienmedikation in Kombination mit der regulären Antibiotika-Therapie, wobei 2x100ml der Infusionslösung zu Beginn gegeben wurden, danach alle 12 Stunden 2x100ml, insgesamt vierzehn Infusionen, d.h. 1400ml über einen Zeitraum von vier Tagen, wobei jede der Infusionen in einem Zeitintervall von ca. drei Stunden/100ml angelegt wurde.

Das abgenommene venöse Patientenblut wurde für zehn Minuten zentrifugiert und anschließend zu gleichen Teilen in vier Röhrchen pipettiert. Diese verblieben dann bei minus 20°Celsius bis zur Auswertung des Serums am Studienort.

Die Auswertung des Serums erfolgte extern anhand der Konzentrationen von Antikörpern im Serum, Interleukin, Tumornekrosefaktoren und Entzündungsmarkern.

4 Ergebnisse

4.1 Rekrutierungsübersicht und Demographische Daten

	Total	Pentaglobin	Placebo
Alter (Jahre)	61±18; 64	63±18; 67	58±18; 60
Körpergewicht (kg)	72,2±15,3	69,5±14,4	75,2±15,9
Körpergröße (cm)	168±9; 168	167±9; 166	170±10; 170
Body Mass Index (kg/m²)	25,4±4,5; 25,7	25,0±4,5; 25,7	26,0±4,6; 25,7

(arithm. Mittelwerte ± Standard; Mediane)

Tabelle 1: Demographische Daten

Analysiert wurden die Daten von 71 Patienten aus 14 Sudienzentren im Zeitraum von September 2000 bis März 2002, wovon 37 Pentaglobin und 34 Placebo erhielten. 16 der insgesamt 34 männlichen Patienten bekamen Pentaglobin sowie 21 der 37 weiblichen Patientinnen. Das Patientenalter betrug im Mittel vierundsechzig Jahre. Die Patienten der Pentaglobin-Gruppe waren durchschnittlich fünf Jahre älter als die Patienten der Placebo-Gruppe.

Die mit Pentaglobin behandelten Patienten hatten im Schnitt eine unwesentlich kleinere Körpergröße und geringeres Gewicht. Der Body-Mass-Index betrug in beiden Gruppen 25,7. Die jeweiligen Mittelwerte von Alter, Gewicht, Körpergröße und errechnetem Body-Mass-Index sind *Tabelle 1* zu entnehmen.

4.2 Mannheimer Peritonitis Index

Da ein Einschlusskriterium für diese Studie ein Punktewert im MPI zwischen 11 und 29 war, konnten hier keine Werte verzeichnet werden, die darüber oder darunter lagen. Wie man aus *Tabelle 2* entnehmen kann, hatten beide Gruppen im Mittel einen ähnlichen Punktewert, so dass sie von dieser Konstellation ausgehend dem gleichen Risikoprofil zugeordnet werden konnten.

	Total	Pentaglobin	Placebo
Arithm. Mittelwert	21,7	21,8	21,6
Standardabweichung	5,2	5,6	4,7
Minimum	11	11	12
1.Quartil	17	17	17
Median	21	21	22
3.Quartil	26	26	25
Maximum	39	39	33
Fallzahl	71	37	34

Tabelle 2: MPI Punktewert

4.3 Apache II postoperativ

Temperatur:

In der Pentaglobin-Gruppe hatten 24,3% Fieber zwischen 39°C und 40,9°C, in der Placebo-Gruppe waren dies 17,6%. In der Sparte 38,5°C - 38,9°C lag die Placebo-Gruppe deutlich höher mit 23,5% gegenüber 8,1% in der Gruppe der Pentaglobin-Patienten. Normale bis leicht erhöhte Temperatur (36°C - 38,4°C) hatten in der Pentaglobin-Gruppe 59,5%, während es in der Placebo-Gruppe nur 47,1% waren.

Blutdruck:

Ein Unterschied mit 2,9% aus der Placebo-Gruppe machte sich bemerkbar mit Blutdruckwerten zwischen 130 und 159 (MAP in mmHg). Die Pentaglobin-Gruppe verzeichnete hier 0%. Werte zwischen 110 und 129 hatten 5,4% der Pentaglobin-Patienten und 14,7% der Placebo-Patienten. Normwerte zwischen 70 und 109 erreichten 81,1% in der Pentaglobin-Gruppe und 73,5% in der Placebo-Gruppe.

Puls:

Hier hatten 2,7% aus der Pentaglobin-Gruppe Werte zwischen 140 und 179 (in bpm). In der Placebo-Gruppe gab es keinen Patienten mit diesen Werten. Allerdings war der Puls bei 38,2% in der Placebo-Gruppe mit Werten zwischen 110 und 139 erhöht gegenüber 29,7% in der Pentaglobin-Gruppe, die zum Großteil mit 67,6% normwertig war mit 70-109. Diese Werte hatten 58,8% in der Placebo-Gruppe.

Atemfrequenz:

Die Atemfrequenz stand bei vertretbaren Werten zwischen 12 und 24 bei 54,1% in der Pentaglobin-Gruppe und 64,7% in der Placebo-Gruppe.

pH - Wert:

67,6% aus der Pentaglobin-Gruppe hatten einen arteriellen pH-Wert zwischen 7,33 und 7,49. In der Placebo-Gruppe waren dies 61,8%. Eine azidotische Stoffwechsellage mit pH-Werten bis 7,24 konnte bei 14,7% der Placebo-Patienten festgestellt werden und bei 10,8% der Pentaglobin-Patienten.

Natrium:

Ein Natrium-Wert von 130 bis 149 (in mmol/l) fand sich bei 100% in der Pentaglobin-Gruppe und 88,2% in der Placebo-Gruppe.

Kalium:

Der Kalium-Blutwert mit einem Gehalt von 3,5 bis 5,4 (in mmol/l) war bei 94,6% in der Pentaglobin-Gruppe vorhanden und bei 88,2% in der Placebo-Gruppe.

Kreatinin:

Der Kreatinin-Wert lag bei 81,1% in der Pentaglobin-Gruppe zwischen 0,6 und 1,4 (in mg/dl), die Placebo-Gruppe zeigte hier einen Prozentsatz von 67,6. Eine Erniedrigung war bei keinem aus der Pentaglobin-Gruppe zu finden. In der Placebo-Gruppe hatten 5,9% einen Serum-Kreatinin-Wert unter 0,6. Eine augenscheinliche Erhöhung über 3,5 zeigten 2,7% aus der Pentaglobin-Gruppe und 5,9% aus der Placebo-Gruppe.

