

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Prof. h.c. A. Thiede

Additive Therapie der intraabdominellen Infektion

Ergebnisevaluierung einer deutschen Multicenterstudie

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Stefan Eisoldt

aus

Goslar

Würzburg, Juni 2007

Referent: Prof. Dr. med. Prof. h.c. A. Thiede

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Lührs

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Oktober 2007

Der Promovend ist Arzt.

Für meine Mutter

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.2	PERITONITIS UND SEPSIS .....	2
1.2.1	<i>Definiton der Peritonitis</i> .....	2
1.2.2	<i>Einteilung der Peritonitis</i> .....	2
1.2.3	<i>Pathophysiologie der Peritonitis</i> .....	3
1.3	DEFINITIONEN DES SIRS UND DER SEPSIS.....	4
1.4	ZELLULÄRE UND HUMORALE IMMUNANTWORT .....	6
1.4.1	<i>Zytokine und Sepsis</i> .....	9
1.5	PROCALCITONIN .....	12
1.6	NEOPTERIN.....	13
1.7	THERAPEUTISCHEOPTIONEN .....	14
1.8	ADMINISTRATION VON IMMUNGLOBULINEN IN DER SEPSIS.....	15
1.9	RATIONALE FÜR DIESE STUDIE .....	16
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>19</b>
3.1	STUDIENART.....	19
3.2	BETEILIGTE KLINIKEN.....	19
3.3	PARAMETERGEWINNUNG .....	20
3.4	SCORE-SYSTEME IN DER ÜBERSICHT.....	21
3.4.1	<i>Mannheimer Peritonitis-Index</i> .....	21
3.4.2	<i>APACHE II - Score</i> .....	22
3.4.2.1	<i>APACHE II Punkteverteilung</i> .....	23
3.4.3	<i>SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)</i> .....	26
3.4.4	<i>SIRS</i> .....	27
3.4.5	<i>TISS-28</i> .....	27
3.5	EINSCHLUSSKRITERIEN .....	28
3.6	AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	28
3.7	AUSSCHLUSS VON PATIENTEN WÄHREND DER STUDIE:.....	29
3.8	STUDIENMEDIKATION.....	29
3.8.1	<i>Pentaglobin</i> .....	29
3.8.2	<i>Placebo</i> .....	31
3.9	DAUER DER THERAPIE UND DER STUDIENDAUER .....	31
3.10	ENDPUNKTE .....	31
3.12	STATISTIK .....	33
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>34</b>
4.1	REKRUTIERUNGSÜBERSICHT UND DEMOGRAPHISCHE DATEN DER ITT (INTENTION-TO-TREAT)-ANALYSE (N=255).....	34
4.2	EINGANGSUNTERSUCHUNG DER POSTOPERATIVEN PERITONITIS .....	35
4.3	EINGANGSUNTERSUCHUNG DER NICHT-POSTOPERATIVEN PERITONITIS .....	35
4.4	BEGLEITMEDIKATION.....	36
4.5	MANNHEIMER PERITONITIS INDEX (INTENTION-TO-TREAT-ANALYSE) .....	37
4.6	APACHE-II POSTOPERATIV GESAMT (INTENTION-TO-TREAT ANALYSE).....	40
4.7	KUMULIERTER SOFA-SCORE (INTENTION-TO-TREAT ANALYSE).....	42
4.8	MITTLERER SOFA-SCORE (INTENTION-TO-TREAT ANALYSE).....	43
4.9	KUMULIERTER SIRS - SCORE (INTENTION-TO-TREAT ANALYSE).....	44

4.10	MITTLERER SIRS - SCORE (INTENTION-TO-TREAT ANALYSE).....	46
4.11	TISS - 28 .....	48
4.12	AUFTRETEN VON FIEBER .....	50
4.13	DAUER DER ENTZÜNDUNG .....	51
4.14	DAUER DER KÜNSTLICHEN BEATMUNG .....	51
4.15	DAUER DER BEHANDLUNG MIT KATECHOLAMINEN .....	52
4.16	DAUER DES AUFENTHALTES AUF DER INTENSIVSTATION .....	53
4.17	DAUER DES KRANKENHAUSAUFENTHALTES .....	54
4.18	ENTWICKLUNG DER LABORPARAMETER (INTENTION-TO-TREAT-ANALYSE).....	55
4.19	PER-PROTOCOL ANALYSE.....	57
4.20	ABBRECHER .....	58
4.21	HÄUFIGSTE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (SAFETY-ANALYSE N= 258).....	59
4.22	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE .....	60
<b>5</b>	<b>REFLEXION .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>BEANTWORTUNG DER FRAGEN .....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>71</b>

# **1 Einleitung**

Die Peritonitis mit nachfolgender systemischer Reaktion stellt trotz umfangreicher Bemühungen weiterhin eine große Herausforderung für die Chirurgie und Intensivmedizin dar. Aus einer zunächst auf den Bauchraum beschränkten Erkrankung entwickelt sich rasch eine schwere systemische Infektion des gesamten Organismus mit einer hohen Letalität (109). Da die Pathomechanismen ihrer Entstehung weiterhin nicht vollständig verstanden sind, können heutige Therapieansätze jeweils nur einzelne Bestandteile der Sepsis berücksichtigen.

Die Ursachen der Sepsis sind vielschichtig. So wird sie begünstigt durch Diabetes mellitus, lymphoproliferative Erkrankungen, Leberzirrhose, immunsupprimierende Medikamente sowie Gefäßkatheter oder Implantate.

Die häufigste Ursache in der Viszeralchirurgie stellt hier die sekundäre Peritonitis dar, entweder im Rahmen einer Perforation eines Hohlorganes, einer Entzündung oder aufgrund einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz.

Klinische Zeichen der akuten Peritonitis sind abdominelle Beschwerden mit einer lokalisierten oder diffusen Druckempfindlichkeit und Abwehrspannung. Typischerweise findet sich auch ein Loslassschmerz als Zeichen der peritonealen Reizung. Die Peristaltik ist vermindert.

Bei der Überprüfung der Vitalzeichen findet sich eine zunehmende Tachykardie und Hypotonie. Im Routinelabor lässt sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung bzw. eine Leukopenie nachweisen.

Bei Fortschreiten der Erkrankung und Übertritt der Keime in die Blutbahn kommt es zu einer Generalisation der Infektion unter Einbeziehung weiterer Organsysteme. In Abhängigkeit von der weiteren Therapie bzw. Abwehrlage des Patienten kommt es zum septischen Schock mit einem Multiorganversagen.

## **1.1 Epidemiologie**

Die Sepsis stellt ein häufiges Krankheitsbild dar. In den USA erkranken jährlich ca. 500.000 Patienten daran (87). Die Peritonitis bzw. eine intraabdominelle Infektion ist hierbei die zweithäufigste Ursache sowohl für die Sepsis als auch die schwere Sepsis.

In Deutschland werden jährlich ca. 60.000 Patienten mit dem Krankheitsbild einer Bauchfellentzündung stationär behandelt.

Ursache für die hohe Sterblichkeit ist die Beteiligung des gesamten Organismus an einer zunächst lokalisierten Infektion. Die Letalität der Sepsis liegt bei 16 bis 35%. Tritt bei weiteren Voranschreiten eine zunehmende Minderperfusion einzelner Organe oder des gesamten Organismus auf, entsteht eine schwere Sepsis. Hierbei steigt die Letalität auf 20 bis 56%. Kann der Kreislauf nur durch den Einsatz von Inotropika und Vasokonstriktoren stabilisiert werden, spricht man von einem septischen Schock. Die Letalität erreicht dann 40 bis 72%, je nach Erregerausbreitung und Abwehrlage des Patienten (36,66,69,87,88).

Die genannten Zahlen beziehen sich jedoch lediglich auf die 28-Tages oder Krankenhausletalität. Die Langzeitprognose wird unterschiedlich beschrieben. Eine Studie konnte eine Ein-Jahres-Letalität von Patienten mit Sepsis von 71,9% nachweisen, wobei insbesondere Patienten mit Komorbiditäten, wie z.B. Malignomen oder HIV die schlechteste Prognose hatten. Eine andere Studie konnte bei Patienten mit abdominellem Infektionsfokus zwar eine initial hohe Letalität aber im weiteren Verlauf eine verhältnismäßig gut funktionelle Erholung nachweisen. (87).

## **1.2 Peritonitis und Sepsis**

### **1.2.1 Definiton der Peritonitis**

Bei der Peritonitis handelt es sich um eine Entzündung des Bauchfelles unterschiedlicher Ätiologie (9)

Als Ursache liegt zumeist ein intraabdomineller Infektionsherd vor, allerdings können auch chemisch-toxische oder radiogene Reize zu einer Peritonitis führen

### **1.2.2 Einteilung der Peritonitis**

Es werden generell ein primäre, sekundäre oder tertiäre Form der Peritonitis unterschieden.

Bei einer primären (auch spontanen) Peritonitis kommt es durch eine hämatogene oder lymphogene Fortleitung von Krankheitserregern von einem extraperitoneal gelegenen Fokus zu einer Entzündung des Bauchfells. Ergänzend werden hier auch aufsteigende Infektionen aus dem Urogenitaltrakt der Frau (aufsteigende Pelveoperitonitis) die sich luminal fortleiten zugeordnet.

Die sekundäre Peritonitis stellt die häufigste Form dar und tritt üblicherweise als Folge einer Hohlorganperforation mit direktem Erregerübertritt in die Bauchhöhle auf.

Als tertiäre Peritonitis wird ein seltenes Krankheitsbild bezeichnet, welches im Rahmen einer Peritonitisbehandlung auftreten kann. Klinisch besteht eine persistierende Infektion mit Sepsis und Multiorganversagen, intraabdominell finden sich keine oder nur eine geringe Menge Bakterien. Mutmaßlich handelt es sich hierbei nicht um ein eigenständiges Krankheitsbild, sondern um eine sich selbst unterhaltende Immunreaktion.

### **1.2.3 Pathophysiologie der Peritonitis**

Das Peritoneum bildet die Auskleidung der Bauchhöhle und besteht aus dem strukturell weitgehend identischen parietalen und viszeralen Blatt. Es handelt sich um ein einschichtiges Mesothel, dessen Oberfläche zahlreiche Mikrovilli aufweist. Diese Mikrovilli erleichtern das Haften des peritonealen Flüssigkeitsfilmes und bieten auch eine Möglichkeit für das Anhaften von Peritonealmakrophagen als wichtige Komponente der zellulären Infektabwehr.

Weiterhin ist das Mesothel durch viele Spalten und Poren unterbrochen, wodurch eine Verbindung zu den submesothelialen Lymphbahnen besteht. Die Größe dieser Poren wird durch die kontraktilen Filamente (Aktin) der Mesothelzellen reguliert. Bei einer Peritonitis kommt es zu einer Vergrößerung der Poren des Mesothels und damit zu einer vermehrten Absorption von Peritonealflüssigkeit über die Lymphbahnen (8).

Die Barrierefunktion des Mesothels ist aus diesem Grund eher gering und die entscheidende Diffusionsbarriere zwischen der Bauchhöhle und dem Blut stellen die Endothelien der Kapillaren und Venolen dar.

Die Gesamtoberfläche des Peritoneums von Abdomen und Becken wird beim Erwachsenen mit durchschnittlich ca. 2 bis 2,5 m<sup>2</sup> angegeben. Gelangen nun Bakterien

in die Bauchhöhle, z.B. im Rahmen einer perforierten Appendizitis mit Ausbreitung in der gesamten Bauchhöhle können aufgrund der großen Resorptionsfläche große Mengen von Bakterientoxinen in die Blutbahn gelangen.

Im Rahmen unspezifischer Abwehrmechanismen kommt es zu einer Aktivierung von Granulozyten und Makrophagen sowie des Komplementsystems. Darüber hinaus spielen auch spezifische Abwehrmechanismen wie die Stimulation von ortständigen Lymphozyten eine wichtige Rolle bei der Vermittlung der Immunreaktion (42,44)

### **1.3 Definitionen des SIRS und der Sepsis**

Die Einteilung der verschiedenen Stadien der systemischen Entzündung wird heutzutage entsprechend der von der American Society of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine aus dem Jahr 1992 vorgenommen. Hierdurch ist eine weltweite Vergleichbarkeit von Sepsisstudien möglich.

Unter SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) wird eine systemische Reaktion auf einen entzündlichen Reiz verstanden, wobei dieser infektiös oder nicht-infektiös sein kann. Gleichartige Veränderungen können auch nach einer Operation oder einem Trauma beobachtet werden. Für die Festlegung der Diagnose müssen mindestens zwei der folgenden Symptome vorliegen (4):

- Körpertemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder erniedrigter  $\text{pCO}_2$  ( $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ ) oder Beatmungspflichtigkeit
- Leukozyten  $> 12.000/\mu\text{l}$  oder  $< 4.000/\mu\text{l}$  oder  $> 10\%$  unreife Granulozyten

Rangel-Frausto et al. (80) konnten 1995 eine relevante Beziehung zwischen der Anzahl der klinischen Symptome und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Organversagens nachweisen

<b>SIRS-Kriterien</b>	<b>ARDS (%)</b>	<b>DIC (%)</b>	<b>ANV(%)</b>	<b>Shock (%)</b>	<b>Mortalität (%)</b>
2 Kriterien	2	8	9	11	7
3 Kriterien	3	15	13	21	10
4 Kriterien	6	19	19	27	17

*Tabelle 1: SIRS-Stadien und Organversagen (51)*

Eine Sepsis liegt dann vor, wenn zu den oben genannten Kriterien noch der Nachweis einer mikrobiellen Infektion gelingt.

Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung kann es zu einer schweren Sepsis kommen. Diese ist zusätzlich das Auftreten von mindestens einer Organdysfunktion (Herz-Kreislauf, Lungen, Leber, Nieren oder andere) gekennzeichnet und wie folgt definiert:

- Azidose: Laktaterhöhung oder pH <7,3 oder BE > -5
- Arterielle Hypoxämie:  $pO_2 < 70 \text{ mmHg}$  oder  $pO_2 / FiO_2 < 280$
- Hypotension: SAP < 90 mmHg
- Oligurie: < 30 ml/ h oder 700 ml/ d
- Koagulopathie: >20% PTT oder Thrombozyten <  $100 \times 10^9$
- Encephalopathie: GCS < 13

Sollte der Kreislauf des Patienten in diesem Stadium nicht mehr durch Volumengabe stabilisiert werden können und vasokonstriktive oder positiv inotrope Substanzen zum Einsatz kommen, wird vom septischen Schock gesprochen.

Entsprechend der oben genannten Daten zu der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Organversagens beim SIRS gibt es ebensolche Daten auch bei verschiedenen Stadien der Sepsis.

<b>Stadium</b>	<b>ARDS (%)</b>	<b>DIC (%)</b>	<b>ANV(%)</b>	<b>Shock (%)</b>
Sepsis	6	16	19	20
Schwere Sepsis	8	18	23	28
Septischer Schock	18	38	51	100

*Tabelle 2: Sepsis-Stadien und Organversagen (51)*

#### **1.4 Zelluläre und humorale Immunantwort**

Durch die Freisetzung von Bakterien in die Bauchhöhle kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems durch bakterienspezifische Antigene. Hier fungiert als erste Instanz der Abwehr die primäre Erkennung der bakteriellen Pathogene durch ortsständige Makrophagen und Granulozyten.

Eine Schlüsselrolle in der Aktivierung dieser angeborenen Abwehr stellen die Lipopolysaccharide (LPS) der Bakterienzellmembran von gramnegativen Keimen sog. Endotoxinen dar. Sie werden spontan oder beim Zerfall der Zellen freigesetzt, z.B. auch nach Antibiotikagabe. Durch die Erkennung der LPS kommt es einerseits zu einer Aktivierung der ortsständigen Makrophagen und Granulozyten, welche die Pathogene phagozytieren sowie andererseits die Produktion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen (z.B. IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ ) induziert (70).

Weiterhin kann das Immunsystem über Exotoxine gram-positiver Bakterien stimuliert werden. Von besonderem Interesse sind hier die sog. Superantigene, die vor allem von den gram-positiven Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* produziert werden (67,79). Diese Superantigene haben die Eigenschaft unmittelbar die Proliferation von T-Lymphozyten zu stimulieren ohne Rücksicht auf die Antigen-

Spezifität dieser Zellen (48,64). Es kommt hierdurch zu einer massiven Immunreaktion, z.B. im Rahmen eines toxic-shock-syndrom.

Durch die Produktion und Sekretion der oben genannten Zytokine und Chemokine werden benachbarte Zellen der angeborenen unspezifischen und später auch der erworbenen Abwehr aktiviert. Neben diesen lokalen Effekten werden im weiteren Verlauf auch die systemische Immunreaktion des Körpers gegenüber den Keimen mobilisiert.

Darüberhinaus werden verschiedene anderer Reaktionen in Gang gesetzt, um eine Ausbreitung der Erreger zu verhindern. Durch Endotoxin kommt es über den Faktor XII (Hagemann-Faktor) zu einer Aktivierung des Komplementsystems und des Gerinnungssystem (Koagulation und Fibrinolyse). Zusätzlich wird über den Faktor XII der Vasodilatator Bradykinin vermehrt gebildet. Endotoxine haben weiterhin Einfluss auf Endo- und Epithelzellen. Es kommt zu einer Induktion der NO-Synthase (43) und zu einer vermehrten Expression von Integrinen und Selektinen, wodurch die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten zunimmt (43,89).

Neben dieser direkten Wirkung des Endotoxins üben auch die gebildeten Zytokine einen Einfluss auf das Endothel der lokalen Blutgefäße aus. Insbesondere das TNF $\alpha$  als Schlüsselzytokin der Entzündung bewirkt über die vermehrte Bildung der induzierten Stickoxidsynthase (iNOS) und einer Freisetzung von Stickoxid eine lokale Vasodilatation mit Erhöhung des lokalen Blutflusses. Weiterhin führen gebildetes Prostaglandin E<sub>2</sub> sowie u.a. freigesetztes Histamin und Serotonin zu einer Verstärkung der Vasodilatation und Permeabilitätserhöhung des Endothels.

Es kommt hierdurch zu einem vermehrten Flüssigkeitsaustritt in das umgebende Gewebe sowie die Bauchhöhle.

Die Endothelschädigung im Entzündungsgebiet führt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems durch Exposition von Gewebsthromboplastin. Hierdurch entsteht Thrombin und es kommt zum Verschluss kleiner Blutgefäße. Auch hierdurch wird vom Körper eine Ausbreitung der Erreger verhindert werden. Problematisch wird dieser Mechanismus nur, wenn es durch eine Ausbreitung der Entzündung zu einer generellen Reaktion mit Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren und somit zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) kommt.

