

Einsatz von Pseudomonas-Immunglobulin bei beatmeten Patienten einer interdisziplinären chirurgischen Intensivstation

Zusammenfassung: Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit eines neuen, intravenös verträglichen Pseudomonas-Hyperimmunglobulins wurden im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie an 30 Patienten untersucht. Wenn auch die statistische Auswertung der meßbaren Parameter keine relevanten Unterschiede zwischen Therapie- (n=15) und Kontrollgruppe (n=15) erbrachte, so war doch der klinische Verlauf in der Therapiegruppe deutlich besser: An den Folgen einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* starben in der Kontrollgruppe drei Patienten, in der Therapiegruppe keiner. Die Verträglichkeit des Präparates war sehr gut.

Summary: *Pseudomonas Immunoglobulin in Surgical Intensive Care Patients on Mechanical Ventilation.* The clinical efficacy and safety of a new pseudomonas hyperimmune globulin for intravenous administration were examined in 30 patients in a prospective randomized study. Although the statistical evaluation of the measurable parameters did not show relevant differences between the therapy group (n=15) and the controls (n=15), the clinical course of the disease was markedly better in patients treated with hyperimmune globulin. In the control group, three patients died from *Pseudomonas aeruginosa* infections, but none in the therapy group. The preparation was very well tolerated.

Einleitung

Zu den lebensbedrohlichen Infektionen bei Intensivpatienten zählt auch heute noch die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (1, 2). Die höchsten Morbiditäts- und Mortalitätsraten sind bei internistischen Patienten mit Erkrankungen des hämatopoetischen Systems und konsekutiver Granulozytopenie beschrieben (2).

Auch nach größeren chirurgischen Eingriffen ist die Immunabwehr zumindest zeitweise geschwächt. Eine Infektion mit *P. aeruginosa* wird durch meist zahlreiche intravasale Katheter und Trachealtubus enorm begünstigt (1). Neue epidemiologische Daten zur Pseudomonas-Infektion bei abwehrgeschwächten Patienten sowie Neuerkenntnisse über Virulenzfaktoren von *P. aeruginosa* und die immunologische Antwort des Patienten (1, 4-7) berechtigen zu der Hoffnung, daß ein neuentwickeltes Hyperimmunglobulin gegen *P. aeruginosa* in Zukunft die Schwere der Krankheitsverläufe und die Mortalität wird vermindern können.

Erste Berichte über Schutz vor schwersten Krankheitsverläufen bei Pseudomonas-Infektion mit hoch dosierten IgG-Präparaten liegen bereits vor (3, 4).

Im folgenden sollen einige Erfahrungen mit dem Einsatz von Pseudomonas-Immunglobulin bei Patienten einer interdisziplinären chirurgischen Intensivstation kurz dargestellt werden.

Patienten und Methode

28 Patienten der interdisziplinären Intensivstation der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurden in den Jahren 1984-1986 im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie erfaßt. Als Aufnahmekriterien in die Studie galten:

- Die im Zusammenhang mit der Beatmung erworbene, bakteriologisch nachgewiesene Infektion mit *P. aeruginosa*
- Leukozytose $>10.000/\text{mm}^3$
- Temperatur rektal $>38^\circ\text{C}$
- Respiratorische Insuffizienz aufgrund der Infektion.

Jeweils 15 Fälle waren durch Randomisierung entweder der Therapie oder der Kontrollgruppe zugeordnet.

Zwei Patienten wurden zunächst in die Kontrollgruppe aufgenommen. Da die Infektion mit Antibiotika allein jedoch nicht zu beherrschen war, wie im Randomplan festgelegt, der klinische Zustand beider Patienten jedoch stabil blieb, erhielten diese beiden Patienten anschließend Pseudomonas-Immunglobulin und wurden in der Therapiegruppe nochmals dokumentiert. Sie wurden also, im Gegensatz zu den übrigen Patienten, erst in einem sehr späten Stadium der Infektion in der Therapiegruppe erfaßt.

Die Verteilung der Patienten auf die chirurgischen Disziplinen geht aus Tabelle 1 hervor.

