

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. A. Thiede

**Die Behandlung der schweren Sepsis bei  
Peritonitis durch intravenöse Gabe von  
Taurolin – eine prospektive, kontrollierte,  
randomisierte Studie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von  
Christian Seidel  
aus Kempten

Würzburg, Dezember 2002

Referent: Priv.-Doz. Dr. U. Mittelkötter

Koreferent: Prof. Dr. A. Thiede

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 2003

Der Promovend ist Arzt im Praktikum

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
Therapeutische Möglichkeiten . . . . .	3
Generalisierung der Entzündungsreaktion . . . . .	3
Systemische Entzündungsreaktion, Sepsis und septischer Schock . . . . .	4
Epidemiologie, Prognose und prognostische Faktoren . . . . .	4
Pathophysiologie der Sepsis-Syndrome . . . . .	5
Lokale Anwendung von Antiseptika . . . . .	7
<b>Methodik</b>	<b>11</b>
Baseline-Parameter: . . . . .	12
Apache II-Score . . . . .	12
Definitionen . . . . .	13
Einschlußkriterien waren: . . . . .	14
Ausschlußkriterien: . . . . .	14
Zielvariablen der Studie . . . . .	15
Statistik . . . . .	16
<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
Analysevariante I - alle Patienten (intention to treat) . . . . .	16
Analysevariante II - ohne Dropouts (according to protocol) . . . . .	24
Analyse der ApacheII-Scores . . . . .	29
Zusammenfassung . . . . .	32
<b>Diskussion</b>	<b>34</b>
Stellenwert der eigenen Studie im Umfeld der Literatur, bisherige ähnliche Studien . . . . .	34
Probleme der Sepsisstudien im Allgemeinen . . . . .	35
Probleme bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse . . . . .	39

Diskussion der Ergebnisse im Vergleich mit bisherigen Ergebnissen, Anwendbarkeit der Ergebnisse . . . . .	41
Schlußfolgerungen . . . . .	43

## **Tabellenverzeichnis**

1 Demographische Daten . . . . .	16
2 Maßzahlen zu Beginn, ITT . . . . .	17
3 Ursache der Peritonitis, ITT . . . . .	18
4 Bakteriologie, ITT . . . . .	19
5 Auftreten (A) und Resolution (R) von Organversagen, ITT . . . . .	21
6 Komplikationen, ITT . . . . .	23
7 Auftreten von Dropouts . . . . .	23
8 Maßzahlen zu Beginn, ATP . . . . .	24
9 Ursache der Peritonitis, ATP . . . . .	25
10 Bakteriologie, ATP . . . . .	26
11 Auftreten (A) und Resolution (R) von Organversagen, ATP . . . . .	28
12 Komplikationen, ATP . . . . .	29
13 Verlauf der mittleren ApacheII-Scores . . . . .	30
14 Begründung der Dropouts . . . . .	40

## **Abbildungsverzeichnis**

1 Der Weg des Taurolin im Stoffwechsel . . . . .	9
2 Ursachen der Peritonitis, ITT . . . . .	18
3 Letalität in den Gruppen, ITT . . . . .	20
4 Kumulatives Überleben nach Kaplan-Meier, ITT . . . . .	21
5 Ursachen der Peritonitis, ATP . . . . .	25
6 Letalität in den Gruppen, ATP . . . . .	27

7	Kumulatives Überleben nach Kaplan-Meier, ATP . . . . .	28
8	Mittlere ApacheII-Scores in den Gruppen . . . . .	30
9	ApacheII-Scores bei Verstorbenen und Überlebenden . . . . .	31
10	ApacheII-Scores bei Dropouts und übrigen Patienten . . . . .	32

## **Einleitung**

Die eitrige Peritonitis stellt in der Chirurgie nach wie vor eine Herausforderung dar. Sie ist ein ausgesprochen ernstes Krankheitsbild mit einer hohen Letalität. Es werden zwei verschiedene Formen unterschieden: eine Bauchfellentzündung tritt selten als primäre Peritonitis (hämatogen; bei Kindern, Immundefizienten oder Zirrhose-Patienten) sowie weitaus häufiger sekundär als Folge einer ganzen Reihe von Ereignissen auf; dazu gehören beispielsweise die Leckage von Anastomosen des Darms nach Operationen, iatrogene Keimeinschleppung, Durchwanderungen und Perforationen (z.B. bei der Appendizitis), Infektion von Nekrosen bei der Pankreatitis, sowie aufsteigende gynäkologische Infektionen wie die Salpingitis.

## **Therapeutische Möglichkeiten**

Die chirurgische Fokussanierung hat ihren festen Wert als Primärtherapie etabliert. Sie gelingt in 80 bis 85% und beeinflusst die Prognose maßgeblich. Daran schließt sich meist eine Spülbehandlung an, sei es in Form einer offenen dorsoventralen Lavage, einer kontinuierlichen Peritoneallavage oder einer programmierten Relaparotomie (Etappenlavage). Der Erfolg einer Spültherapie hängt dabei weniger von der gewählten Methode als von der Erfahrung des Therapeuten mit dieser Methode ab [1]. Den zweiten Pfeiler der Peritonitistherapie stellt die Antibiotika- bzw. Chemotherapie dar, durch die in der Vergangenheit eine beeindruckende Reduktion der Letalität erreicht werden konnte; diese wird auch als spezifische Therapie bezeichnet [1]. Schließlich besteht der dritte Pfeiler der Therapie aus der modernen Intensivtherapie, die eine supportive Therapieform darstellt.

## **Generalisierung der Entzündungsreaktion**

Durch die geringe Fähigkeit des Peritoneums zur Abgrenzung eines Entzündungsherdes kommt es bei fast allen Patienten - auch bei frühzeitiger Fokussanierung und Spül-

behandlung - zu einer massiven Ausschwemmung von Bakterien, Bakterienbestandteilen und inflammatorischen Botenstoffen, die zunächst zu einer intraperitonealen Ausbreitung der Entzündung führen; es erfolgt innerhalb kürzester Zeit eine weitere Ausbreitung auf den ganzen Organismus, eine Systemische Entzündungsreaktion.

Diese Reaktion, in der das Immunsystem des Patienten aus dem Gleichgewicht gerät, ist in erster Linie für die zahlreichen Komplikationen und die hohe Letalität verantwortlich. Der vierte Pfeiler der Peritonitistherapie ist daher die Immunmodulation [2]; sie ist ein relativ neuer Ansatz, der seit Beginn der neunziger Jahre verfolgt wird, und wird zum Bereich der supportiven Therapie gezählt.

### **Systemische Entzündungsreaktion, Sepsis und septischer Schock**

Was bedeuten die eingangs schon erwähnten Begriffe der systemischen Entzündungsreaktion und der Sepsis? Wie sind sie definiert?

Anfang der neunziger Jahre wurde erkannt, daß die Vorstellungen von Sepsis und septischem Schock unterschiedlich, und diese und verwandte Krankheitsbilder schlecht definiert waren, woraus die Notwendigkeit einer klaren Definition der Sepsis und verwandter Krankheitsbilder abgeleitet wurde. Die American Society of Chest Physicians und die Society of Critical Care Medicine entwarfen im Jahre 1992 folgendes Konzept, das der Pathophysiologie und den Anforderungen an exakte Einschlusskriterien für künftige Therapiestudien besser gerecht werden sollte als die alte, verschwommene Definition [3].

Unter SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) versteht man eine systemische Reaktion auf einen entzündlichen Reiz, bei dem es sich nicht um eine Infektion handeln muß; auch nach Operationen oder nach Traumata laufen gleichartige Vorgänge ab. Die klinische Diagnose umfaßt zwei oder mehr der folgenden Symptome:

Hypo- bzw. Hyperthermie (Körperkerntemperatur unter 36°C oder über 38°C), Leukozytose bzw. Leukopenie (Leukozytenzählung über 12000/ml oder unter 4000/ml oder mehr als 10% Stabkernige), Tachykardie mit einer Herzfrequenz von über 90/min sowie Tachypnoe mit einer Atemfrequenz von mehr als 20/min oder ein erniedrigter Kohlendioxid-Partialdruck (pCO<sub>2</sub> unter 32 mmHG) bei Spontanatmung, oder Beatmungspflichtigkeit.

Sepsis besteht dann, wenn zu oben genannten Kriterien noch ein Infektionsfokus oder eine Bakteriämie bzw. ein dringender klinischer Verdacht auf eine Infektion (z.B. eine Eiteransammlung, eine Peritonitis oder eine Darmperforation) hinzukommt.

Von schwerer Sepsis spricht man beim zusätzlichen Auftreten irgendeiner Art von Organdysfunktion (Kreislauf, Gerinnung, Zentralnervensystem, Lunge, u.s.w.) oder Hypoperfusion (Laktatazidose, Oligurie, Änderung des Bewußtseinszustands).

Wenn die auftretende Hypotension nicht durch Volumentherapie beherrscht werden kann und vasokonstriktive bzw. positiv inotrope Pharmaka eingesetzt werden müssen, spricht man vom septischen Schock [3].

## **Epidemiologie, Prognose und prognostische Faktoren**

Sepsis ist ein häufiges Krankheitsbild. In den USA erkranken jährlich etwa 500.000 Personen an den verschiedenen Formen [4]. Sowohl die Sepsis als auch die schwere Sepsis werden am zweithäufigsten durch eine Peritonitis ausgelöst. Die Sepsis entwickelt sich in ca. 15% der Fälle aus einer Bauchfellentzündung und in ca. 25% aus einer Harnwegsinfektion. Etwa in 28 bis 33% der schweren Sepsisfälle liegt ein abdomineller Fokus zugrunde. Häufiger noch wird eine schwere Sepsis durch eine pulmonale Infektion bedingt (20 bis 41%) [5].

Entscheidend für die hohe Sterblichkeit ist die Beteiligung des gesamten Organismus an der zunächst lokalisierten Entzündung. Nach oben genannter Definition handelt es sich bei gleichzeitigem Vorliegen eines Infektionsherdes im Sinne einer Peritonitis und einer systemischen Entzündungsreaktion um eine Sepsis [3]. Die Letalität der Sepsis liegt bei 16 bis 35% [4]. Diese birgt die große Gefahr der Minderperfusion von einzelnen Organen oder des gesamten Kreislaufs in sich, was dann als schwere Sepsis (siehe oben) bezeichnet wird. Hier erreicht die Letalität 20 bis 56% [4]. Kann die Hypotension nur durch Inotropika und Vasokonstriktoren beherrscht werden, wie es im septischen Schock der Fall ist, dann beobachtet man sogar eine Letalität von 40 bis 72% [4].

Die eben genannten Zahlen beziehen sich auf die 28-Tages-, 30-Tages- oder die Krankenhausletalität. Noch ungünstiger ist die Langzeitprognose; eine Studie gelangte zu dem Ergebnis, daß die Ein-Jahres-Letalität von Patienten mit Sepsis 71,9% betrug. Die schlechtesten Prognosen hatten Patienten mit Pilzinfektionen, gefolgt von Malignom- und HIV- Patienten [4]. In einer anderen Studie hatten Sepsis-Patienten mit abdominalem Infektionsfokus zwar eine hohe initiale Letalität, jedoch war die funktionelle Restitution bei den Überlebenden verhältnismäßig gut [4].

Wesentliche Faktoren, die mit einer ungünstigen Prognose korreliert sind, sind die unvollständige oder unmögliche chirurgische Entfernung eines Infektionsfokus, hohes Alter, ein hoher ApacheII-Score sowie eine ausgeprägte Komorbidität, wie eben die HIV-Infektion oder eine maligne Grunderkrankung [4].

## **Pathophysiologie der Sepsis-Syndrome**

Die etablierten Säulen der Therapie der Peritonitis - Fokussanierung, Spülung und Antibiotika-Therapie - sind derzeit ausgereizt. Daher konzentrierten sich Therapieversuche in letzter Zeit auf die Optimierung von anderen prognostisch relevanten Faktoren, unter anderem der Regulierung der Immunantwort. Eine Reduzierung der hohen Letalität ist trotz eines langsam wachsenden Verständnisses der systemischen Infektionsantwort aber bisher durch eine immunmodulatorische Therapie nicht möglich gewesen.

Diese neuen Therapieansätze mit dem Ziel der Beeinflussung der Immunreaktion erwachsen aus der „zweiten Revolution“ im Verständnis der Infektionskrankheiten nach der Einführung der Keimtheorie Mitte des 19. Jahrhunderts. Im Laufe der letzten beiden Dekaden gelangte man nämlich zu der Erkenntnis, daß nicht allein die Virulenz der Bakterien ein septisches Krankheitsbild ausmacht, sondern auch und vor allem die Immunantwort des Wirtes. Die lebensbedrohlichen Komplikationen des Sepsissyndroms sind durch die Imbalance des Immunsystems bedingt und von körpereigenen Mediatoren vermittelt. Allerdings ist das heutige Verständnis der Immunvorgänge bei Infektion und Sepsis keineswegs vollständig; vor allem ein schlüssiges Gesamtkonzept, das auf die Klinik anwendbar wäre, fehlt bislang.

### **Mechanismus der Endotoxinwirkung**

Wir wissen heute, daß Lipopolysaccharide der Bakterienzellmembran von gramnegativen Keimen, sogenannte Endotoxine, eine Schlüsselrolle in der Aktivierung des Immunsystems spielen. Es wird spontan oder beim Zerfall der Zellen freigesetzt (daher auch nach Applikation mancher Antibiotika, besonders natürlich solcher mit bakterizider Wirkung) und kann sich im gesamten Organismus verteilen. Endotoxin führt zu einer Aktivierung von Makrophagen/Monozyten was eine vermehrte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie  $\text{TNF-}\alpha$ , Interleukin (IL) 1 und IL6 aus diesen Zellen bewirkt. Diese Botenstoffe nehmen eine zentrale Rolle in der Einleitung einer Entzündungsreaktion ein und setzen weitere Aktivierungskaskaden in Gang. Darüber hinaus wird über den Faktor XII (Hagemann-Faktor) das Komplementsystem und das Gerinnungssystem (Koagulation *und* Fibrinolyse) durch Endotoxin aktiviert; unter dem Einfluß von Faktor XII wird auch der Vasodilatator Bradykinin vermehrt gebildet. Endotoxin beeinflusst auch Endo- und Epithelhelzellen, indem einerseits die NO-Synthase induziert [6], und andererseits die Expression von Integrinen und Selektinen vermehrt wird (Adhäsion von neutrophilen Granulozyten) [6][7]. Auch grampositive Bakterien



verfügen übrigens über Zellbestandteile mit endotoxin-ähnlicher Wirkung, z.B. das Toxic-Shock-Syndrome-Toxin (TSST) von *S. aureus*. Diese Substanzen sind Superantigene; das bedeutet, daß sie das Immunsystem maximal erregen können, ohne daß spezifische Antikörper oder spezifische T-Zellrezeptoren vorliegen müssen. Die Stimulation erfolgt hier über eine unspezifische Bindung an das MHC-Klasse-II-Molekül.

### **Disposition zur Sepsis**

Es gibt eine große inter- (und wohl auch intra-) individuelle Variabilität in der Reaktion auf Endotoxin. Das spiegelt sich in der Erkenntnis wieder, daß weniger der Endotoxinspiegel im Blut mit dem Überleben von Sepsispatienten korreliert ist, als die Plasmakonzentrationen von proinflammatorischen (IL1, IL6, TNF-Alpha) aber auch antiinflammatorischen Mediatoren (endogene Antikörper gegen Endotoxin, sTNFr = löslicher TNF-Rezeptor) und in besonderem Maße der klinische Zustand des Patienten, wie er zum Beispiel vom ApacheII-Score erfaßt wird [8]. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Beantwortung des Endotoxinreizes könnte in einem unterschiedlich ausgeprägten humoralen Immunstatus gegenüber Endotoxin liegen. Es gibt Hinweise darauf, daß Patienten mit einer höheren Ausgangskonzentration an sogenannten EndoCabs, endogenen Antikörpern gegen die konservierte (also bei verschiedenen Spezies sehr ähnliche) innere Core-Region des Endotoxinmoleküls, eine höhere Überlebenschance haben [6][8].