Nach der Phagozytose von Bakterien durch Makrophagen und Granulozyten kommt es wie oben schon erwähnt zu einer vermehrten Bildung von Zytokinen. Diese Zytokine (insbesondere  $\text{TNF}\alpha$ ) führen zu der Bildung von Selektinen sowie des Adhäsionsmolekül ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) auf den Gefäßendothelien. Hierdurch werden Leukozyten im Blut an das Endothel gebunden und bewegen sich durch das Endothel (Leukozytendiapedese). Im Gewebe wandern die Leukozyten durch einen Konzentrationsgradienten der Chemokine an den Entzündungsort und werden dort aktiviert.

Während diese Vorgänge im Rahmen einer lokalen Begrenzung durchaus sinnvoll sind, kommt es wie schon oben erwähnt bei einer systemischen Ausbreitung der Entzündung und Aktivierung dieser Abläufe im gesamten Körper zu einer lebensgefährlichen Situation. Der Endzustand bildet hier ein Multiorganversagen. Die wichtigste Maßnahme der Therapie der Sepsis besteht aus diesem Grunde vorrangig in der lokalen Kontrolle und Sanierung des Entzündungsherdes.

Neben der angeborenen Immunantwort wirkt zusätzlich noch die erworbene oder adaptive Immunantwort bei der Eingrenzung der Infektion mit.

Makrophagen und dendritische Zellen präsentieren als antigenpräsentierende Zellen über MHC II (Major Histocompatibility Complex) Fragmente der phagozytierten Keime an  $\text{CD4}^+$ -Zellen. Hierdurch wird die spezifische Abwehr eingeleitet.

Nach Erkennung der Antigene über den T-Zell-Rezeptor kommt es zu einer klonalen Expandierung der  $\text{CD4}^+$ -Lymphozyten und Umwandlung in Effektorzellen. Diese wandern nun in die Entzündungsregion und gelangen durch das Gefäßendothel in den Infektionsherd. Hier kommt es durch verschiedene Zytokine zu einer weiteren Differenzierung. Es entstehen  $\text{T}_{\text{H}1}$ -Effektorzellen, welche Makrophagen aktivieren sowie  $\text{T}_{\text{H}2}$ -Helferzellen. Diese führen zu einer Differenzierung der B-Lymphozyten zu Plasmazellen und greifen kontrollierend in die  $\text{T}_{\text{H}1}$ -Antwort ein. Gerade bei schweren Verläufen kann im Verlauf des Sepsis ein Shift von  $\text{T}_{\text{H}1}$ -Effektorzellen zu  $\text{T}_{\text{H}2}$ -Helferzellen beobachtet werden, welcher dann mit einem erhöhten Risiko von Organversagen und einer erhöhten Mortalität einhergeht (85).

Die verschiedenen Interaktionen, die entweder die zelluläre ( $\text{T}_{\text{H}1}$ ) oder die humorale ( $\text{T}_{\text{H}2}$ ) bevorzugen sind bis heute nicht vollständig bekannt. Normalerweise wird aber eine gemischte Antwort hervorgerufen.

### 1.4.1 Zytokine und Sepsis

Im Rahmen der Sepsis kommt es zu einer Aktivierung einer Vielzahl von Mediatoren. Beschrieben wurden bisher mehr als 150 Stoffe, darunter Histamin, Zytokine, wie z.B.  $\text{TNF}\alpha$  und die Interleukine IL-1 bis IL-18, Teile des Komplementsystems, Eicosanoide, Sauerstoffradikale und Stickstoffoxid.

Insbesondere die Zytokine nehmen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Sepsis ein, da die Zellen, die an einer Immunantwort beteiligt sind, über Zytokine kommunizieren. Im Rahmen der SIRS kommt es zu einer überschiessenden Produktion und Freisetzung von Zytokinen. Aufgrund verschiedener Gründe, wie z.B. eine ausgeprägte Infektion, persistierende Infektion oder überschießende bzw. zu geringe Bildung von Zytokinen am Entzündungsort kann die Entzündung nicht unter Kontrolle gebracht werden (12,14,22).

Bei den Zytokinen werden pro- und antiinflammatorische unterschieden. Die proinflammatorischen Zytokine führen zu einer Beseitigung der Entzündung, Zerstörung des zugrundegegangenen Gewebes sowie Beschleunigung der Wundheilung. Die antiinflammatorischen Zytokine sollen die Entzündung kontrollieren und eine Homöostase herstellen (14).

Es konnte gezeigt werden, dass gerade die Ausbildung eines Gleichgewichtes zwischen diesen beiden Systemen für das Überleben der Patienten entscheidend ist. Sowohl die Überproduktion als auch die verminderte Bildung bestimmter Zytokine ist mit einer schlechten Prognose der Patienten korreliert (38,77,85).

Es sollen nun exemplarisch die Funktion einiger Zytokine, die in dieser Studie untersucht wurden, dargestellt werden.

Der **Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$**  gilt als der früheste und wichtigste endogene Entzündungsmediator (34).  $\text{TNF-}\alpha$  wurde nach seiner Fähigkeit benannt, bei Versuchstieren eine hämorrhagische Nekrose zu verursachen (27). Bereits 1893 war von dem New Yorker Chirurgen Coley beobachtet worden, dass schwere Infektionen zur regression eines malignen Tumors führen. Dieses Phänomen wird heute auf die zytotoxische Wirkung des  $\text{TNF-}\alpha$  zurückgeführt. Stimuliert wird die Bildung von  $\text{TNF-}\alpha$  vornehmlich in aktivierten Makrophagen durch Lipopolysaccharide, Superantigene,

Pilze, Viren und Protozoen. Die Wirkungen sind zahlreich und betreffen viele Organsysteme. Lokal bewirkt es einerseits die Proliferation von Zellen und Förderung der Wundheilung aber auch den Untergang von Zellen. Im Immunsystem kommt es zu einer Aktivierung von B- und T-Zellen sowie der weiteren Zytokinkaskade. Am Gefäßsystem kommt es zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Aktivierung des Gerinnungssystems und Neubildung von Gefäßen. Systemisch kommt es zu Fieber, Hypotension sowie Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen aus der Leber. Am Darm kommt es zu hämorrhagischen Nekrosen mit Diarrhoen.

In mehreren Studien konnten erhöhte Plasmaspiegel von TNF- $\alpha$  bei Patienten mit Sepsis nachgewiesen werden und es fand sich auch eine Korrelation des Plasmaspiegels mit der Schwere der Erkrankung und der Prognose (23,30,65,77,99).

**Interleukin-2** wird von CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten sowie T<sub>H</sub>1-Effektorzellen gebildet. Erhöhte Spiegel von IL-2 führen durch autokrine Stimulation zu einer verstärkten Aktivierung der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten. Ergänzend wird über eine Aktivierung des CD28-Rezeptor auf den CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten durch antigenpräsentierende Zellen die Expression des IL-2-Rezeptors stimuliert und die Wirkung zusätzlich verstärkt.

Weiterhin bewirkt IL-2 auch eine Proliferation der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten und bewirkt eine klonale Vermehrung. Anschließend wird durch IL-2 sowie weitere Zytokine auch eine weitere Differenzierung zu T<sub>H</sub>1-Effektorzellen oder T<sub>H</sub>2-Helferzellen gefördert.

**Interleukin-6** wird von B- und T-Lymphozyten, Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen gebildet. Stimuli für die Bildung sind u.a. TNF- $\alpha$ , LPS, Endotoxine sowie bakterielle und virale Infektionen.

Die exakte Rolle des **IL-6** in der Pathogenese der Sepsis ist noch nicht genauer definiert, ungeachtet dessen wird es als der wichtigste Entzündungsmediator unter den Zytokinen beschrieben (97).

Es stimuliert die Bildung aller Akut-Phase-Proteine in der Leber, führt zu Fieber und verursacht eine katabole Stoffwechsellage. Am Immunsystem führt es zu einer Umwandlung von CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten zu T<sub>H</sub>2-Helferzellen und zu einer Differenzierung von B-Lymphozyten. Weiterhin bewirkt es am Knochenmark eine Aktivierung der Erythropoese, Leukopoese sowie Megakarayopoese

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Konzentration von IL-6 im Plasma mit der Schwere und Prognose der Sepsis korrelieren. Insbesondere bei

Patienten im septischen Schock waren die Plasmakonzentrationen von IL-6 deutlich erhöht und korrelierten mit erhöhten TNF- $\alpha$  und Apache-II-Werten sowie einer erhöhten Mortalität (21,23,25,30,38,41,92).

**IL-10** wirkt als antiinflammatorisches Zytokin und wird aus T-Zellen und Makrophagen freigesetzt. Es wirkt auf B- und T-Zellen, Mastzellen, Makrophagen und NK(natural killer)-Zellen. Es bewirkt eine Reduktion der Expression verschiedener Zytokine und bremst dadurch die Entzündungsreaktion und Phagozytosereaktion der Makrophagen nachhaltig. Dementsprechend ist auch sein ursprünglicher Name „Zytokinsynthese – inhibierender faktor“ zu verstehen. In neueren Studien konnte jedoch auch gezeigt, dass IL-10 proinflammatorische Effekte, wie z.B. die Stimulation der IFN- $\gamma$ -Synthese während der Endotoxämie (55) hat. In Studien konnte gezeigt werden, dass anfänglich hohe Konzentration, die eine überschießende Immunantwort verhindern und ein Abfallen der Konzentration im weiteren Verlauf mit einer guten Prognose verbunden sind (29,74). Eine Neutralisation von IL-10 in der frühen Phase ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet.

Hohe Konzentrationen von IL-10 in der Spätphase der Sepsis führen möglicherweise zu einer Immunsuppression oder Störung des Gleichgewichtes zwischen T<sub>H</sub>1-Effektorzellen und T<sub>H</sub>2-Helferzellen (29,90,102,111).

In der folgenden Abbildung soll nochmals der phasenabhängige Verlauf der Sepsis dargestellt werden.

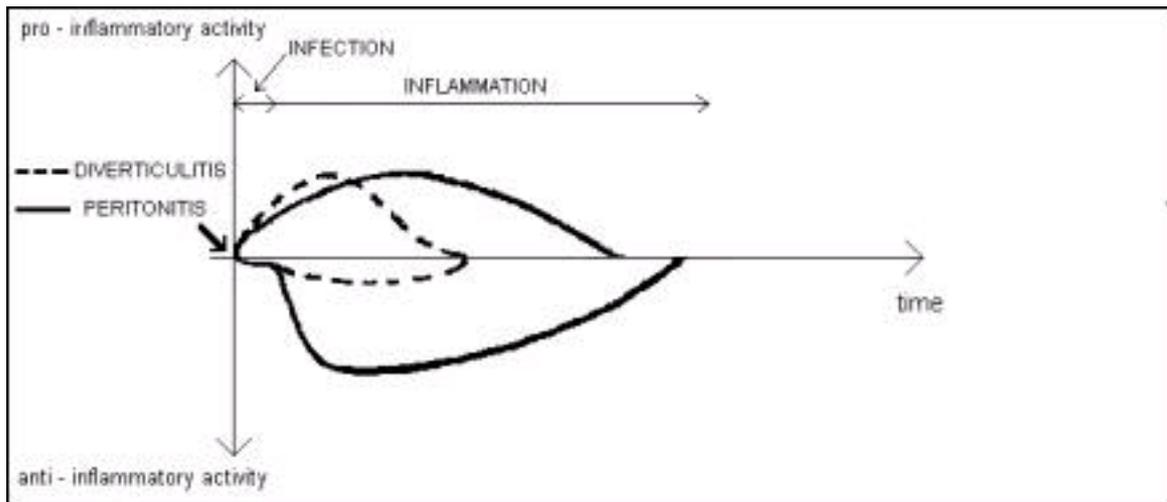


Abb. 1: Hypothetischer Zeitverlauf der Immunreaktion in der Peritonitis (nach Russ MA, Reith HB. Surg Infect (2003) (85))

## 1.5 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist das Vorläuferprotein des Calcitonin. Es handelt sich um ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Glycoprotein.

Es wird unter normalen Bedingungen als Pro-Hormon des Calcitonin in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildet und wird nur in geringen Konzentrationen im Plasma nachgewiesen (<0,05 ng/ ml). Bei bakteriellen Infektionen kommt es zu einem generalisierten Anstieg der CALC-1-Gen Expression und einer Ausschüttung von PCT aus allen parenchymatösen Geweben und differenzierten Zellen des Körpers.

Erhöhte Procalcitoninwerte im Serum bei Kindern mit Sepsis wurden erstmals von Gendrel et al. (35) nachgewiesen. Procalcitonin wird seitdem als laborchemischer Marker einer systemischen Infektion diskutiert und hat sich mittlerweile im klinischen Routinebetrieb etabliert.

Der exakte Ort der PCT-Synthese ist unklar. Die C-Zellen der Schilddrüse als alleiniger Ort der Produktion ist unwahrscheinlich, da auch thyreoidektomierte Patienten in der Lage sind PCT zu bilden. Mögliche Produktionsorte sind u.a. die Leber, Lunge,

neuroendokrine Zellen, Zellen des mononukleären Phagozytosesystems (PBMC) sowie andere Gewebe.

Die genaue physiologische Aufgabe des PCT ist noch nicht bekannt. Im Serum gesunder Probanden ist PCT nicht oder nur in geringen Konzentrationen unter 0,1 ng/ ml zu finden.

Auffällig ist, dass lokal begrenzte bakterielle Infektionen aber auch virale Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder Allergien keine erhöhten PCT-Spiegel aufweisen (17). Erst bei systemischen Infektionen lassen sich erhöhte Plasmakonzentrationen nachweisen. In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass erhöhte PCT Konzentrationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Eine Neutralisation des PCT mit Antikörpern lies die Überlebensrate jedoch ansteigen (72).

Weiterhin ist PCT im Gegensatz zu bekannten Infektionsparametern, wie z.B. TNF- $\alpha$ , IL-8 oder CRP beim SIRS nicht erhöht. Es scheint aus diesem Grunde zur Differentialdiagnose zwischen SIRS und einer Sepsis geeignet (100).

Ein weiterer Vorteil des PCT gegenüber z.B. dem CRP liegt darin, dass es nach erfolgreicher Behandlung rasch wieder in den Normalbereich abfällt. Das CRP hingegen weist auch nach erfolgter Behandlung einer Infektion noch nach Tagen pathologisch erhöhte Werte auf.

Verschiedene Kohortenstudien bei postoperativen Patienten auf der Intensivstation zeigten bei den Patienten die eine Sepsis entwickelten, Werte von  $> 2$  ng/ ml. Bei Werten zwischen 0,5 und 2 ng/ ml kann eine systemische Infektion nicht ausgeschlossen werden, wohingegen Werte  $< 0,5$  ng/ ml eine bakterielle Sepsis unwahrscheinlich machen.

## **1.6 Neopterin**

Neopterin erfasst den Aktivierungszustand des zellulären Immunsystems. Hierzu gehören beispielsweise Infektionen (virale Infektionen inklusive HIV und Infektionen mit intrazellulär lebenden Bakterien oder Parasiten), Autoimmunerkrankungen Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen und bestimmte maligne Tumorerkrankungen. Da das zelluläre Immunsystem bei diesen verschiedenen

Erkrankungen beteiligt ist, kann durch Neopterin eine Aussage über den Verlauf dieser Erkrankungen gemacht werden (45,73).

Im Rahmen der Immunantwort werden nach Erkennung von fremden Zellstrukturen durch T-Lymphozyten verschiedene Zytokine, darunter auch Interferon (IFN)- $\gamma$  gebildet. Dieses regt im nächsten Schritt menschliche Makrophagen zur Bildung und Sekretion von Neopterin an. Andere Zytokine wie auch verschiedene Interleukine sind dazu nicht in der Lage. Auch TNF- $\alpha$  kann nicht direkt die Neopterinbildung auslösen, verstärkt aber die Interferon-induzierte Neopterinbildung (73,107).

Das Ausmaß der Neopterinbildung stellt also die Summe der positiv- und negativ-regulierenden Einflüsse auf das mit Interferon-  $\gamma$  aktivierte Monozyten/Makrophagensystem dar. Eine weitere Eigenart von Neopterin ist, dass es biochemisch inert ist und seine biologische Halbwertszeit im menschlichen Körper nur über die renale Ausscheidung bestimmt wird. Einerseits ist dadurch seine Konzentration im Körper sicher zu bestimmen und unabhängig von verschiedenen Abbauprozessen, wie z.B. bei den Zytokinen. Andererseits können gerade bei niereninsuffizienten Intensivpatienten erhöhte Werte festgestellt werden.

## **1.7 Therapeutische Optionen**

Bei der Therapie der Sepsis wird heutzutage von einem 4-Säulen-Modell gesprochen. Die erste Säule stellt die chirurgische Fokussanierung dar. Sie gelingt in ca. 80 bis 85% der Fälle und beeinflusst die Prognose maßgeblich. Ergänzend kann hier eine Spülbehandlung in Form einer offenen dorsoventralen Lavage, einer kontinuierlichen Peritoneallavage oder einer programmierten Relaparotomie erfolgen.

Die zweite Säule besteht in einer antimikrobiellen Therapie. Diese wird zunächst kalkuliert, im weiteren Verlauf dann deeskalierend oder gezielt durchgeführt. Als dritte Säule wird die supportive Therapie mit Volumengabe, Katecholaminen, Beatmung, konsequenter Blutzuckereinstellung sowie spezieller Ernährung bezeichnet.

In letzter Zeit gewinnt auch die vierte Säule (additive Therapie) zunehmend an Bedeutung. Hierunter wird eine spezielle Sepsistherapie mit aktiviertem Protein C, Antithrombin, Hydrocortison und Immunglobulinen verstanden.

Erste Erfolge der Sepsistherapie ließen sich in jüngster Zeit durch die Einführung von aktiviertem Protein C, durch konsequente Blutzuckereinstellung und niedrig-dosierte Kortisontherapie erzielen (1,16,20,58,62).

## **1.8 Administration von Immunglobulinen in der Sepsis**

Adjuvante Therapiestrategien gehören seit Jahren in das Gedankenkonzept der Peritonitis und Sepsisbehandlung. Dies ist der Ansatz verschiedener Studien, mit denen gezeigt werden soll, inwieweit eine adjuvante Behandlung Erfolge zeigt (103,110).

Nicht immer ist das Immunsystem in der Lage, den Körper effektiv genug gegen Infektionen zu verteidigen. Eine verminderte Immunantwort kann vielfältige Ursachen haben, unter anderem wird auch die Peritonitis hierzu gezählt. Zusätzlich wird die Immunantwort bei viszeralchirurgischen Patienten durch den Eingriff selbst weiter reduziert. Dies lässt sich durch eine verminderte Immunantwort von peripheren mononukleären Zellen gegenüber Phytohämagglutinin nachweisen (31). In einem solchen Fall kann das Immunsystem von außen unterstützt werden (27,60,108). Die zusätzliche Gabe von Immunglobulinen ist mittlerweile in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit Sepsis, septischen Schock, Multiorganversagen, Herzchirurgie sowie weiteren Erkrankungen untersucht worden (19,37,50,54,63,86,90,95,101).