Hämatokrit:

8,8% der Placebo-Gruppe hatten hier einen Hk von 20 - 29,9 (in Prozent), 11,8% lagen bei Werten zwischen 46 und 49,9 und 2,9% hatten Werte über 50. In der Pentaglobin-Gruppe hatten 2,7% Werte über 50, 18,9% einen Hk zwischen 46 und 49,9 und bei 5,4% waren die Werte deutlich erniedrigt zwischen 20 und 29,9.

Leukozyten:

12,7% mehr in der Pentaglobin-Gruppe hatten Leukozytenzahlen zwischen 3 und 14,9 (in n*1000). Erniedrigte Werte zwischen 1 und 2,9 fanden sich bei einem Patienten. In der Placebo-Gruppe war kein Patient mit zu geringer Leukozytenzahl. 35,3% hatten hier erhöhte Werte zwischen 15 und 19,9 gegenüber 27% in der Pentaglobin-Gruppe. Bei 20,6% zeigten sich außerdem Werte zwischen 20 und 39,9, die Pentaglobin-Gruppe lag hier bei 10,8%. Ein Patient aus der Pentaglobin-Gruppe hatte Werte bis 40, in der Placebo-Gruppe fand sich dieser Wert nicht.

4.3.1 Apache II postoperativ gesamt

Es ergab sich in der Pentaglobin-Gruppe ein arithmetischer Mittelwert von 8,9 Punkten und in der Placebo-Gruppe ein Wert von 9,7 Punkten. 5,8% der Patienten aus der Placebo-Gruppe erreichten 20 bis 23 Punkte. Die Patienten der Pentaglobin-Gruppe hatten maximal 19 Punkte. Eine Übersicht hierzu findet sich in *Abbildung 1*.

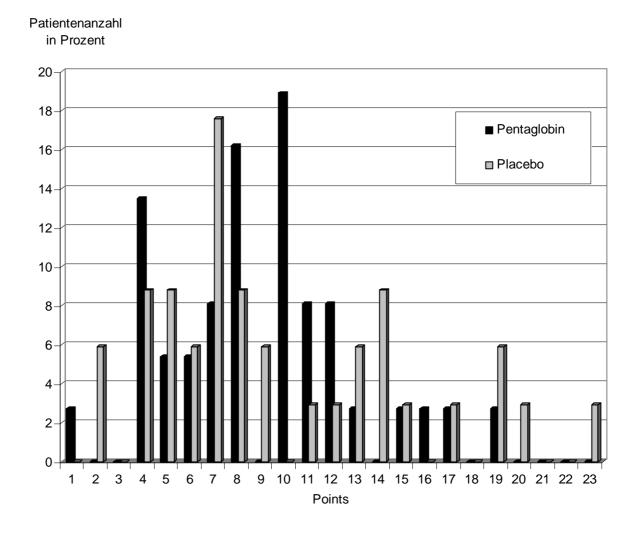


Abb. 1: APACHE II postoperativ berechnete Gesamtsumme

4.4 SOFA

Wie aus folgender *Tabelle 3* ersichtlich ist, betrug die Anzahl der Punkte in der Placebo-Gruppe im Mittel 33,8 und in der Pentaglobin-Gruppe dagegen 13,2. Vom ersten postoperativen Tag an bis Tag 23 erwies sich die Punkteanzahl in der Pentaglobin-Gruppe von 2,5 auf 1,8 sinkend, in der Placebo-Gruppe lagen die Anfangswerte bei 3,7 und erhöhten sich bis Tag 23 auf 6,6.

	Total	Pentaglobin	Placebo
Arithm.Mittelwert	23,1	13,2	33,8
Standardabweichung	47,7	26,3	62,0
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	1	0
Median	4	4	4
3.Quartil	14	13	40
Maximum	248	112	248
Fallzahl	71	37	34

Tabelle 3: SOFA-Score

4.5 SIRS

Die folgenden vier Kriterien wurden an 23 Tagen dokumentiert:

- Temperatur <36°C oder >38°C
- Leukozytenanzahl $<4000/mm^3$ oder $>12000/mm^3$
- Herzfrequenz >90/min
- Atemfrequenz >20/min und / oder pCO² <32 mmHg oder mechanische Ventilation

Es ergab sich folgender Zusammenhang:

Temperatur:

In der Pentaglobin-Gruppe entsprachen diesem Parameter im Mittel 7,8%, während es in der Placebo-Gruppe 8,1% waren. Deutliche Unterschiede waren bereits postoperativ zu verzeichnen, wobei 16,2% aus der Pentaglobin-Gruppe das Kriterium erfüllten und 29,4% aus der Placebo-Gruppe. Bis zum Tag 5 lagen die Werte in der Placebo-Gruppe höher, ab diesem Zeitpunkt gab es Schwankungen zwischen den beiden Gruppen, die sich insofern auf das Gesamtergebnis auswirkten, welches zeigte, dass der Pentaglobin-Gruppe insgesamt weniger Tage mit Temperatur zuzuordnen waren.

Leukozytenanzahl:

Hier war der Mittelwert in der Placebo-Gruppe mit 14% etwas niedriger als in der Pentaglobin-Gruppe mit 16%. Der Gesamtverlauf war in beiden Gruppen ähnlich. Bis zum Tag 3 zeigte über ein Viertel der Patienten aus beiden Gruppen erniedrigte bzw. erhöhte Leukozytenwerte, danach verringerte sich dieser Anteil ungleichmäßig bis zum Tag 11. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Zehn-Prozent-Marke in beiden Gruppen nicht mehr erreicht.

Herzfrequenz:

Ein erhöhter Wert war in der Pentaglobin-Gruppe bis Tag 16 zu finden, wobei die Zahl der Patienten mit Schlägen >90/min kontinuierlich geringer wurde. Die Placebo-Gruppe zeigte hier insgesamt weniger Patienten mit erhöhter Frequenz sowie weniger davon betroffene Tage.

Atemfrequenz:

Dieses Kriterium fand nur bis Tag 14 in der Pentaglobin-Gruppe Anwendung, da von Tag 15 bis 23 keine Fälle zu verzeichnen waren, d.h. der Anteil hier bei 0% lag. Im Gegensatz dazu fand es sich in der Placebo-Gruppe durchgehend bis Tag 23 mit einem Mittelwert von 16,8%, welcher in der Pentaglobin-Gruppe nur 13% betrug.

4.6 Kumulierter SIRS-Score

Die Pentaglobin-Gruppe zeigte bei der Betrachtung aller zu berücksichtigenden Parameter des SIRS-Scores in der Zusammenfassung einen niedrigeren Punktewert als die Placebo-Gruppe, was aus folgender *Tabelle 4* ersichtlich ist. Im Mittel hatten die Patienten der Pentaglobin-Gruppe 11,6 Punkte und die Patienten der Placebo-Gruppe 16,8 Punkte.