### **Folgen der Überaktivierung des Immunsystems**

Es kann im Zuge der Immunreaktion zu einer mediator-vermittelten Ausweitung der zunächst lokal beschränkten Entzündungsvorgänge auf den ganzen Organismus kommen. Durch die vielschichtige Stimulation des Immunsystems kommt es zur weiteren Aktivierung von neutrophilen Granulozyten auch im Blut, zu ihrer Adhäsion an das Endothel und schließlich zur Invasion in das Gewebe verschiedenster Organe. Dort können sie ihre geweбетoxische Wirkung über Sauerstoffradikale, Hypochlorsäure und katabole Enzyme, wie Elastase und Kollagenase, entfalten [7]. Durch die gesteigerte Thrombogenität im Blutgefäßsystem und den Verlust des Gefäßtonus, weiter durch die gesteigerte Permeabilität der Gefäße entsteht eine Mikrozirkulationsstörung, später auch eine Verbrauchskoagulopathie (DIC). Das führt zur fortgesetzten Schädigung von Organen, die ursprünglich nicht an der Entzündungsreaktion beteiligt waren. Es kommt zum Bild des septischen Schocks und des Multiorganversagens [6][7], die wegen ihrer hohen Letalität gefürchtet sind. Unter anderem können sich eine sogenannte

Schocklunge (ARDS), akutes Nierenversagen, ein akutes Leberversagen, aber auch Insuffizienzen aller möglichen anderen Organe entwickeln.

Die zahllosen Interaktionen und alternativen Pfade pro- und antiinflammatorischer Aktivierungskaskaden sind äußerst komplex und zum großen Teil noch nicht ausreichend erforscht. Zahlreiche - bislang weitgehend erfolglose - Studien deuten darauf hin, daß das aktuelle Wissen nicht ausreicht, um daraus erfolgreiche Therapieansätze abzuleiten [9]. Eine Ausnahme stellt die Therapie mit aktiviertem Protein C dar, deren Wirksamkeit unlängst in einer großen Studie mit über 1500 Patienten belegt wurde [10].

## **Lokale Anwendung von Antiseptika**

### **Entwicklung der Antisepsis**

Schon Ende des 17. Jahrhunderts wurde die Idee der Antisepsis geboren, sie krankte jedoch bis zur Entwicklung der jodhaltigen Präparate nach dem zweiten Weltkrieg an den starken toxischen Nebenwirkungen der Substanzen, die teilweise auch zu tödlichen Vergiftungen führten. Karbol, Dakinsche Lösung und Azofarbstoffe waren Antiseptika der ersten Stunde [11]. Mit der Entdeckung des Penicillins erreichte man großartige Erfolge in der lokalen Antisepsis - allerdings stellte sich schnell die Erfahrung ein, daß es bei lokalem und auch systemischem Einsatz von Antibiotika im Laufe der Zeit zu einer Selektion resistenter Mikroorganismen kommt. Diese Erfahrung wiederholte sich mit Einführung weiterer Antibiotikaklassen mehrfach. Im Bereich der lokalen antibakteriellen Therapie begab man sich daher auf die Suche nach Substanzen mit einem bakteriziden Mechanismus, gegen den eine Resistenzentwicklung nicht oder nur schwer möglich ist, die aber gleichzeitig ein vertretbares Ausmaß an toxischen Nebenwirkungen haben sollten. Die ersten klinisch rational einsetzbaren Antiseptika waren die Jodophore (jodhaltige Präparate, Polyvidonjod-Pyrolidin) [11].

### **Eigenschaften von Antiseptika**

Folgende Anforderungen muß man also heute an ein ideales Antiseptikum stellen:

- es sollte eine ausgeprägte und schnelle bakterizide Wirkung haben,
- es sollte keine Resistenzentwicklung induzieren,
- es sollte möglichst nicht toxisch für menschliche Zellen sein,

- es sollte bei Belastung mit biologisch aktivem Material (z.B. Blut, Wundsekret) nicht seine Wirkung verlieren.

## **Antiseptis heute**

Einige der heute gebräuchlichen Antiseptika sind Polihexanid (Lavasept), Povidon-Jod (z.B. Bêtaiodona), Chlorhexidine, Wasserstoffperoxid und Taurolin (Taurolidin).

Neuere Substanzen aus den letzten 20 Jahren, wie Lavasept und Taurolin, besitzen im Gegensatz zu den „klassischen“ Antiseptika, den Jodophoren, eine wesentlich größere therapeutische Breite; in bakterizider Konzentration beeinträchtigen sie menschliche Zellen nur gering beziehungsweise gar nicht [12][13]. Im Vergleich dazu kann man bei den Jodophoren bereits in üblichen therapeutischen Dosierungen eine Verzögerung der Wundheilung beobachten [12][13], ausgeprägter noch ist die Toxizität des Chlorhexidine [14]. Auch eine Reizung des Gewebes tritt bei lokaler Applikation auf [12]. Ein weiteres Hindernis für die Anwendung von jodhaltigen Antiseptika ist ihre systemische Toxizität nach Resorption in den Kreislauf; Schilddrüsenfunktionsstörungen durch Überschwemmung des Organismus mit Jod oder metabolische Azidosen können auftreten, auch Überempfindlichkeitsreaktionen sind beschrieben. Die verringerte Wirksamkeit bei Belastung durch Blut oder Plasma stellt ein großes Problem dar [15]. Antiseptika mit dieser Eigenschaft sind für den Einsatz in Wund- oder Abszeßhöhlen, und eben auch im Peritoneum, nur wenig geeignet. Den gleichen Schwachpunkt besitzen auch Chlorhexidine und Wasserstoffperoxid. Demgegenüber werden im physiologischen Milieu weder Taurolin noch Lavasept bezüglich ihrer bakteriziden Wirksamkeit beeinträchtigt. Taurolin erreicht im Gegenteil erst durch enzymatischen Umbau im Plasma, Blut oder Wundsekret seine voll ausgeprägte Wirksamkeit [15].

## **Taurolin**

Taurolin ist im engen Sinne eigentlich kein Antiseptikum, sondern ein Chemotherapeutikum. Es wirkt bakterizid aufgrund einer sukzessiven enzymatischen Abspaltung von drei Methylolgruppen (siehe Abbildung 1):

Zunächst entsteht unter Wasseraufnahme aus Taurolidin je ein Molekül Taurultam und Methylolaurultam. Methylolaurultam kann die Methylolgruppe abspalten und wird zu Taurultam. Dieses nimmt erneut Wasser auf und ist ebenfalls bakterizid wirksam, da pro Molekül Taurultam, auf dem Weg vom Methylolaurinamid zum Taurin, noch eine

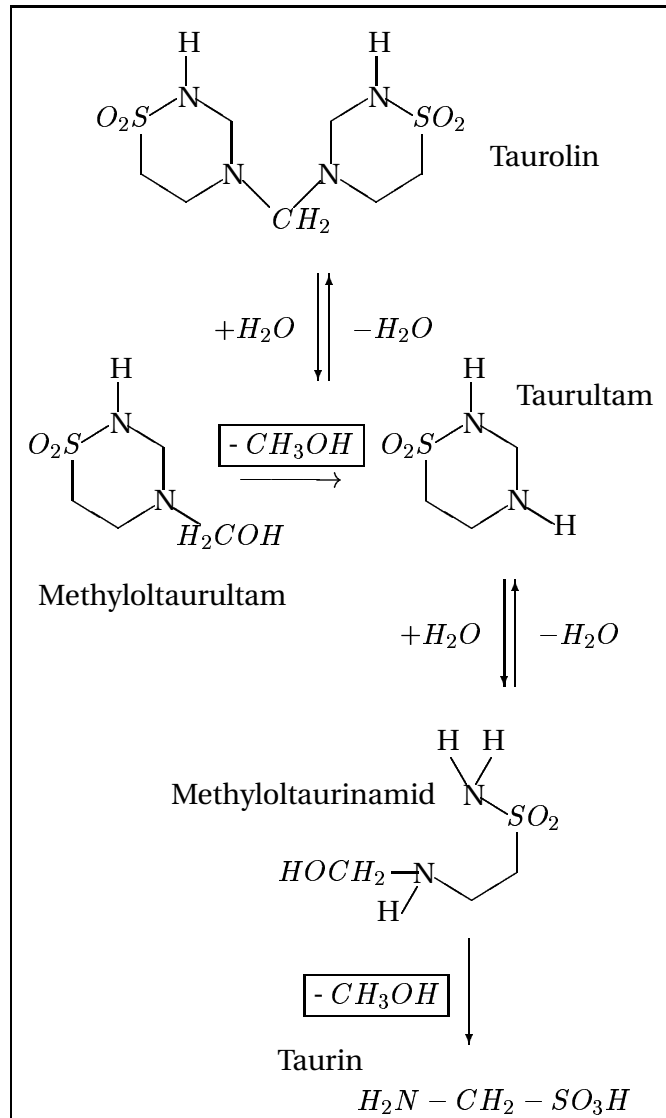


ABBILDUNG 1: DER WEG DES TAUROLIN IM STOFFWECHSEL

Methylolgruppe abgespalten wird. Die Methylolgruppen besitzen hohe Affinität zu Bestandteilen der Bakterienzellwand, sogenannten Lipopolysacchariden (LPS), deren Bindung an Methylolgruppen zum Absterben der Bakterienzelle führt; die Vernetzung von LPS (oder Endotoxin) über Methylolgruppen führt zu deren Inaktivierung [15][16][17]. Diese im physiologischen Milieu enzymatisch katalysierte Reaktion erklärt einerseits die lange Einwirkungszeit von mindestens sechs Stunden *in vitro* [15], andererseits die deutlich bessere (und schnellere) Wirksamkeit *in vivo* [18], ganz im Gegensatz zu ande-

ren Antiseptika, deren Wirkung, wie eingangs erwähnt, durch Belastung mit Blut oder Plasma verringert wird [15]. Taurolin eignet sich daher überhaupt nicht zur einmaligen Spülung von infizierten Gewebsbezirken. Es kann jedoch z.B. zur kontinuierlichen Lavage eingesetzt werden und zeichnet sich durch eine sehr geringe Gewebetoxizität auch bei einer derart langen Einwirkungszeit aus [14][15]. Es besitzt zusätzlich Eigenschaften eines Immunmodulators; so bewirkt die Vernetzung von bakteriellen Lipopolysacchariden eine Verminderung der Endotoxinfreisetzung [16][18]. Dadurch und auch durch die Wirkung des Abbauprodukts Taurin (einer natürlich vorkommenden Aminosäure) wird die Sekretion von TNF- $\alpha$  und IL10 beeinflusst. Vermutlich wirkt Taurin über eine Modulation der intrazellulären Calcium-Konzentration in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten [19]. Die Adhärenz von Bakterien an humane Zellen wird durch Taurolin in vitro verringert (in vivo schwierig nachzuweisen) [20]. Im Tiermodell konnte eine Verminderung des Auftretens von Verklebungen und Belägen nachgewiesen werden [21]. Eine antineoplastische Wirkung von Taurolin wurde ebenfalls schon beobachtet [22].

Taurolin wird auch bei lokaler Anwendung im Abdomen zu 80-90% resorbiert, und der Verlauf der Plasmaspiegel ist nach intraperitonealer wie intravenöser Anwendung nahezu identisch [23]. So ist der Schritt von der lokalen zur parenteralen Anwendung nicht weit, im Gegenteil ist er logisch, da es natürlich technisch leichter ist, Taurolin zu infundieren, als es in die Bauchhöhle zu applizieren. Auch kann auf diese Weise das Medikament häufiger verabreicht werden und damit ein gleichmäßigerer Plasmaspiegel erreicht werden. Taurolin wird schnell metabolisiert und zu Taurin, Wasser und Kohlendioxid abgebaut. Das Kohlendioxid wird größtenteils abgeatmet. Die Halbwertszeit des ersten Metaboliten Taurultam beträgt nur 15 Minuten, die des Taurinamid etwa 1,5 Stunden [24]. Beide akkumulieren nicht [24].

Verschiedene Untersuchungen wurden unternommen, um Taurolin im Hinblick auf Zytotoxizität [14], Bakterizidie [15], und andere Eigenschaften mit anderen Substanzen zu vergleichen [18][25]. Sie zeigten, daß Taurolin bei ausgeprägter bakterizider Wirkung trotz der notwendigen langen Einwirkungsdauer kaum negative, unter Umständen sogar günstige, Effekte auf Wundheilung und Immunabwehr hat.

An Nebenwirkungen wurden bisher in erster Linie lokale Reizerscheinungen beobachtet; bei der Applikation in die Bauchhöhle beziehungsweise bei der intravenösen Gabe kam es vereinzelt zu Schmerzen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine systemische Toxizität von Taurolin [23].

Taurolin vermag in vitro Dopamin zu inaktivieren, weswegen sich im Bedarfsfall eine Verabreichung über zwei getrennte Zugänge empfiehlt.

Taurolin besitzt, wie Lavasept, ein außergewöhnlich breites antimikrobielles Spektrum, das praktisch alle gramnegativen, grampositiven und anaeroben Bakterien einschließt. Auch gegen die meisten humanpathogenen Pilze ist es wirksam. Lediglich einige Candida-Arten scheinen eine natürliche Resistenz gegen Taurolin zu besitzen [17].

Aus all diesen Gründen erscheint Taurolin geradezu ideal zur Therapie der Peritonitis geeignet zu sein. Es ist in der Lage, Bakterien abzutöten, Endotoxin zu binden und zu inaktivieren, und es wirkt darüber hinaus antiinflammatorisch. Dabei besitzt es eine außerordentlich geringe Toxizität und eine gute Verträglichkeit.

Es wurden auch schon einige Studien unternommen, die eine positive Wirkung von Taurolin nachweisen konnten, doch sind die Ergebnisse etwas widersprüchlich. Es gibt bisher keine klaren Beweise für einen therapeutischen Effekt, die an einer ausreichend großen Patientenzahl mit statistischer Signifikanz erbracht wurden.

## **Methodik**

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte parallele Multicenter-Studie. Ziel der Studie war die Erfassung der therapeutischen Wirksamkeit und der Verträglichkeit von intravenös appliziertem Taurolidin bei Peritonitis. Hierzu wurde adjuvant zur üblichen Therapie der Peritonitis randomisiert Taurolin, Antibiotikum/a oder eine Kombination aus Taurolin und Antibiotikum verabreicht. Der Therapiezeitraum erstreckte sich von der ersten Applikation der Testsubstanz (Taurolin) bis zur Letzten. Die Therapie mit Taurolin wurde je nach Zustand des Patienten entweder nach sieben oder zehn Tagen beendet, im Bedarfsfall auch später nach Überwindung der Sepsis. Antibiotika wurden je nach Ermessen des behandelnden Arztes verabreicht. Das Dosierungsschema von Taurolin war Folgendes: vier mal täglich 250 ml einer 2%igen Taurolinlösung (am ersten Tag sechsmal), das entspricht  $4 \times 5 \text{ g} = 20 \text{ g/d}$  (am ersten Tag  $6 \times 5 \text{ g} = 30 \text{ g/d}$ ). Innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Gabe mußte der Einschluß in die Studie erfolgen. Dokumentiert wurde nach folgendem Schema:

- Bestimmung der „Baseline-Parameter“ (s.u.) innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der antiinfektiösen Therapie,
- Erfassung derselben Parameter an Tag 3, 7 und am letzten Tag der Therapie,
- abschließende Dokumentation von eventuellen Therapiewechseln (mit Begründung), Begleitinfektionen, Anzahl der Tage im Organversagen und Komplikationen.