Da Immunglobulin-angereicherte Lösungen wie z.B. Pentaglobin® ausreichende Antikörper gegen die meisten vorkommenden Pathogenen sowie gegen Lipopolysaccharide (LPS) und Lipid A enthalten kann angenommen werden, dass eine frühzeitige Gabe von Immunglobulin-angereicherten Lösungen die Therapie unterstützen können. Dies insbesondere da synergistische Effekte bei gleichzeitiger Administration von Azylureidopenicilline (24) werden konnten.

Die Ergebnisse dieser Studien waren zum Teil gegensätzlich. Poynton et al. (78) konnten 1992 eine Verbesserung der Organfunktion bei Endotoxämie nach der Gabe von Pentaglobin® finden. Eine Senkung der Mortalität war jedoch nicht durchgehend nachzuweisen. Insgesamt wurde jedoch eine Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten unabhängig von einer statistischen Signifikanz beschrieben. Weiterhin wurden in den verschiedenen Indikationen verschiedene Mengen an Immunglobulinen zwischen

10g und 60g verabreicht, so dass eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Studien nicht ohne weiteres möglich ist (47,86).

Das Konzept der Wirkung von Immunglobulin-angereicherten Lösungen beinhaltet eine Verstärkung der bakteriziden Aktivität des Serums durch eine Neutralisation und Opsonierung von IgG und IgM-Antikörpern sowie eine Stimulation von Phagozytose und Neutralisation von bakteriellen Endo- und Exotoxinen (104,105). Ergänzend kommt es durch IgG zu einer Modifikation und Suppression von Zytokinen aus aktivierten mononukleären Zellen (5,68). Die in-vitro Inhibition der Aktivierung der Komplement Kaskade sowie eine Inhibierung der LPS-induzierten Abgabe von tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ) aus Monozyten konnten ebenfalls nachgewiesen werden (83).

Ihre Wirksamkeit lässt sich anhand unterschiedlicher Kriterien feststellen (9,32,39). Es werden mehrere Parameter in Scores zusammengefasst, deren Auswertung eine Aussage über Nutzen und Effektivität der Behandlung zulässt

## **1.9 Rationale für diese Studie**

In einer Pilotstudie mit Pentaglobin® bei Patienten mit beginnender Peritonitis konnte gezeigt werden, dass die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der mit Pentaglobin® behandelten Gruppe deutlich kürzer als in der Placebo-Gruppe war (21±20 Tage vs. 36±45 Tage) (82). Weiterhin war die relative Dauer des Fiebers kürzer in der Pentaglobin® - als in der Placebo-Gruppe (34±26% vs. 43 ±25% der beobachteten Zeit). Eine statistische Signifikanz dieser Beobachtungen konnte jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl nicht nachgewiesen werden.

Das Ziel dieser Studie war deshalb, einen therapeutischen Effekt von Pentaglobin® unter gleichzeitiger Gabe von Antibiotika bei Patienten mit beginnender Peritonitis nachzuweisen.

Die Studie wurde an einer ausreichenden Anzahl chirurgischer Patienten mit postoperativer und nicht-postoperativer Peritonitis mit einem gut definierten Risiko für eine Infektion durchgeführt.

Der Wirksamkeitsnachweis von Pentaglobin® wurde dokumentiert durch Evaluation der Systemic Inflammatory response Syndrome (SIRS) Kriterien nach Bone (100), des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score (6) sowie des Therapeutic

Intervention Scoring System (TISS) 28 Score (81). Weitere Kriterien waren die Anzahl der Tag mit Fieber, die mittlere Anzahl der Tage mit einer Infektion, die Dauer der Therapie mit Katecholaminen, die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Entwicklung spezifischer Laborparameter (immunologisch, hämatologisch und entzündlich).

Die klinische Wertigkeit der als primäre Studienendpunkte ausgewählten „Bone-Kriterien“ ist dadurch ersichtlich, dass ansteigende Mortalitätsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der erfüllten Kriterien demonstriert wurden (7% für 2 Kriterien, 10% für 3 Kriterien, 17% für 4 Kriterien und 16% beim Nachweis einer Sepsis) (80).

## **2 Fragestellung**

- 1.) Mit welchen Maßnahmen kann intraabdominellen Infektionen begegnet werden?
  
- 2.) Hat die additive Therapie mit Immunglobulinen einen messbaren Effekt auf den Krankheitsverlauf und den Regenerationsprozess?
  
- 3.) Sind die Bone Kriterien (klinische Kriterien) und der Mannheimer Peritonitis-Index (MPI) sowie der SOFA-Score brauchbare Systeme in der Sepsis-Therapie und Stratifizierung bei Sepsis-Studien?

## **3 Material und Methode**

### **3.1 Studienart**

Im Rahmen einer deutschlandweiten placebokontrollierten, multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie wurden Patienten nach einem festgesetzten Schema rekrutiert. Die Patienten nahmen nach einem Aufklärungsgespräch freiwillig an der Studie teil und bestätigten dies durch ihre Unterschrift. Die Studiendurchführung war durch die Ethikkommission abgesichert und von der Arzneimittelkommission genehmigt worden. Es beteiligten sich 17 Kliniken an der Studie, wobei 16 davon Patienten rekrutierten. Insgesamt wurden 260 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon kamen 258 Patienten in die Safety Auswertung (127 in der Pentaglobin® Gruppe sowie 131 in der Placebo Gruppe). In der Intention-To-Treat-Auswertung (ITT) wurden 255 Patienten (126 in der Pentaglobin®-Gruppe und 129 in der Placebo-Gruppe) eingeschlossen und in der Per-Protocol (PP) Analyse 236 Patienten (119 in der Pentaglobin®-Gruppe und 117 in der Placebo-Gruppe).

### **3.2 Beteiligte Kliniken**

- Chirurgische Universitätsklinik Würzburg
- Chirurgische Universitätsklinik Frankfurt
- Chirurgische Universitätsklinik Freiburg
- Chirurgische Universitätsklinik Frankfurt
- Chirurgische Klinik Rendsburg
- Chirurgische Abteilung des Klinikums Ludwigshafen
- Chirurgische Abteilung des Alfred-Krupp-Krankenhauses Essen
- Chirurgische Abteilung des Zentralklinikums Augsburg
- Chirurgische Universitätsklinik Lübeck
- Chirurgische Universitätsklinik Leipzig
- Chirurgische Abteilung des Klinikums Nürnberg
- Chirurgische Universitätsklinik Jena

- Chirurgische Abteilung des Krankenhauses Nordwest Frankfurt
- Chirurgische Universitätsklinik Marburg
- Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg
- Chirurgische Abteilung des Krankenhauses Sindelfingen
- Chirurgische Klinik Konstanz

### **3.3 Parametergewinnung**

Für die Auswertung wurden verschiedene Score-Systeme verwendet. Des Weiteren wurden folgende Kriterien in der Gesamtaufstellung dokumentiert:

- Dauer der Entzündung in Tagen
- Anzahl der Tage mit Fieber
- Dauer der Behandlung mit Katecholaminen
- Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes

### 3.4 Score-Systeme in der Übersicht

#### 3.4.1 Mannheimer Peritonitis-Index

Wie von Linder et al. beschrieben (59) hat sich der Mannheimer Peritonitis Index als ein zuverlässiges Messinstrument bei intraabdominellen Infektionen etabliert und erlaubt eine Aussage über das Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit Peritonitis. Demmel et al. (26) konnten zeigen, dass dieser Score eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. Er ist ein leicht zu dokumentierender Index, der für die Prognose des einzelnen Patienten herangezogen werden kann.

*Tabelle 3: Mannheimer Peritonitis-Index:*

Risikofaktor	Punkte
Alter > 50J	5P
weiblich	5P
Organversagen	7P
Malignom	4P
Peritonitisdauer präop >24h	4P
Ausgangspunkt nicht Colon	4P
Ausbreitung diffus	6P
Exsudat - klar	0P
- trüb-eitrig	6P
- kotig-jauchig	12P

MPI 0- 20 Punkte => Letalität ca. 6%

MPI 21-29 Punkte => Letalität ca. 25%

MPI > 29 Punkte => Letalität > 50%

### 3.4.2 APACHE II - Score

Der APACHE II - Score ( Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ist eine validierte Methode die vor allem bei Intensivpatienten genutzt wird, um den Schweregrad der Erkrankung zu klassifizieren und eine mögliche Prognose zu erstellen. Neben Alter und chronischen Vorerkrankungen berücksichtigt man hierbei zwölf verschiedene physiologische Parameter. Üblicherweise werden den einzelnen Parametern wie Temperatur, Herzfrequenz, bestimmten Blutwerten, dem neurologischen Status usw. Punktwerte zugewiesen, die sich zum Gesamtpunktwert des Scores addieren. Im APACHE II - Score verteilt man Punkte für akut physiologische Parameter, für das Alter, chronische Vorerkrankungen und die Bewusstseinslage (Glasgow Coma Scale). Dies soll dazu führen, die möglicherweise subjektive Einschätzung des behandelnden Arztes zu objektivieren, was ebenso für andere Schweregradklassifikationssysteme und Punktsummensysteme gilt. Als Hauptkriterium des APACHE II - Scores wird in ihm die Letalität berechnet. Computerprogramme können errechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient versterben wird und welche Kosten bei einer Behandlung entstehen. Je höher hierbei die Letalitätswahrscheinlichkeit ist, desto schwerer kann man die Erkrankung einschätzen. Der APACHE II - Score kann generell für alle Intensivpatienten genutzt werden (18). Das APACHE II - Programm vergleicht die Punktwerte der Patienten mit den Daten von mehreren tausend Patienten von Intensivstationen amerikanischer Kliniken. Deren Krankheitsverlauf wurde bis zur Entlassung oder bis zu deren Tod genau dokumentiert. Lefering et al. (56) beschreiben diesen Score als häufige Methode zur Schweregradklassifikation und Prognosestellung bei Intensivpatienten. Der Einsatz eines solchen Score-Systems wird als Routinediagnostik auf Intensivstationen mittlerweile empfohlen. Weniger als vierundzwanzig Punkte bedeutete für unsere Studie einen gerechtfertigten Einschluss des jeweiligen Patienten.

### 3.4.2.1 APACHE II Punkteverteilung

Tabelle 4: Akut – physiologische Parameter (acute physiology score, APS)

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

**Tabelle 5: Glasgow Coma Scale (GCS, modifiziert nach (93))**

<b>Punkte</b>	
<b>Augen öffnen</b>	
Spontan	4
Auf Aufforderung	3
Auf Schmerzreiz	2
Keine Reaktion	1
<b>Beste motorische Antwort</b>	
Befolgt Aufforderungen	6
Gezielte Abwehr auf Schmerzreize	5
Ungezielte Abwehr auf Schmerzreize	4
beugt	3
streckt	2
Keine Reaktion	1
<b>Beste verbale Antwort</b>	
Orientiert	5
Verwirrt	4
Inadäquate Antwort	3
Unverständliche Laute	2
Keine Reaktion	1

### **Erfassung des Patientenalters (Tabelle 6)**

Ausgehend von einer unteren Altersgrenze von 44 Jahren werden darüber hinausgehend, gestaffelt in 5 Gruppen, 0 bis 6 Punkte vergeben.

<b>Alter (in Jahren)</b>	<b>Punkte</b>
< 44	0
45 – 54	2
55 – 64	3
65 – 74	5
> 75	6

### **Erfassung chronischer Erkrankungen**

Es werden hierbei schwere chronische Organerkrankungen in der Anamnese berücksichtigt. Als relevant werden hierbei angesehen:

- Leber: bioptisch gesicherte Leberzirrhose, portale Hypertension, obere gastrointestinale Blutungen aufgrund einer portalen Hypertension, Leberversagen, hepatisches Koma oder Enzephalopathie
- Herz-Kreislauf: Herzinsuffizienz NYHA Klasse IV
- Atmung: ausgeprägte COPD, Hyperkapnie, obligate kontinuierliche O<sub>2</sub>-Therapie, schwere pulmonale Hypertonie, sekundäre Polyzythämie
- Niere: chronische Dialyse oder schwere dekompensierte Niereninsuffizienz
- Immunsuppression: Patient erhält eine Therapie, die zu einer eingeschränkten Immunkompetenz führt, z.B. Immunsuppressiva, Chemotherapie, Radiatio, Steroidtherapie; alternativ liegt eine immunkomprimierende Erkrankung, wie z.B. Leukämie, Lymphome oder HIV vor.

### **APACHE -II- Score und Mortalität (52) (Tabelle 7)**

APACHE-II-Score	Krankenhausmortalität (%)	
	nichtoperativ	postoperativ
0 – 4	4	1
5 – 9	6	3
10 – 14	12	6
15 – 19	22	11
20 – 24	40	29
25 – 29	51	37
30 – 34	71	71
≥ 35	82	87

### **3.4.3 SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

Der SOFA - Score ist ein von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegter Konsens zur objektiven Beschreibung der Organ (-dys)funktion - nicht nur bei Sepsis. Grundlage der täglichen Erhebung (24-Stunden-Zeiträume) sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem (98). Auch in der Persistenz intraabdomineller Infektionen nach postoperativer Peritonitis findet der SOFA - Score seine Anwendung (75) und zeigt seine Reliabilität im täglichen Routineprogramm einer Intensivstation.

#### **3.4.4 SIRS**

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

- Temperatur  $<36^{\circ}\text{C}$  oder  $>38^{\circ}\text{C}$
- Leukozytenanzahl  $<4000/\text{mm}^3$  oder  $>12000/\text{mm}^3$
- Herzfrequenz  $>90/\text{min}$
- Atemfrequenz  $>20/\text{min}$  und /oder  $\text{pCO}_2 <32 \text{ mmHg}$  oder mechanische Ventilation

Der SIRS - Score hat sich als zuverlässiger Parameter in der Beurteilung schwerer Infektionen etabliert (13,46,61) und wird in Zukunft durch Modulation möglicherweise noch verifiziertere Aussagen treffen können (15).

#### **3.4.5 TISS-28**

Das Therapeutic Intervention Scoring System ist ein Instrument zur Erfassung und Dokumentation von diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Aktivitäten auf einer Intensivstation. Es wurde erstmals 1974 vorgestellt und 1983 revidiert. Ursprünglich wurden 76 Maßnahmen der Intensivtherapie erhoben. Dokumentiert wurde der Summenwert aller durchgeführten Maßnahmen pro Tag. 1996 wurde dieser Score von Miranda modifiziert und auf 28 Fragen reduziert (TISS-28) (71).

Er „eignet sich in gleicher Weise für eine ökonomische Evaluation der Intensivtherapie“ wie der erstmals vorgestellte Score TISS (57). Hochrisikopatienten lassen sich anhand dieses Scores gut identifizieren (40,96).

### **3.5 Einschlusskriterien**

1. Chirurgische Intervention aufgrund einer sekundären Peritonitis
2. Alter der Patienten ab 18 Jahre, unabhängig vom Geschlecht
3. Mannheimer Peritonitis-Index zwischen 11 und 29 Punkten
4. Erfüllung von mindestens zwei dieser Kriterien:
  - Temperatur  $>38,0^{\circ}\text{C}$  oder  $<36,0^{\circ}\text{C}$
  - Atemfrequenz  $>20$  Atemzüge / Minute oder  $\text{PaCO}_2 <32$  Torr oder Beatmung
  - Puls  $>90$  Schläge /Minute
  - Leukozyten  $>12.000$  oder  $<4.000/\text{nl}$
5. Antibiotika-Gabe zeitgleich mit Studienmedikation, jedoch nicht länger als 24 Stunden zuvor gestartet
6. APACHE II - Score  $\leq 24$  Punkte
7. schriftliche Einverständniserklärung der Patienten

### **3.6 Ausschlusskriterien**

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

### **3.7 Ausschluss von Patienten während der Studie:**

Bei Vorliegen von schwerwiegenden Zwischenfällen, die auf die Studienmedikation zurückzuführen waren oder anderen Komplikationen, die einen Abbruch der Behandlung rechtfertigten, konnten Patienten jederzeit aus der Studie entlassen werden, was durch die „adverse events“ sowie den klinischen Verlauf dokumentiert wurde. Ebenso war es den Patienten selbst möglich, aus der Studie auszutreten. Von 255 in die Intention-To-Treat-Analyse eingeschlossenen Patienten brachen insgesamt 36 die Studie vorzeitig ab, 19 aus der Pentaglobin®-Gruppe und 17 aus der Placebo-Gruppe. Sechs davon auf eigenen Wunsch (drei der mit Pentaglobin behandelten und drei mit Placebo-Gabe). Aufgrund von Nebenwirkungen brachen insgesamt 7 Patienten die Studie ab, davon 2 Patienten aus der Pentaglobin®-Gruppe und 5 aus der Placebo-Gruppe. In der Pentaglobin-Gruppe verstarben 6 Patienten vor Abschluss der Studie. In der Placebo-Gruppe waren dies 8 Patienten.

### **3.8 Studienmedikation**

#### **3.8.1 Pentaglobin**

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

1ml Lösung enthält:

- Arzneilich wirksame Bestandteile:

Plasmaproteine vom Menschen 50mg

davon Immunglobulin > 95%

IgM 6,0mg

IgA 6,0mg

IgG 38,0mg

- weitere Bestandteile:

Glucose-Monohydrat (27,5mg), Natrium-Ionen (78mmol), Chlorid-Ionen (78mmol), Wasser für Injektionszwecke ad 1ml

Die empfohlene Gesamt-Dosierung bei 5g auf 100 ml Humanglobulin betrug 1400 ml Pentaglobin ®. Es wurden 2 x 200 ml intravenös in 24 Stunden an den ersten 3 Tagen sowie 1 x 200 ml intravenös an Tag 4 infundiert. Insgesamt wurden so 70g Immunglobulin verabreicht.