	Total	Pentaglobin	Placebo
Arithm. Mittelwert	14,1	11,6	16,8
Standardabweichung	15,8	11,4	19,3
Minimum	0	0	0
1.Quartil	2	2	4
Median	9	8	9
3.Quartil	21	21	25
Maximum	68	50	68
Fallzahl	71	37	34

Tabelle 4: Kumulierter SIRS-Score

4.7 TISS-28

Im kumulierten TISS-28-Score erreichte die Pentaglobin-Gruppe einen Mittelwert von 164 Punkten und distanzierte sich damit von der Placebo-Gruppe, die mit 180 Punkten in die Bewertung einging. Diese Punktewerte entsprechen dem Gesamtprofil. Bezogen auf die Auswertung der einzelnen Tage ist folgendes zu beobachten:

Tag 1-23 brachte in der Pentaglobin-Gruppe einen Punkte-Verlauf von 21,5 bis 9, in der Placebo-Gruppe lag der Wert am Tag1 geringfügig höher mit 22,4 und hatte ebenfalls einen höheren Endwert von 14,3. Diesen Verlauf kann man *Abbildung* 2 entnehmen.

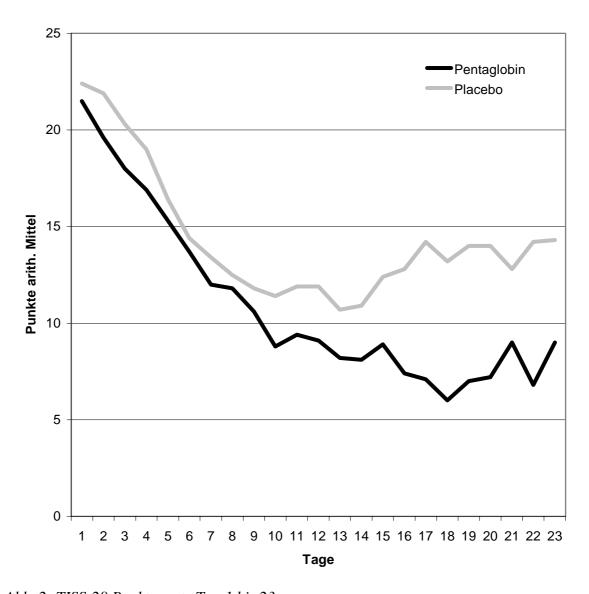


Abb. 2: TISS-28 Punktewerte Tag 1 bis 23

4.8 Dauer der Entzündung

Hier zeigte sich ein Unterschied von 2,5 Tagen. Bei den Patienten der Pentaglobin-Gruppe war an drei Tagen eine Entzündung nachweisbar. Bei den Patienten aus der Placebo-Gruppe dauerte die Entzündung im Mittel 5,5 Tage. Zu entnehmen aus folgender *Tabelle 5*.

	Total	Pentaglobin	Placebo
Arithm. Mittelwert	4,2	3	5,5
Standardabweichung	6,2	3,7	7,9
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	0	0
Median	2	2	2
3.Quartil	6	6	8
Maximum	23	16	23
Fallzahl	71	37	34

Tabelle 5: Dauer der Entzündung

4.9 Dauer der Behandlung mit Katecholaminen

Die Therapie mit vasoaktiven Substanzen wurde bei den Patienten, die Pentaglobin erhielten, im Mittel 1,2 Tage durchgeführt, bei den Patienten, denen das Placebo verabreicht wurde, waren im Vergleich 1,5 Tage erforderlich. Siehe *Tabelle 6*.

	Total	Pentaglobin	Placebo
Arithm. Mittelwert	1,3	1,2	1,5
Standardabweichung	2,6	2,5	2,7
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	0	0
Median	0	0	0
3.Quartil	2	2	3
Maximum	12	12	11
Fallzahl	71	37	34

Tabelle 6: Dauer der Behandlung mit Katecholaminen

4.10 Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation

Für die Patienten aus der Pentaglobin-Gruppe waren im Mittel vier Tage Aufenthalt auf Intensiv nötig, die Patienten der Placebo-Gruppe lagen 4,3 Tage auf Intensiv. Der Patientenaufenthalt auf der Intensivstation ist in erster Linie auch abhängig von Vitalparametern. In Relation zum Behandlungs- und Pflegeaufwand ergibt sich hier die Annahme, dass in den ersten vier Tagen beide Gruppen nahezu gleichgestellt waren. Nicht berücksichtigt wurden allerdings andere Gründe, die dazu führen konnten, die Patienten von Intensiv auf Normalstation zu verlegen wie etwa Stationsinterne Interessen. Implizieren wir jedoch eine übliche Liegezeit die rein vom Befinden des Patienten bzw. von objektiv messbaren Werten abhängig ist, so ergibt sich ein etwas längerer Aufenthalt der Patienten aus der Placebo-Gruppe wie *Tabelle 7* zeigt.

	Total	Pentaglobin	Placebo
Arithm. Mittelwert	4,1	4	4,3
Standardabweichung	4,7	3,3	5,9
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	1	0
Median	3	3	2
3.Quartil	7	7	6
Maximum	29	15	29
Fallzahl	71	37	34

Tabelle 7: Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation

4.11 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Mit nahezu identischen Werten konnten hier keine Unterschiede in den beiden Gruppen festgestellt werden. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch auch die Klinikübliche Patientenliegezeit, die auf diesen Parameter Einfluss hat und somit nicht außer Acht gelassen werden kann. Aus *Tabelle 8* ist ersichtlich, dass die Patienten der Pentaglobin-Gruppe im Schnitt 13 Tage im Krankenhaus verbrachten. Bei den Patienten aus der Placebo-Gruppe fand sich die gleiche Liegezeit mit ebenfalls 13 Tagen.

	Total	Pentaglobin	Placebo
Arithm. Mittelwert	13	13	13
Standardabweichung	7	7	8
Minimum	2	2	2
1.Quartil	9	9	9
Median	12	12	12
3.Quartil	16	17	16
3.Quartil	37	33	37
Fallzahl	71	37	34

Tabelle 8: Dauer des Krankenhausaufenthaltes

4.12 Abbrecher

Da es den Patienten freigestellt war, vorzeitig aus der Studie auszutreten, aber ebenso zwingende Gründe vorliegen konnten, die einen Studienabbruch rechtfertigen konnten, ergibt sich hieraus folgender Zusammenhang:

Sechs der Pentaglobin-Patienten schieden vorzeitig aus, in der Placebo-Gruppe waren es neun Patienten, wobei sechs von diesen das Studienende nicht erlebten. In der Pentaglobin-Gruppe starben hingegen zwei Patienten. Auf eigenen Wunsch verließen je drei Patienten aus beiden Gruppen die Studie. Bei einem Patienten aus der Pentaglobin-Gruppe lagen sonstige Gründe vor und ein Patient der Placebo-Gruppe schied aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig aus.