Pseudomonas-Hyperimmunglobulin (Psomaglobin®, Fa. Tropon/Cutter) wird aus dem Plasma hochtitriger Spender durch Kälte-Äthanol-Fraktionierung gewonnen. Durch Reduktion und Alkylierung wird das Präparat frei von antikomplementärer Aktivität und dadurch intravenös verträglich. Die Stabilisierung erfolgt durch Zusatz von 10% Maltose, die Pufferung mit 0,1M Glycin. Psomaglobin liegt als 5%ige Lösung vor mit einem IgG-Gehalt von 99% [davon 90% monomeres IgG (7S-Moleküle)]. Die Hepatitissicherheit wird durch einen RIA der dritten Generation gewährleistet (Herstellerangaben).

Patienten der Therapiegruppe erhielten - neben Antibiotika - möglichst frühzeitig nach Bekanntwerden der Pseudomonas-Infektion: Am ersten Tag: 8 ml Pseudomonas-Hyperimmunglobulin/kg KG. Am zweiten Tag: 4 ml Pseudomonas-Hyperimmunglobulin/kg KG.

Die Zufuhr erfolgte über einen zentralen Venenkatheter. Die Tropfgeschwindigkeit betrug etwa 20 ml/min. Während und nach der Infusion wurden die Patienten ärztlich überwacht, um eventuell auftretende Unverträglichkeitsreaktionen sofort zu erkennen.

Dr. Isolde Class, Dr. W. Junginger, Dr. Th. Klöss, Zentralinstitut für Anästhesiologie des Klinikums der Eberhard-Karls-Universität, Calwerstraße 7, D-7400 Tübingen.

Tabelle 1: Verteilung der Patienten auf die chirurgischen Disziplinen.

	Gesamtzahl	Therapiegruppe		Kontrollgruppe
		m	w	
Allgemeinchirurgie*	16	11	5	8
Thoraxchirurgie*	10	4	6	4
Neurochirurgie	3	1	2	2
Hals-Nasen-Ohren	1	1	-	1

* Ein Patient aus der Allgemeinchirurgie und eine Patientin aus der Thoraxchirurgie sind sowohl in der Kontroll- als auch anschließend in der Therapiegruppe aufgeführt.

Patienten der Kontrollgruppe erhielten lediglich Antibiotika entsprechend der mikrobiologischen Testung.

Folgende Laborwerte wurden an den Tagen 1 (vor Therapiebeginn), 3 und 7 untersucht: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Differential-Blutbild; Leberwerte (GOT/GPT, alkalische Phosphatase); Harnstoff, Kreatinin, Urinstatus; Elektrophorese. Der klinische Verlauf wurde fortlaufend beobachtet und dokumentiert (Temperatur, Beatmungsparameter, Röntgen-Thorax).

Ergebnisse

Randomisierung

Beide Gruppen sind bezüglich Alter und Geschlecht hinreichend vergleichbar:

	Therapie	Kontrolle
Alter (Jahre)	51 ± 16	46 ± 23
Geschlecht	m = 7 w = 8	m = 10 w = 5

Der älteste Patient war in der Therapiegruppe (76 Jahre), der jüngste mit 18 Jahren in der Kontrollgruppe. Ebenso gut randomisiert ist das Kollektiv hinsichtlich der Zusatztherapie mit Blut-/Plasmaderivaten (Tabelle 2) und begleitender bzw. vorbestehender Erkrankungen/Medikationen (Tabelle 3).

Lediglich die Schwere der Infektion scheint zuungunsten der Therapiegruppe verlagert zu sein: Der Nachweis von *P. aeruginosa* im arteriellen Blut als Beweis für ein septisches Geschehen war hier zweimal zu verzeichnen. Zusätzliche Wundinfektionen traten doppelt so häufig auf wie in der Kontrollgruppe (Tabelle 4).

Tabelle 2: Zusatztherapie mit Vollblut-/Plasmapräparaten innerhalb 20 Tagen vor Aufnahme in die Studie (entsprechend HWZ von IgG).

Zusatztherapie	Anzahl der Patienten	
	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Serumkonserven > 4E	9	7
Fresh frozen plasma > 4E	4	5
Polyvalentes	4	6
Immunglobulin > 20 g		
Vollblut > 4E	5	5

Tabelle 3: Häufigkeit der wichtigsten Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen in beiden Gruppen.

Begleiterkrankung	Anzahl der Patienten	
	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Akutes Nierenversagen	4	3
Nutritiv toxischer Leberschaden	3	2
Diabetes mellitus	2	1
Kortison-Dauertherapie	2	1

Tabelle 4: Infektionsdiagnosen.