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

Immunglobuline haben bei der Aufrechterhaltung des immunologischen Gleichgewichts vielfältige Aufgaben zu erfüllen. Immunglobuline sind Plasmaproteine, die von Plasmazellen und B-Lymphozyten produziert werden. Zu ihnen gehören die fünf Antikörperklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Das vorherrschende Immunglobulin im menschlichen Serum ist mit etwa 75% das IgG. Es dient dazu, virale und bakterielle Antigene und Autoantikörper zu neutralisieren. Die Proliferation und Reifung von Immunzellen wird durch IgG reguliert. IgA dient der Erstabwehr von Krankheitserregern vorwiegend auf der Oberfläche von Schleimhäuten. Es kann über die Bindung an Rezeptoren auf monozytären Zellen die Bildung von Komplement C3 auslösen und eine Zytokinfreisetzung modulieren. IgM als Frühantikörper steigert die Phagozytose viraler und bakterieller Antigene, neutralisiert Toxine und Autoantikörper und aktiviert bzw. reguliert das Komplementsystem. Immunglobulin D ist im Serum nur in geringen Mengen nachweisbar. Es wird vermutet, dass es bei der Aktivierung der B-Lymphozyten eine Rolle spielt. IgE ist ein spezialisierter Antikörper bei parasitären Erkrankungen und Allergien. Der Anteil von Antikörpern beträgt um die 20% der gesamten im Blutplasma gelösten Proteine. Bei Infektionen kann sich dieses Verhältnis rapide verschlechtern. Das Immunsystem ist dann nicht mehr in der Lage, seine

Funktion als Kontrollorgan beizubehalten. Hier kann Pentaglobin den Organismus bei der Abwehr gegen pathogene Keime unterstützen.

### **3.8.2 Placebo**

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

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

### **3.9 Dauer der Therapie und der Studiendauer**

Die Behandlungsdauer betrug 4 Tage (96 Stunden) postoperativ bei jedem Patienten. Die Studiendauer betrug 28 Tage pro Patient.

### **3.10 Endpunkte**

**Primärer Endpunkt** dieser Studie waren der postoperative kumulierte Summenwert der SIRS-Kriterien nach Bone bis zum 23. postoperativen Tag sowie der postoperative kumulierte Summenwert des SOFA-Score bis zum 28. postoperativen Tag.

### **Sekundäre Endpunkte**

- Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha), TNF-Rezeptor Typ I (R1)
- Interleukine: IL-6, IL-10, IL-2-Rezeptor
- Leukozyten, Thrombozyten
- Immunglobuline: IgM, IgA, IgG
- Procalcitonin (PCT)
- Neopterin (Nachweis mittels ELISA)
- Dauer der Therapie mit Katecholaminen
- Dauer der Beatmung
- Dauer der Aufenthaltes auf Intensivstation
- C-reaktives Protein (CRP)
- TISS – 28 und SOFA Score (Einzelpunkte sowie Summenscore)
- Tage mit Temperaturen > 38°C
- Mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Infektion in Tagen

### **3.11 Studiendurchführung**

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

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

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

### **3.12 Statistik**

Die Studie war geplant als ein offenes 5-stufiges gruppensequentielles adaptives Design mit Fallzahlrekalkulationen bei 4 Interimsanalysen. Die Methode der a-priori geordneten Nullhypothese als Spezialfall des Abschlusstestverfahrens wurde benutzt um für multiple Endpunkte testen zu können. Sie wurde kombiniert mit einer adaptiven Interimsanalyse während die studienbedingte Fehlerrate kontrolliert wurde.

Die primären und sekundären Endpunkte wurden oben bereits beschrieben.

Der konfirmatorische Vergleich der beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die primären Endpunkte der Studie wurden mittels des Wilcoxon-Tests durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Rekrutierungsübersicht und Demographische Daten der ITT (Intention-To-Treat)-Analyse (n=255)

	<b>Total; n=255</b>	<b>Pentaglobin®; n=126;</b>	<b>Placebo; n=129</b>
Alter (Jahre)	57,9±18,1 60,0	57,8±19,2 59,5	58,1±17,1 61,0
Körpergewicht(kg)	74,7±15,2 75,0	74,6±15,8 75,0	74,8±14,7 75,0
Körpergröße(cm)	170,4±9,3 170,0	169,7±9,4 168,0	170,9±9,3 170,0
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25,7±4,6; 25,4	25,9±4,9; 25,7	25,5±4,2; 25,2

(arithm. Mittelwerte ± Standard; Mediane)

*Tabelle 8: Demographische Daten*

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Männer	142 (55,7%)	64 (50,8%)	78 (60,5%)
Frauen	113 (44,3%)	62 (49,2%)	51 (39,5%)

Fishers exakter Test: nicht-signifikant

*Tabelle 9: Geschlechterverteilung*

Analysiert wurden die Daten von 255 Patienten aus 16 Studienzentren im Zeitraum von September 2000 bis Juli 2004, wovon 126 Pentaglobin® und 129 Placebo erhielten. 64 der insgesamt 142 männlichen Patienten bekamen Pentaglobin® sowie 62 der 113 weiblichen Patientinnen. Das Patientenalter betrug im Mittel 58 Jahre, wobei die Patienten der Pentaglobin®-Gruppe durchschnittlich 0,3 Jahre älter als die Patienten der Placebogruppe waren.

Die mit Pentaglobin® behandelten Patienten hatten im Schnitt eine unwesentlich kleinere Körpergröße und geringeres Gewicht. Der Body - Mass - Index betrug im

Mittel 25,7. Die jeweiligen Mittelwerte von Alter, Gewicht, Körpergröße und errechnetem Body – Mass – Index sind *Tabelle 8* zu entnehmen.

#### 4.2 Eingangsuntersuchung der postoperativen Peritonitis (Tabelle 10)

Parameter		Total	Pentaglobin®	Placebo
Postoperative Peritonitis	Ja	34 (13.3%)	15 (11.9%)	19 (14.7%)
	Nein	213 (83.5%)	107 (84.9%)	106 (82.2%)
	Keine Angabe	8 (3.1%)	4 (3.2%)	4 (3.1%)

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass ein Grossteil der Patienten eine nicht-operative Peritonitis gezeigt haben (84,9% vs. 82,2%, gesamt 83,5%). Die beiden Studiengruppen sind in dieser Hinsicht vergleichbar.

#### 4.3 Eingangsuntersuchung der nicht-postoperativen Peritonitis (Tabelle 11)

Parameter		Total	Pentaglobin®	Placebo
Beginn der Beschwerden	akut	210 (82.4%)	108 (85.7%)	102 (79.1%)
	chronisch	3 (1.2%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
	Chronisch-rezidivierend	3 (1.2%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
	andere	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)
	Nicht beurteilbar	3 (1.2%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
	Keine Angabe	34 (13.3%)	15 (11.9%)	19 (14.7%)

Es zeigt sich, dass 82,4% der Patienten einen akuten Beginn der Beschwerden angegeben haben. Die Studiengruppen sind hier mit 85,7% vs. 79,1% akutem Beginn vergleichbar.

#### 4.4 Begleitmedikation

Begleitmedikation	Total	Pentaglobin®	Placebo
Insgesamt	254 (99.6%)	126 (100.0%)	128 (99.2%)
Metamizol	187 (73.3%)	98 (77.8%)	89 (69.0%)
Metronidazol	180 (70.6%)	86 (68.3%)	94 (72.9%)
Dipidolor	176 (69.0%)	93 (73.8%)	83 (64.3%)
Fentanyl	143 (56.1%)	67 (53.2%)	76 (58.9%)
Pantoprazol	126 (49.4%)	62 (49.2%)	64 (49.6%)
Furosemid	122 (47.8%)	64 (50.8%)	58 (45.0%)
Ringerlösung	119 (46.7%)	60 (47.6%)	59 (45.7%)
Natriumchlorid	114 (44.7%)	51 (40.5%)	63 (48.8%)

*Tabelle 12: Begleitmedikation (nur Medikamente aufgeführt, die in mehr als 100 Patienten verabreicht wurden)*

Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen auch in bezug auf möglicherweise auftretende Nebenwirkungen zu überprüfen, wurden die Begleitmedikation verglichen. Hierbei fand sich in beiden Studiengruppen eine vergleichbare Begleitmedikation.

#### 4.5 Mannheimer Peritonitis Index (Intention-To-Treat-Analyse)

Da ein Einschlusskriterium für diese Studie ein Punktwert im MPI zwischen 11 und 29 war, konnten hier keine Werte verzeichnet werden, die darüber oder darunter lagen. Wie man aus *Tabelle 13* entnehmen kann, hatten beide Gruppen im Mittel einen gleichen Punktwert, so dass sie von dieser Konstellation ausgehend dem gleichen Risikoprofil zugeordnet werden konnten.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm. Mittelwert	20,6	20,6	20,6
Standardabweichung	5,1	5,2	5,0
Minimum	10	10	11
1.Quartil	16	16	16
Median	21	21	21
3.Quartil	25	24	25
Maximum	39	39	33
Fallzahl	255	126	129

*Tabelle 13: MPI Punktwert*

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Alter > 50J	173 (67.8%)	83 (65.9%)	90 (69.8%)
weiblich	113 (44.3%)	62 (49.2%)	51 (39.5%)
Organversagen	32 (12.5%)	12 (9.5%)	20 (15.5%)
Malignom	31 (12.2%)	17 (13.5%)	14 (10.9%)
Peritonitisdauer präop >24h	132 (51.8%)	70 (55.6%)	62 (48.1%)
Ausgangspunkt nicht Colon	100 (39.2%)	44 (34.9%)	56 (43.4%)
Ausbreitung diffus	163 (63.9%)	77 (61.1%)	86 (66.7%)
Exsudat - klar	135 (52.9%)	71 (56.3%)	64 (49.6%)
- trüb-eitrig	209 (82.0%)	102 (81.0%)	107 (82.9%)
- kotig-jauchig	26 (10.2%)	16 (12.7%)	10 (7.8%)

*Tabella14: Einzelwerte des Mannheimer Peritonitis Index*

An der Einzelaufstellung der Werte des MPI ist folgendes zu erkennen:

In beiden Studiengruppen sind mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten über 50 Jahre alt, wobei im Vergleich der Gruppen mehr weibliche Patienten in der Pentaglobin®-Gruppe eingeschlossen wurden. Ein Organversagen trat häufiger in der Placebo-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe ist bei mehr Patienten der Ausgangspunkt der Peritonitis nicht das Kolon Ausgangspunkt, wobei hier auch häufiger eine diffuse Ausbreitung beobachtet werden konnten.

Insgesamt lässt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen.

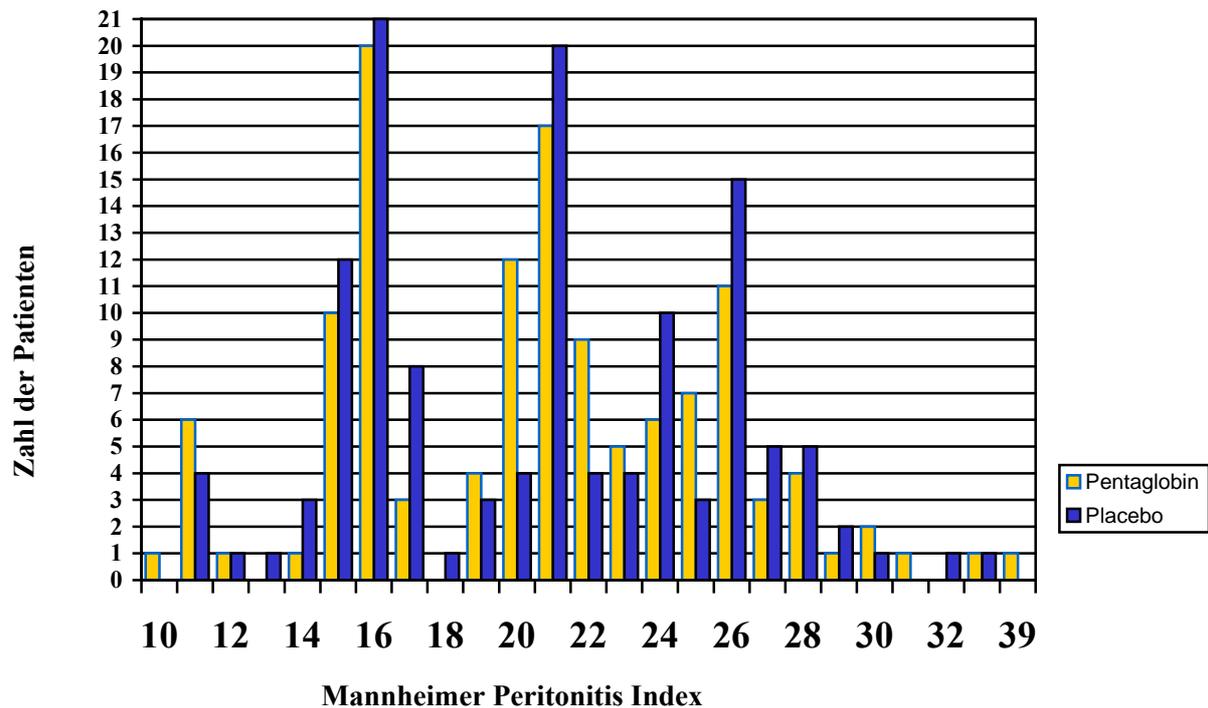


Abb. 2: Verteilung der Punktwerte des MPI

Auffällig sind in beiden Gruppen die Spitzen bei 11, 16, 21 und 26 Punkten. Dies ist dadurch zu erklären, dass für weibliches Geschlecht 5 Punkte vergeben werden. Hier sind also Spitzen im Abstand von 5 Punkten zu erwarten

Weiterhin ist auf der Graphik zu erkennen, dass sich bei der primären Datenerhebung auch Punktwerte von kleiner 10 und größer als 29 fanden. Bei der abschließenden Überprüfung der Daten wurde diese durch den Monitor sowie das Independent Data Monitoring Committee korrigiert. Die Punktwerte des Mannheimer Peritonitis Index lagen letztendlich zwischen 10 und 29. Bei der weiteren Untersuchung der Daten wurden daher zwei Subgruppen mit MPI-Werten zwischen 10 und 19 Punkten sowie 20 und 29 Punkten gebildet.

#### 4.6 APACHE-II postoperativ gesamt (Intention-to-Treat Analyse)

Es ergab sich in der Pentaglobin®-Gruppe ein arithmetischer Mittelwert von  $7,5 \pm 4,1$  Punkten und in der Placebo-Gruppe ein Wert von  $8,3 \pm 4,9$  Punkten. Die Patienten der Pentaglobin®-Gruppe hatten maximal 19 Punkte, in der Placebo-Gruppe maximal 23 Punkte. In beiden Behandlungsgruppen lag das dritte Quartil bei 10,0 Punkten, d.h. 75% der Patienten hatten einen APACHE-II-Score zwischen 0 und 10 Punkten. Der Wilcoxon-Test erbrachte einen p-Wert von 0,1784, und war damit nicht statistisch signifikant.

Eine Übersicht hierzu findet sich in *Tabelle 15*.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm.Mittelwert	7,9	7,5	8,3
Standardabweichung	4,5	4,1	4,9
Minimum	0	0	0
1.Quartil	5	4	5
Median	7	7	8
3.Quartil	10	10	10
Maximum	23	19	23
Fallzahl	255	126	129

p = 0,1784 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 15: APACHE-II postoperativ berechnete Gesamtsumme*

Beide Behandlungsgruppen waren ähnlich bezüglich der Glasgow Coma Scale, die Werte betragen  $14,9 \pm 0,7$  vs.  $14,8 \pm 0,8$  Punkten.

Der weitere Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigte keinen relevanten Unterschied bezüglich Körpertemperatur, mittlerer Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, arterieller pH, Serum Kalium, Serum Natrium, Kreatinin, Hämatokrit und Leukozyten zwischen den beiden Behandlungsgruppen

### Apache II score

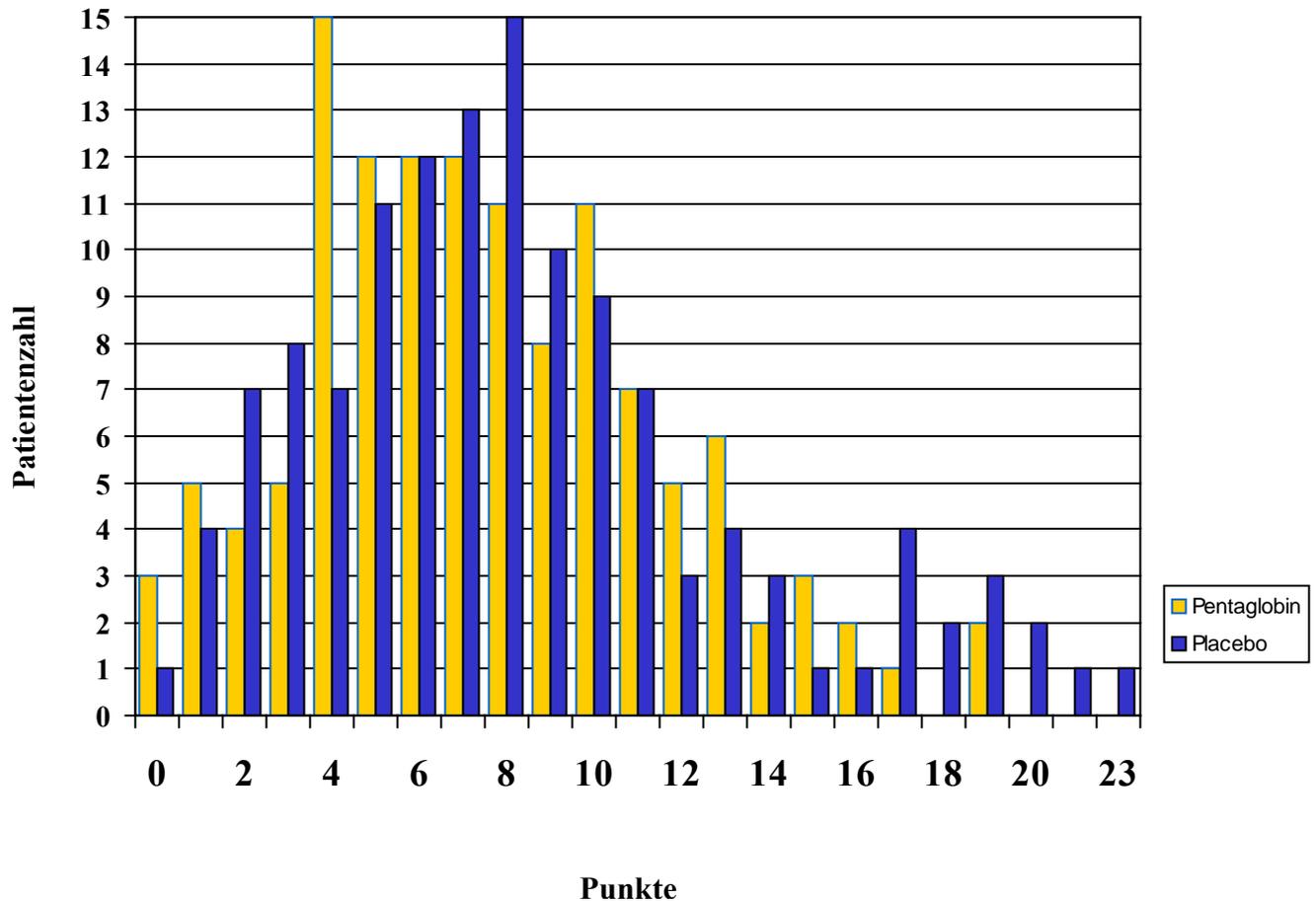


Abb. 3: APACHE II berechnete Gesamtsumme

#### 4.7 Kumulierter SOFA-Score (Intention-to-Treat Analyse)

Wie aus folgender *Tabelle 16* ersichtlich ist, betrug die Anzahl der Punkte in der Placebo-Gruppe im Mittel  $18,6 \pm 40,2$  und in der Pentaglobin®-Gruppe dagegen  $12,1 \pm 24,2$ .