Beteiligt waren im Zeitraum von 1995 - 1998 die Häuser:

- Chirurgische Universitätsklinik Bochum,
- Chirurgische Universitätsklinik Lübeck,
- Chirurgische Klinik Dortmund,
- Chirurgische Universitätsklinik Würzburg.

### **Baseline-Parameter:**

- Alter,
- Geschlecht,
- ApacheII-Score zu Beginn der Studie,
- Ursache der Peritonitis,
- Bakteriologischer Befund vom Entzündungsherd,
- Puls,
- systolischer Blutdruck,
- Temperatur,
- Notwendigkeit der Beatmung.

Zusätzlich wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie festgehalten, ob Versagen irgendeines Organs bestand.

### **Apache II-Score**

Der „Acute physiology and chronic health evaluation (Apache) score“ in der Version II von 1985 [26] ist ein Maßstab zur Beurteilung der Prognose von Intensivpatienten. Elf physiologische Parameter werden in Kategorien eingeteilt und mit einer bestimmten Anzahl von Punkten bewertet. Die Punkte werden dann in einem Score zusammengefaßt, dessen Wert mit dem Erkrankungsschweregrad und der Prognose eines Patienten korreliert ist.

## Definitionen

**ARDS** (adult respiratory distress syndrome) ist definiert als

- diffuse pulmonale Infiltrate im Thorax-Röntgenbild bei Abwesenheit von Links-herzversagen oder chronischer Lungenerkrankung,
- Verhältnis  $pO_2/FiO_2$  von unter 150 mmHg.

**ARF** (acute renal failure, akutes Nierenversagen) ist definiert als

- Kreatinin über 2,5 mg/dl, sofern keine Nierenerkrankung vorbesteht,
- Kreatininanstieg um mehr als 2,0 mg/dl gegenüber dem Ausgangswert bei vorbestehender Nierenerkrankung.

**Leberversagen** (Hepatic Failure) liegt vor, wenn zwei oder mehr folgender Kriterien vorliegen:

- GOT/GPT über dem zweifachen oberen Normwert,
- Gesamtbilirubin über 2,5 mg/dl,
- PTZ über dem 1,5-fachen oberen Normwert,
- PTT über dem 1,2-fachen oberen Normwert.

**DIC** (disseminierte intravasale Koagulation) ist definiert als

- Thrombozyten unter 100000 oder Abnahme auf weniger als 50% des Ausgangswertes und
- PTZ über dem 1,5-fachen oberen Normwert und/oder
- PTT über dem 1,2-fachen oberen Normwert.

**SIH** (Sepsis-induzierte Hypotension) lag vor, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:

- systolischer Blutdruck unter 90 mmHg oder dessen Abnahme um mehr als 40 mmHg gegenüber dem Ausgangswert,



- Abwesenheit anderer Ursachen einer Hypotonie.

Die Gerinnungswerte (PTZ und PTT) durften nur zur Definition einer Form des Organversagens herangezogen werden, also entweder des Leberversagens oder der disseminierten intravasalen Gerinnung.

Dropouts waren Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung vom festgelegten Therapieschema abgewichen wurde.

### **Einschlusskriterien waren:**

- Erforderliche aggressive medikamentöse Therapie,
- Volljährigkeit,
- Klinische Zeichen einer akuten abdominellen Infektion,
- Zeichen der schweren Sepsis (nach oben erwähnter Definition) innerhalb 24 Stunden vor Therapiebeginn:
  - Zwei oder mehr der folgenden Symptome:
    - Körperkerntemperatur  $< 36^{\circ}\text{C}$  oder  $> 38^{\circ}\text{C}$ ,
    - Tachykardie von  $> 90/\text{min}$ ,
    - Tachypnoe von  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$  unter Spontanatmung oder Beatmungspflichtigkeit,
    - Leukos  $> 12000$  oder  $< 4000$  oder  $> 10\%$  Stabkernige,
  - Zusätzlich Organversagen, Hypotonie oder Hypoperfusion,
- ApacheII-Score zwischen 15 und 35,
- Erwartete Überlebensdauer von mehr als 24 Stunden,
- Einverständniserklärung von Patient oder Angehörigen.

### **Ausschlusskriterien:**

- Schwangerschaft, Stillzeit, pos. Schwangerschaftstest,
- Vorherige Teilnahme an dieser Studie,
- Rapid progrediente, fatale Grunderkrankung,

- AIDS,
- Verbrennungen von >20% d. Körperoberfläche,
- Nekrotisierende Pankreatitis,
- Granulozyten < 1000,
- Kardiogener Schock,
- Unkontrollierbare Blutung,
- Zustand nach Transplantation,
- Behandlung mit folgenden Medikamenten:
  - Naloxon vier Stunden vor Aufnahme in die Studie,
  - Pentoxifyllin zwei Wochen vor Aufnahme in die Studie,
  - Corticosteroide zwei Wochen vor Aufnahme in die Studie,
  - Jede Verabreichung eines Medikaments im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie.

### **Zielvariablen der Studie**

**Primärer Endpunkt** Primärer Endpunkt war die Letalität bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (also in der Regel bis zur Entlassung des Patienten), sowie die Rate und die Besserung (Resolution) von im Rahmen der Sepsis aufgetretenem Organversagen, und zwar im Speziellen folgender Organsysteme:

- Nieren,
- Leber,
- Lunge,
- Kreislaufsystem,
- Gerinnungssystem.

### **Als sekundäre Endpunkte galten:**

- Eintritt von Komplikationen (z.B. Begleitinfektionen),
- Überlebenszeit

### **Statistik**

Wegen des Auftretens zahlreicher Dropouts (vier in der Kombinationsgruppe, sechs in der Tauroilingruppe), schien es angeraten, das Datenmaterial sowohl komplett (alle Patienten, „intention to treat“, ITT), als auch unter Ausschluß der Dropouts („according to protocol“, ATP) zu analysieren, um den systematischen Einfluß der Dropouts abschätzen zu können.

An statistischen Tests wurde aufgrund des geringen Stichprobenumfangs vor allem der Kruskal-Wallis-Test benutzt, ein nichtparametrischer (verteilungsunabhängiger) Test, der eine Erweiterung des Mann-Whitney-U-Tests auf Mehr-Stichproben-Vergleiche darstellt. Zusätzlich wurde ein sogenanntes ANOVA- (Analysis of Variance) Modell eingesetzt, das eine Erweiterung des t-Tests ist, und auch die Berücksichtigung von zusätzlichen stetigen Faktoren ermöglicht.

Es wurde allen Analysen ein Signifikanzniveau von 0,05 oder 5% zugrunde gelegt, das heißt, ein Unterschied wurde als signifikant akzeptiert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag. P-Werte von 0,05 bis 0,1 wurden als statistische Trends interpretiert.

## **Ergebnisse**

### **Analysevariante I - alle Patienten (intention to treat)**

#### **Patienten (Tabelle 1)**

Von 1995 bis 1998 wurden insgesamt 35 Patienten randomisiert. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie lag der durchschnittliche ApacheII-Score bei 23,0 Punkten, das durchschnittliche Alter betrug 61,6 Jahre. 21 waren männlichen Geschlechts, 14 weiblichen. Die Gesamt-Letalität betrug in dieser Studie 34% (12 Patienten). Es wurden jeweils 11 Patienten in die Kombinationsgruppe und die Antibiotikagruppe eingeteilt, sowie 13 in die Tauroilingruppe. Abbildung 2 und Tabelle 3 zeigen die Ursachen, die zum Auftreten der Peritonitis geführt haben.

Analysevariante	inclusive Dropouts	ohne Dropouts
Anzahl	35	25
Altersmittel	61,6	59,1
mittlerer initialer ApacheII-Score	23	22,1
Männer	21	14
Frauen	14	11
Letalität	34%	24%

TABELLE 1: DEMOGRAPHISCHE DATEN

### Maßzahlen zu Beginn (s. Tabelle 2, 3 und 4)

Die Maßzahlen, die das Patientengut zum Zeitpunkt der Aufnahme charakterisieren sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Die durchschnittlichen ApacheII-Scores von 22,3 in der Kombinations-, 23,8 in der Antibiotika- und 22,9 in der Taurolingruppe unterschieden sich nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,849$ ).

Gruppe	T+A	A	T	Alle	p
Anzahl	11	11	13	35	
männl./weibl.	7/4	4/7	10/3	21/14	0,13
Alter	55,4+/-15,3	68,6+/-16,9	61,6+/-15,3	61,6+/-16,3	0,09
ApacheII	22,3+/-5,7	23,8+/-5,3	22,9+/-5,0	23,0+/-5,2	0,85
Puls	123,7+/-18,8	112,5+/-21,0	117,8+/-28,0	118,0+/-23,0	0,57
RR (syst.)	107,5+/-28,3	119,9+/-36,0	118,5+/-37,1	115,5+/-33,6	0,48
Temperatur	37,8+/-1,6	37,7+/-1,3	38,4+/-1,5	38,0+/-1,5	0,20
Beatmung	8/11	10/11	10/13	28/35	0,54
ARDS	1			1	
ARF		1		1	

TABELLE 2: MASSZAHLEN ZU BEGINN, ITT

Die Altersmittel unterschieden sich deutlicher (55,4 in der Kombinationsgruppe vs. 68,6 in der Antibiotikagruppe vs. 61 in der Taurolingruppe), ergaben jedoch keinen signifikanten Unterschied (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,094$ ).

In der Kombinationsgruppe gab es sieben Männer (64%) und vier Frauen (36%), in der Antibiotikagruppe vier Männer (36%) und sieben Frauen (64%) und in der Taurolingruppe 10 Männer (77%) und 3 Frauen (23%). Der Unterschied war im Kruskal-Wallis-

Test mit  $p=0,132$  nicht signifikant.

Durchschnittliche Temperatur, Puls und systolischer Blutdruck zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant (Temperatur: ANOVA,  $p=0,195$ ; Puls: ANOVA,  $p=0,566$ ; RR: ANOVA,  $p=0,457$ ). Die Atmung war bei drei (Kombi), einem (Antibiotika) und drei (Taurolin) Patienten spontan. Die übrigen Patienten mußten beatmet werden (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,543$ ).

$p=0,44$	T+A	A	T	Alle
Dickdarmperforation	7/11	4/11	4/13	15/35
Postoperative Komplikation	1/11	1/11	3/13	5/35
Dünndarminfarkt	0/11	2/11	1/13	3/35
Gallenblasenperforation	1/11	1/11	0/13	2/35
Ileus	0/11	1/11	0/13	1/35
Pankreasabszeß	0/11	0/11	1/13	1/35
Ösophagusperforation	0/11	0/11	1/13	1/35
Andere	2/11	2/11	3/13	7/35

TABELLE 3: URSACHE DER PERITONITIS, ITT

Die Ursachen (siehe Tabelle 3 und Abbildung 2) der Peritonitis reichten von perforiertem Dickdarm (am häufigsten mit 43%; 15 Fälle) über postoperative Komplikationen (v.a. Nahtinsuffizienzen, 5 Fälle, 14%) und Darmischämien (3), -verschuß (1) bis zu Rupturen von Gallenblase (2) und Ösophagus (1) sowie einem Pankreasabszeß. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,437$ ) im Ursachenprofil.

In 77% waren die Kulturen vom Wundabstrich positiv. Im Hinblick auf das Erregerspektrum (Tabelle 4) dominierten in allen Gruppen gramnegative Keime (in 81%); Pilzinfektionen kamen seltener vor. Es gab keine signifikanten Unterschiede (gram-neg:  $p=0,119$ ; gram-pos:  $p=0,425$ ; Pilze:  $p=0,358$ ; Kruskal-Wallis-Test). Davon waren 38% (Kombi), 50% (Antibiotika) und 54% (Taurolin) Mischinfektionen (Kein signifikanter Unterschied, Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,301$ ). Der häufigste Erreger in allen drei Gruppen war E.coli, gefolgt von Enterokokken.

### **Letalität (Abbildung 3)**

Die Letalität unterschied sich in den Gruppen. In der Gruppe mit kombinierter Applikation von Taurolin und Antibiotika starben zwei Patienten (18%). Beide starben an den

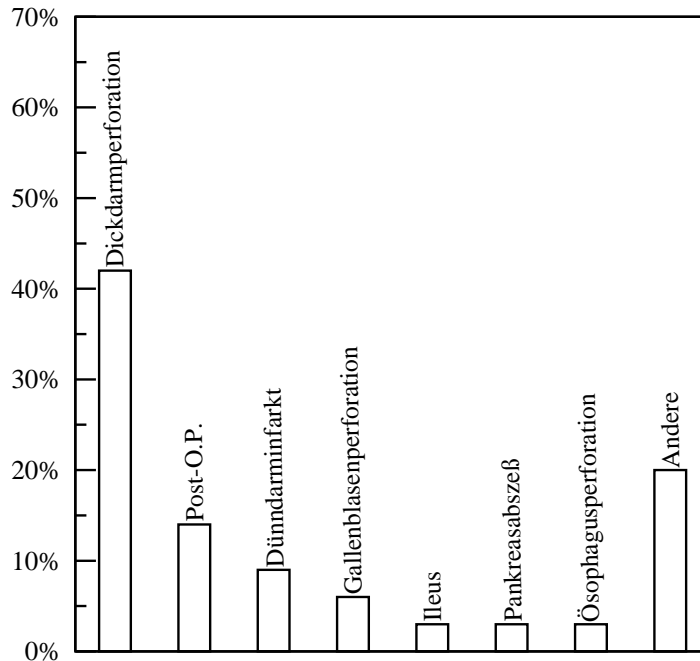


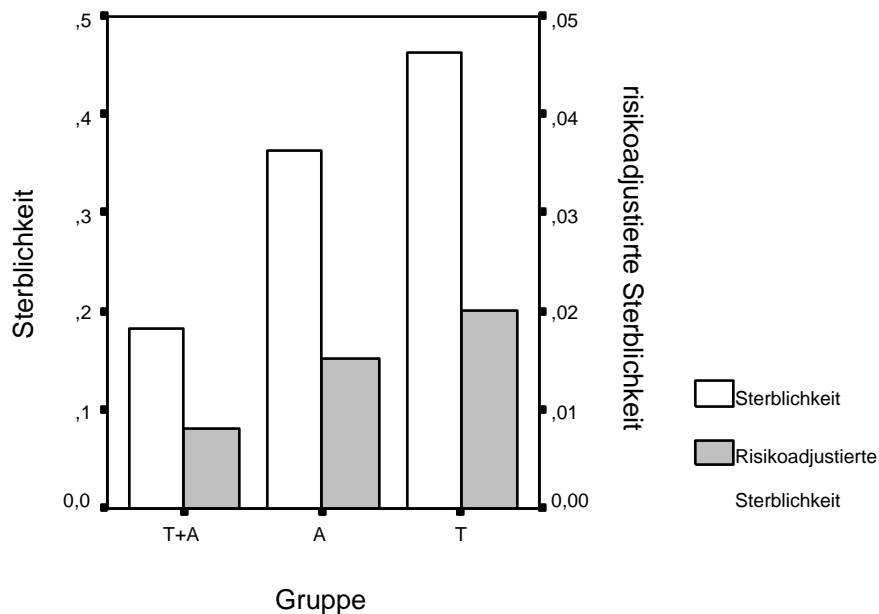
ABBILDUNG 2: URSACHEN DER PERITONITIS, ITT

Gruppe	T+A	A	T	Alle	p
pos. Wundabstrich	8/11	6/11	13/13	27/35	
gramnegative Keime	6/8	5/6	11/13	22/27	0,12
grampositive Keime	5/8	3/6	7/13	15/27	0,43
Pilze	0/8	2/6	2/13	4/27	0,36
Mischinfektion	3/8	3/6	7/13	13/27	0,30
Erreger					
E. coli	6/8	4/6	9/13	19/27	
Anaerobier	1/8	1/6	2/13	4/27	
Enterokokken	1/8	3/6	6/13	10/27	
S. aureus	2/8	0/6	1/13	3/27	
S. epidermidis	0/8	0/6	2/13	2/27	
Candida	0/8	2/6	2/13	4/27	
Andere	0/8	0/6	5/13	5/27	

TABELLE 4: BAKTERIOLOGIE, ITT

Folgen von Sepsis und Organversagen. In der Antibiotikagruppe starben vier Patienten (36%). Drei starben an den Folgen der Sepsis, einer im akuten Herzversagen. In der Taurolingruppe starben schließlich sechs Personen (46%), davon mindestens vier an septischen Zusänden; bei zweien ließ sich die Todesursache rückwirkend nicht ermitteln.