Diagnose	Anzahl der Patienten	
	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Pneumonie	9	12
Sepsis	2	-
(Nachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in der Blutkultur)		
Pneumonie	4	2
Wundinfektion		
Harnwegsinfektion	-	1

Das Erregerspektrum ist in beiden Gruppen ähnlich, sieht man von den in der Therapiegruppe etwas häufigeren Mischinfektionen ab (Tabelle 5). Candida-Besiedlungen wurden, da sie in keinem Fall klinisch relevant wurden, nicht berücksichtigt.

Tabelle 5: Erregerspektrum bei der Erstdiagnose der Pseudomonas-Infektion.

Erreger	Anzahl der positiven Befunde	
	Therapiegruppe n	Kontrollgruppe n
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + grampositive Bakterien (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>)	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + gramnegative Bakterien (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>)	6	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + grampositive + gramnegative Bakterien	5	2

Laborwerte

Der Vergleich der Leukozytenzahlen in beiden Gruppen zeigt in der Therapiegruppe durchweg höhere Werte (Abbildung 1). Der Unterschied ist jedoch wegen der kleinen Fallzahlen und großen Schwankungen innerhalb der Gruppen nicht signifikant.

Zwei Erklärungen sind möglich: Die Therapiegruppe erfaßt drei Patienten mit chronischer Pseudomonas-Infektion (> zwei Wochen) und dementsprechend höheren Leukozytenzahlen; ein Patient der Kontrollgruppe hingegen wies während des gesamten Beobachtungszeitraumes

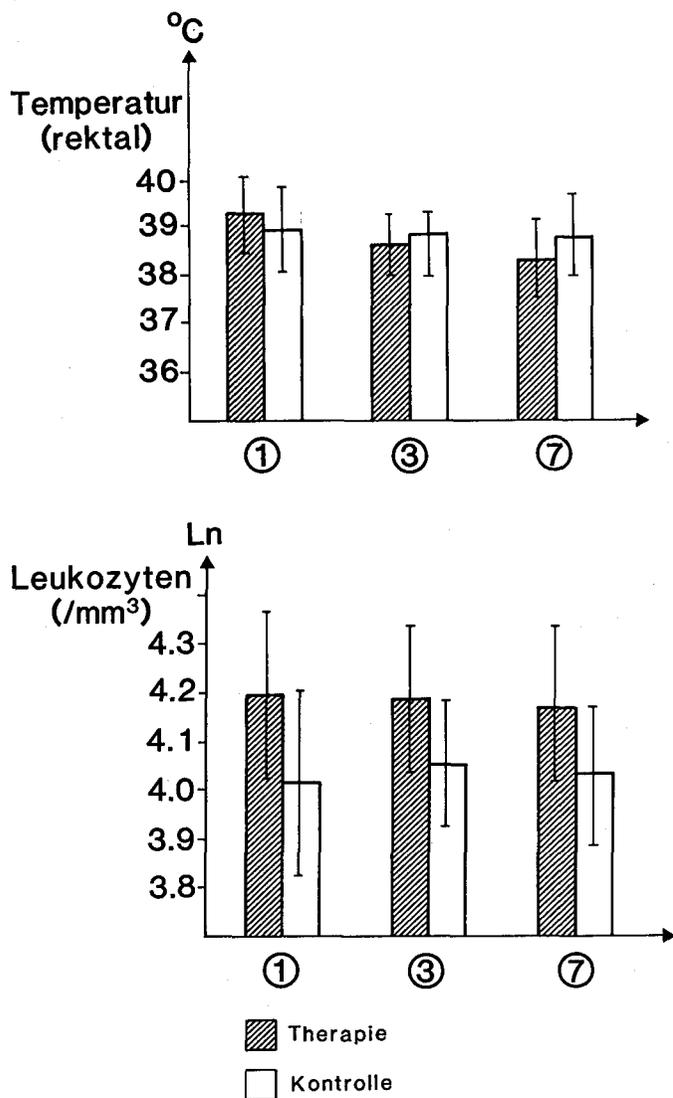


Abbildung 1: Temperatur und Leukozytenzahl in beiden Gruppen, vor Therapie (1), direkt nach Therapie (3) und am Ende des Beobachtungszeitraumes (7).

erniedrigte Leukozytenzahlen auf, er hatte schon präoperativ eine Leukopenie unklarer Ätiologie.