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm.Mittelwert	15,4	12,1	18,6
Standardabweichung	33,4	24,2	40,2
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	1	0
Median	3	3	3,5
3.Quartil	13	9,5	13
Maximum	279	143	279
Fallzahl	255	126	129

$p = 0,1864$  (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 16: kumulierter SOFA-Score*

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
MPI 10 - 19 Punkte *) [Median]	$5,4 \pm 10,3;$ [1,5]	$4,3 \pm 5,9;$ [1,5]	$6,4 \pm 12,9;$ [1,5]
MPI 20 – 29 Punkte **) [Median]	$21,1 \pm 39,8;$ [4,0]	$16,8 \pm 30,0;$ [4,0]	$25,6 \pm 47,8;$ [5,0]

\*)  $p = 0,4734$  (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

\*\*)  $p = 0,2190$  (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 17: kumulierter SOFA-Score nach MPI Subgruppen (arithm. Mittelwerte,  $\pm$  Standardabweichung, Mediane )*

#### 4.8 Mittlerer SOFA-Score (Intention-to-Treat Analyse)

Aus der folgenden *Tabelle 18* ersichtlich ist, betrug der mittlere SOFA-Score während der Studie für die gesamte Studienpopulation in der Placebo-Gruppe im Mittel  $1,18 \pm 2,69$  und in der Pentaglobin®-Gruppe dagegen  $0,83 \pm 1,64$ .

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm.Mittelwert	1,01	0,83	1,18
Standardabweichung	2,24	1,64	2,69
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	0	0
Median	0,30	0,27	0,36
3.Quartil	1,00	0,89	1,08
Maximum	20,25	11,00	20,25
Fallzahl	255	126	129

p = 0,1710 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 18 : mittlerer SOFA-Score*

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
MPI 10 - 19 Punkte *) [Median]	$0,45 \pm 0,58;$ [0,20]	$0,42 \pm 0,51;$ [0,18]	$0,46 \pm 0,63;$ [0,27]
MPI 20 – 29 Punkte **) [Median]	$1,31 \pm 2,71;$ [0,36]	$1,07 \pm 2,05;$ [0,29]	$1,56 \pm 3,26;$ [0,50]

\*) p = 0,5501 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

\*\*\*) p = 0,1692 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 19: mittlerer SOFA-Score nach MPI Subgruppen (arithm. Mittelwerte,  $\pm$  Standardabweichung, Mediane )*

#### 4.9 Kumulierter SIRS - Score (Intention-to-Treat Analyse)

Die Pentaglobin-Gruppe zeigte bei der Betrachtung aller zu berücksichtigenden Parameter des SIRS-Scores in der Zusammenfassung einen niedrigeren Punktwert als die Placebo-Gruppe, was aus folgender *Tabelle 20* ersichtlich ist. Im Mittel hatten die Patienten der Pentaglobin-Gruppe  $13,7 \pm 15,3$  Punkte und die Patienten der Placebo-Gruppe  $14,5 \pm 15,4$  Punkte.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm. Mittelwert	14,1	13,7	14,5
Standardabweichung	15,3	15,3	15,4
Minimum	0	0	0
1.Quartil	3	3	3
Median	9	8,5	9
3.Quartil	20	19	21
Maximum	87	87	68
Fallzahl	255	126	129

$p = 0,3487$  (Wilcoxon-Test, einseitig, konfirmatorisch)

*Tabelle 20: Kumulierter SIRS - Score*

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
MPI 10 - 19 Punkte *) [Median]	9,8 ± 10,8; [6,0]	9,2 ± 10,8; [5,5]	10,3 ± 10,9; [6,5]
MPI 20 – 29 Punkte **) [Median]	16,5 ± 16,9; [10,0]	16,4 ± 17,2; [10,0]	16,6 ± 16,7 [9,5]

\*) p = 0,2302 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

\*\*) p = 0,4598 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 21: Kumulierter SIRS – Score nach MPI Subgruppen (arithm. Mittelwerte, ± Standardabweichung, Mediane )*

Bei der Betrachtung des kumulierten SIRS-Score getrennt nach MPI Subgruppen lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen.

#### 4.10 Mittlerer SIRS - Score (Intention-to-Treat Analyse)

Die Patienten der Pentaglobin®-Gruppe zeigten während der Studie für die gesamte Studienpopulation bei der Betrachtung aller zu berücksichtigenden Parameter des SIRS-Scores in der Zusammenfassung einen niedrigeren mittleren SIRS-Score als die Placebo-Gruppe. Im Mittel betrug der SIRS-Score in der Pentaglobin®-Gruppe  $0,96 \pm 0,66$  und in der Placebogruppe  $1,00 \pm 0,68$ .

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm. Mittelwert	0,98	0,96	1,00
Standardabweichung	0,67	0,66	0,68
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0,46	0,43	0,50
Median	0,88	0,88	0,90
3.Quartil	1,43	1,40	1,43
Maximum	3,13	2,75	3,13
Fallzahl	255	126	129

$p = 0,0651$  (Wilcoxon-Test, einseitig, konfirmatorisch)

*Tabelle 22: Mittlerer SIRS - Score*

Bei der Betrachtung des mittleren SIRS-Score getrennt nach MPI Subgruppen lässt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen (siehe Tabelle 23).

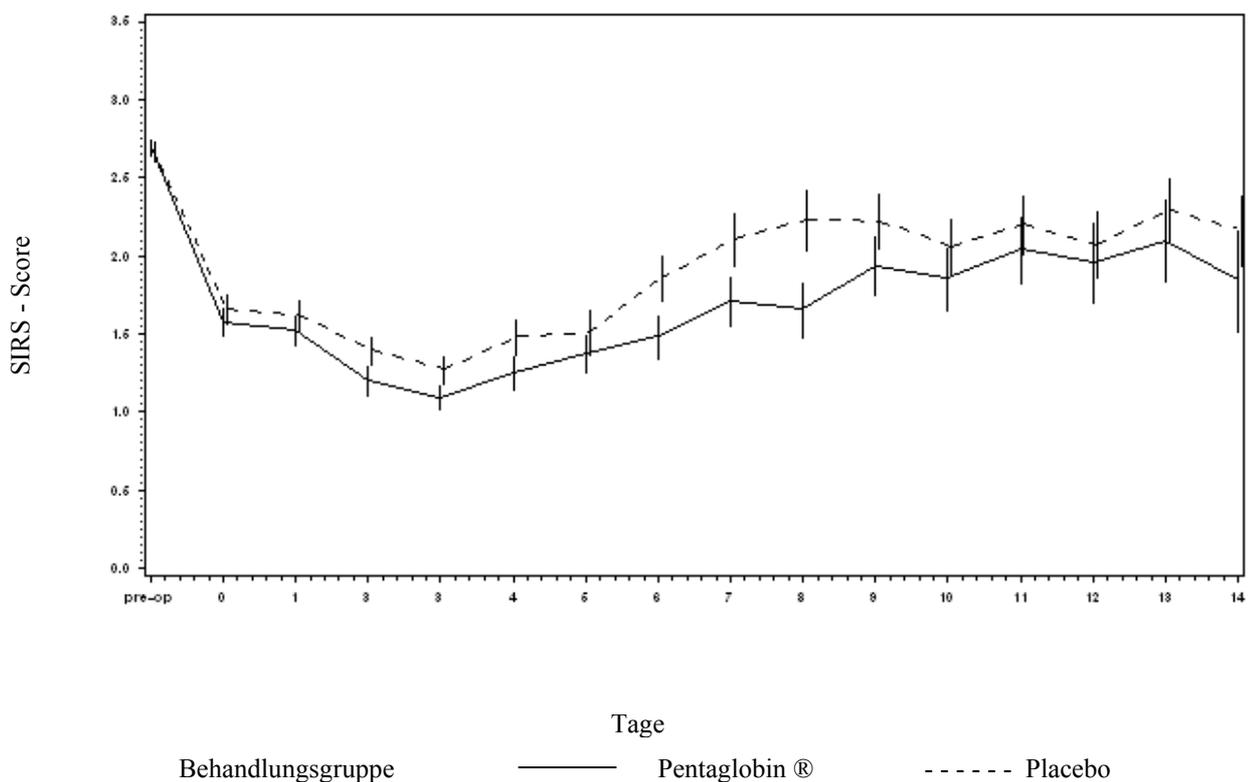
Bei der graphischen Darstellung des mittleren SIRS-Score über 14 Tagen in beiden Studiengruppen zeigen sich in der Placebo-Gruppe im Verlauf höhere Werte als in der Pentaglobin®-Gruppe, wobei sich jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen lässt.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
MPI 10 - 19 Punkte *)	0,81 ± 0,55; 0,75	0,80 ± 0,57; 0,67	0,82 ± 0,54; 0,78
MPI 20 – 29 Punkte **)	1,07 ± 0,70; 1,00	1,05 ± 0,70; 1,00	1,10 ± 0,71 1,00

\*) p = 0,3582 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

\*\*\*) p = 0,3578 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 23: mittlerer SIRS – Score nach MPI Subgruppen (arithm. Mittelwerte, ± Standardabweichung, Mediane )*



*Abb. 4: Verlauf des mittleren SIRS-Score Tag 1 bis 14*

#### 4.11 TISS - 28

Der kumulierte TISS - 28-Score zeigte für die Pentaglobin-Gruppe einen Mittelwert von 169 Punkten (Standardabweichung  $\pm 147$ ) und unterschied sich damit von der Placebo-Gruppe, die mit 194 Punkten (Standardabweichung  $\pm 182$ ) in die Bewertung einging. Es ergibt sich also eine Differenz von 25 Punkten zugunsten der Pentaglobin®-Gruppe. Der Unterschied entspricht damit der mittleren Dauer der Behandlung auf der Intensivstation.

Der mittlere TISS-28 Punktwert war während der Studie in der Pentaglobin®-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe. Der einseitige Wilcoxon-Test erbrachte einen p-Wert von 0,2204.

Der Verlauf des TISS – 28 während der ersten 14 Tage der Behandlung sind der Abbildung 5 zu entnehmen.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm. Mittelwert	182	169	194
Standardabweichung	165	147	182
Minimum	7	7	7
1.Quartil	76	74	82
Median	126	123	126
3.Quartil	217	213	228
Maximum	821	803	821
Fallzahl	255	126	129

p = 0,2204 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 24: kumulierter TISS-28-Score*

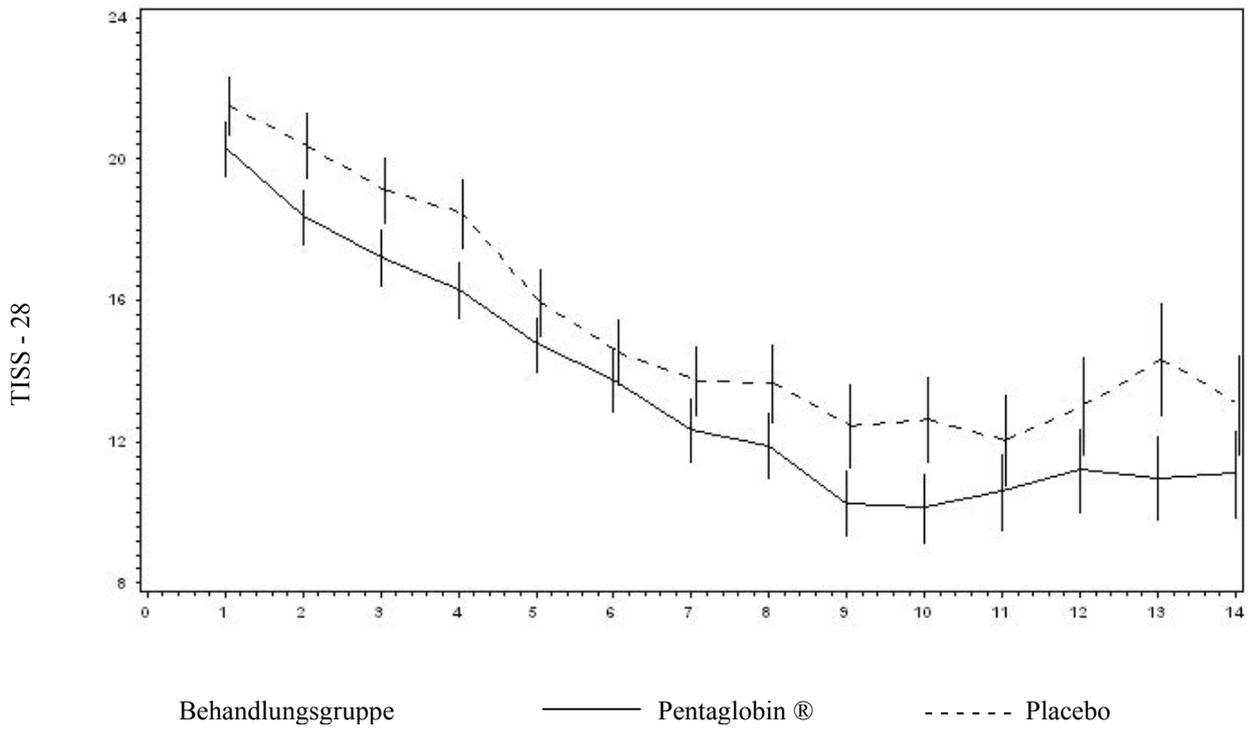


Abb. 5: Verlauf der TISS - 28 Punktwerte Tag 1 bis 14

Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass der TISS-28 Score in der Placebo-Gruppe im Verlauf höher als in der Pentaglobin®-Gruppe war, wobei sich jedoch keine statistische Signifikanz ergab.

#### 4.12 Auftreten von Fieber

Die mittlere Zahl der Tage mit Fieber war in der Pentaglobin®-Gruppe mit  $1,3 \pm 2,7$  vs.  $1,5 \pm 2,9$  Tage etwas geringer als in der Placebo-Gruppe. In 72 (57,1%) Patienten in der Pentaglobin®-Gruppe vs. 77 (59,7%) der Patienten in der Placebo-Gruppe wurde kein Fieber beobachtet. Die Dauer des Fieber war im Durchschnitt bis zu 3 Tage, nur wenige Patienten zeigten Fieber bis zu 20 Tagen.

Das Auftreten von Temperaturen über  $38^{\circ}\text{C}$  wenigstens einmalig wurde in der Pentaglobin®-Gruppe bei 54 (42,9%) Patienten vs. 52 (40,3%) Patienten in der Placebo-Gruppe festgestellt.

Die Dauer der Tage mit Fieber im Verhältnis zur Gesamtzeit der Studie lag bei  $10,3 \pm 15,7\%$  vs.  $11,2 \pm 18,4\%$ .

Parameter	Pentaglobin®; n = 126			Placebo; n = 129		
	prä-operativ	post-operativ	Letzte Beobachtung	prä-operativ	post-operativ	Letzte Beobachtung
	n=124	n=115	n=125	n=125	n=115	n=128
Temperatur (Mittel) [°C]	$37.8 \pm 1.0$ (37.7)	$37.0 \pm 0.7$ (36.9)	$36.7 \pm 0.6$ (36.6)	$37.7 \pm 1.0$ (37.9)	$36.8 \pm 0.7$ (36.8)	$36.8 \pm 0.6$ (36.8)
	n=119	n=114	n=124	n=125	n=114	n=128
Temperatur (Minim.) [°C]	$37.5 \pm 1.1$ (37.5)	$36.6 \pm 0.8$ (36.7)	$36.6 \pm 0.6$ (36.6)	$37.5 \pm 1.1$ (37.5)	$36.5 \pm 0.7$ (36.6)	$36.7 \pm 0.5$ (36.7)
	n=124	n=115	n=125	n=125	n=115	n=128
Temperatur (Maxim.) [°C]	$38.0 \pm 1.1$ (38.2)	$37.4 \pm 0.7$ (37.3)	$36.9 \pm 0.8$ (36.8)	$38.0 \pm 1.1$ (38.2)	$37.1 \pm 0.8$ (37.1)	$36.9 \pm 0.7$ (36.9)

*Tabelle 25: Körpertemperatur im Verlauf der Studie*

Beide Behandlungsgruppen waren vergleichbar hinsichtlich der mittleren, minimalen und maximalen Körpertemperatur

#### 4.13 Dauer der Entzündung

Hier zeigte sich ein Unterschied von 0,4 Tagen. Bei den Patienten der Pentaglobin®-Gruppe war an  $4 \pm 5,7$  Tagen eine Entzündung nachweisbar. Bei den Patienten aus der Placebogruppe dauerte die Entzündung im Mittel  $4,4 \pm 6,2$  Tage. Zu entnehmen aus *Tabelle 26*.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm. Mittelwert	4,2	4,0	4,4
Standardabweichung	5,9	5,7	6,2
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	0	0
Median	2	2	2
3.Quartil	5	5	6
Maximum	23	23	23
Fallzahl	255	126	129

*Tabelle 26: Dauer der Entzündung*

#### 4.14 Dauer der künstlichen Beatmung

Die mittlere Dauer der Beatmung betrug  $1,3 \pm 3,5$  Tage in der Pentaglobin®- gegenüber  $1,9 \pm 4,4$  Tage in der Placebo-Gruppe. 76 Patienten (60,3%) in der Pentaglobin®-Gruppe sowie 79 Patienten (61,2%) in der Placebo-Gruppe erhielten keine Beatmung. Bei 41 (32,5%) versus 40 Patienten (31,%) dauerte die Beatmung nicht länger als 3 Tage. Ein signifikanter Unterschied war nicht nachzuweisen ( $p = 0,2757$ )

#### 4.15 Dauer der Behandlung mit Katecholaminen

Die Therapie mit Katecholaminen wurde bei den Patienten, die Pentaglobin erhielten, im Mittel  $0,9 \pm 2,2$  Tage durchgeführt. Bei den Patienten, denen das Placebo verabreicht wurde, waren im Vergleich  $1,5 \pm 2,9$  Tage erforderlich. Der einseitige Wilcoxon-Test erbrachte einen p-Wert von 0,0372, d.h. die Dauer der Therapie mit Katecholaminen war in der Pentaglobin®-Gruppe signifikant kürzer als in der Placebo-Gruppe. Siehe *Tabelle 27*.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm. Mittelwert	1,2	0,9	1,5
Standardabweichung	2,6	2,2	2,9
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	0	0
Median	0	0	0
3.Quartil	1	0	2
Maximum	14	14	14
Fallzahl	255	126	129

p= 0,0372 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 27: Dauer der Behandlung mit Katecholaminen*

#### 4.16 Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation

Die mittlere Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation war in der Pentaglobin®-Gruppe mit 3,7 Tagen kürzer gegenüber 4,8 Tagen in der Placebo-Gruppe. Die Standardabweichungen betragen 4,4 vs. 6,3, die statistische Auswertung mittels einseitigem Wilcoxon-Test erbrachte hier keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,2469$ ). Der Patientenaufenthalt auf der Intensivstation ist in erster Linie auch abhängig von Vitalparametern. In Relation zum Behandlungs- und Pflegeaufwand ergibt sich hier die Annahme, dass in den ersten vier Tagen beide Gruppen nahezu gleichgestellt waren. Nicht berücksichtigt wurden allerdings andere Gründe, die dazu führen konnten, die Patienten von Intensiv auf Normalstation zu verlegen wie etwa stationsinterne Interessen. Implizieren wir jedoch eine übliche Liegezeit die rein vom Befinden des Patienten bzw. von objektiv messbaren Werten abhängig ist, so ergibt sich ein etwas längerer Aufenthalt der Patienten aus der Placebo-Gruppe wie *Tabelle 28* zeigt.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm. Mittelwert	4,2	3,7	4,8
Standardabweichung	5,5	4,4	6,3
Minimum	0	0	0
1.Quartil	0	0	0
Median	2	2	3
3.Quartil	6	6	6
Maximum	29	29	29
Fallzahl	255	126	129

$p=0,2469$  (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 28: Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation*

#### 4.17 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug in der Pentaglobin®-Gruppe 14,9 Tage  $\pm$  11,7 sowie in der Placebo-Gruppe 15,3 Tage  $\pm$  12,9.