Die gefundenen Unterschiede erwiesen sich als nicht signifikant. (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,372$ ). Wir erkennen hier eine Risiko-Reduktion um 50% durch Kombinationstherapie beziehungsweise eine Erhöhung des Risikos um 28% durch Therapie mit Taurolin allein (jeweils im Vergleich zur Therapie mit Antibiotika).



Die risikoadjustierte Sterblichkeit ist die Sterblichkeit geteilt durch den durchschnittlichen initialen Apachell-Score

ABBILDUNG 3: LETALITÄT IN DEN GRUPPEN, ITT

Um die Effizienz der unterschiedlichen Therapieformen noch genauer diskriminieren zu können wurde nun ein Modell eingesetzt, das auch den Erkrankungsschweregrad, also das Risiko innerhalb 28 Tagen zu sterben, einbezog. Dieses Risiko läßt sich durch den ApacheII-Score ausdrücken. Auch in dieser Analyse ließ sich keine Signifikanz finden (ANOVA,  $p=0,058$ ), allerdings zeigt sich hier ein statistischer Trend (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 10%). In Abbildung 3 sind die Letalität in den Gruppen (linke Säulen) und der Quotient aus Überlebenswahrscheinlichkeit und Risiko, ausgedrückt durch den ApacheII-Score bei Randomisierung, (rechte Säulen) zu ersehen.

## Überlebenszeit (Abbildung 4)

In der Kaplan-Meier-Analyse ergab sich für die Kombinationsgruppe eine mittlere Überlebenszeit von 74,7 Tagen (95%-KI 55,5-93,8), gegenüber 30,2 Tagen in der Antibiotikagruppe (95%-KI 21,2-39,28) und 66,0 Tagen in der Taurolingruppe (95%-KI 34,3-97,8). Im Log-Rang-Test ist dieser Unterschied nicht signifikant ( $p= 0,582$ ). Zensiert wurden nur die Überlebenden.

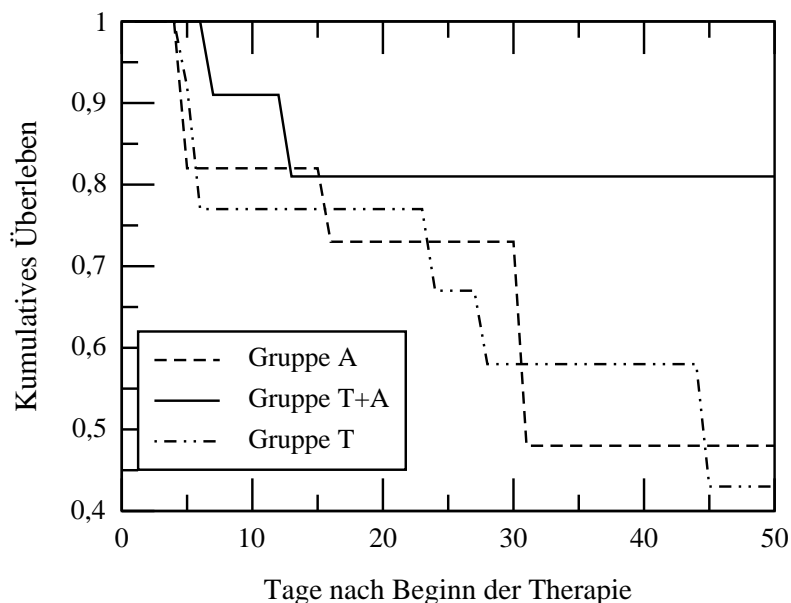


ABBILDUNG 4: KUMULATIVES ÜBERLEBEN NACH KAPLAN-MEIER, ITT

## Dauer der Therapie

Die durchschnittliche Therapiedauer mit Taurolin betrug 8,2 (Kombinations-) bzw. 7,5 Tage (Taurolingruppe). Die durchschnittliche Therapiedauer mit Antibiotika hingegen lag bei 14,8 (Kombinationsgruppe), 7,1 (bei den Dropouts der Taurolingruppe) und 14,9 Tagen (Antibiotikagruppe); das unterschiedliche Regime von antibiotischer Therapie (flexibel) und Taurolinbehandlung (nach Protokoll) macht einen Vergleich oder eine Signifikanztestung natürlich unsinnig.



## Organversagen (Tabelle 5)

In allen Gruppen trat Organversagen auf. Tabelle 5 gibt einen Überblick. Das Organversagen besserte sich in den meisten Fällen nach wenigen Tagen. Am häufigsten gab es Organversagen in der Gruppe Taurolin, nämlich in 66%; in der Kombinationsgruppe trat in 47% Organversagen auf und in der Antibiotikagruppe in 38%. Hier besteht ein signifikanter Unterschied, Chi-Quadrat-Test,  $p=0,016$

	ARDS		ARF		LV		SIH		DIC		Alle	
	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R
T+A	4 <sup>1</sup>	2	4	1	4	0	11	9	3	2	26	14
%	40	50	36	25	36	0	100	82	27	67	47	54
A	3	3	4 <sup>1</sup>	1	2	1	11	9	1	1	21	15
%	27	100	40	25	18	50	100	82	9	100	38	71
T	9	5	10	4	6	3	13	10	5	3	45	25
%	69	56	77	40	54	50	100	77	38	60	66	55
p	0,11	0,35	0,09	0,81	0,36	0,25	1	0,94	0,26	0,77	0,01	0,38

TABELLE 5: AUFTRETEN (A) UND RESOLUTION (R) VON ORGANVERSAGEN, ITT

Die häufigsten Resolutionen gab es in der Antibiotikagruppe (in 71% der Fälle mit Organversagen), die wenigsten in der Kombinationsgruppe (54%) In der Gruppe Taurolin waren es 58%. Signifikante Unterschiede bestehen nicht (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,376$ ).

Im einzelnen trat ARDS in vier (40%, Kombi, hier wurde ein Fall wegen vorbestehendem ARDS aus der Analyse ausgeschlossen), drei (27%, Antibiotika) und neun Fällen (69%, Taurolin) auf. Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,113$ , nicht signifikant. Davon resolvierten zwei, drei bzw. fünf Fälle (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,348$ , nicht signifikant).

Akutes Nierenversagen trat in der Kombinationsgruppe viermal (36%), in der Antibiotikagruppe ebenso viermal (40%, bei einem wegen vorbestehendem Nierenversagen ausgeschlossenen Patienten), und zehn mal (77%) in der Taurolingruppe auf. Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,093$ , statistischer Trend. Dieses bildete sich in einem (Kombinations- und Antibiotikagruppe) bzw. vier (Taurolingruppe) Fällen zurück. Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,809$ , nicht signifikant.

Leberversagen (LV) gab es viermal (36%, Kombi), zweimal (18%, Antibiotika) und sechs mal (54%, Taurolin). Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,361$ , nicht signifikant. Es besserten sich

<sup>1</sup>ein Patient wegen vorbestehendem Organversagen ausgeschlossen

keiner (Kombi), einer (Antibiotika) und drei Fälle (Taurolin). Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,253$ , nicht signifikant.

Sepsis-induzierte Hypotonie trat immer auf ( $p=1,0$ ) und verschwand bis zum Therapieende bei je neun Patienten der Kombinations- und Antibiotikagruppe (je 82%), sowie zehn Patienten der Taurolingruppe (77%). Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,942$ .

Eine Verbrauchskoagulopathie trat dreimal in der Kombinationsgruppe auf (27%), einmal in der Antibiotikagruppe (9%), und fünf mal in der Taurolingruppe (38%). Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,268$ , nicht signifikant. Es resolvierten zwei, einer und drei Fälle (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,766$ ).

### Komplikationen

An Komplikationen (siehe Tabelle 6) traten in erster Linie Pneumonien auf (insgesamt neunmal), in der Taurolingruppe häufiger (fünf Patienten, 31%) als in den beiden anderen (je zwei, 18%). Der Unterschied ist nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,700$ ).

		Pneumonie	Wundinfektion	Fistel	Sonstige	Alle
T+A	n	2	1	1	3	7
	%	18	9	9	27	16
A	n	2	2	1	2	7
	%	18	18	9	18	16
T	n	4	1	0	5	10
	%	31	8	0	38	19
p		0,7	0,7	0,54	0,56	0,88

TABELLE 6: KOMPLIKATIONEN, ITT

### Dropouts (Tabelle 7)

In beiden Gruppen, in denen Taurolin gegeben wurde, kam es protokollgemäß zu Ausschlüssen aus der Analyse (Dropouts, vier in der Kombi- und sechs in der Taurolingruppe), da im Verlauf der Behandlung Protokollverletzungen aufgetreten waren, nicht jedoch in der Antibiotikagruppe. Die Fälle in der Kombinationsgruppe erhielten die Taurolinapplikationen nicht regelmäßig oder für weniger als sieben Tage und mussten

daher ausgeschlossen werden. Gleiches gilt für fünf Patienten in der Taurolingruppe, bei denen zusätzlich ein Antibiotikum verabreicht werden mußte, weil Taurolin allein offensichtlich nicht ausreichte, um das Krankheitsbild zu beherrschen. Bei vier Dropouts der Taurolingruppe traten schwere Pneumonien auf, sowie bei einem Dropout der Kombinationsgruppe. Pneumonien waren also bei Dropouts mit fünf Fällen (50%) signifikant häufiger als bei „Nicht“-Dropouts (zwei Patienten, 8%) und stellten wohl häufig eine Indikation dar, vom Behandlungsschema abzuweichen; Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,017$ . Die Letalität der Dropouts betrug 25% (einer von vier Fällen) in der Kombinations- und 83% (fünf von sechs Fällen) in der Taurolingruppe. Die Gesamtlealität der Dropouts war 60% (6/10 Fällen). Sie war also fast doppelt so hoch wie die im übrigen Patientengut (sechs von 25 Patienten, 24%); der Unterschied ist signifikant im Mann-Whitney-U-Test mit  $p=0,046$ . Da die Letalität der Dropouts in der Kombinationsgruppe (25%) etwa im Bereich der übrigen Patienten (24%) lag, wurden diese beiden Gruppen zusammengeschlossen und gegen die Dropouts in der Taurolingruppe getestet. Die Letalität der Dropouts aus der Gruppe Taurolin war mit 83% (fünf von sechs Patienten) mehr als dreimal so hoch wie die der übrigen Patienten (24%). Es fand sich ein hochsignifikantes  $p=0,006$  im Mann-Whitney-U-Test.

Gruppe	Dropouts			übrige Patienten	p <sup>2</sup>
	T+A	T	alle		
Anzahl	4	6	10	25	
initialer ApacheII-Score	21,8	<b>27,5</b>	25,2	<b>22,1</b>	0,018
Letalität	1/4	<b>5/6</b>	6/10	<b>6/25</b>	0,006
Pneumonien	1/4	4/6	<b>5/10</b>	<b>2/25</b>	0,017

TABELLE 7: AUFTRETEN VON DROPOUTS

## Analysevariante II - ohne Dropouts (according to protocol)

### Patienten (Tabelle 1)

Nach Ausschluß von zehn Patienten wegen Abweichung vom Therapieschema blieben 25 für die Analyse. Hier betrug der durchschnittliche ApacheII-Score zu Beginn 22,1, das durchschnittliche Alter 59,1 Jahre. Es gab 11 Frauen und 14 Männer. Die Letalität

<sup>2</sup>gilt für hervorgehobene Werte

betrug in dieser Analysevariante 24% (sechs Patienten). Sieben Patienten kamen jeweils in Kombinations- und Taurolingruppe, elf in die Antibiotikagruppe. Tabelle 1 gibt Aufschluß darüber.

### Maßzahlen zu Beginn (s. Tabelle 8, 9 und 10)

Die sieben Patienten der Kombinationsgruppe waren im Mittel 46,7 Jahre alt, die elf in der Antibiotikagruppe 68,6 und die sieben Patienten in der Taurolingruppe 56,4. Der Unterschied war signifikant in der Varianzanalyse (ANOVA,  $p=0,014$ ).

Gruppe	T+A	A	T	Alle	p
Anzahl	7	11	7	25	
männl./weibl.	4/3	4/7	6/1	14/11	0,13
Alter	46,7 +/-10,5	68,6 +/-16,9	56,4 +/-18,2	59,1 +/-17,8	0,01
ApacheII	22,6 +/-5,9	23,8 +/-5,3	19 +/-1,9	22,1 +/-5,0	0,13
Puls	129,9 +/-18,7	112,5 +/-21,0	107 +/-30,5	115,8 +/-24,3	0,53
RR (syst.)	109,3 +/-35,4	119,9 +/-36	137,4 +/-25,4	121,8 +/-33,6	0,21
Temperatur	37,5 +/-2,1	37,7 +/-1,3	39,3 +/-1,0	38,1 +/-1,5	0,80
Beatmung	6/7	10/11	6/7	22/25	0,93
ARF		1		1	

TABELLE 8: MASSZAHLEN ZU BEGINN, ATP

Der ApacheII-Score betrug durchschnittlich 22,6 in der Kombinations-, 23,8 in der Antibiotika- und 19 in der Taurolingruppe (nicht signifikant, ANOVA,  $p=0,131$ ).

Es gab in der Kombinationsgruppe vier Männer und drei Frauen, in der Antibiotikagruppe vier Männer und sieben Frauen sowie in der Taurolingruppe sechs Männer und eine Frau (nicht signifikant, Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,131$ ).

Durchschnittlicher Puls, systolischer Blutdruck und die Temperatur (ANOVA,  $p=0,534$ ;  $0,799$ ;  $0,213$ ) unterschieden sich nicht signifikant, ebenso das Verhältnis zwischen beatmeten und spontan atmenden Patienten (keine signifikanten Unterschiede, Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,927$ ). Die korrespondierenden Werte finden sich in Tabelle 8.

Die Ursachen der Peritonitis (siehe auch Tabelle 9 und Abbildung 5) waren ähnlich verteilt (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,448$ ).