	Total	Pentaglobin	Placebo
Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch	15(21,1%)	6(16,2%)	9(26,5%)
Abbruchgründe*			
Patientenwunsch	6(8,5%)	3(8,1%)	3(8,8%)
Nebenwirkungen	1(1,4%)	0	1(2,9%)
Tod	8(11,3%)	2(5,4%)	6(17,6%)
Andere Gründe	1(1,4%)	1(2,7%)	0

^{*}Mehrfachnennungen möglich

Tabelle 9: Abbrecher

4.13 Häufigste unerwünschte Ereignisse

	Total	Pentaglobin	Placebo
Patienten mit unerwünschten Ereignissen*	61(85,9%)	29(78,4%)	32(94,1%)
Leukozytose	14(19,7%)	8(21,6%)	6(17,6%)
Erbrechen	14(19,7%)	8(21,6%)	6(17,6%)
Wundinfektion	10(14,1%)	6(16,2%)	4(11,8%)
Übelkeit	9(12,7%)	5(13,5%)	4(11,8%)
Diarrhoe	7(9,9%)	0	7(20,6%)

^{*}Mehrfachnennungen möglich

Tabelle 10: Häufigste unerwünschte Ereignisse

Wie man in obiger Aufstellung sehen kann, gab es in der Placebo-Gruppe mit 94,1% mehr unerwünschte Ereignisse als in der Pentaglobin-Gruppe mit 78,4%. Die höhere Anzahl der Patienten in der Pentaglobin-Gruppe mit einer Leukozytose ist auch in Relation zur Dauer der Entzündung zu sehen, die in dieser Gruppe geringer war (siehe hierzu *Tabelle 5*). Da es die Hauptaufgabe der weißen Blutkörperchen ist, den Körper vor Krankheiten zu schützen, kann ein Produktionsanstieg eine normale, willkommene Reaktion sein. Bakterielle Infektionen sind die Hauptursache für einen zahlenmäßigen Anstieg der weißen Blutkörperchen.

Erbrechen und Übelkeit können unter Umständen als Nebenwirkung einer Pentaglobin-Behandlung auftreten, wobei diese beiden Ereignisse ebenfalls in der Placebo-Gruppe gesehen wurden. Eine Wundinfektion trat bei 6 der Pentaglobin-Patienten auf und bei 4 Patienten aus der Placebo-Gruppe.

5 Reflexion

Zur Veranschaulichung der Unterschiede, welche sich mit Hilfe von SOFA- und SIRS-Score herauskristallisiert haben und unter Einbeziehung der Dauer von Entzündung, Katecholamingabe und Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen werden die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte nochmals zusammenfassend gegenübergestellt, was aus *Abbildung 3* ersichtlich ist.

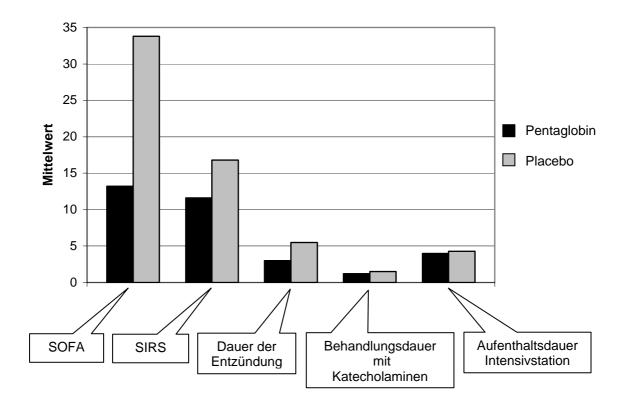


Abb. 3: Darstellung Mittelwerte

6 Beantwortung der Fragen

- 1.) Bei der Behandlung intraabdomineller Infektionen kommen Standardprinzipien der Chirurgie und Intensivmedizin zur Anwendung. Da die Peritonitis sehr rasch zu einer Bakteriämie führen kann, ist die Herdsanierung sowie eine entsprechende Antibiotikatherapie nach wie vor Mittel der Wahl, um eine weitere Toxinausbreitung im Körper zu verhindern.
- 2.) Selbst nach Herdsanierung, Peritoneallavage und suffizienter Antibiose können weitere Toxine freigesetzt werden und eine systemische Aktivierung des Entzündungskomplexes unterhalten. Diese Pathomechanismen sind mitunter nicht beherrschbar, weswegen die Letalität der Peritonitis nach wie vor hoch ist. Insofern können die uns bisher zur Verfügung stehenden Maßnahmen nicht als ausreichend angesehen werden.
- 3.) Wir haben mehrere Möglichkeiten, intraabdominellen Infektionen in Zukunft effektiv begegnen zu können. Neben der Beachtung des Standardregimes können wir auf Therapiestrategien zurückgreifen, die seit Jahren erprobt sind und deren Anwendung in vielfältigen Studien weiter verifiziert wird. Eine dieser Methoden, die Gabe von Immunglobulinen, wurde hier vorgestellt.
- 4.) Ein Effekt der Gabe von Immunglobulinen besteht in der Endo- und Exotoxinneutralisation. Des Weiteren steigern sie die Opsonisierungsfähigkeit und modulieren pro- und antiinflammatorische Mediatorkaskaden. Immunglobuline besitzen Antikörper gegen die meisten pathogenen Keime, die bei intraabdominellen Infektionen das Krankheitsgeschehen maßgeblich beeinflussen. Die Wirksamkeit von Immunglobulinen ist seit langem bekannt. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit Peritonitis von einer Behandlung mit Pentaglobin profitieren können.

7 Diskussion

Antibiotika sind bereits so lange im Einsatz und so weit verbreitet, dass deren Anwendung kaum noch irgendwo als fraglich betrachtet wird. Neben üblichen Standard-Schemata kommen mehr und mehr Neuerungen in diesem Bereich auf uns zu, was nicht zuletzt durch die stetige Zunahme von Resistenzen zu erklären ist. Immer wieder finden sich Keime, die auf handelsübliche Therapeutik nicht mehr ansprechen. Trotzdem ist die Verwendung von Antibiotika seit vielen Jahren und in vielen Bereichen sinnvoll und effizient. Deren Wirksamkeit muss im Einzelnen nicht mehr bewiesen werden.