Die IgG-Werte waren aufgrund der kleinen Fallzahlen vor Diagnose bzw. Therapie statistisch nicht zu vergleichen ($n = 3$).

Bei einem Patienten der Kontrollgruppe, bei dem der Verdacht auf eine Infektion mit *P. aeruginosa* bestand, wurde IgG im Abstand von jeweils zwei Tagen bestimmt. Es ließ sich bis zum bakteriologischen Nachweis von *Pseudomonas* im Trachealsekret ein allmählicher Anstieg von IgG zeigen: 0,75 g/l – 1,07 g/l – 1,14 g/l – 1,27 g/l. Bis auf drei Ausnahmen konnte bei allen Patienten der Kontrollgruppe ein Anstieg von IgG innerhalb des Beobachtungszeitraums (sieben Tage) festgestellt werden. Zwei der drei Patienten mit IgG-Abfall verstarben an den Folgen der Infektion.

Der höchste IgG-Wert (abgesehen von Werten kurz nach der Infusion von Hyperimmunglobulin) fand sich mit 2,02 g/l bei einer Patientin mit chronisch-progredienter Lungenfibrose und chronischer Infektion mit *P. aeruginosa*.

Verträglichkeit

Die Mehrzahl der Patienten war zum Zeitpunkt der Therapie noch beatmet und sediert. Eine allergische Reaktion tritt bei solchen Patienten seltener auf oder wird bei geringer Ausprägung nicht festgestellt.

Trotz zum Teil sehr hoher Infusionsgeschwindigkeit die die Empfehlung des Herstellers um ein Vielfaches überschritt, wurde in keinem Fall ein Hinweis auf Unverträglichkeit des Präparats gesehen.

Eine Patientin mit allergischer Diathese erhielt Pseudomonas-Hyperimmunglobulin im Wachzustand mit gleicher Infusionsgeschwindigkeit. Auch hier waren keinerlei Nebenwirkungen festzustellen, so daß die Unbedenklichkeit bezüglich der Auslösung allergischer Reaktionen angenommen werden kann.

Behandlungserfolg

Als Kriterien für den Erfolg der Behandlung mit Pseudomonas-Immunglobulin wurden gewählt:

- Entfieberung
- Entwöhnung von der Beatmung
- Mobilisierung
- Verlegung auf Allgemeinstation.

Einen Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Parameter Temperatur, Leukozytenzahl und Beatmung zu Beginn (Tag 1) und am Ende des Beobachtungszeitraums (Tag 7) zeigt Tabelle 6.

Bezüglich der Temperaturverläufe sind beide Gruppen zu beiden Zeitpunkten identisch. Hier spielen möglicherweise die für intensivmedizinische Überwachungsmaßnahmen notwendigen invasiven Methoden wie zentraler Venenkatheter, arterielle Kanüle, Blasendauerkatheter, Trachealtubus eine entscheidende Rolle.

Der Parameter Beatmung zeigt einen deutlichen Erfolg in der Therapiegruppe: Hier sind sieben Tage nach Gabe

Tabelle 6: Temperatur, Leukozytenzahl und Beatmung in beiden Gruppen zu Beginn (Tag 1) und am Ende des Beobachtungszeitraums (Tag 7).

Temperatur >38° C	Tag 1	Tag 7
Therapiegruppe	14 (n=15)	9 (n=15)
Kontrollgruppe	14 (n=15)	9 (n=15)
Leukozyten >10 ³ /mm ³	Tag 1	Tag 7
Therapiegruppe	14	13
Kontrollgruppe	8	7
Beatmung (kontrolliert/assistent)	Tag 1	Tag 7
Therapiegruppe	14	5
Kontrollgruppe	14	12

Tabelle 7: Behandlungserfolg in beiden Gruppen anhand klinischer Parameter.

	Klinischer Verlauf (Anzahl der Patienten)			
	Sehr gut	Gut	Unverändert	Gestorben
Therapiegruppe (n=15)	8	6	–	1
Kontrollgruppe (n=15)	–	4	5	6

von Pseudomonas-Immunglobulin nur noch fünf Patienten beatmungspflichtig.

Eine Leukozytose war in der Therapiegruppe zu beiden Zeitpunkten doppelt so häufig zu finden wie in der Kontrollgruppe. Eine mögliche Erklärung hierfür wurde bei der Diskussion der Laborwerte gegeben.