Der Wundabstrich war positiv in 80% der Fälle, dabei waren in erster Linie gramnegative Bakterien beteiligt (80%). In der Kombinationsgruppe fanden sich in 71% der

p=0,45	T+A	A	T	Alle
Dickdarmperforation	4/7	4/11	2/7	10/25
Postoperative Komplikation	1/7	1/11	1/7	3/25
Dünndarminfarkt	0/7	2/11	0/7	2/25
Ileus	0/7	1/11	0/7	1/25
Gallenblasenperforation	0/7	1/11	0/7	1/25
Pankreasabszeß	0/7	0/11	1/7	1/25
Ösophagusperforation	0/7	0/11	1/7	1/25
Andere	2/7	2/11	2/7	6/25

TABELLE 9: URSACHE DER PERITONITIS, ATP

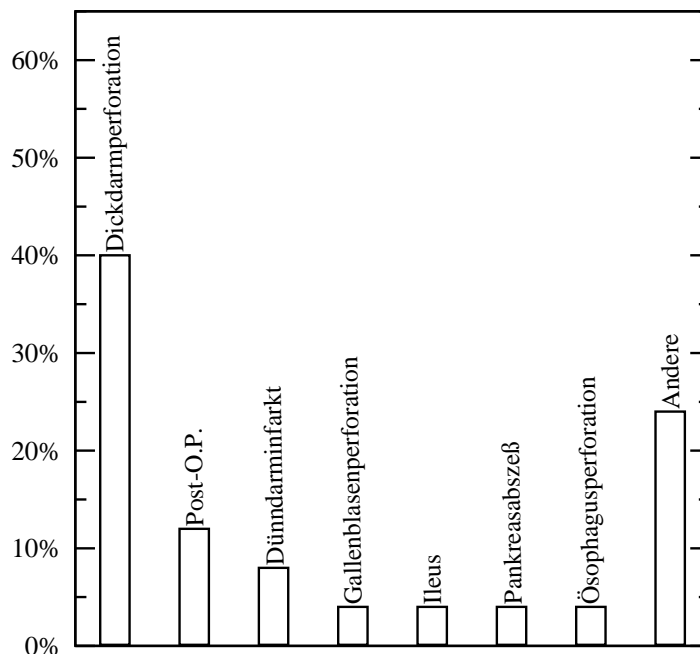


ABBILDUNG 5: URSACHEN DER PERITONITIS, ATP

Fälle gramnegative Erreger, in 83% in der Antibiotikagruppe sowie in 86% in der Taurolingruppe (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,211$ ). Grampositive gab es in 57% (Kombi), 50% (Antibiotika) und 71% (Taurolin). Nicht signifikant, Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,172$ . Pilze fanden sich nur in zwei Fällen der Antibiotikagruppe (33%). Der Kruskal-Wallis-Test ergab ein  $p=0,265$ . Es gab in der Kombinationsgruppe 29% Mischinfektionen, in der Antibiotikagruppe 50% und in der Taurolingruppe 57% (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,404$ ). Die gefundenen Erreger sind Tabelle 10 zu entnehmen. Es dominierte mit Abstand E. coli.

Gruppe	T+A	A	T	Alle	p
positiver Wundabstrich	7/7	6/11	7/7	20/25	
gramnegative Keime	5/7	5/6	6/7	16/20	0,21
grampositive Keime	4/7	3/6	5/7	12/20	0,17
Pilze	0/7	2/6	0/7	2/20	0,27
Mischinfektionen	2/7	3/6	4/7	9/20	0,40
E. coli	5/7	4/6	6/7	15/20	
Anaerobier	0/7	1/6	2/7	3/20	
Pseudomonas	0/7	1/6	0/7	1/20	
Enterokokken	1/7	3/6	4/7	8/20	
S. aureus	2/7	0/6	1/7	3/20	
S. epidermidis	0/7	0/6	1/7	1/20	
Candida	0/7	2/6	0/7	2/20	
Andere	1/7	0/6	2/7	3/20	

TABELLE 10: BAKTERIOLOGIE, ATP

### Letalität (Abbildung 6)

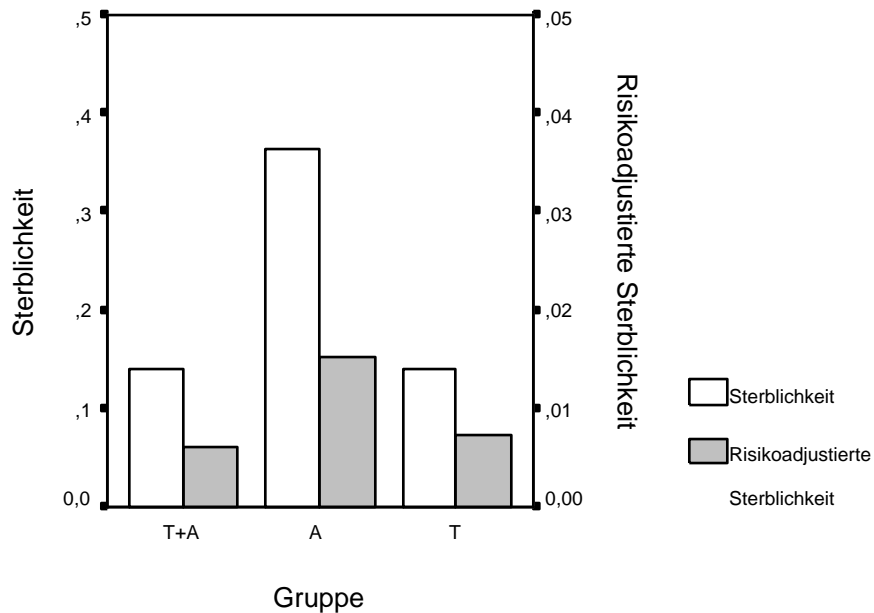
Die Letalität betrug in Kombinations- und Taurolingruppe jeweils 14% (je ein Patient), in der Antibiotikagruppe 36% (vier Patienten, Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,454$ ). Im kombinierten Varianzanalyse-Modell (Therapie und Sterberisiko als Einflußgrößen) fand sich ein (nicht signifikantes)  $p=0,641$ . Das ergibt eine Risikoreduktion durch die Therapie mit Taurolin (alleine oder kombiniert) von 61%.

### Überlebenszeit (Abbildung 7)

Die Patienten in der Kombinationsgruppe überlebten im Durchschnitt 79 Tage (95%-KI 59,0-99,0), in der Antibiotikagruppe 30,2 Tage (95%-KI 21,2-39,3) und in der Taurolingruppe 103,2 Tage (95%-KI 68,5-137,9). Im Log-Rang-Test war der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,448$ ). Zensiert wurden die Überlebenden.

### Dauer der Therapie

Die durchschnittliche Anzahl an Behandlungstagen mit Taurolin betrug 8,7 in der Kombinationsgruppe, und ebenso 8,7 Tage in der Gruppe Taurolin. Die antibiotische Behandlung dauerte in der Kombinationsgruppe durchschnittlich 12,4 Tage und in der Antibiotikagruppe 17,5 Tage. Eine Signifikanztestung erübrigt sich aufgrund des grundlegend verschiedenen Regimes: Taurolin wurde sieben oder zehn Tage lang, oder bis zur



Die risikoadjustierte Sterblichkeit ist die Sterblichkeit  
geteilt durch den mittleren initialen Apachell-Score

ABBILDUNG 6: LETALITÄT IN DEN GRUPPEN, ATP

Beherrschung der Sepsis, verabreicht, Antibiotika dagegen nach Ermessen des Behandelnden.

### Organversagen (Tabelle 11)

Organversagen trat in 54% (Kombinations-), 38% (Antibiotika) und 60% (Taurolingruppe) auf. Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,148$ . Davon resolvierten 53%, 73% bzw. 90%, was einem signifikanten Unterschied entspricht (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,029$ ). Betrachtet man die einzelnen Organe, so findet sich kein signifikanter Unterschied mehr.

ARDS trat in der Kombinationsgruppe dreimal (Resolution in zwei Fällen), in der Antibiotikagruppe dreimal (Resolution in allen drei Fällen) auf, und auch in der Taurolingruppe dreimal auf (ebenfalls Resolution in allen Fällen). Kein signifikanter Unterschied, Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,732$  bzw.  $0,368$ .

Akutes Nierenversagen trat dreimal in der Kombinationsgruppe auf (eine Resolution),

<sup>3</sup>ein Patient wegen vorbestehendem Organversagen ausgeschlossen

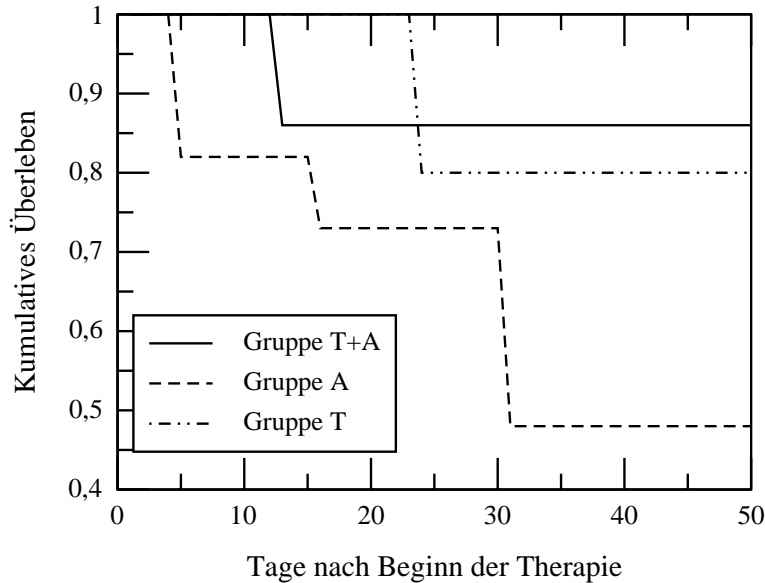


ABBILDUNG 7: KUMULATIVES ÜBERLEBEN NACH KAPLAN-MEIER, ATP

	ARDS		ARF		LV		SIH		DIC		Alle	
	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R
T+A	3	2	3	1	3	0	7	5	3	2	19	10
%	43	67	43	33	43	0	100	71	43	67	54	53
A	3	3	4 <sup>3</sup>	1	2	1	11	9	1	1	21	15
%	27	100	40	25	18	50	100	82	9	100	38	71
T	3	3	4	4	4	2	7	7	3	3	21	19
%	43	100	57	100	57	50	100	100	43	100	60	90
p	0,73	0,37	0,77	0,09	0,23	0,37	1	0,35	0,18	0,51	0,11	0,03

TABELLE 11: AUFTRETEN (A) UND RESOLUTION (R) VON ORGANVERSAGEN, ATP

viermal in der Antibiotikagruppe (eine Resolution) und viermal in der Taurolingruppe (vier Resolutionen). Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,778$  bzw.  $0,090$ . In der Antibiotikagruppe befand sich ein Patient zu Beginn der Beobachtungsphase schon im Nierenversagen, wurde also aus dieser Betrachtung ausgenommen.

Disseminierte intravasale Koagulation trat dreimal (zwei Resolutionen) in der Kombinationsgruppe, einmal (eine Resolution) in der Antibiotikagruppe und dreimal (drei Resolutionen) in der Taurolingruppe auf (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,188$  bzw.  $0,513$ ).

Dreimal trat Leberversagen in der Kombi-Gruppe (keine Resolution!) auf, zweimal in der Antibiotikagruppe (eine Resolution) und viermal in der Taurolingruppe (zwei Reso-



lutionen). Kruskal-Wallis-Test,  $p= 0,235$  bzw.  $0,368$ .

Schließlich gab es in allen Fällen vorübergehend eine sepsisinduzierte Hypotension, die sich in fünf (Kombi), neun (Antibiotika) und sieben (Taurolin) Fällen besserte (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,349$  für die Resolution).

### Komplikationen (Tabelle 12)

Zwei Pneumonien traten in der Antibiotikagruppe auf (18%,  $p=0,265$  im Kruskal-Wallis-Test). Es gab in Kombinations- und Taurolingruppe je einen Wundinfekt (14%), in der Antibiotikagruppe zwei (18%, Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,967$ ). Je eine Fistel gab es in

		Pneumonie	Wundinfektion	Fistel	Sonstige	Alle
T+A	n	0	1	1	2	4
	%	0	14	14	29	14
A	n	2	2	1	2	7
	%	18	18	9	18	16
T	n	0	1	0	3	4
	%	0	14	0	43	14
p		0,27	0,97	0,68	0,54	0,98

TABELLE 12: KOMPLIKATIONEN, ATP

Kombinations- (14%) und Antibiotikagruppe (18%). Es ergibt sich ein  $p=0,618$  im Kruskal-Wallis-Test. Sonstige Komplikationen traten je zweimal in der Kombinations- (29%) und Antibiotikagruppe (18%) auf, dreimal in der Taurolingruppe (43%). Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,537$ .

### Analyse der ApacheII-Scores

Die mittleren ApacheII-Scores in den drei Gruppen sind in Tabelle 13 und Abbildung 8 dargestellt und unterschieden sich zu Beginn der Studie in keiner Analysevariante signifikant. Die im folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf alle Patienten, ohne Ausschluß von Dropouts. Deutliche Unterschiede kann man retrospektiv zwischen Überlebenden und Verstorbenen Patienten erkennen; schon zu Beginn der Studie hatten die Patienten, die die Krankheit nicht überlebten einen höheren ApacheII-Score (durchschnittlich 25,8 gegenüber 21,5, ANOVA,  $p=0,018$ ). Im Verlauf der Studie

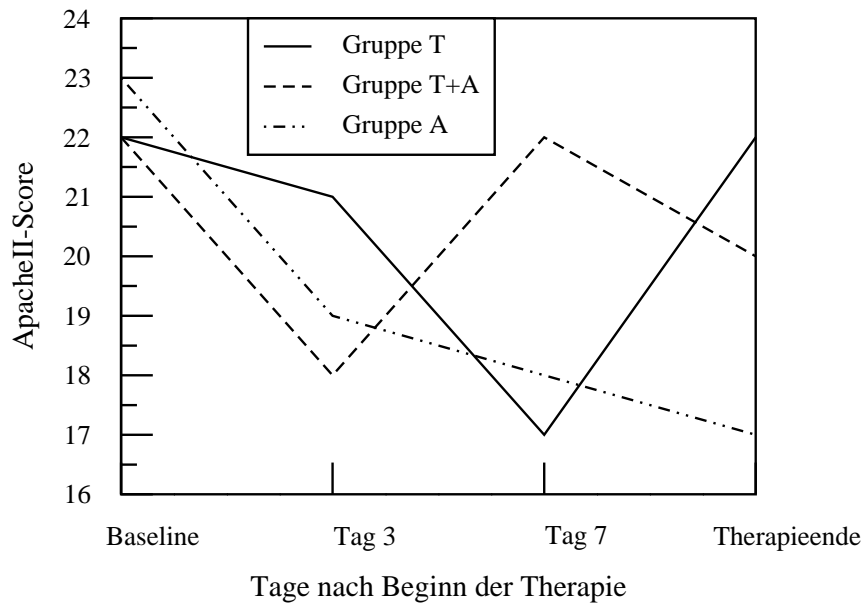


ABBILDUNG 8: MITTLERE APACHEII-SCORES IN DEN GRUPPEN

stiegen die ApacheII-Scores bei den Verstorbenen an, während sie bei den Überlebenden sanken (zum Zeitpunkt des Therapieendes durchschnittlich 31,8 gegenüber 14,3).

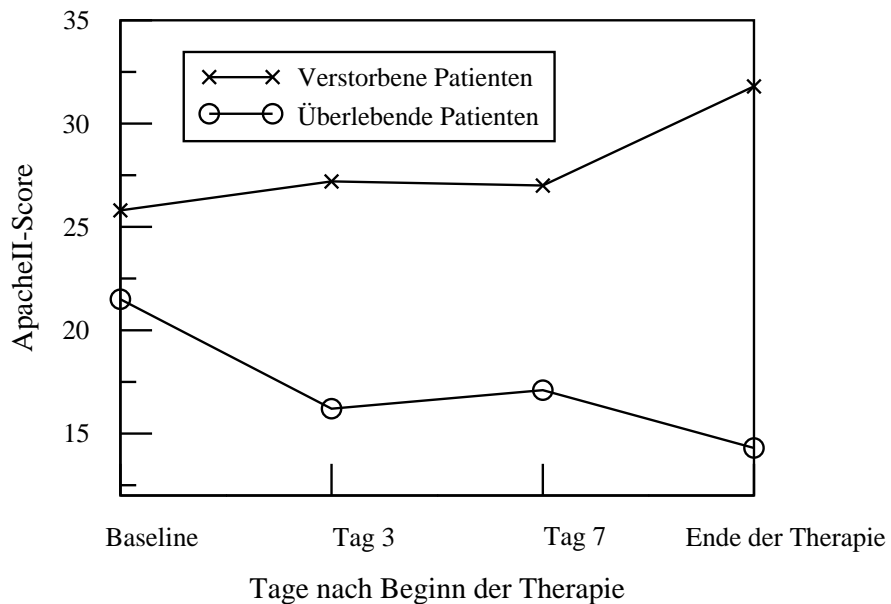


ABBILDUNG 9: APACHEII-SCORES BEI VERSTORBENEN UND ÜBERLEBENDEN

Abbildung 9 zeigt den Verlauf bei Verstorbenen und Überlebenden. In den einzelnen Gruppen fand sich jeweils ein ähnliches Bild.