Anders hingegen verhält es sich mit Immunglobulinen. Obwohl seit über vierzig Jahren im Einsatz, hat sich ihre Popularität nicht in gleichem Maß gesteigert. Doch die Wirksamkeit hat man bereits in den sechziger Jahren erkannt:

"Aufgrund der in Gammaglobulinpräparaten vorhandenen antibakteriellen und antitoxischen Antikörper gelingt es, vor allem gewisse bakterielle Allgemeininfektionen mit septischen und toxischen Symptomen und akute bakterielle Organerkrankungen mit vorwiegend toxischer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Patienten durch die Zufuhr von Gammaglobulin günstig zu beeinflussen." Auch die Kombination von Gammaglobulin und anderen Wirkstoffen wie beispielsweise Antibiotika zeigte damals schon "in der Regel einen synergistischen oder potenzierten Effekt." [41]

Viel Forschungsarbeit wurde seit dieser Zeit betrieben und zahlreiche Studien haben sich mit dem Thema Immuntherapie auseinandergesetzt.

Die vorläufigen Ergebnisse unserer Studie zeigen eine Tendenz hin zum effektiven und sinnvollen Einsatz von Immunglobulinen bei der adjuvanten Therapie der Peritonitis.

Wenn man davon ausgeht, dass sich der Allgemeinzustand bei Vorerkrankten, operierten Patienten mit zunehmendem Alter reduziert [38,43,22], so lässt sich daraus folgern, dass die Patienten umso inadäquater auf eine Behandlung reagieren, je älter sie sind. Die Behandlung mit Pentaglobin im Vergleich zur Placebo-Gabe wäre also in ihrer Wirksamkeit als umso effektiver zu sehen, da die Patienten, die Pentaglobin erhielten, im Schnitt sieben Jahre älter waren als die Patienten der Placebo-Gruppe.

Die Einzelbetrachtung der Parameter des postoperativen Apache II-Scores zeigt Unterschiede, die im Zusammenhang unter Berücksichtigung aller Werte deutlich machen, dass die Pentaglobin-Gruppe hier bessere Ergebnisse erzielt hat als die Placebo-Gruppe. Diese und andere Parameter wurden mehrfach in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Pentaglobin herangezogen.

Wir konnten Ähnliches zeigen. Auch wenn sich einzelne Werte des APACHE II-Scores in der Gegenüberstellung nicht immer zum Vorteil der Pentaglobin-Gruppe darstellten, so ergab sich in der Gesamtsumme doch ein höherer Wert in der Placebo-Gruppe, was darauf hindeutet, dass bei diesen Patienten der Schweregrad der Erkrankung und die Letalitätswahrscheinlichkeit höher, sowie die Prognose ungünstiger ist.

Auch die Auswertung von SOFA-Score und SIRS-Score lässt uns vermuten, dass der Einsatz von Pentaglobin zu einem Effekt führt, der die Regeneration fördert. Im Vergleich mit der Literatur ist in der überwiegenden Anzahl der Fälle davon auszugehen, dass die Behandlung mit Immunglobulinen, insbesondere mit polyvalenten Antikörpern, zu einer Senkung der Mortalität führt und somit ihre Berechtigung als Zusatztherapie bei besonderer Indikationsstellung mehrfach bewiesen hat. Allerdings werden Score-Systeme nicht immer einheitlich zur Beantwortung der Fragestellung verwendet.

Ein in unserer Studie gefundener ähnlicher Punktewert im Mannheimer Peritonitis Index steht in Zusammenhang mit der Erfüllung eines der Einschlusskriterien (11-29 Punkte) und wird somit nicht als Vor- oder Nachteil für eine der beiden Gruppen gewertet. Fakt ist, dass beide Gruppen anhand ihrer Punkte im Mannheimer Peritonitis Index dem gleichen Risikoprofil zugeordnet werden können. SOFA- und SIRS-Score weisen konform auf einen besseren Regenerationsverlauf der Pentaglobin-Gruppe hin.

Die Entwicklung dieser und anderer Score-Systeme, die besonders für Patienten mit intraabdominellen Infektionen erstellt wurden, hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend verbessert, so dass sie eine objektive Vergleichsbasis darstellen. Obwohl sich mit Hilfe von Score-Systemen zur Abschätzung der Prognose und Mortalität von Patienten keine einhundertprozentig gewährleistete Voraussage treffen lässt, so ist ihre Reliabilität ein adäquates Hilfsmittel zur Charakteristik des Krankheitsverlaufes.

Gerade durch die Gegenüberstellung mehrerer Systeme bietet sich uns die Möglichkeit, verschiedene Parameter innerhalb eines Patientenkollektivs in Beziehung zu setzen und zu versuchen, deren Aussage auf einen gemeinsamen Duktus zu bringen.

Auf die hier vorliegenden Ergebnisse bezogen lässt sich ein Nutzen der adjuvanten Immunglobulinbehandlung objektivieren. Interkurrent ist davon auszugehen, dass etwa bei einem Apache-Gesamtwert von zehn die Mortalität zwischen sechzehn und zwanzig Prozent liegt, was in unserem Fall bedeutet, dass die Erwartungen sich nicht in beiden Patientengruppen mit den tatsächlich eingetroffenen Todesfällen gedeckt haben. Eine Rate von lediglich 5,4% in der Pentaglobin-Gruppe ist gegenüber 17,6% in der Placebo-Gruppe im Vergleich mit allen übrigen Resultaten als durchaus gering zu erwägen.

Es zeigte sich auch ein geringerer APACHE II-Score der Pentaglobin-Gruppe in einer Studie, die den positiven Einfluss von IgM-angereichertem Immunglobulin gegenüber einer Placebo-behandelten Gruppe auf den postoperativen Verlauf bei intraabdominellen Infektionen untersuchte [40].

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in oben genannter Untersuchung ebenfalls in der Pentaglobin-Gruppe geringer. Auch die Anzahl der Tage mit Fieber war kleiner in der Pentaglobin-Gruppe und der Aufenthalt im Krankenhaus in Tagen gemessen, war hier kürzer. Es konnte ein positiver Einfluss auf den Verlauf einer postoperativen intraabdominellen Infektion gezeigt werden.

Die relativ hohe Anzahl an unerwünschten Ereignissen in beiden Gruppen unserer Studie mit höherem Anteil in der Placebo-Gruppe erklärt sich durch die Aufnahme in die Liste der "adverse events" auch solcher Eigenschaften, die nicht in direktem Zusammenhang mit Peritonitis auftreten können wie Halsentzündung oder Juckreiz, wobei relevante Parameter wie Leukozytose oder Wundinfektion in der Zusammenfassung besonders berücksichtigt wurden und die am häufigsten aufgetretenen Ereignisse dargestellt wurden.