Mit nahezu identischen Werten konnten hier keine Unterschiede in den beiden Gruppen festgestellt werden. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch auch die klinikübliche Patientenliegezeit, die diesen Parameter mitbeeinflusst und somit nicht außer Acht gelassen werden kann.

Die einseitige Wilcoxon-Test erbrachte hier einen p-Wert von 0,3008.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Arithm. Mittelwert	15,1	14,9	15,3
Standardabweichung	12,3	11,7	12,9
Minimum	1	1	1
1.Quartil	8	8	8
Median	12	11	12
3.Quartil	17	19	16
Maximum	73	65	73
Fallzahl	255	126	129

p= 0,3008 (Wilcoxon-Test, einseitig, explorativ)

*Tabelle 29: Dauer des Krankenhausaufenthaltes*

#### 4.18 Entwicklung der Laborparameter (Intention-To-Treat-Analyse)

[Arithm. Mittelwert± Standardabweichung (Median)]	Pentaglobin®; n = 126			Placebo; n = 129			p-Wert*
	Ausgangswert	Tag 5	Letzte Beobachtung	Ausgangswert	Tag 5	Letzte Beobachtung	
	n=108	n=109	n=124	n=118	n=110	n=125	
Leukozyten [10 <sup>3</sup> /µl]	13±7 (12)	10±4 (9)	9±4 (9)	12±6 (12)	11±4 (10)	11±5 (10)	0.0513
	n=108	n=109	n=124	n=118	n=110	n=125	
Thrombozyten [nl]	228±87 (216)	295±132 (293)	447±207 (415)	254±116 (235)	330±133 (323)	479±222 (479)	0.6461
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
IgG [mg/dl]	639±252 (649)	1453±459 (1477)	1390±443 (1404)	611±237 (587)	722±237 (680)	931±310 (928)	<0.0001
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
IgA [mg/dl]	168±89 (151)	301±121 (289)	328±152 (295)	169±111 (140)	223±111 (206)	280±152 (258)	<0.0001
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
IgM [mg/dl]	60±42 (52)	153±81 (136)	138±85 (120)	69±77 (54)	101±95 (74)	121±96 (98)	0.0008
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
IL-6 [pg/ml]	3784±11421 (632)	236±1260 (48)	102±418 (26)	3582±9955 (577)	181±433 (54)	463±3348 (31)	0.7324
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
IL-10 [pg/ml]	14±24 (6)	5±8 (2)	7±21 (2)	11±15 (5)	4±4 (3)	6±20 (2)	0.2201
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
IL-2R [U/ml]**	1872±4037 (1105)	942±798 (708)	871±691 (653)	1430±1688 (809)	1071±1211 (685)	1300±2057 (654)	0.0461
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
TNF alpha [pg/ml]	53±38 (46)	36±23 (30)	34±22 (28)	49±45 (35)	34±21 (30)	37±30 (29)	0.0871
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
TNF-R1 [ng/ml]	8±5 (6)	6±5 (5)	5±5 (4)	9±9 (6)	8±10 (5)	8±10 (5)	0.0264
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
Procalcitonin [ng/ml]	8±13 (3)	2±4 (1)	1±3 (0)	10±22 (3)	2±3 (1)	5±37 (0)	0.2996
	n=94	n=107	n=118	n=118	n=109	n=124	
C-reactives Protein [mg/dl]	21±10 (20)	8±6 (7)	6±8 (3)	21±10 (21)	9±6 (7)	6±8 (4)	0.3013
	n=94	n=107	n=118	n=119	n=110	n=124	
Neopterin [nmol/l]	37±26 (34)	42±25 (36)	37±22 (31)	34±26 (27)	38±30 (29)	40±32 (29)	0.2065

Tabelle 30: Entwicklung der bestimmten Laborwerte im Studienverlauf

\*explorativer einseitiger Test der Ausgangswerte gegenüber der letzten Beobachtung

Erwartungsgemäß fielen die Entzündungswerte in der Pentaglobin®-Gruppe stärker als in der Placebo-Gruppe. Insbesondere für den IL-2-Rezeptor und den TNF-Rezeptor1 fanden sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber der Placebo-Gruppe.

Die erhöhten Immunglobulin-Spiegel in der Pentaglobin®-Gruppe sind durch die intravenöse Gabe der genannten Immunglobuline zu erklären.

	Erniedrigt oder normal bei Ausgangswert und erhöht bei der letzten Beobachtung				Normal oder erhöht bei Ausgangswert und erniedrigt bei der letzten Beobachtung			
	Pentaglobin®		Placebo		Pentaglobin®		Placebo	
Parameter	n	%	n	%	n	%	n	%
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	12	9.5	22	17.1	1	0.8	0	0.0
Thrombozyten [/nl]	56	44.4	70	54.3	1	0.8	2	1.6
IgG [mg/dl]	43	34.1	10	7.8	1	0.8	2	1.6
IgA [mg/dl]	18	14.3	20	15.5	0	0.0	1	0.8
IgM [mg/dl]	12	9.5	9	7.0	0	0.0	2	1.6
IL-6 [pg/ml]	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	1.6
IL-10 [pg/ml]	1	0.8	2	1.6	0	0.0	0	0.0
IL-2R [U/ml]	1	0.8	2	1.6	2	1.6	4	3.1
TNF alpha [pg/ml]	6	4.8	8	6.2	0	0.0	0	0.0
TNF-R1 [ng/ml]	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Procalcitonin [ng/ml]	2	1.6	1	0.8	37	29.4	38	29.5
C-reactives Protein [ng/ml]	1	0.8	2	1.6	0	0.0	0	0.0
Neopterin [ng/ml]	7	5.6	17	13.2	0	0.0	0	0.0

*Tabelle 31: Veränderungen der Laborwerte im Studienverlauf (Intension-To-Treat-Analyse)*

Die Erhöhung der Thrombozyten bei 56 (44,4%) vs. 70 (54,3%) Patienten kann als reaktive Erhöhung nach dem Blutverlust unter der Operation interpretiert werden. Der erhöhte IgG-Wert in der Pentaglobin®-Gruppe ist hauptsächlich durch die intravenöse Gabe der Immunglobulin-angereicherten Lösung zu erklären.

#### **4.19 Per-Protocol Analyse**

##### **SIRS-Score**

Der kumulative SIRS-Score war in der Pentaglobin®-Gruppe mit  $12,0 \pm 17,4$  Punkten niedriger als in der Placebo-Gruppe mit  $13,4 \pm 18,7$  Punkten.

In Bezug auf die weiteren Parameter der explorativen Analyse des SIRS-Score ergeben sich keine Unterschiede zwischen der Intention-To-Treat und der Per-Protocol Analyse.

##### **SOFA-Score**

Der kumulative SOFA-Score lag mit  $11,8 \pm 24,1$  Punkten in der Pentaglobin®-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe mit  $17,6 \pm 38,2$  Punkten.

Die weitere explorative Analyse erbrachte auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Analysen.

#### 4.20 Abbrecher

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

Neunzehn der Pentaglobin®-Patienten schieden vorzeitig aus, in der Placebo-Gruppe waren es siebzehn Patienten, wobei acht von diesen das Studieneende nicht erlebten. In der Pentaglobin®-Gruppe starben hingegen 6 Patienten. Diese Patienten verstarben innerhalb der ersten 28 Tage der ersten Behandlung, insgesamt verstarben 9 vs. 11 Patienten. Auf eigenen Wunsch verließen 11 vs. 9 Patienten die Studie. Bei zwei Patienten aus der Pentaglobin®-Gruppe lagen sonstige Gründe vor und fünf Patienten der Placebo-Gruppe schied aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig aus.

	<b>Total</b>	<b>Pentaglobin®</b>	<b>Placebo</b>
Reguläre Beendigung der Studie	219 (85,9%)	107 (84,9%)	112 (86,8%)
Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch	36 (14,1%)	19 (15,1%)	17 (13,2%)
Abbruchgründe*			
Patientenwunsch	20 (7,8%)	11 (8,7%)	9 (7,0%)
Nebenwirkungen	7 (2,7%)	2 (1,6%)	5 (3,9%)
Tod	13 (5,1%)	6 (4,8%)	8 (5,4%)
Andere Gründe	3 (1,2%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)

\*Mehrfachnennungen möglich

*Tabelle 32: Abbrecher*

#### 4.21 Häufigste unerwünschte Ereignisse (Safety-Analyse n= 258)

	Total n = 258	Pentaglobin® n = 127	Placebo n = 131
Patienten mit unerwünschten Ereignissen*	228 (88,4%)	107 (84,3%)	121 (92,4%)
Erbrechen	47 (18,2%)	27 (21,3%)	20 (15,3%)
Übelkeit	46 (17,8%)	26 (20,5%)	20 (15,3%)
Schlafstörungen	42 (16,3%)	21 (16,5%)	21 (16,0%)
Wundinfektion	42 (16,3%)	23 (18,1%)	19 (14,5%)
Obstipation	39 (15,1%)	26 (20,5%)	13 (9,9%)
Leukozytose	37 (13,6%)	17 (13,4%)	20 (15,3%)
Fieber	35 (13,6%)	19 (15,0%)	16 (12,6%)

\*Mehrfachnennungen  
möglich

*Tabelle 33: Häufigste unerwünschte Ereignisse*

In dieser Studie beklagten insgesamt 228 Patienten das Auftreten mindestens eines unerwünschten Ereignisses, wobei die Häufigkeit in der Placebo-Gruppe mit 121 (92,4%) höher als in der Pentaglobin-Gruppe mit 107 (84,3%) lag.

Gastrointestinale Beschwerden, wie z.B. Erbrechen und Übelkeit können unter Umständen als Nebenwirkung einer Pentaglobin-Behandlung auftreten, wobei diese beiden Ereignisse ebenfalls in der Placebo-Gruppe gesehen wurden. Eine Wundinfektion trat bei 23 der Pentaglobin® - Patienten auf und bei 19 Patienten aus der Placebo-Gruppe auf.

## 4.22 Zusammenfassung der Ergebnisse

### Primäre Endpunkte der Studie (kumulativer SIRS- und SOFA-Score)-ITT-Analyse

- Der kumulative SIRS-Score war in der Pentaglobin®-Gruppe mit  $13,7 \pm 15,3$  Punkten (Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung) niedriger als in der Placebo-Gruppe mit  $14,5 \pm 15,4$  Punkten. Der einseitige Wilcoxon-Test erbrachte hierbei jedoch einen p-Wert von 0,3487 und damit keinen statistisch signifikanten Unterschied.
- Der mittlere SIRS-Score über die gesamte Studie war mit  $0,96 \pm 0,66$  Punkten in der Pentaglobin®-Gruppe niedriger gegenüber  $1,00 \pm 0,68$  Punkten in der Placebo-Gruppe. Der einseitige konfirmatorische Wilcoxon-Test führte zu einem p-Wert von 0,0651, womit auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied erreicht werden konnte.
- Der kumulative SOFA-Score lag mit  $12,1 \pm 24,2$  Punkten in der Pentaglobin®-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe mit  $18,6 \pm 40,2$  Punkten. Eine statistische Signifikanz lies sich bei p-Wert von 0,1864 nicht nachweisen.
- Der mittlere SOFA-Score während der Studie über die gesamte Studienpopulation ergab  $0,83 \pm 1,64$  vs.  $1,18 \pm 2,69$ . Der zugehörige p-Wert betrug 0,1710

### Sekundäre Endpunkte der Studie-ITT-Analyse

#### TISS-28-Score

Der mittlere kumulative TISS-28-Score betrug  $169 \pm 147$  Punkte in der Pentaglobin®-Gruppe sowie  $194 \pm 182$  Punkte in der Placebo-Gruppe. Es ergab sich also eine Differenz von 25 Punkten oder 0,9 Tage zugunsten von Pentaglobin® (27 TISS Punkte entsprechen einem Tag). Der mittlere TISS-28-Score war niedriger in der Pentaglobin®-Gruppe als in der Placebo-Gruppe.

### **Auftreten von Fieber**

Die mittlere Anzahl der Tage mit Fieber war unwesentlich niedriger unter Pentaglobin® mit  $1,3 \pm 2,7$  im Vergleich zu Placebo mit  $1,5 \pm 2,9$  Tagen.

### **Körpertemperatur**

Beide Studiengruppen zeigten ähnliche Werte bezüglich der minimalen, maximalen und mittleren Körpertemperatur im Verlauf der Studie.

### **Behandlung mit Katecholaminen**

Die mittlere Behandlungsdauer mit Katecholaminen war unter Therapie mit Pentaglobin® signifikant kürzer als unter Placebo ( $0,9 \pm 2,2$  vs.  $1,5 \pm 2,9$  Tage) mit einem p-Wert  $< 0,05$ .

### **Aufenthalt auf der Intensivstation**

Die mittlere Dauer der Behandlung auf Intensivstation war unter Pentaglobin® kürzer als unter Placebo ( $3,7 \pm 4,4$  vs.  $4,8 \pm 6,3$  Tage), jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,2469$ , einseitig).

### **Dauer des Krankenhausaufenthaltes**

Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug  $14,9 \pm 11,7$  Tage in der Pentaglobin®-Gruppe vs.  $15,3 \pm 12,9$  Tage in der Placebo-Gruppe. Der p-Wert betrug  $0,3008$  (einseitig).

### **Dauer der künstlichen Beatmung**

Die mittlere Dauer der künstlichen Beatmung unterschied sich mit  $1,3 \pm 3,5$  Tagen unter Pentaglobin®-Therapie gegenüber  $1,9 \pm 4,4$  Tagen in der Placebo-Gruppe mit einem p-Wert von  $0,2757$  (einseitig).

### **Laborparameter**

Insbesondere für den IL-2-Rezeptor und den TNF-Rezeptor1 fanden sich statistisch signifikante Unterschiede der Pentaglobin®- gegenüber der Placebo-Gruppe ( $p=0,04651$  sowie  $p=0,0264$ )

In der Pentaglobin®-Gruppe sind durch die intravenöse Gabe der genannten Immnglobuline erwartungsgemäß erhöhte Immunglobulin-Spiegel nachgewiesen worden.

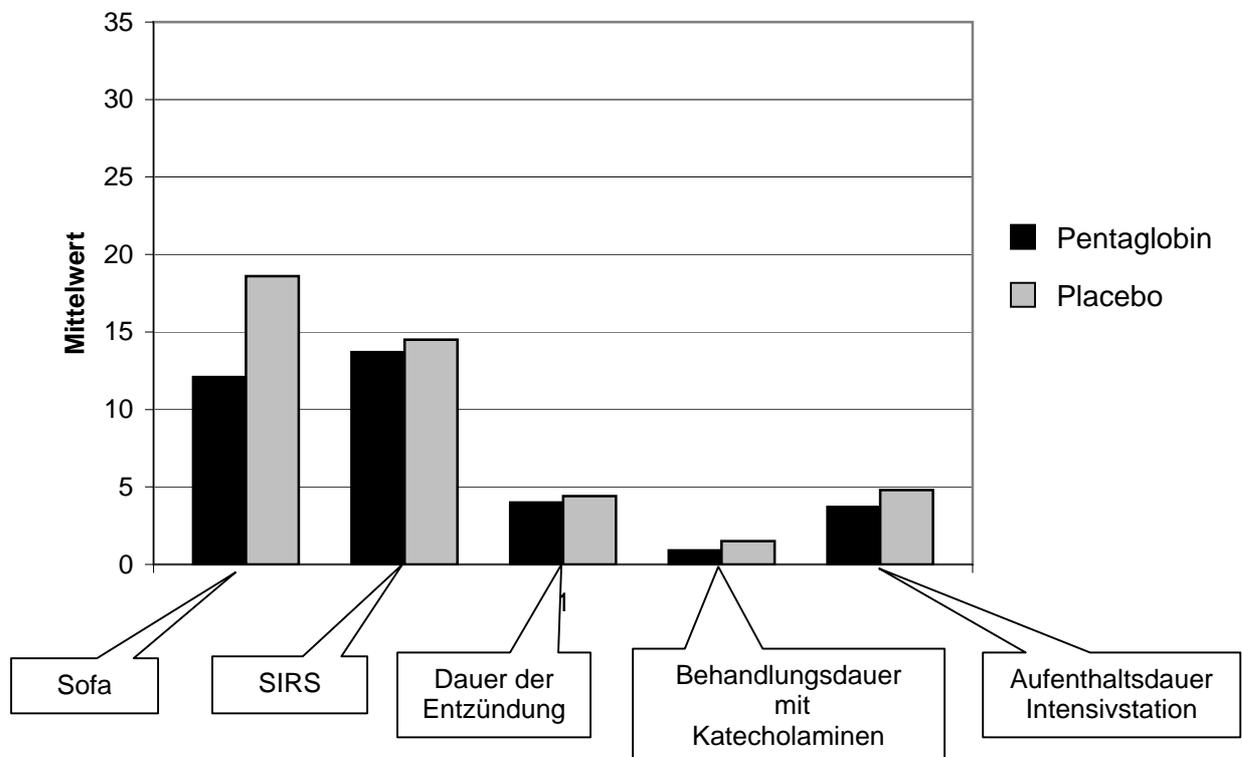
Die übrigen erhobenen Laborparameter zeigten in beiden Studiengruppen keine klinisch oder statistisch signifikanten Unterschiede.