		Baseline	Tag 3	Tag 7	Ende
T+A		22,3	18,8	22,2	20,5
A		23,8	19,4	18	17,2
T		22,9	21,4	17,5	22
Verstorbene		25,8	27,2	27	31,8
Überlebende		21,5	16,2	17,1	14,3
Dropouts	alle	25,2	26,7	25,8	29,8
	T+A	21,8	23,3	24	21,3
	T	27,5	29	27,5	36,6
Übrige Patienten		22,1	17,2	17,4	16,4

TABELLE 13: VERLAUF DER MITTLEREN APACHEII-SCORES

Interessant ist die Tatsache, daß sich die durchschnittlichen ApacheII-Scores bei Dropouts und übrigen Patienten in ähnlicher Weise unterschieden (Baseline: 25,2 gegenüber 22,1, ANOVA  $p=0,116$ ) wie bei Verstorbenen und Überlebenden. Dieser Effekt wird ausschließlich durch die Dropouts in der Taurolin-Gruppe getragen, wo der durchschnittliche ApacheII-Score zu Beginn der Therapie 27,5 betrug, gegenüber 21,8 in der Kombinationsgruppe. Da die durchschnittlichen initialen Werte der Dropouts in der Kombinationsgruppe (21,8) und bei allen „Nicht-Dropouts“ (22,1) sich kaum unterschieden, wurden die Dropouts in der Taurolin-Gruppe gegen alle anderen Patienten getestet; es ergab sich in der Varianzanalyse ein signifikantes  $p=0,018$ . Auch der Verlauf bei Dropouts und übrigen Patienten ähnelt dem bei Verstorbenen und Überlebenden; er ist Abbildung 10 zu entnehmen.

Die durchschnittlichen Apache-Scores unterscheiden sich nicht signifikant bei Patienten mit (25,5) und ohne (22,3) Entwicklung der Komplikation Pneumonie (ANOVA,  $p=0,124$ ). Auch die mittleren ApacheII-Scores der Patienten, die einen Therapiewechsel erhielten (24,3) unterscheiden sich nicht signifikant von denen der übrigen (21,8; ANOVA,  $p=0,156$ ).

Den größten Unterschied in den durchschnittlichen ApacheII-Scores sehen wir also bei den Verstorbenen und Überlebenden ( $p=0,018$ ), gefolgt von Dropouts und Übrigen ( $p=0,088$  bzw.  $0,018$ ), Patienten mit/ohne Pneumonie ( $p=0,124$ ), sowie Therapiewechsler und Übrigen ( $p=0,156$ ).

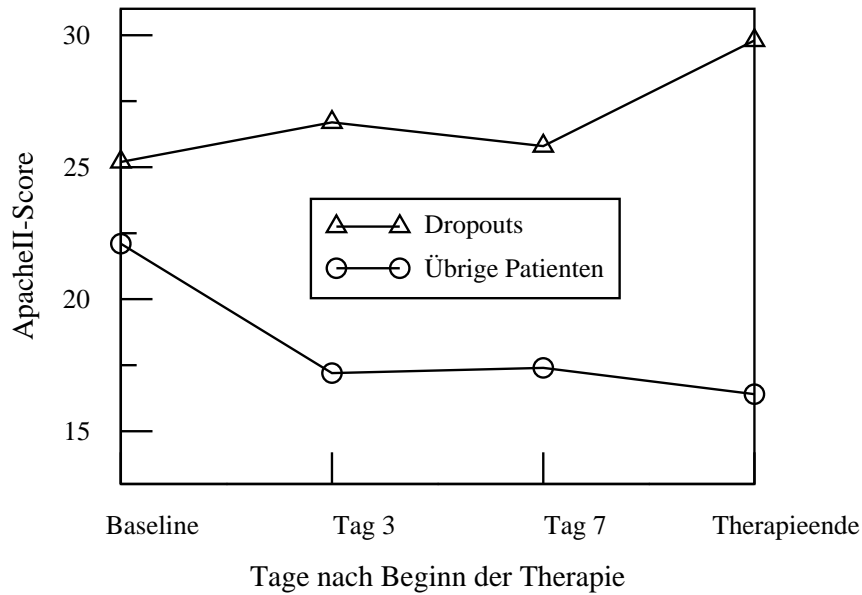


ABBILDUNG 10: APACHEII-SCORES BEI DROPOUTS UND ÜBRIGEN PATIENTEN

## Zusammenfassung

### Signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ):

#### „Intention-to-treat“-Analyse

- Organversagen trat signifikant häufiger in der Gruppe Taurolin (66%) als in der Kombinations- (48%) und Antibiotikagruppe (41%) auf. Die Irrtumswahrscheinlichkeit war  $p=0,016$ .
- Pneumonien traten wesentlich häufiger bei Dropouts auf (6/10 gegenüber 2/25,  $p=0,017$ ).
- Die Letalität aller Dropouts war mit 6/10 Fällen (60%) gegenüber 6/25 (24%) beim Rest der Patienten höher ( $p=0,046$ ).
- Die Sterblichkeit der Dropouts aus der Taurolingruppe (5/6 Patienten, 83%) war ungleich höher als die aller übrigen Patienten (7/29 Patienten, 24%;  $p=0,006$ ).
- Dropouts gab es nur in Gruppen, in denen Taurolin verabreicht wurde (nicht getestet).

### **„According-to-Protocol“-Analyse**

- Der Altersdurchschnitt war mit 68,6 Jahren in der Antibiotikagruppe höher als in den beiden anderen: 46,7 Jahre in der Kombinationsgruppe beziehungsweise 56,4 Jahre in der Gruppe Taurolin,  $p=0,014$ .
- Eine Resolution von aufgetretenem Organversagen gab es häufiger in der Gruppe Taurolin mit 91%, gegenüber 73% in der Gruppe Antibiotika und 53% bei Kombination,  $p=0,029$ ).

### **Analyse der ApacheII-Scores**

- Bei Aufnahme in die Studie war der durchschnittliche Score von Verstorbenen mit 25,8 höher als der der Überlebenden mit 21,5,  $p=0,018$ .
- Der durchschnittliche Score von Dropouts in der Taurolingruppe war mit 27,5 höher als der durchschnittliche Score aller übrigen Patienten (22,1),  $p=0,018$ .

### **Statistische Trends ( $0,05 < p \leq 0,1$ ):**

#### **„Intention-to-treat“-Analyse**

- Die Altersmittel betragen 55,4 Jahre in der Kombinationsgruppe, 61 Jahre in der Gruppe Taurolin sowie 68,6 Jahre in der Antibiotikagruppe. Der Unterschied war bei einem  $p=0,094$  nicht signifikant.
- Die Letalität im risiko-adjustierten Modell (siehe oben) war am geringsten in der Kombinationsgruppe, am höchsten in der Gruppe Taurolin. In der Varianzanalyse (ANOVA) fand sich ein  $p=0,058$ .
- Akutes Nierenversagen war mit 10/13 häufiger in der Taurolingruppe als in den beiden anderen (jeweils 4/11),  $p=0,093$ .

#### **„According to protocol“-Analyse**

- Auch die Resolution des aufgetretenen Nierenversagens trat in der Gruppe mit Taurolin am häufigsten auf (4/10 gegenüber jeweils 1/4),  $p=0,090$ .

## Analyse der ApacheII-Scores

- Der durchschnittliche initiale Score von Dropouts war mit 25,2 höher als der der übrigen Patienten (22,1),  $p=0,088$ .

## Diskussion

### Stellenwert der eigenen Studie im Umfeld der Literatur, bisherige ähnliche Studien

Da die chirurgische Therapie der Peritonitis (Fokussanierung, Lavagetechniken) ausgereizt war und keine weitere Verbesserung der Überlebenschance zu bringen vermochte, die Letalität aber immer noch ausgesprochen hoch war (etwa 40% [25]), bestand schon in den siebziger Jahren der Bedarf nach weiteren Therapieoptionen. Viele Untersuchungen wurden unternommen, in denen die lokale Applikation von Antibiotika und Antiseptika in die Bauchhöhle erprobt wurde. Unter anderen Substanzen wurde auch Taurolin eingesetzt. Es stellt aufgrund seiner eingangs dargelegten Eigenschaften theoretisch ein geradezu ideales Therapeutikum der Peritonitis und Sepsis dar, da es sowohl über bakterizide als auch immunmodulatorische Wirkmechanismen verfügt. Mitte der siebziger Jahre wurde daher begonnen, Taurolin zur Therapie der septischen Verlaufsformen der Peritonitis lokal und wenige Jahre später auch parenteral zu verabreichen. Browne berichtete im Jahr 1985 über erfolgreichen Einsatz von Taurolidin bei über 200 Patienten [27]. Schon im Jahre 1975 setzte er Taurolin als erster lokal, später auch intravenös zur Behandlung der fäkalen Peritonitis ein. Er gelangte zu dem Ergebnis, daß die Wundheilung bei Behandlung mit Taurolin unkomplizierter verläuft, und weniger lokale septische Komplikationen auftreten. Außerdem beobachtete er eine reduzierte Inzidenz von Adhäsionen in der Bauchhöhle. Linder veröffentlichte, ebenfalls im Jahr 1985, einen ersten Erfahrungsbericht, in dem er zwei verschiedene Studien zusammenfaßte [28]. Er konnte zeigen, daß die intravenöse Behandlung mit Taurolidin der Antibiotika-Therapie nicht unterlegen war, in 80% bzw. 69% der 133 mit Taurolin Behandelten war keine zusätzliche Antibiotikagabe erforderlich, obwohl die verwendeten Tagesdosen von ca. 5g bzw. 10g wohl zu niedrig waren. Auch Linder postulierte damals schon eine Erhöhung der Tagesdosis auf 20 - 30g. Er beobachtete eine erhöhte Pneumonierate bei Patienten die mit Taurolin behandelt wurden, und die Wundheilung war hier verzögert. Görtz et al. behandelten 145 Patienten lokal mit Taurolin und konnten die Letalität im Vergleich zur Behandlung von 135 Patienten mit Povidon-Jod von

38% auf 21% senken [25]. Mitte der 90er Jahre wurde dieser Ansatz von Reith et al. [29] wiederaufgenommen, nachdem zwischenzeitlich - mit geringem Erfolg - vor allem Studien mit Schwerpunkt auf der Beeinflussung der Entzündungsreaktion unternommen worden waren. Bei 40 Patienten, die teils mit einer intravenösen Kombinationstherapie aus Taurolin und Antibiotika, teils nur mit Antibiotika behandelt wurden, konnte die Letalität von 55% in der Kontrollgruppe auf 35% in der TaurolinGruppe signifikant gesenkt werden. Auch Marti und Moser [30] berichteten 1980 über den klinischen Einsatz von Taurolin bei Peritonitis. Keinen positiven Effekt beobachteten Willatts et al. 1995 [31] bei der parenteralen Therapie des Sepsis-Syndroms mit Taurolin. Dieser Studie wurden allerdings große methodische Mängel vorgeworfen. Was bislang trotz der vielversprechenden Vorarbeiten aussteht, ist eine Studie mit großen Patientenzahlen, die eine definitive Aussage zugunsten oder zuungunsten von Taurolin als Adjuvans in der Therapie der Sepsis bei Peritonitis machen kann. Die intravenöse Therapie mit Taurolin scheint aber der lokalen intraperitonealen Instillation in jedem Sinne mindestens gleichwertig zu sein.

### **Probleme der Sepsisstudien im Allgemeinen**

In der letzten Zeit wurde Taurolin nur vereinzelt eingesetzt. Der Schwerpunkt der Therapiestudien verschob sich in den Bereich der Immunmodulation, wo viele tausend Patienten untersucht wurden. Verschiedenste Ansätze wurden erprobt, von der Applikation antiinflammatorischer Zytokine über Antikörper gegen proinflammatorische Mediatoren bis hin zu löslichen Rezeptoren oder auch der Gabe von proinflammatorischen Substanzen. Die einzige Behandlungsstrategie, die einen signifikanten Effekt auf die Sterblichkeit in einer kontrollierten, randomisierten Studie vorweisen kann, ist die Therapie mit aktiviertem Protein C. Diese ist allerdings aufgrund ihrer antikoagulatorischen Nebenwirkung mit einer höheren Inzidenz von Blutungskomplikationen bei Risikopatienten vergesellschaftet, zu denen auch Frischoperierte zählen [10]. Auch wenn dies einen wichtigen Schritt in der Optimierung der Sepsistherapie darstellt, muß man dennoch nach den Erfahrungen der letzten zehn Jahre die Frage nach dem Sinn und vor allem der Zielsetzung von Studien zur adjuvanten Therapie bei Sepsis stellen.

Es steht eine kritische Standortbestimmung aus, die sich mit den erreichten Erfolgen und vor allem mit den Mißerfolgen auseinandersetzt. Was sind die Gründe für die geringen Erfolge der bisher durchgeführten Studien zur Mediatormodulation bei Sepsis? Mehrere Faktoren könnten eine Rolle dabei spielen.

## **Ist die Pathophysiologie der Sepsis überhaupt in ausreichendem Maße verstanden?**

Die pathophysiologischen Immunmechanismen bei der lokalen (Peritonitis) und der sich meist anschließenden systemischen Entzündungsreaktion (Sepsis) sind sehr komplex. Sie sind trotz zahlreicher Befunde und Erkenntnisse aus bisher durchgeführten Untersuchungen in weiten Teilen unverstanden. Wahrscheinlich besteht bei bestimmten Patienten eine Disposition zu einer besonders auto-destruktiven Ausprägung der Immunantwort auf den Stimulus einer Exposition durch Endotoxin. Diese Veranlagung hat vermutlich sowohl genetische als auch konstitutionelle (eingeschränkte kardiale Reserve, Hypoxie, Hypovolämie) Ursachen. Eine große Rolle spielt wohl der Immunstatus - hohe Spiegel an EndoCAb (Endotoxin Core Antibody) wirken protektiv [6].

Es ist klar, daß es sich bei dieser für den Wirt schädlichen Abwehrreaktion nicht um eine reine Insuffizienz oder Dysfunktion, aber auch nicht nur um eine überschießende Reaktion der Immunantwort handelt. Vielmehr handelt es sich um ein komplexes Ungleichgewicht zwischen lokalen und systemischen, pro- und antiinflammatorischen Wechselwirkungen. Bisherige Therapieversuche, die das Sepsisgeschehen ausschließlich im Sinne einer Über- oder Unterfunktion des Immunsystems interpretierten, scheiterten daher [9]. So zeigten Antikörper gegen TNF- $\alpha$ , lösliche TNF- $\alpha$ -Rezeptormoleküle oder antiinflammatorische Zytokine (z.B IL-10), aber auch zahlreiche weitere erprobte Ansätze kaum eine Senkung der Letalität [32] in Studien. Das heutige Verständnis der Vorgänge im Immunsystem bei der Sepsis reicht wohl noch nicht aus, um daraus Therapierichtlinien abzuleiten; zunächst muß also durch Erforschung der sehr komplizierten Interaktionen der Effektoren des Immunsystems bei Sepsis eine schlüssige Theorie gefunden werden, auf deren Basis sich dann neue Therapieansätze entwickeln lassen. (Das schließt natürlich einen aufgrund langjähriger klinischer Erfahrung erfolgversprechenden Versuch der Sepsisbehandlung mit einem immunmodulatorisch wirksamen Chemotherapeutikum wie Taurolin nicht aus.)