Diese ergeben sich aus einer Gesamtanalyse von zahlreichen Erscheinungen, die bei den Patienten genau erfasst und dokumentiert wurden, wozu auch subjektive Beschwerden wie eben genannte zählen. Folglich wurden also nicht nur objektiv erfassbare Ereignisse bewertet, sondern auch Einzelaussagen der Patienten wie beispielsweise der Hinweis auf Rückenschmerzen wurden berücksichtigt. Insgesamt jedoch waren die messbaren Parameter aussagekräftiger und mit ihnen konnte gezeigt werden, dass Pentaglobin bei dieser Auswertung einer Zwischenbilanz seine Berechtigung in der adjuvanten Therapie der Peritonitis haben kann.

Es ergibt sich aus einer vorläufigen Untersuchung und deren Vergleich mit den Resultaten einer weiteren Studienbeobachtung keine ausreichende Gesamtbetrachtung. Eine solche kann angestrebt werden durch die Einbeziehung einer entsprechenden umfassenden Analyse, welche die Daten aus mehreren Studien miteinander vergleicht, wie es bei der Cochrane-Analyse der Fall ist [2].

In dieser Meta-Analyse wurden 27 randomisierte Studien unter Einbeziehung von 8856 Patienten mit Sepsis oder septischem Schock gegenübergestellt und deren Mortalität bewertet.

In diesen Studien verwendete man entweder monoklonale oder polyklonale Immunglobuline zur Behandlung der Patienten im Vergleich mit Placebo oder Nicht-Intervention, wobei die Dosis von 0,1mg/kg bis 500mg/kg reichte und sich die Art der Verabreichung von einer Bolusgabe bis hin zur Dauerinfusion erstreckte. Die Studien fanden in 21 Ländern weltweit statt und wurden hauptsächlich auf Intensivstationen insbesondere in akademischen Lehrkrankenhäusern durchgeführt.

Es zeigte sich, dass polyklonale intravenöse Immunglobuline eine sehr viel versprechende Rolle als adjuvante Therapie bei der Behandlung der Sepsis spielen. Monoklonale Immunglobuline zeigten jedoch keinen klaren Benefit.

Die Auswertung der Studien erfolgte anhand der Beurteilung der Mortalität im Gesamtkollektiv, sowie in den Untergruppen, die entweder monoklonale oder polyvalente Immunglobuline erhalten hatten.

Bezogen auf die Gesamtmortalität führt eine Behandlung mit polyklonalen Immunglobulinen zu einer signifikanten Senkung und kann infolgedessen als Zusatztherapie bei Sepsis und septischem Schock angewandt werden.

Beachtenswerterweise führten fast alle Studien, in denen IgM-angereichertes polyklonales Immunglobulin verwendet wurde, zu den besten Ergebnissen. Die antibakterielle Aktivität kann bei diesen Präparaten wesentlich höher eingestuft werden als bei den Standard–Immunglobulinen, welche nicht IgM–angereichert sind.

Insbesondere bei Erwachsenen zeigte sich eine signifikante Senkung der Mortalität, nicht aber generell bei Neugeborenen mit Sepsis, welche auch nicht in unsere eigenen Untersuchungen miteinbezogen wurden. Daher erlaubt sich ein Vergleich unserer vorläufigen Ergebnisse mit den Resultaten jener Studien, deren Untersuchungen sich auf erwachsenen Patienten mit Sepsis oder septischem Schock bezogen.

Studien, in denen sekundäre Zielgrößen wie beispielsweise Krankenhausverweildauer bewertet wurden, konnten eine signifikante Senkung der Sepsis-bedingten Mortalität nur in der Gruppe der Patienten nachweisen, die polyklonale Immunglobuline erhalten hatten, was wiederum den Vorteil der Anwendung dieser Therapieform als zusätzliche Methode unterstreicht. Wenn IgM-angereichertes polyklonales Immunglobulin bei Sepsis und septischem Schock die Mortalität signifikant senken kann, so lässt sich darauf schließen, dass sich bereits zu Beginn der pathologischen Veränderungen, die letztendlich eine Sepsis bedingen können, eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort durch eben diese Agenzien erreicht werden kann. Dies bedeutet, schon bei dem Vorhandensein einer Infektion, in unseren Betrachtungen einer intraabdominellen Infektion, kann möglicherweise ein positiver Effekt von zusätzlich gegebenen Immunglobulinen geltend gemacht werden.

Natürlich lassen sich aufgrund unterschiedlicher Kriterien auch unterschiedliche Resultate erzielen. So ist ein klinischer Beweis für die tatsächliche Wirksamkeit von Immunglobulinen eben auch davon abhängig, welche Messmethoden verwendet werden bzw. welche Parameter zur Auswertung gelangen. Je mehr Analysen stattfinden, umso umfangreicher, möglicherweise aber auch unterschiedlicher, werden die Ergebnisse sein. Gerade im Vergleich einzelner Parameter lässt sich keine absolut gültige Aussage treffen, da es bisher keine einheitlichen Kriterien gibt, auf die in bis dato vorliegenden äußerst zahlreich durchgeführten Studien, welche die Immunglobulin–Zusatztherapie zum Gegenstand der Untersuchung hatten, zurückgegriffen wurde, um diese miteinander vergleichen zu können.

So hat sich beispielsweise gezeigt, dass niedrig dosiertes Kortison und die Gabe von aktiviertem Protein C in Kombination mit Immunglobulinen eine viel versprechende Lösung anbietet. Allerdings wurde in unserer Studie keine Kombinationstherapie verwendet, weswegen sich hieraus keine eindeutige Bestätigung unserer Therapie anbietet. Die positiven Ergebnisse vieler Studien sind jedoch auch im Vergleich zur

Vorliegenden als eine Aufforderung zu verstehen, adjuvanten Therapien mit Immunglobulinen einen gerechtfertigten Stellenwert einzuräumen.

Bleibt abzuwarten, was die endgültigen Ergebnisse nach Gesamtabschluss der Studie zeigen werden. Unsere Interimsanalyse zeigt ebenso wie die zur Gegenüberstellung herangezogenen Studien in eine positive Richtung.

Möglicherweise werden weiterführende Studien ähnliche Ergebnisse zeigen.

Ein weiterer Ansatz könnte die Kombination von Immunglobulinen, niedrig dosiertem Kortison und aktiviertem Protein C sein.