### **Per-Protokoll Analyse**

Die oben genannten primären und sekundären Endpunkte wurden ebenfalls im Rahmen einer Per-Protokoll Analyse evaluiert. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Intention-To-Treat Analyse.

## 5 Reflexion

Zur Veranschaulichung der Unterschiede, die sich mit Hilfe von Sofa- und SIRS-Score herauskristallisiert haben und unter Einbeziehung der Dauer von Entzündung, Katecholamingabe und Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen werden die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte nochmals zusammenfassend gegenübergestellt, was aus *Abbildung 6* ersichtlich ist.



*Abb. 6: Darstellung Mittelwerte*

## 6 Beantwortung der Fragen

1.) Bei der Behandlung intraabdomineller Infektionen kommen Standardprinzipien der Chirurgie und Intensivmedizin zur Anwendung. Da die Peritonitis sehr rasch zu einer Bakteriämie führen kann, ist die Herdsanierung sowie eine entsprechende Antibiotikatherapie nach wie vor Mittel der Wahl, um eine weitere Toxinausbreitung im Körper zu verhindern. Als weitere Therapieoptionen haben sich die early-goal-directed therapy sowie die additive Therapie etabliert.

2.) Ein Effekt der Gabe von Immunglobulinen besteht in der Neutralisation von Endo- und Exotoxinen. Des Weiteren steigern sie die Opsonisierungsfähigkeit und modulieren pro- und antiinflammatorische Mediator-Kaskaden. Weiterhin besitzen sie Antikörper gegen die meisten pathogenen Keime, die bei intraabdominellen Infektionen das Krankheitsgeschehen maßgeblich beeinflussen. Die Wirksamkeit von Immunglobulinen ist seit langem bekannt. In dieser Studie konnte eine Tendenz zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufes des Sepsis gezeigt werden, wobei jedoch keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

3.) Bei dieser Studie wurden die Bone Kriterien (klinische Kriterien), der Mannheimer Peritonitis-Index (MPI) sowie der SOFA-Score zur Stratifizierung von Sepsis-Patienten benutzt. Diese Scores sind bereits seit langem etabliert und im klinischen Gebrauch im Einsatz. Letztendlich ist das Patientengut, welches eine Sepsis aufgrund einer intraabdominellen Infektion entwickeln jedoch sehr heterogen und die Sepsis stellt zumeist nur die gemeinsame Endstrecke dar. Ein Problem von Studien in diesem Bereich ist unverändert, dass möglicherweise auch durch diese vorliegenden Score-Systeme zu wenig auf die Ursache der Infektion eingegangen wird. Hierdurch werden heterogene Patientengruppen zusammengefasst und Untergruppen, die von einer Therapie z.B. mit Immunglobulinen profitieren würden nicht klar genug definiert. Es besteht hier unverändert der Bedarf nach genaueren Klassifikationssystemen bzw. einer Verfeinerung der vorhandenen.

## 7 Diskussion

Die Sepsis oder das systemische Inflammationssyndrom in der Folge einer intraabdominellen Entzündung zählt unverändert zu den gefürchtetsten Komplikationen auf einer Intensivstation. Trotz umfangreicher Fortschritten auf diesem Gebiet stellt sie die Haupttodesursache auf den nichtkardiologischen Intensivstationen der westlichen Welt dar.

Die Therapie besteht aus mehreren Säulen. An erster Stelle steht unverändert die chirurgische Fokussanierung. Sie gelingt in etwa 80 – 85 % der Fälle und ist entscheidend für die weitere Prognose. Letztendlich konnte jedoch hierdurch allein keine Verbesserung der Überlebenschance erreicht werden und es wurden weitere Therapieoptionen untersucht.

Antibiotika werden allgemein als zweite Säule der Sepsis-Therapie angesehen. Sie sind bereits lange im Einsatz und haben sich als fester Bestandteil jeder Therapie durchgesetzt. Neben üblichen Standard-Schemata kommen mehr und mehr Neuerungen nicht zuletzt durch die stetige Zunahme von Resistenzen in diesem Bereich zum Einsatz. Zunehmend finden sich Keime, die auf handelsübliche Antibiotika nicht mehr ansprechen. Trotzdem ist die Verwendung von Antibiotika seit vielen Jahren und in vielen Bereichen sinnvoll und effizient.

Unter supportiver Therapie oder dritten Säule werden Volumen-Transfusion, Katecholamintherapie, protektive Beatmung, konsequente BZ-Einstellung sowie Immunonutrition zusammengefasst.

Insgesamt ist die Sepsis jedoch weiterhin ein Krankheitsbild mit einer hohen Letalität und ausgeprägt ökonomischen Effekten. Die Behandlung eines erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis auf der Intensivstation ist dreimal teurer als bei einem Intensiv-Patienten ohne Sepsis.

Aus diesem Grund wird weiterhin nach einer spezifischen Therapie der Sepsis gesucht. Gute Erfolge konnten hier mit einer goal-directed therapy (84), Corticosteroiden (3) und vor allem aktiviertem Protein C (11) erreicht werden.

Ein weiterer erfolgversprechender Ansatz stellt die intravenöse Gabe von Immunglobulinen dar.

Diese sind bereits seit vierzig Jahren im Einsatz, konnten sich bisher aber noch nicht allgemein in der Therapie der Sepsis durchsetzen.

Bisher konnten verschiedene Wirkmechanismen von Immunglobulinen bei der Therapie des SIRS und der Sepsis nachgewiesen werden: Es wurden die Fähigkeit zur Neutralisierung von Endotoxinen (94) sowie das Vorhandensein von Antizytokinautoantikörpern zur Zytokinneutralisierung (68) beschrieben. Kekow et al. (49) konnten in Immunglobulinpräparaten Zytokine zeigen, die einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben könne.

Weitere beschriebene Wirkungsmechanismen sind eine beschleunigte LPS-Clearance (53) sowie eine Verminderung der bakteriellen Zelladhärenz und Zellinvasion (33). Anderson et al. (5) konnten eine Beeinflussung der Freisetzung von Zytokinen und Zytokinantagonisten aus Endotoxin- und Supergenaktivierten mononukleären Zellen beobachten. Insgesamt sprach ihre Untersuchung für eine Hemmung der Proinflammation sowie Förderung der Antiinflammation.

Das Ziel der dargestellten deutschen Multicenterstudie sollte nun die Untersuchung der Wirksamkeit einer spezifischen polyvalenten Immunglobulinpräparation (Pentaglobin®) einhergehend mit einer antibiotischen Therapie bei intraabdominellen Infektionen. Eine hierzu durchgeführte Pilotstudie von Reith et al. (82) konnte schon einen positiven Effekt auf den Verlauf bei intraabdominellen Infektionen nachweisen. Eine statistische Signifikanz konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

Es wurde aus diesem Grund eine deutsche Multizenterstudie aufgelegt, um eine ausreichende Fallzahl zu erreichen. Sie wurde als placebokontrollierte, multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt. Insgesamt konnten 260 Patienten an 16 deutschen Kliniken in die Studie eingeschlossen werden. 258 Patienten kamen in die Safety Analyse, 255 in die Intention-To-Treat Analyse und 236 in die Per-Protocol Analyse. Primäre Endpunkte waren der postoperative kumulierte Summenwert der SIRS-Kriterien nach Bone am 23. postoperativen Tag sowie der postoperative kumulierte Summenwert des SOFA-Score am 28. postoperativen Tag.

Der kumulierte SIRS-Score lag in der Pentaglobin®-Gruppe etwas niedriger als in der Placebo-Gruppe, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Bei den durchgeführten Interimsanalysen konnte dieser Effekt vor allem in der 1. Interimsanalyse nachgewiesen werden, aber nicht in den folgenden und der Abschlussanalyse.

Es zeigte sich, dass der kumulierte SIRS-Score in der Gruppe mit niedrigen MPI-Werten in der Pentaglobin®-Gruppe etwas niedriger als in der Placebo-Gruppe war, erneut jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Gruppe der höheren MPI-Werte war dieser Unterschied nicht nachzuweisen.

Auch hier zeigte sich, dass tendenziell dieser Unterschied in der 1. Interimsanalyse deutlicher nachzuweisen, sogar mit einem besseren SIRS-Score in der höheren MPI-Gruppe. In den folgenden Analysen lies sich dieser Unterschied nicht mehr nachweisen. Der kumulierte SOFA-Score lag über die gesamte Studiendauer für die Pentaglobin®-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe, ebenfalls als die Gruppen nach MPI-Werten unterteilt wurden. Eine statistische Signifikanz lag hier nicht vor.

Bei Vergleich der mittleren SIRS- und SOFA-Scores wurden ebenfalls niedrigere Werte für Pentaglobin® als für Placebo gefunden, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Es fiel jedoch auf, dass bei der Unterteilung in Subgruppen nach dem Mannheimer Peritonits-Index, die Patienten in der Gruppe mit einem MPI zwischen 20 und 29 tendenziell mehr von der Behandlung mit Pentaglobin® profitierten. Möglicherweise ist der Einsatz von Pentaglobin® vor allem bei einem höheren MPI von Nutzen.

Für die sekundären Endpunkte konnten für die Dauer der Behandlung mit Katecholaminen eine signifikant kürzere Therapie in der Pentaglobin®-Gruppe nachgewiesen werden. Weiterhin konnten für den IL-2-Rezeptor sowie TNF-Rezeptor I im Vergleich der Ausgangswerte gegenüber der letzten Beobachtung ein signifikanter Unterschied für Pentaglobin® beobachtet werden.

Zusammenfassend zeigte sich ein leichter Vorteil für die Pentaglobin®-Gruppe, der sich statistisch jedoch nicht nachweisen lies.

Wie sind diese Ergebnisse in die existierende Studienlage einzuordnen?

Von Alejandria et al. (2) wurden in einem Cochrane Review, insgesamt 27 Studien mit 492 Patienten evaluiert, welche intravenöse Immunglobuline (IVIGs) zur Behandlung der Sepsis einsetzen. Die Letalität war bei den IVIG-behandelten Patienten im Gesamtkollektiv (IgG- und IgM-IVIG) und insbesondere bei IgM- angereicherten IVIG signifikant niedriger als in den Kontrollgruppen.

Demgegenüber zeigte eine große randomisierte Studie (SBITS) an 635 Sepsis-Patienten, dass die Gabe von IVIG vom IgG-Typ bei Patienten mit einem APACHE-II-

Score > 20 nur zu einer geringen klinischen Verbesserung, aber nicht zu einer Reduktion der Letalität führte (106)

Pildal und Gotzsche (76) führten ebenfalls eine Metaanalyse auf der Basis des Cochrane Review von Alejandria et al. durch. Sie versuchten ergänzend alle Erstautoren zu kontaktieren und stellten striktere Kriterien zur Beurteilung der Studienqualität auf.

Sie schlossen insgesamt 21 Studien in ihre Metaanalyse ein, wobei 4 Studien als qualitativ hochwertig eingestuft wurden. Auch hierbei zeigte sich, wenn auch weniger stark ausgeprägt, eine relative Risikoreduktion für einen Tod bei Patienten mit Sepsis. Wurden jedoch nur die 4 als qualitativ hochwertig eingestuften Studien untersucht, lies sich ein statistisch signifikanter Unterschied nicht mehr nachweisen.

Hierin ist ein wesentliches Problem aller Sepsis-Studien zu sehen. Da die Sepsis nur die gemeinsame „Endstrecke“ verschiedenster Erkrankungen darstellt, handelt es sich zumeist um heterogene Studienpopulationen. Dies trifft ebenso wie bei dieser Studie auf Untersuchungen zu, die ihren Fokus auf eine intraabdominelle Ursache der Sepsis legen. Die Ursache und die dadurch in Gang gesetzten Veränderungen sind auch in ihrem zeitlichen Ablauf noch nicht komplett verstanden. Aus diesem Grund können immunmodulierende Substanzen, wie z.B. Pentaglobin® zwangsläufig nicht bei jedem Patienten zum richtigen „Zeitpunkt“ zum Einsatz kommen. In dieser Studie wurde die erste Gabe Immunglobuline innerhalb von 24 Stunden nach der Operation verabreicht. Letztendlich kann aber keine definitive Aussage gemacht werden, ob dies bei jedem Patienten das anti-toxische und anti-inflammatorische Wirkungsoptimum für die verabreichten Immunglobuline darstellt.

Ein weiteres Problem stellen die zur Klassifizierung der Patienten zur Verfügung stehenden Score-Systeme dar.

Bei dem speziell für die Peritonitis entwickelten Mannheimer Peritonitis Score gehen z.B. Parameter wie das Geschlecht mit einer hohen Gewichtung ein. Kritik an der Wichtigkeit dieses Parameters in der klinischen Anwendung wurden bereits von R. Bone in seinem Artikel „Why Sepsis Trials Fail“ aufgeworfen (14).

Der APACHE-II-Score hingegen wurde entwickelt um generell eine Aussage über die Prognose von Intensivpatienten zu treffen. Er ist nicht speziell für Patienten mit Peritonitis und sich daraus entwickelnder Sepsis bestimmt.

Die Festlegung der Einschlusskriterien für Studienpatienten in Sepsis-Studien geschieht heutzutage üblicherweise auf der Grundlage der 1992 von der American Society of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Es stellt sich ebenfalls die Frage, ob diese Kriterien wirklich in der Lage sind die Patienten entsprechend ihrer Erkrankungsschwere und ihres Mortalitätsrisikos richtig einzuschätzen. Möglicherweise müssen hier weitere Scores definiert werden, um homogenere Studienkollektive zu ermöglichen.

Ergänzend ist zu diskutieren, ob die in unserer Studien eingeschlossene Patientenzahl wirklich ausreichte, um den Trend zu einer positiven Bewertung von Pentaglobin® bei der Therapie der Sepsis wirklich statistisch signifikant nachweisen zu können.

Bei der Studie zum Nachweis von aktiviertem Protein C sind ja 1500 Patienten eingeschlossen worden. Hier konnte der Nachweis einer Wirksamkeit erbracht werden.

Für die Zukunft sind verschiedene Vorgehensweisen denkbar:

- Größere Patientenkollektive
- Homogenere Patientenkollektive
- Kombination von Pentaglobin® mit anderen in der Sepsis eingesetzten Medikamenten, wie z.B. Corticosteroide oder aktiviertes Protein C

Hierdurch kann möglicherweise der in dieser Studie gefundene positive Trend der Wirkung von Pentaglobin® bei Patienten mit Sepsis abdomineller Ursache weiter untermauert und statistisch belegt werden.

## 8 Zusammenfassung

Diese multizentrische, randomisierte, doppel-blinde Studie hatte zum Ziel, die additive Wirksamkeit von Pentaglobin® bei der Behandlung der Peritonitis zu untersuchen. Pentaglobin® wurde hierbei zusammen mit einer im klinischen Alltag üblichen Antibiotikatherapie intravenös verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo bestehend aus Humanalbumin. Primäre Endpunkte waren der postoperative kumulierte Summenwert der SIRS-Kriterien nach Bone bis zum 23. postoperativen Tag sowie der postoperative kumulierte Summenwert des SOFA-Score bis zum 28. postoperativen Tag. Ergebnisse wurden durch Anwendung verschiedener Scores überprüft.

Insgesamt konnten 260 Patienten mit Peritonitis an 16 Studienzentren eingeschlossen werden. 258 Patienten kamen in die Safety-Analyse sowie 255 in die Intentio-To-Treat Analyse. Bei den primären Endpunkten konnte eine Tendenz für die Wirksamkeit von Pentaglobin® bei septischen Patienten gezeigt werden. Insbesondere die Patienten mit einem höheren MPI-Wert scheinen mehr von einer Therapie mit Pentaglobin® profitiert zu haben. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich eine statistisch signifikant kürzere Therapie mit Katecholaminen in der Pentaglobin®-Gruppe. Weiterhin fanden sich statistisch signifikante Unterschiede des IL-2-Rezeptors sowie des TNF-1-Rezeptors im Studienverlauf zwischen der Pentaglobin®- und der Placebo-Gruppe.