Für einige Patienten wäre eine Boosterung des Immunsystems vor dem Endotoxinreiz durch passive (unter Umständen auch aktive) Immunsierung ein Ausweg. Möglich wäre dies natürlich nur bei Patienten mit dem offensichtlichen Risiko, eine systemische Entzündungsreaktion zu erleiden. Das könnten Patienten sein, denen Operationen mit einer großen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines hohen Endotoxinspiegels bevorstehen [6]. Den zahlreichen Patienten, die durch Perforationen oder aus anderen Gründen eine Peritonitis oder Sepsis erleiden, wäre damit nicht geholfen.



### **Ist das Krankheitsbild der Sepsis des Menschen in Tiermodellen abbildbar?**

Es ist äußerst ungewiß, ob die menschliche Sepsis mit einem Tiermodell ausreichend abbildbar ist; es handelt sich ja bei den Patienten, die die oben angegebenen Kriterien der Sepsis erfüllen, um ein sehr heterogenes Krankengut. Auch der im Tiermodell gut definierte Zeitpunkt der Infektion oder Endotoxinfreisetzung ist in der klinischen Praxis unbekannt. Patienten, die mit Sepsis in Behandlung kommen, oder die im Laufe der Behandlung ein entsprechendes Krankheitsbild entwickeln, befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einem unbekanntem Punkt im Verlauf der Aktivierung des Immunsystems; die Kettenreaktion, einmal durch einen Endotoxinreiz in Gang gebracht, hat dazu geführt, daß verschiedenste Zytokine und Mediatoren herauf- oder herunterreguliert wurden, den genauen Status der Immunantwort jetzt zu erheben erscheint unmöglich. Die Behandlung mit Antikörpern, Antagonisten oder anderen Substanzen, die gezielt einen bestimmten Mediator beeinflussen, ist zu diesem Zeitpunkt also wenig erfolgversprechend; man kennt nicht das Ausmaß und das Muster des Ungleichgewichts im Immunsystem und kann daher nicht das Gleichgewicht herstellen [6].

### **Sind die heute eingesetzten Kriterien zur diagnostischen Erfassung von Sepsis-Syndromen tatsächlich leistungsfähig?**

Seit 1992 wurden auf breiter Basis die neuen Definitionen [3] von septischen Krankheitsbildern zur Festlegung der Einschlusskriterien in Studien herangezogen. Man kann sich fragen, ob durch diese Definitionen tatsächlich die Patienten identifiziert werden, die von einer bestimmten Therapie profitieren können, denn bisher wurde noch in wenigen Studien der Wert der Definitionen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überprüft. Es ist also durchaus noch die Frage offen, ob die Kriterien der American Society of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference tatsächlich in der Lage sind, Patienten entsprechend ihrer Erkrankungsschwere und ihres Sterberisikos zu kategorisieren, wie sie das vorgeben [2][33]. Wäre das nicht der Fall, so würde eine Untersuchung, die Patienten nach oben angeführten Parametern einschließt, höchstens zufällig ein positives Ergebnis hervorbringen; es würden die „falschen“ Patienten mit einer theoretisch gut begründeten Therapie behandelt. Ailko et al. publizierten zum Beispiel zwei Studien, in denen versucht wurde, möglichst einfach zu erhebende Parameter auszumachen, die von prädiktivem Wert unter anderem für die Sepsis waren. Durch Ergänzung der bekannten Kriterien durch einige Laborwerte, wie der Thrombozytenzahl und der Plasmaalbuminkonzentration stieg der Wert für die Vorher-

sage einer Disposition zu Organversagen und ungünstigem Ausgang in hohem Maße. Auch wenn Fieber im Krankenhaus auftrat, oder Veränderungen der Bewußtseinslage eintraten, war die Prognose der Patienten schlechter [33][34]. Die in dieser Untersuchung vorgestellten Modelle mögen nicht ideal sein; alle tragen sie das Problem in sich, daß sie nicht die Krankheit selbst, sondern einen Symptomenkomplex definieren. Eine Studie oder ein Behandlungsschema, das sich nach ihnen richtet, wird immer den Schwachpunkt haben, daß lediglich bestimmte Symptome behandelt werden. Doch zeigen sie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Evaluation der derzeit gebräuchlichen Definitionen und Vorhersagemodelle und der Evolution neuer, leistungsfähigerer Modelle.

### **Läßt es die Inhomogenität des Patientenguts überhaupt zu, eine aussagefähige Studie durchzuführen?**

Die Peritonitis wie auch die schwere Sepsis treten als Konsequenz einer Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen auf, die alle mit einer bestimmten Letalität und Morbidität einhergehen. Das gleiche gilt für die verschiedenen beteiligten Erreger. Patienten, die mit Sepsis oder Peritonitis ins Krankenhaus kommen, haben teilweise verschiedene Grundkrankheiten, ihr körperlicher Zustand ist äußerst variabel. Außerdem sind ausreichende Patientenzahlen bei Studien auf diesem Gebiet nur durch multizentrische Studien zu erreichen. Jede Behandlungseinheit aber hat unterschiedliche Strukturen, Ärzte oder auch apparative Ausstattung, die alle die Prognose eines Patienten beeinflussen können. Auch bei noch so strikter Festlegung eines Studienprotokolls muß dies Einfluß auf den Ausgang der Studie haben. Schließlich sind Sepsis und Peritonitis höchstgradig lebensbedrohliche Erkrankungen. Unter diesen Umständen ist es ethisch schwer zu vertreten, einem Patienten ein starres Therapieschema einer Studie aufzuzwängen, der vielleicht aufgrund von Komplikationen oder seines schlechten Zustands mehr von einer differenzierten, modifizierten Therapie profitieren würde.

Wünschenswert wäre daher einmal die Beschränkung einzelner Studien auf bestimmte Krankheitsbilder, wie zum Beispiel die Perforationen des Dickdarms [35]. Dies würde das untersuchte Patientenkollektiv wesentlich homogener machen. Eine strikte Ausrichtung der therapeutischen Maßnahmen am Protokoll würde weiterhin die Vergleichbarkeit verbessern, allerdings mit der oben schon angesprochenen ethischen Problematik. Auch eine Beschränkung von Studien auf ein Zentrum würde zur Verbesserung der Homogenität der Patientengruppen beitragen. Zusätzlich zur doppelblinden Randomisierung bei Einschluß in die Studie könnte, um die Vergleichbarkeit und Homoge-

nität zu erhöhen, nach Beendigung der klinischen Phase, ein „a-posteriori-matching“ anhand bestimmter, vorher festgelegter Kriterien, eingesetzt werden [35]. Die Patienten würden dann in möglichst homogene Paare eingeteilt und so der therapeutische Effekt erfaßt. Trotzdem kann vermutlich nicht auf eine multizentrische Durchführung der Studien verzichtet werden, weil andernfalls aufgrund zu geringer Patientenzahlen keine statistische Signifikanz zu finden wäre. Auch werden immer einzelne Patienten aus der Studie wegen Abweichungen vom Therapieprotokoll ausgeschlossen werden müssen. Sinnvoll erscheint hingegen die Limitierung des Patientenkollektivs innerhalb einer Studie auf einheitliche Ätiologien.

Der letzte Vorschlag des „a-posteriori-matchings“ kollidiert mit der statistischen Weisheit, daß man dem Zufallsfehler nur mit dem Zufall (also zufälliger Randomisierung) begegnen kann. Paarbildungen sind leichter mit diesem Fehler behaftet.

### **Ist die Letalität ein geeigneter Endpunkt für die Beurteilung der Effektivität einer supportiven Therapie der Sepsis?**

Verschiedene Autoren [35] vertreten die Ansicht, daß die Letalität als Endpunkt nicht sensitiv genug ist, wenn die therapeutische Effektivität einer supportiven Therapie der Sepsis beurteilt werden soll. Die adjuvante Therapie, wie sie in der Einleitung erläutert wurde, wird häufig in spezifische (Antibiotika) und supportive Therapie unterteilt. Letztere besteht aus der modernen Intensivtherapie, wie Beatmung, Kreislaufunterstützung oder Dialyse. Auch die Immunmodulation wird dazu gerechnet. Es ist einleuchtend, daß die spezifische, kausale Therapie einen deutlichen Beitrag zur Letalitätsenkung zu leisten vermag. Der Beitrag der supportiven Behandlungsmaßnahmen ist weniger ausgeprägt, hat also einen geringeren Anteil an der Reduktion der Gesamletalität. Die Optimierung dieses Therapieschenkels schlägt sich demnach nicht unbedingt in der Letalität nieder. Folglich wäre die Letalität kein geeignetes Kriterium, um die Effizienz einer Therapie zu beurteilen.

Statt ihrer könnte man physiologische Parameter als Zielvariablen einführen, beispielsweise Sauerstoffsättigung, arterieller Mitteldruck, oder den Plasmaspiegel bestimmter Zytokine. Der Nachteil liegt auf der Hand: man behandelte nicht den Patienten, sondern seine Werte. Ein tatsächlicher Nutzen für den Patienten ist schwer zu beweisen, eine teure Therapie damit kaum zu begründen.

Um eine Konsequenz aus diesen Überlegungen zu ziehen kann man also einige Forderungen festhalten, die für eine ertragreichere Suche nach neuen adjuvanten Therapiemethoden wichtig sind:

1. Die Pathophysiologie der Immunantwort in der Sepsis muß weiter erforscht und besser verstanden werden; das Ziel sollte es sein, Wege der Monitorisierung der Immunantwort zu finden.
2. Die derzeit gebräuchlichen Tiermodelle müssen verbessert und ersetzt werden durch solche, die eher in der Lage sind, die Situation beim Menschen widerzuspiegeln.
3. Aus den Ergebnissen müssen Definitionen septischer Krankheitsbilder abgeleitet werden; sie müssen über große Sensitivität und Spezifität verfügen, um diejenigen Patienten identifizieren zu können, die auf eine bestimmte Therapie ansprechen können.
4. Studien sollten sich auf ein möglichst homogenes Patientenkollektiv, zum Beispiel mit einer vergleichbaren Ursache ihrer septischen Erkrankung, beschränken. Veränderte statistische Methoden könnten die Vergleichbarkeit erhöhen.

Obwohl die primäre Zielvariable nach wie vor die Letalität sein sollte, empfiehlt es sich, auch spezifischere Kriterien zu untersuchen, sofern diese dem Patienten in irgendeiner Weise Nutzen bringen können.

Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen erst kann eine Therapie der Sepsis mittels Mediatormodulation gezielt und mit Aussicht auf Erfolg gefunden werden.

### **Probleme bei der Auswertung der eigenen Ergebnisse**

Alle oben dargelegten Ergebnisse ergeben ein inhomogenes Bild, wenn man sie doppelt als „Intention-to-treat“ und „According-to-protocol“ analysiert; es gibt deutliche Unterschiede in den Analysen mit und ohne Berücksichtigung der Dropouts. Da die Sterblichkeit und auch die Morbidität bei den Dropouts wesentlich höher ist (es starben sechs von zehn Dropouts, 60%) als im übrigen Patientengut (Gesamtletalität ohne Dropouts: sechs von 25 Patienten, 24%), würde man sich in einer einfachen Analyse systematische Fehler einhandeln. Allerdings liegt die Sterblichkeit bei den Dropouts der Kombinationsgruppe im Bereich der übrigen Patienten (einer von vier, 25%). Bei Dropouts traten mit 60% signifikant häufiger Pneumonien auf, gegenüber nur 8% bei den übrigen Patienten (siehe auch Tabelle 7 und 14). Außerdem war der durchschnittliche ApacheII-Score zu Beginn mit 25,2 bei Dropouts deutlich höher als bei den übrigen

Gruppe	T+A	T
Therapiedauer < 7 Tage	1	4
unregelmäßige Medikamentengabe	3	0
zusätzliche Antibiotikagabe	0	5
Gesamt	4	6

TABELLE 14: BEGRÜNDUNG DER DROPOUTS

Patienten (22,1; Tabelle 7 und Abbildung 10). Dabei ist zu beachten, daß der ApacheII-Score der Dropouts sich in den Gruppen Taurolin und Kombination unterschied: während er in der Kombinationsgruppe mit 21,8 im Bereich der übrigen Patienten lag, war er in der Taurolingruppe mit 27,5 deutlich höher. Da sowohl die Letalität der Dropouts (25% beziehungsweise 24%) als auch ihr initialer ApacheII-Score (21,8 beziehungsweise 22,1) in der Kombinationsgruppe sehr nahe bei dem der Nicht-Dropouts liegt, während die Parameter der Dropouts aus der Taurolingruppe sich deutlich davon unterscheiden (83% Letalität, ApacheII-Score 27,5), ist klar zu erkennen daß die Dropouts eine inhomogene Gruppe darstellen. Man kann daraus den Schluß ziehen, daß die Gründe für den Ausschluß von Patienten sich in den Gruppen Taurolin und Kombinationstherapie unterschieden. In der Gruppe Taurolin war es vermutlich der Krankheitsschweregrad, während der Ausschlußgrund in der Kombinationsgruppe nicht so klar auf der Hand liegt. Das könnte bedeuten, daß Taurolin alleine ab einem gewissen Krankheitsschweregrad zur Behandlung von schwerer Sepsis bei Peritonitis schlechter geeignet ist als Antibiotika alleine beziehungsweise in Kombination mit Taurolin. Man müßte folglich einen Wert des ApacheII-Score definieren, ab dem Taurolin nicht mehr allein verwendet werden dürfte. Dieser könnte bei 22 Punkten oder etwas darüber liegen. Allerdings ist eine Verifizierung dieser Beobachtung in einer größeren Studie notwendig.

Weiter findet sich die Tatsache, daß Dropouts nur in Gruppen auftraten, in denen mit Taurolin behandelt wurde (signifikanter Unterschied). Das beruht einerseits auf dem Studienprotokoll, andererseits unterstützt es die oben gemachten Behauptungen

#### **Vier Arten der Analyse sind jetzt denkbar:**

1. Analysiert man alle Patienten, die ursprünglich in die Studie eingeschlossen wurden (sog. „intention to treat“), so vernachlässigt man die Tatsache, daß bei immerhin 8 von 35 Patienten (23%) das Therapieschema nicht exakt eingehalten, bei einigen sogar grob verletzt wurde (zusätzliche Applikation von Antibiotika in der Taurolingruppe bei fünf Patienten). Auch eine nachträgliche Zuweisung die-

ser Patienten zur Kombinationsgruppe könnte dieses Problem nicht beheben, da sie die Antibiotika nicht von Anfang an, sondern erstens zu einem späteren Zeitpunkt, und zweitens aufgrund schwerwiegender Komplikationen (Pneumonien) erhalten haben. Vier dieser fünf Patienten verstarben auch!