8 Zusammenfassung

Diese multizentrische, randomisierte, Doppelblindstudie hatte zum Ziel, die additive Wirksamkeit von Pentaglobin bei der Behandlung der Peritonitis zu untersuchen. Pentaglobin wurde hierbei zusammen mit einer im klinischen Alltag üblichen Antibiose intravenös verabreicht. Die Ergebnisse wurden durch Anwendung verschiedener Scores überprüft. Anhand dieser Parameter konnte gezeigt werden, dass ein adjuvanter Einsatz von Pentaglobin als vorteilhaft und effizient anzusehen ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden 71 Patienten mit Peritonitis an 14 Studienzentren im Rahmen einer deutschlandweiten Doppelblindstudie neben der üblichen Therapie mit Antibiotika entweder mit Pentaglobin oder mit einem Placebo, bestehend aus Humanalbumin, behandelt. Die Wirksamkeit von Pentaglobin wurde anhand verschiedener Parameter untersucht. Diese hier vorliegende Zwischenauswertung basiert auf den Ergebnissen des Apache II-Scores (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), des MPI (Mannheimer Peritonitis Index), des SIRS-Scores (Systemic Inflammatory Response Syndrom), des SOFA-Scores (Sepsis-relatet Organ Failure Assessment), des TISS 28-Scores (Therappeutic Intervention Scoring System) sowie den Resultaten aus der Dauer der Entzündung, Dauer der Behandlung mit Katecholaminen, Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen. Ferner wurden Studienabbrecher und die häufigsten unerwünschten Ereignisse berücksichtigt.

9 Literaturverzeichnis

- 1 Aguirre Caballero A, Gutierrez-Jodra Gamboa A, Garcia Perez Del Rio JI, Lavilla Diaz M. Two cases of severe sepsis successfully treated with activated protein C. Rev Esp Anestesiol Reanim. (2003) 50: 539.43
- 2 Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. (*Cochrane review*). The Cochrane Library. (2004) Issue 1
- **3 Baratto F, Michielan F, Gagliardi G, Di Gregorio G, Pasqualetto A, Meroni M, Giron GP.** Use of protein C concentrate in adult patients with severe sepsis and septic shock. *Minerva Anestesiol.* (2004)70: 351-60
- **4 Belohradsky B.** Klinisch anwendbare Immunglobuline. FAC-Fortschritte der antimikrobiellen Chemotherapie4/1 (1985) futuramed Verlagsgesellschaft mbH
- **5 Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, McCarter RJ, Scalea TM.** Systemic Inflammatory Response Syndrome Score at Admission Independently Predicts Infection in Blunt Trauma Patients. *J Trauma* (2001) 50(5): 817-20
- **6 Bossink AW, Groeneveld J, Hack CE, Thijs LG.** Prediction of Mortality in Febrile Medical patients: How useful are Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis Criteria? *Chest* (1998) 113(6): 1533-41
- **7 Bruch HP, Woltmann A, Eckmann C.**Surgical management of peritonitis and sepsis. Zentralbl Chir(1999) 124(3) 176-80
- **8 Brueckmann M, Wizenmann J, Hoffmann U, Seeger M, Bewig B.** Clinical and laboratory effects of recombinant human activated protein C in the treatment of a patient with sepsis-induced multiple organ failure. *Thromb Res* (2003) 109(5-6): 259-63

- **9 Burgmann H.** New antimicrobial drugs: an update. Wien Med Wochenschrift(2003) 153(7-8): 166
- **10 Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L.** Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* (2004) 8(4) R234-42
- **11 Demmel N.** Prognosescores bei Peritonitis: Mannheimer Peritonitis-Index oder APACHE II? *Langenbecks Arch CHir Suppl (1994) 379: 47-52*
- **12 Dichtelmüller H, Stephan W.** The Effect of Immunoglobulin M-enriched Intravenous Immunoglobulins against Bacterial Infections and on the Neutralization of Bacterial Toxins. *Arzneimittelforschung* (1987) 37(11): 1273-6
- **13 Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Hartung HP.** Intravenous Immunglobulin in the Treatment of Intermittend Multiple Sklerosis. *Der Nervenarzt69/4 (1998) 361-65*
- **14 Gabler-Sandberger E.** Lokale Peritonitistherapie: Spülbehandlung mit Taurolidin. *Deutsches Ärzteblatt94*, *Ausgabe31-32 (1997)*, *A-2082/B-1764/C-1660*
- **15** Genne' D, Menetrey A, Jaquet A, Indino P, Se'ne'chaud C, Siegrist HH. Treatment of Secondary Peritonitis: Is a less Expensive Broad-Spectrum Antibiotic as Effective as a Carbapenem? *Dig Surg* (2003) 20: 415-20
- 16 Gießling U, Petersen S, Freitag M, Kleine-Kraneburg H, Ludwig K. Chirurgisches Management der schweren Peritonitis. Zentralbl Chir (2002) 127, 594-597
- **17 Graf J, Graf C, Koch KC, Hanrath P, Janssens U.** Cost analysis and outcome prediction with the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS and TISS-28). *Med Klin Mun* (2003) 98(3): 123-32

- 18 Jaimes F, Garces J, Cuervo J, Ramirez F, Ramirez J, Vargas A, Quintero C, Ochoa J, Tandioy F, Zapata L, Estrada J, Yepes M, Leal H. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med* (2003) 29(8): 1368-71
- 19 Kiehl M, Michael G, Naß W, Wolfgang P, Volk HD. Immunmodulation mit Immunglobulinen bei Autoimminerkrankungen und Infektionen. (2000) Thieme, Stuttgart
- **20** Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification. *Crit Care Med* (1985) 13: 818-29
- 21 Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, Sendt W. Effect of inappropriate initial empiric antobiotic therapy on outcome of patients with community-aquired intraabdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*(2004)
- **22 Kuhnke A, Lode H.** Probleme der Pharmakotherapie bei Infektionen des Alters. *Internist(Berl)* (2003) 44(8): 986-94
- **23** Lamme B, Boermeester MA, Belt EJ, van Till JW, Gouma DJ, Obertop H. Mortality and morbidity of planned relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br J Surg*(2004) 91(8) 1046-54
- **24 Lefering R, Dicke S, Böttcher B, Neugebauer E.** APACHE II Score und Prognose von Intensivpatienten nach Trauma- Ergebnisse einer Qualitätssicherungsstudie an 939 Patienten. *Langenbecks Arch Chir Suppl II (1997) 1387-89*
- **25 Lefering R, Zart M, Neugebauer E.** Effektivkosten der Intensivtherapie: TISS und TISS-28 zur Evaluation einer Intensivstation. *Langenbecks Arch Chir Suppl II (1997)* 1393-95