Wichtigstes, jedoch am schwierigsten zu standardisierendes Kriterium ist der klinische Zustand des Patienten bzw. dessen Änderung unter der Therapie mit Pseudomonas-Immunglobulin. Aus Tabelle 7 ist bezüglich dieser klinischen Parameter eine deutliche Überlegenheit der Therapiegruppe zu erkennen. Hier spielt die Ausgangssituation des Patienten (Alter, Grundkrankheit, Schwere des Traumas bzw. operativen Eingriffs, Blutverlust etc.) eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes.

Die Mortalität des untersuchten Kollektivs liegt mit 25% dreifach über der des gesamten Patientengutes der chirurgischen Intensivstation mit ca. 8% für 1985. In der Literatur werden für Infektionen mit *P. aeruginosa* Letalitätsraten zwischen 25% und 80% angegeben (1, 2). Es ist hier jedoch anzumerken, daß vier der sieben Patienten an ihrer Grundkrankheit verstorben sind (drei Patienten aus der Kontrollgruppe, eine Patientin aus der Therapiegruppe). Es bleibt somit eine Mortalität von 11%, welche

der Infektion mit *P. aeruginosa* zugeschrieben werden kann.

Diskussion

Der fehlende meßbare Unterschied zwischen den nach rein klinischen Gesichtspunkten positiven Krankheitsverläufen in der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe könnte folgenden Ursachen zugeschrieben werden:

- Der Nachweis der klinischen Wirksamkeit eines Immunglobulins in der operativen Intensivmedizin ist wegen der vielfältigen Einflüsse problematisch.

- Es wäre denkbar, daß die gewählte Dosis für einige Patienten zu niedrig war, um innerhalb von sieben Tagen klinische Veränderungen zu bewirken. In der Literatur ist mehrfach belegt, daß die Überlebensrate von der Höhe des Antikörper- bzw. Antitoxinspiegels abhängig ist (1, 4–6, 8). Hier wäre zu überprüfen, ob der Ausgangswert dieser Spiegel in Zukunft Richtlinien für die Dosierung von Hyperimmunglobulin liefern kann.

- Entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf scheint die Wahl des richtigen Zeitpunkts für den Therapiebeginn zu sein (1, 4). Hier jedoch besteht die Schwierigkeit, den Übergang von der klinisch irrelevanten Kolonisation zur relevanten Infektion zu erkennen (1). Es ist bisher noch nicht gelungen, dafür geeignete Parameter zu finden.

Resümee

Nach klinischen Kriterien konnte der Beweis für die Wirksamkeit von Pseudomonas-Immunglobulin (Psomoglobin) bei den schwerstkranken Patienten einer chirurgischen Intensivstation erbracht werden. Unter dem Aspekt der hohen Effizienz bei bestimmten Krankheitsverläufen, der limitierten Verfügbarkeit und der Kosten sollte dieses Präparat gezielt eingesetzt werden.

Literatur

1. Gould, I. M., Wise, R.: *Pseudomonas aeruginosa*: clinical manifestations and management. Lancet (1985) 1224–1226.
2. Bishop, J. F., Schimpff, S. C., Diggs, C. H., Wiernik, P. H.: Infections during intensive chemotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma. Ann. Int. Med. 95 (1981) 549–555.
3. Marget, W., Mar, P. J., Jaspers, L., Possinger, K., Haselberger, H.: Preliminary study on administration of high-titer lipid A antibody serum in sepsis and septic shock patients. Infection 13 (1985) 120–124.
4. Holder, I. A., Naglich, J. G.: Experimental studies on pathogenesis of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, treatment with intravenous immune globulin. Am. J. Med. 76 (1984) 161–167.
5. Pollack, M., Young, L. S.: Protective activity of antibodies to exotoxin A and lipopolysaccharide at the onset of *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in man. J. Clin. Inv. 63 (1979) 276–286.
6. Cross, A. S., Sadoff, J. C., Iglewski, B. H., Sokol, P. A.: Evidence for the role of toxin A in the pathogenesis of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in humans. J. Inf. Dis. 142 (1984) 538–546.
7. Pollack, M.: Antibody-mediated immunity in *Pseudomonas* disease and its clinical application. Infect. Immun. 15 (1977) 776–780.
8. Young, L. S.: Gram-negative septicemia: Antibody deficiency and specific protection. Bayer Symposium VIII. The pathogenesis of bacterial infection: 1985, 138–145.