2. Man könnte nun versuchen, die fünf oben erwähnten Patienten aus- und nur diejenigen Dropouts einzuschließen, bei denen nur geringfügig vom Therapieschema abgewichen wurde (also diejenigen, die vor dem 7. Tag verstarben und diejenigen, die Taurolin lediglich unregelmäßig erhielten). Auch hier besteht große Gefahr eines systematischen Fehlers: die therapeutische Wirksamkeit (positiv wie negativ) von Taurolin würde nicht richtig abgeschätzt und außerdem ginge möglicherweise ein wichtiger Hinweis darauf verloren, daß Taurolin allein vielleicht zur Behandlung besonders schwerer Fälle nicht geeignet ist.
3. Schlösse man nun alle Dropouts aus („according to protocol“-Analyse), so wären womöglich schwere Erkrankungsfälle unterrepräsentiert, die Ergebnisse fielen zu positiv aus. Beispielsweise liegt die Letalität in der Gruppe Taurolin bei 14%, wenn man die Dropouts ausschließt; betrachtet man alle Patienten, so beträgt die Letalität 46%. Eventuell Taurolin-induzierte Probleme, die eine Abweichung vom Regime erforderten, würden außerdem nicht erfaßt (möglicherweise Pneumonien, s.u.).
4. Aus allen diesen Gründen erschien es sinnvoll, das Patientengut zweimal, und zwar sowohl mit (intention to treat) als auch ohne Einschluß der Dropouts (according to protocol), zu analysieren, und anschließend nur diejenigen Ergebnisse als statistisch beweisend anzuerkennen, die in beiden Varianten statistisch signifikant sind.

### **Diskussion der Ergebnisse im Vergleich mit bisherigen Ergebnissen, Anwendbarkeit der Ergebnisse**

Befunde, die darauf hindeuten, daß die Kombination von Antibiotika mit Taurolin einer rein antibiotischen Therapie bezüglich der Überlebensrate überlegen ist [29], können - wohl aufgrund der niedrigen Patientenzahl - hier nicht definitiv bestätigt werden. Es findet sich aber auch kein Hinweis darauf, daß die Kombinationstherapie der Therapie mit Antibiotika unterlegen ist, da weder vermehrt Organversagen, noch eine höhere Letalität, noch eine höhere Komplikationsrate auftraten. Je nach Analysevariante ergaben sich (nicht signifikante) Reduktionen des Letalitätsrisikos von 50% (intention to

treat) bzw. 61% (according to protocol) durch Kombinationstherapie im Vergleich zur Antibiotikatherapie. Die Therapiedauer läßt sich in dieser Studie nicht beurteilen, da Taurolin nach einem festen Schema, die Antibiotika aber nach dem Ermessen des Behandelnden verabreicht beziehungsweise abgesetzt wurden.

Nicht ausreichend belegt, aber naheliegend, ist die Annahme, daß Taurolin allein zur Therapie – zumindest ab einem gewissen Erkrankungsschweregrad – schlecht geeignet ist. Man kann eine erhöhte Letalität, ein vermehrtes Auftreten von Organversagen, sowie eine Häufung vor allem pulmonaler Komplikationen (Pneumonie) im Vergleich zu den anderen Gruppen vermuten. Zwei Erklärungsmöglichkeiten wären denkbar:

1. Schwere Pneumonien, die mit der Applikation von Taurolin in Zusammenhang stehen, könnten mehrfach zu einem Abweichen vom Therapieschema (Dropout) geführt haben, wenn sich mit Taurolin allein die Komplikation nicht beherrschen ließ (mit Antibiotikum dann überwiegend auch nicht mehr). Diese Beobachtung stünde im Einklang mit derjenigen von Linder et al. [28], die bemerkten, daß Taurolin allein zu einer erhöhten Inzidenz von Pneumonien führte.
2. Für eine andere Hypothese spricht, daß sich, wie schon dargelegt, die durchschnittlichen ApacheII-Scores und auch die Letalität der Dropouts in Taurolin- und Kombinationsgruppe unterschieden; in der Taurolin-Gruppe waren es tatsächlich die schwerer erkrankten Patienten, die schließlich eine andere Therapie benötigten und dann als Dropouts klassifiziert wurden (und im weiteren Verlauf auch verstarben). In der Kombinationsgruppe traten die Dropouts dagegen vermutlich nicht aufgrund einer schwereren Erkrankung auf, der ApacheII-Score unterschied sich ja nicht von dem der übrigen Patienten. Warum sie auftraten kann nur vermutet werden; eine Möglichkeit wäre einfach eine ungenügende Beachtung der Behandlungsvorschriften. Das hieße, daß die Komplikation Pneumonie nicht durch Taurolin induziert, sondern ein schwererer Grad der Erkrankung nicht durch die ausschließliche Gabe von Taurolin beherrscht würde; das Auftreten von Pneumonien wäre dann lediglich Ausdruck der unzureichenden therapeutischen Effektivität. Ich halte diese zweite These für wahrscheinlicher.

Ein Problem stellt die Tatsache dar, daß sich der Altersdurchschnitt in den Gruppen sehr (aber nur in der according-to-protocol-Analyse signifikant) unterscheidet. Die höhere Letalität in der Antibiotikagruppe könnte, zumindest teilweise, mit dem höheren Durchschnittsalter zu erklären sein.

## Schlußfolgerungen

Die vorliegende Studie hat aufgrund des ausgesprochen kleinen Umfangs und der vergleichsweise häufigen Notwendigkeit eines Ausschlusses von Patienten (Dropouts) eine niedrige statistische Power. Die Aussagekraft ist gering. In der Zusammenschau mit bisherigen Ergebnissen kann man aber den Einsatz von Taurolin in der parenteralen Form für die spezifische Behandlung von schweren septischen Zuständen im Verlauf einer Peritonitis empfehlen. In der Kombination mit Antibiotika ergänzt es durch sein extrem breites bakterizides Spektrum die Reduktion der Keimzahl und reduziert die Endotoxinfreisetzung. Vermutlich vermag diese Form der Therapie die Letalität zu senken. Taurolin alleine ist wahrscheinlich zumindest für schwerere Erkrankungen nicht zu empfehlen; seine bakterizide Wirksamkeit reicht wohl nicht aus. Es müßte eine Grenze für den initialen ApacheII-Score etabliert werden, ab der man die Therapie mit Taurolin alleine nicht mehr empfiehlt. Diese Grenze könnte bei etwa 22 bis 24 Punkten liegen.

Eine umfangreichere Studie mit großer Power steht jetzt aus, die Vor- oder Nachteile des Taurolins signifikant beweisen kann. Endpunkte sollten die Letalität, Auftreten und Besserung von Organversagen, Komplikationsrate und klinische Verlaufsparemeter oder -scores sein, sowie möglicherweise wieder die Behandlungsdauer. Interessant wäre auch die Verabreichung von Taurolin in ähnlicher Weise wie die der Antibiotika, nämlich bis zum Auftreten von klinischer Besserung. Das würde einen Vergleich der Behandlungsdauer mit und ohne Taurolin ermöglichen. Weiterhin sollte der Frage nachgegangen werden, ob Taurolin tatsächlich Pneumonien auslösen kann, und wenn ja, auf welchem Weg. Dazu ist die Erfassung einer größeren Zahl von Patienten nötig; die bisherigen Ergebnisse lassen erwarten, daß bereits ein Studienumfang von unter 500 Patienten vermutlich signifikante Ergebnisse bringen würde. Das erscheint bei den Patientenzahlen, die in Studien zur Mediatormodulation erreicht wurden, auch durchaus möglich. Um die statistische Qualität zu erhöhen sollte die Randomisierung möglichst doppelblind erfolgen.

Dabei beurteile ich die Aussicht auf einen aussagekräftigen Ausgang einer solchen Studie als günstig. Taurolin (in Kombinationstherapie mit Antibiotika) hat erstens aufgrund der bisherigen, positiv tendierenden Ergebnisse, und zweitens aufgrund des vielseitigen Wirkmechanismus der Substanz vermutlich einen deutlich positiven Effekt auf die Letalität und die Therapiedauer (und damit auch auf die Kosten). Ob auch die Morbidität günstig beeinflußt wird, bleibt abzuwarten.



## Literatur

- [1] Reith HB, Peritonitistherapie heute, Langenbecks Arch Chir (1997) 382 [Suppl]: S14-S17
- [2] Marshall JC, Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: what have we learned?, Intensive Care Med (2000), 26: S75-S83
- [3] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis (1992) Crit Care Med 20: S864-S875
- [4] Schoenberg MH, Weiss M, Radermacher P, Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment, Langenbecks Arch Chir (1998) 383: S44-S48
- [5] Brun-Buisson C, The epidemiology of the systemic inflammatory response syndrome, Intensive Care Med (2000) 26: S64-S74
- [6] Hamilton-Davies C et al., Endotoxin immune status and protection against multiple organ dysfunction syndrome in the surgical patient, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine (1996)
- [7] Schlag G, Redl H, Mediators of injury and inflammation, World J Surg (1996) 20: S406-S410
- [8] Wakefield CH et al., Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis, Brit J Surg (1998) 85: S818-S825
- [9] Adrie Ch, Pinsky MR, The inflammatory balance in human sepsis, Intensivmed (1999) 36: S419-S428
- [10] Bernard G et al., Efficacy and Safety of recombinant human Activated Protein C for Severe Sepsis - N Engl J Med (2001) Vol. 344, No 10: S699-S708
- [11] Willenegger H, Lokale Antiseptika in der Chirurgie - Wiedergeburt und Weiterentwicklung, Unfallchirurgie (1994) 20: S94-S110 (Nr. 2)
- [12] Kramer A et al., Vergleich der Toxizität von Lavasept und ausgewählten Antiseptika, Hyg Med Volume 18 (1993)
- [13] Kallenberger A et al., Experimentelle Untersuchungen zur Gewebeverträglichkeit von Antiseptika, Hyg Med (1991), 16: S383-S395

- [14] Kramer A et al., Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antiinfektiva für Wunden und Körperhöhlen, *Chirurg* (1998) 69: S840-S845
- [15] Skripitz R, Werner HP, Bakterizide Langzeitwirkung ausgewählter Antiseptika, *Hyg Med* (1994) 19: S199-S204
- [16] Nitsche D, Hamelmann H, Quantitative Untersuchungen zur Endotoxinneutralisation durch Taurolin in vitro und in vivo, in: Brückner TL, Pfirrmann RW, Taurolin: Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen, (1985) Urban und Schwarzenberg: S64-S69
- [17] Blenkarn JI, Antibacterial and related properties of Taurolin – A review, (1998) GeistlichPharma AG
- [18] Rosman C et al., Effect of intraperitoneal anti-microbials on the concentration of bacteria, endotoxin and tumor-necrosis-factor in abdominal fluid and plasma in rats, *Eur Surg Res* (1996) 28: S351
- [19] Watson RWG et al., Taurolidine, an antilipoplysaccharide agent, has immunoregulatory properties that are mediated by the amino-acid taurine, *J Leukocyte Biol* (1995) 58: S299-S306
- [20] Leaper DJ, Prevention of peritoneal adhesions after thermal injury using Noxythiolin and Taurolin, in: Brückner TL, Pfirrmann RW, Taurolin: Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen, (1985) Urban und Schwarzenberg: 115-119
- [21] Blenkarn JI Sustained anti-adherence activity of Taurolin and Noxythiolin solutions, *J Pharm Pharmacol* (1988) 40: S509
- [22] Jacobi CA et al., Peritoneale Instillation von Taurolidin und Heparin zur Verhinderung von intraperitonealem Tumorstadium und Trokarmetastasen bei laparoskopischen Operationen im Rattenmodell, *Langenbecks Arch Chir* (1997) 382 [4 Suppl 1]: S31-S36
- [23] Waser PG, Sibling E, Ganz AJ, Pharmakologie und Toxikologie von Taurolidin, in: Brückner TL, Pfirrmann RW, Taurolin - Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen, (1985) Urban und Schwarzenberg: S24-S37

- [24] Skellern GG, Pharmacokinetics of taurolidine, in: Brückner WL, Pfirrmann RW, Taurolin - Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen, (1985) Urban und Schwarzenberg: S48-S50
- [25] Görtz G, Erfahrungen mit Taurolin und Polyvidon-Jod in der Lokalbehandlung der diffusen Peritonitis, in; Brückner WL, Pfirrmann RW, Taurolin: Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen (1985), Urban und Schwarzenberg: S206-S215
- [26] Unertl K, Kottler BM, Prognostische Scores in der Intensivmedizin, Anaesthesist (1997) 46: S471-S480
- [27] Browne MK, Pharmacological and clinical studies with Taurolin, in: Brückner TL, Pfirrmann RW, Taurolin - Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen, (1985) Urban und Schwarzenberg: S51-S60
- [28] Linder MM et al., Siebenjährige klinische Erfahrung mit Taurolin bei der diffusen eitrigen Peritonitis, in; Brückner WL, Pfirrmann RW, Taurolin: Ein neues Konzept zur antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen, (1985) Urban und Schwarzenberg
- [29] Reith HB et al., Adjuvante Therapie der Peritonitis und ihren septischen Verlaufsformen mit Taurolidin eine prospektive randomisierte Untersuchung, Chir Gastroenterol (1996) 12: S358-S362
- [30] Marti MC, Moser G, Appendicular peritonitis: comparative study of antibiotic therapy and a topical bactericidal agent, Helv Chir Acta 1980 Sep; 47(3-4): S463-S467
- [31] Willatts SM, Radford S, Leitermann M, Effect of the antiendotoxic agent, taurolidine, in the treatment of sepsis syndrome: a placebo-controlled, double-blind trial, Crit Care Med 1995 Jun; 23(6): S1033-S1039
- [32] Zeni F et al., Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment, Crit Care Med (1997) 25: S1095-S1100
- [33] Ailko WJ et al., The clinical host response to microbial infection in medical patients with fever, Chest (1999) 116: S380-S390
- [34] Ailko et al., Prediction of mortality in febrile medical patients: How useful are Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis criteria? Chest (1998) 113: S1533-S1541

[35] Palazzo M, Soni N, Critical-care studies: redefining the rules, *Lancet* 1998; 352: S1306-S1307

# Lebenslauf

**05.06.1976** geboren in München als ältester von fünf Söhnen von Friedrich Seidel, Arzt und Marieluise Seidel, Ärztin

## Schulbildung

**1982-1985** Besuch der Guardini-Grundschule in München-Kleinhadern

**1985-1986** Besuch der Grundschule in Burgberg/Allgäu

**1986-1988** Besuch des Allgäu-Gymnasiums Kempten

**1988-1995** Besuch des Carl-von-Linde-Gymnasiums in Kempten

**30.06.1995** Abitur

## Zivildienst

**02.10.1995-31.10.1996** Zivildienst im Rettungsdienst der Johanniter-Unfall-Hilfe in Kempten

**17.02.1996** Abschluß der Ausbildung zum Rettungssanitäter

## Hochschulbildung

**05.09.1996-19.10.1998** Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm

**02.09.1998** Physikum

**06.09.1998-23.09.2001** Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Famulaturen:

- Februar 1999: 4 Wochen in der unfallchirurgischen Praxis Dr. Blockus/ Dr. Huber, Kempten
- September 1999: 4 Wochen im Krankenhaus von Kibaha in der Küstenregion Tanzanias

- September 2000: 4 Wochen im Krankenhaus von Puerto Aysen im chilenischen Teil Patagoniens
- Februar/März 2001: 6 Wochen in der kardiologischen Abteilung des Klinikum Kempten

**31.08.1999** Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der JMU Würzburg

**10.09.2001** Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der JMU Würzburg

**24.09.2001-15.11.2002** Praktisches Jahr an der Ludwig-Maximilians-Universität München

- 1.Tertial: Chirurgie, Regionalspital Laufenburg, Schweiz
- 2.Tertial: Pädiatrie, Hospital Regional de Temuco, Chile
- 3.Tertial: Innere Medizin, Klinikum Traunstein

**08.11.2002** Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der LMU München

**seit 01.12.2002** AiP an der 1.Medizinischen Klinik des Zentralklinikum Augsburg

Hiermit erkläre ich, daß diese Angaben der Wahrheit entsprechen.

Augsburg, den 2.7.2003

Christian Seidel  
Schloßgartenstr. 12  
86156 Augsburg