Bei der Überprüfung der Verträglichkeit der Studienmedikation fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

## 9 Literaturverzeichnis

- 1 **Aguirre Caballero A, Gutierrez-Jodra Gamboa A, Garcia Perez Del Rio JI, Lavilla Diaz M.** Two cases of severe sepsis successfully treated with activated protein C. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* (2003);50: 539-43
- 2 **Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JVB.** Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). *In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford:Update Software* h
- 3 **Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y.** Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* (2004);Aug;28;329(7464):480
- 4 **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 *Crit Care Med* (1992);20: S864 – S875
- 5 **Andersson JP, Andersson UG.** Human intravenous immunoglobulin modulates monokine production in vitro. *Immunology* (1990);71:372 – 376t
- 6 **Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL et al. (The SOFA-group).** Application of SOFA score to trauma patients *Intensive Care Med.* (1999);25, 389-394
- 7 **Baratto F, Michielan F, Gagliardi G, Di Gregorio G, Pasqualetto A, Meroni M, Giron GP.** Use of protein C concentrate in adult patients with severe sepsis and septic shock. *Minerva Anesthesiol.* (2004);70: 351-60
- 8 **Berger D, Beger HD.** Pathophysiologische Grundlagen der Peritonitistherapie. *Der Chirurg* (1992); 63: 147-152

- 9 Berger D, Buttenschoen K.** Management of abdominal sepsis. *Arch Surg* (1998); 383:35-43
- 10 Belohradsky B.** Klinisch anwendbare Immunglobuline. *FAC-Fortschritte der antimikrobiellen Chemotherapie* 4/1 (1985) futuramed Verlagsgesellschaft mbH
- 11 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group.** Efficacy and safety of recombinant activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* (2001);344 (10):699-709
- 12 Blackwell TS, Christman JW.** Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* (1996);77(1):110-117
- 13 Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, McCarter RJ, Scalea TM.** Systemic Inflammatory Response Syndrome Score at Admission Independently Predicts Infection in Blunt Trauma Patients. *J Trauma* (2001); 50(5): 817-20
- 14 Bone RC.** Why sepsis trials fail. *JAMA* (1996); 276(7):565-566
- 15 Bossink AW, Groeneveld J, Hack CE, Thijs LG.** Prediction of Mortality in Febrile Medical patients : How useful are Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis Criteria? *Chest* (1998);113(6): 1533-41
- 16 Brueckmann M, Wizenmann J, Hoffmann U, Seeger M, Bewig B.** Clinical and laboratory effects of recombinant human activated protein C in the treatment of a patient with sepsis-induced multiple organ failure. *Thromb Res* (2003);109(5-6): 259-63
- 17 Brunkhorst R, Brunkhorst F.** Procalcitonin und C3a: Nützlich zur Prognose und Verlaufsbeurteilung der Sepsis. *Intensivmed* (2000);37:449-451
- 18 Burgmann H.** New antimicrobial drugs: an update. *Wien Med Wochenschrift* (2003);153(7-8): 166

- 19 Cafiero F, Gipponi M, Bonalumi U, Piccardo A, Sguotti C, Corbetta G.** Prophylaxis of infection with intravenous immunoglobulin plus antibiotic for patients at risk for sepsis undergoing surgery for colorectal cancer: Results of a randomized, multicenter clinical trial. *Surgery(1992);112:24 – 31*
- 20 Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L.** Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care (2004);8(4) R234-42*
- 21 Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP.** High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch I5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med (1991);91(1):23-29*
- 22 Casey LC.** Cytokine Networks in the Pathogenesis of Sepsis. In: *Fein Alan M., Abraham Edward M., Balk Robert A., Bernard Gordon R., Bone Roger C., Dantzer David R. et al., editors. Sepsis and Multiorgan Failure. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 100-110.*
- 23 Casey LC, Balk RA, Bone RC.** Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med (1993);119(8):771-778.*
- 24 Dalhoff A.** Synergy between acylureidopenicillins and immunoglobulin G in experimental animals. *Am J Med (1984);76:91 – 100*
- 25 Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De GD, Franchimont P, Lamy M.** Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg (1992);215(4):356-362.*
- 26 Demmel N.** Prognosescores bei Peritonitis: Mannheimer Peritonitis-Index oder APACHE II? *Langenbecks Arch Chir Suppl (1994) 379: 47-52*

- 27 Dichtelmüller H, Stephan W.** The Effect of Immunoglobulin M-enriched Intravenous Immunoglobulins against Bacterial Infections and on the Neutralization of Bacterial Toxins. *Arzneimittelforschung* (1987) 37(11): 1273-6
- 28 Eigler A, Loher F, Endres S.** Suppression der Synthese des Tumornekrose faktors. *Internist* (2001) 42:28-34
- 29 Emmanuilidis K, Weighardt H, Maier S, Gerauer K, Fleischmann T, Zheng XX, Hancock WW, Holzmann B, Heidecke CD.** Critical Role of Kupffer Cell-Derived IL-10 for Host Defense in Septic Peritonitis. *J Immunol* 167 (2001);3919 – 3927.
- 30 Endo S, Inada K, Inoue Y, Kuwata Y, Suzuki M, Yamashita H et al.** Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin. *Circ Shock* (1992);38(4):264-274.
- 31 Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE.** Depression of cellular immunity after major injury: Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg* (1986);121:1000 – 1005
- 32 Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Hartung HP.** Intravenous Immunglobulin in the Treatment of Intermittend Multiple Sklerosis. *Der Nervenarzt* 69/4 (1998) 361-65
- 33 Fluckiger U, Fischetti VA.** Immunoglobulins inhibit adherence an internalization of Streptococcus pyogenes to human pharyngeal cells. *Advances in experimental medicine and biology* (1997); 418:909-91
- 34 Fugger R, Zadrobilek E, Gotzinger P, Klimann S, Rogy M, Winkler S, Andel H, Mittelbrock M, Roth E, Schulz F.** Perioperative TNF  $\alpha$  and IL- 6 concentrations correlate with septic state, organ function and Apache II scores in intraabdominal infection. *Eur J Surg* (1993);159: 525 – 529

- 35 Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* (1996)Apr; 128 (4):570-3
- 36 Gießling U, Petersen S, Freitag M, Kleine-Kraneburg H, Ludwig K.** Chirurgisches Management der schweren Peritonitis. *Zentralbl Chir* (2002) 127, 594-597
- 37 Glinz W, Grob PJ, Nydegger UE, Ricklin T, Stamm F, Stoffel D, Lasance A.** Polyvalent immunoglobulin for prophylaxis of bacterial infections in patients following multiple trauma: A randomized, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* (1985);11:288 – 294
- 38 Goldie AS, Fearon KC, Ross JA, Barclay GR, Jackson RE, Grant IS et al.** Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. *The Sepsis Intervention Group. JAMA* (1995); 274(2):172-177.
- 39 Grabow L.** Postoperative Intensivtherapie. *Urban&Fischer* (2000);2: 384-87
- 40 Graf J, Graf C, Koch KC, Hanrath P, Janssens U.** Cost analysis and outcome prediction with the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS and TISS-28). *Med Klin Mun* (2003);98(3): 123-32
- 41 Hack CE, De GE, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ et al.** Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* (1989);74(5):1704-1710
- 42 Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C.** The Pathobiology of Peritonitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 185-196

- 43 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)
- 44 Heel KA, Hall JC.** Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. (1996);83: 1031-1036
- 45 Huber C, Batchelor JR, Fuchs D et al.** Immune response-associated production of neopterin-release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J. Exp. Med* 184;160:310 – 316.
- 46 Jaimes F, Garces J, Cuervo J, Ramirez F, Ramirez J, Vargas A, Quintero C, Ochoa J, Tandioy F, Zapata L, Estrada J, Yepes M, Leal H.** The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med* (2003);29(8): 1368-71
- 47 Jedinsky HJ, Tenpel G, Castrup HJ, Seifert J.** Cooperative group of additional immunoglobulin therapy in severe bacterial infections: results of a multicenter randomized controlled trial in cases of diffuse fibrinopurulent peritonitis. *Klin Wsch* (1987);65:1132 – 1138.
- 48 Kappler J, Kotzin B, Herron L, Gelfand EW, Bigler RD, Boyston A, Carrel S, Posnett DN, Choi Y, Marrack P.** V beta-specific stimulation of human T cells by staphyococcal toxins. *Science* (1989);244:811-813
- 49 Kekow J, Reinhold D, Pap T, Ansorge S.** Intravenous immunoglobulins and transforming growth factor  $\beta$ . *Lancet* (1998);351:184-185
- 50 Kiehl M, Michael G, Naß W, Wolfgang P, Volk HD.** Immunmodulation mit Immunglobulinen bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen. (2000) *Thieme, Stuttgart*

**51 Klosterhafen B, Klinge U, Winkeltau GJ (Hrsg.).** Infektion, Sepsis, SIRS, systemische Entzündungsantwort und Mediatoren. *In: Bongartz W., Klinge U., Klosterhafen B., Reith H.B., Töns Chr., Treutner K.-H. et al., editors. Die diffuse Peritonitis: Grundlagen und Konzepte für eine differenzierte Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1998: 24-52*

**52 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE.** APACHE II: a severity of disease classification. *Crit Care Med (1985);13: 818-29*

**53 Koch T, Heller S, Weber K, Heller A, Urbaschek R.** Effekte von humanem i.v.-Immunglobulin auf die Bakterien Clearance und Granulozytenfunktion bei Endotoxämie. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzthr. (1997);32:420-425*

**54 Kress HG, Scheidewig C, Schmidt H, Silber R.** Reduced incidence of postoperative infection after intravenous administration of an immunoglobulin A- and immunoglobulin M-enriched preparation in anergic patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med (1999);27:1281 – 1287*

**55 Lauw FN, Pajkrt D, Hack CE, Kurimoto M, van Deventer SJ, van der Poll T.** Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *The Journal of Immunology (2000);165: 2783-2789*

**56 Lefering R, Dicke S, Böttcher B, Neugebauer E.** APACHE II Score und Prognose von Intensivpatienten nach Trauma- Ergebnisse einer Qualitätssicherungsstudie an 939 Patienten. *Langenbecks Arch Chir Suppl II (1997);1387-89*

**57 Lefering R, Zart M, Neugebauer E.** Effektivkosten der Intensivtherapie: TISS und TISS-28 zur Evaluation einer Intensivstation. *Langenbecks Arch Chir Suppl II (1997);1393-95*

- 58 Liaw PC, Esmon CT, Kahn moui K, Schmidt S, Kahn moui S, Ferrell G, Beaudin S, Julian JA, Weitz JI, Crowther M, Loeb M, Cook DJ.** Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activate protein C. *Blood J Org* (2004)
- 59 Linder M, Wacha H.** Stellenwert von Peritonitis-Indizes für die klinisch-prognostische Beurteilung der Peritonitis. *Akt Chir* (1992);27:259-65
- 60 Linke R, Baliulis G, Hammer C.** Effect of High Dosage Immunoglobulins on the Function of Rat Hearts in Xenoperfusion with Human Blood. *Langenbecks Arch Chir Suppl* (1998);115:79-82
- 61 Lischke V, Westphal K, Behne M, Kessler P.** Infection or SIRS- the Problem of Definition. *Zentralbl Chir* (1999);124(8): 682-6
- 62 Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C.** An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *New Engl J Med.* (2002);347(13): 993-1000
- 63 Marggraf G, Neugebauer EA.** A Multicentre Randomised Placebo-controlled Double-blind Study on Adjuvant Treatment of Mediastinitis with Immunoglobulins (Pentaglobin) after Cardiac Surgery. *Eur J Surg Suppl* (1999);584: 26-32
- 64 Marrack P, Kappler J.** The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* (1990);248:1066
- 65 Martin C, Saux P, Mege JL, Perrin G, Papazian L, Gouin F.** Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* (1994);20(4):272-277
- 66 Martin C, Viviani X, Arnaud S, Boisson C.** Immunotherapeutic approaches of severe sepsis and septic shock; where are and where do we go from here? *Intensivmed* (1997);34:527 – 537

**67 McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM.** Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* (2001);55:77-104

**68 Menezes MC, Benard G, Sato MN, Hong MA, Duarte Aj:** In vitro inhibitory activity of tumor necrosis factor lpha and interleukin-2 of human immunoglobulin preparations. *Int Arch Allergy Immunol* (1997);114:323 – 328

**69 Merlino JI, Yowler CJ, Malangoni M.** Nosocomial infections adversely affect the outcomes of patients with serious intraabdominal infections. *Surg Infect Larchmt* (2004);5/1, 7-21

**70 Medzhitov R., Janeway C.** Innate Immunity: The Virtues of a Nonclonal System of Recognition. *Cell 91* (1997);295 – 298

**71 Miranda DR, De Rijk A, SchaufeliW.** Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items- results from a multicenter study. *Crit Care Med* (1996);24(1): 64-73

**72 Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C, Suarez-Domenech V, Bergmann A, Müller B.** Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res.* (2003) May;35(5):290-295

**73 Nachbaur K, Troppmair J, Bieling P, Kotlan B, König P, Huber Ch.** Cytokines in the control of beta-2 microglobulin release. 1. In vitro studies on various haemopoietic cells. *Immunobiology* (1988);177:55 – 56

**74 Öttinger , Berger HG.** Kriterien zur chirurgischen Intervention bei abdomineller Sepsis. *Risiko in der Chirurgie. Häring,R (Hrsg) de Gruyter2008-12*

- 75 Paugam-Burtz C, Dupont H, Marmuse JP, Chosidow D, Malek L, Desmots JM, Mantz J.** Daily Organ-system failure for Diagnosis of Persistent Intra-abdominal Sepsis after Postoperative Peritonitis. *Intensive Care Med* (2002);28(5): 594-8
- 76 Pildal J, Gotsche PC.** Polyclonal immunoglobulin for treatment for bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* (2004);39:38-46
- 77 Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E.** Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* (1993);103(2):565-575
- 78 Poynton CH, Jackson S, Fegan C, Barnes RA, Whittaker JA.** Use of IgM enriched intravenous immunoglobulin (Pentaglobin) in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* (1992); Jun;9(6):451-457
- 79 Proft T, Fraser JD.** Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* (2003);133:299-306
- 80 Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP.** The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* (1995);273(2):117-123.
- 81 Reis Miranda D, De Rijk A, Schaufeli WB.** Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items - results from a multicentre study. *Crit. Care Med.* (1996);Vol. 24, 64-73
- 82 Reith HB, Rauchschalbe SK, Mittelkotter U, Engemann R, Thiede A, Arnold A, Lissner R** IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) positively influences the course of post-surgical intra-abdominal infections. *Eur J Med Res.* (2004);29, 9(10), 479-84

- 83 Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR.** Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood* 93 (3), 942-951 (1999)
- 84 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* (2001) Vol.345, No.19, 1368-1377
- 85 Russ MA, Reith HB.** The severity of infection induces a shift in the type1/ Type 2 T-helper cell balance in patients with or without peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)*(2003);4(3):247-254
- 86 Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Hockenschneider M, Rauthmann D, Balikcioglu S, Coldewey R, Deicher H.** Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* (1991);19:1104 – 1113
- 87 Schoenberg MH, Weiss M, Radermacher P.** Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment, *Langenbecks Arch Chir* (1998);383: S44-S48
- 88 Scheingraber S, Kurz T, Dralle H.** Short-and Long-term Outcome and Health-related Quality of Life after severe Peritonitis. *World J. Surg.* 26 (2002);667-671
- 89 Schlag G, Redel H.** Mediators of injury and inflammation, *World J Surg* (1996);20: S406 – S410.
- 90 Schnoz M, Ryser DH, Barandun S, Eckmann L.** Prevention and Therapy with Immunoglobulin SRK. *Helv Chir Acta* (1979);46(1-2): 111-3

- 91 Song GY, Chung CS, Chaudry IH, Ayala A.** What is the role of IL-10 in polymicrobial sepsis: anti-inflammatory agent or immunosuppressant? *Surgery* (1999);126:378.
- 92 Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino ATJ, Lee SC, Harris MC.** Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* (1992); 120(4 Pt 1):510-515
- 93 Teasdale G, Jennet B.** Assessment of coma and impaired consciousness. A practical approach. *Lancet* (1974); 2: 81-86
- 94 Trautmann M, Held TK, Susa M, Karajan MA, Wulf A, Cross AS, Marre R.** Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product. *Clin. Exp. Immunol* (1998);111:81-90
- 95 Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A, Cakar N, Esen F.** The Effects of IgM-enriched Immunoglobulin Preparations in Patients with Severe Sepsis. *Crit Care* (2002);6(4): 357-62
- 96 van Laarhoven CJ, Hoofwijk AG, van Vroonhoven TJ.** The Mannheimer Peritonitis Index: a valuable method in predicting the outcome of severe peritonitis? *Neth J Surg* (1988); 40(6): 168
- 97 Van Snick J.** Interleukin- 6 : an overview. *Ann Rev Immunol* (1990);8: 253 – 278
- 98 Vincent JL, Moreno R, Takal J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG.** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens Care Med* (1996);22: 707-16

**99 Waage A, Halstensen A, Espevik T.** Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* (1987); *1*(8529):355-357.

**100 Wade S, Büsow M, Hanisch E.** Epidemiologie von SIRS, Sepsis und septischem Schock bei chirurgischen Intensivpatienten. *Der Chirurg* 69 (1998);648-655

**101 Wahn V.** Klinischer Einsatz von intravenösen Immunglobulinen. *Fortschr Med* (1984) *102*(31-32): 795 u. *UNI MED2* (2003)

**102 Weighardt H, Heidecke CD, Emmanuilidis K, Maier S, Bartels H, Siewert JR, Holzmann B.** Sepsis after major visceral surgery is associated with sustained and interferon- $\gamma$ -resistant defects of monocyte cytokine production. *Surgery* *127*(3) (2000);309 – 315.

**103 Welcker K, Lederle J, Schorr M, Siebeck M.** Surgery and Adjuvant Therapy in Patients with Diffuse Peritonitis: Cost Analysis. *World J Surg* *26* (2002);307-13

**104 Werdan K, Pilz G, Witthaut R.** Immunglobuline. In: *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Schuster HP, Werdan K (Hrsg.), 3rd edition, Springer 2000, pp 153

**105 Werdan K.** Pathophysiology of Septic Shock and Multiple Organ Dysfunction Syndrome and various Therapeutic Approaches with special Emphasis on Immunoglobulin. *Ther Apher* (2001);*5*:115 – 122

**106 Werdan K, Pilz G and the SBITS study group.** Polyvalent immunoglobulins. *Shock* (1997);*7*suppl:Abstract 5/ 18

**107 Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H.** Tumour necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide enhance interferon-induced tryptophan degradation and pteridine synthesis in human cells. *Biol Chem Hoppe Seyler* (1989);370:1063 – 1069.

**108 Wesoly C, Kipping N, Grundmann R.** Immunoglobulin Therapy of Postoperative Sepsis. *Z Exp Chir Transplant* (1990);23(4): 206-13

**109 Winkeltau GU, Klosterhafen B, Niemann H, Treutner KH, Schumpelick V.** Differenzierte chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis. *Chirurg* (1992);1035-1040

**110 Witte T, Schmidt RE.** Mechanismen der Entzündung: Neue Ansätze für Therapien. *Deutsches Ärzteblatt*95 (1998);42: A-2643/B-2251/C-222

**111 Zantl N, Uebe A, Neumann B, Wagner H, Siewert JR, Holzmann B, Heidecke CD, Pfeffer K.** Essential role of IFN $\gamma$  in survival of colon ascendens stent peritonitis (CASP), a novel murine model of abdominal sepsis. *Infect Immun* 66 (1998);2300 – 2309.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Prof. h.c. A. Thiede, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg, der die Betreuung meiner Promotionsarbeit übernahm.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. H.B. Reith für die Überlassung des Themas der Arbeit sowie die Betreuung und Geduld während der Bearbeitung.

Nicht vergessen möchte ich meine Frau Katharina, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen beigetragen hat und während der Bearbeitung mal wieder deutlich zurücktreten musste.

## **Lebenslauf**

Name: Stefan Eisoldt  
Wohnort: Felchengang 3  
78464 Konstanz

Geburtstag und –ort: 13.03.1971 in Goslar  
Familienstand: verheiratet

### **Schulbildung**

1977 – 1981 Grundschole Worthstraße in Goslar  
1981 – 1983 Orientierungsstufe Innenstadt in Goslar  
1983 – 1990 Ratsgymnasium Goslar  
06.1990 Abitur am Ratsgymnasium Goslar

### **Wehrdienst**

10.1990 – 09.1991 Grundwehrrdienst in Braunschweig

### **Studium**

10.1991 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Philipps – Universität Marburg  
08.09.1993 Ärztliche Vorprüfung  
12.04.1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
16.04.1997 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10.1997 Wechsel an die Julius – Maximilians – Universität Würzburg  
10.1997 – 10.1998 Praktisches Jahr in Würzburg, Mobile (USA) und London (England)  
06.11.1998 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Beruf**

12.1998 – 05.2000 Arzt im Praktikum an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg  
06.2000 – 10.2003 Assistenzarzt an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg  
seit 10.2003 Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Konstanz

S. Eisoldt