- **26 Leinmüller R.** Sepsis: Aktiviertes Protein C reduziert Mortalität. *Deutsches* Ärzteblatt100 (2003)11: A-722
- 27 Liaw PC, Esmon CT, Kahnamoui K, Schmidt S, Kahnamoui S, Ferrell G, Beaudin S, Julian JA, Weitz JI, Crowther M, Loeb M, Cook DJ. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activate protein C. Blood J Org (2004)
- **28 Linder M, Wacha H.** Stellenwert von Peritonitis-Indizes für die klinischprognostische Beurteilung der Peritonitis. *Akt Chir* (1992) 27:259-65
- **29** Linke R, Baliulis G, Hammer C. Effect of High Dosage Immunoglobulins on the Function of Rat Hearts in Xenoperfusion with Human Blood. *Langenbecks Arch Chir Suppl* (1998)115:79-82
- **30 Lischke V, Westphal K, Behne M, Kessler P.** Infection or SIRS- the Problem of Definition. *Zentralbl Chir* (1999) 124(8): 682-6
- 31 Lutz Grabow. Postoperative Intensivtherapie. Urban&Fischer (2000)2: 384-87
- **32 Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C.** An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *New Engl J Med.* (2002) 347(13): 993-1000
- **33 Marggraf G, Neugebauer EA.** A Multicentre Randomised Placebo-controlled Double-blind Study on Adjuvant Treatment of Mediastinitis with Immunoglobulins (Pentaglobin) after Cardiac Surgery. *Eur J Surg Suppl (1999) 584: 26-32*
- **34 Merlino JI, Yowler CJ, Malangoni M.** Nosocomial infections adversely affect the outcomes of patients with serious intraabdominal infections. *Surg Infect Larchmt* (2004) 5/1,7-21

- **35 Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W.** Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items- results from a multicenter study. *Crit Care Med* (1996) 24(1): 64-73
- 36 Mittelkötter U, Endter F, Reith HB, Thielemann H, Schmitz R, Ihle P, Kullmann KH. Antibiotische Behandlung der sekundären Peritonitis in Deutschland. *Der Chirurg*(2003) *Springer Heidelberg*1134-1142
- **37 Okajima K.** Prevention of endothelial cell injury by activated protein C: the molecular mechanism(s) and therapeutic implications. *Curr Vasc Pharmacol.*(2004) 2: 125-33
- **38** Öttinger, Berger HG. Kriterien zur chirurgischen Intervention bei abdomineller Sepsis. *Risiko in der Chirurgie. Häring,R (Hrsg) de Gruyter2008-12*
- 39 Paugam-Burtz C, Dupont H, Marmuse JP, Chosidow D, Malek L, Desmonts JM, Mantz J. Dayly Organ-system failure for Diagnosis of Persistent Intra-abdominal Sepsis after Postoperative Peritonitis. *Intensive Care Med* (2002) 28(5): 594-8
- **40** Reith HB, Rauchschwalbe SK, Mittelkötter U, Engemann R, Thiede A, Arnold A, Lissner R. IgM-enriched Immunoglobulin (Pentaglobin,) Positively Influences The Course of Post-Surgical Intra-Abdominal Infections. *Eur J ;Med Res* (2004) 9:1-6
- **41 Riva G.** Infektionskrankheiten. *Lehrbuch der Therapie. Hadorn. Huber. Bern,* Stuttgart(1969)4: 248-52
- **42** Scheingraber S, MD, Kurz T, MS, Dralle H, MD. Short-and Long-term Outcome and Health-relatet Quality of Life after severe Peritonitis. *World J. Surg.* 26 (2002) 667-671

- 43 Schneider G, Driesch G, Kruse A, Nehen HG, Heuft G. Veränderung einer Stichprobe > 60-jähriger Krankenhauspatienten nach 5 Jahren: Ergebnisse der ELDERMEN-Study. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. Steinkopff (2004) 136-44
- **44 Schnoy N.** Pathologie. *S.Blümcke*(1995) 481-482
- **45 Schnoz M, Ryser DH, Barandun S, Eckmann L.** Prevention and Therapy with Immunoglobulin SRK. *Helv Chir Acta* (1979) 46(1-2): 111-3
- 46 Schuster HP. Notfallmedizin. Enke, Stuttgart (1997) 54-60
- **47 Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, Prudhomme M, De La Coussaye JE.** Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother*.(2002) oct50(4) 569-76
- **48 Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A, Cakar N, Esen F.** The Effects of IgM-enriched Immunoglobulin Preparations in Patients with Severe Sepsis. *Crit Care* (2002) 6(4): 357-62
- **49 van Laarhoven CJ, Hoofwijk AG, van Vroonhoven TJ.** The Mannheimer Peritonitis Index: a valuable method in predicting the outcome of severe peritonitis? *Neth J Surg* (1988) 40(6): 168
- **50 Vincent et al.** Sepsis-related Organ Failure Assessment. *Intens Care Med (1996)* 22: 707-16
- **51 Wahn V.** Klinischer Einsatz von intravenösen Immunglobulinen. *Fortschr Med* (1984) 102(31-32): 795 u. UNI MED2 (2003)

- **52 Weiss G.** Antimicrobial combination therapy. Wien Med Wochenschrift(2003) 153
- **53** Welcker K, Lederle J, Schorr M, Siebeck M. Surgery and Adjuvant Therapy in Patients with Diffuse Peritonitis: Cost Analysis. *World J Surg26 (2002) 307-13*
- **54 Wesoly C, Kipping N, Grundmann R.** Immunoglobulin Therapy of Postoperative Sepsis. *Z Exp Chir Transplant* (1990) 23(4): 206-13
- **55 Winkeltau GJ, Bertram P, Schumpelick V.** Differenzierte Chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis. *Intraabdominelle Infektionen. Barth, J.A. Leipzig, Heidelberg* (1996) 237-244
- **56 Witte T, Schmidt RE.** Mechanismen der Entzündung: Neue Ansätze für Therapien. *Deutsches Ärzteblatt95 (1998)42: A-2643/B-2251/C-222*

Lebenslauf

Persönliche Daten Sirje Reinthal

geb. am 03.03.1967 in Würzburg

Schulbildung

9/1973-8/1977 Grundschule Goetheschule Würzburg

9/1977-6/1987 Matthias-Grünewald-Gymnasium Würzburg

Ausbildung

9/1987-8/1988 Ausbildung zur staatlich anerkannten Kosmetikerin und

Fußpflegerin in der Berufsfachschule Neckermann Würzburg

9/1988-8/1989 Praktikum in Fußpflege und Lymphdrainage

11/1989-10/1996 Selbstständige Tätigkeit mit Fußpflege, Massage und

Lymphdrainage

Studium

4/1998-9/2004 Studium der Medizin an der Bayerischen Julius-

Maximilians-Universität Würzburg

Famulaturen Uniklinik Würzburg: Anästhesie und Chirurgie

Nepal, Kathmandu: Orthopädie und Chirurgie

Fortbildungen:

2/2003-9/2003 Ausbildung in Akupunktur mit Abschluss A-Diplom am

Universitätsklinikum Freiburg

fill

Würzburg, März 2005