

Antikörper gegen Lipoid A in der Behandlung des septischen Schocks

Zusammenfassung: Bei Patienten mit einer durch positive Blutkultur nachgewiesenen gramnegativen Sepsis wurde untersucht, ob durch die Applikation von Hyperimmunglobulin mit hohem Titer an Lipoid A-Antikörpern ein septischer Schock verhütet oder gemildert werden kann. In einer offenen Studie wurden sechs Patienten mit Anti-Lipoid A-Antikörpern behandelt. Die zum Teil drastischen Erfolge ermutigten uns zu einer randomisierten Doppelblindstudie, in die bisher 17 Patienten aufgenommen wurden (16 Patienten auswertbar). Die Patienten erhielten unmittelbar nach Bekanntwerden einer positiven Blutkultur an zwei aufeinanderfolgenden Tagen hohe Dosen an Anti-Lipoid A-Antikörpern oder Placebo (NaCl 0,9%). Vor und nach jeder Applikation wurden Blutproben zur Bestimmung der Serumbakterizidie und der Anti-Lipoid A-Titer abgenommen. Wegen der noch geringen Patientenzahl wurden die Patienten aus beiden Studien

Summary: *Lipid A Antibodies in the Treatment of Septic Shock.* The protective effect of high-titer anti-lipid A hyperimmune globulin with respect to the course of the disease and the mortality rate was studied in patients with septicemia verified by positive blood cultures. Six patients were treated with anti-lipid A in an open study. Dramatic improvement in fever curves and clinical condition in some of the patients encouraged us to start a randomized double blind study. So far, 17 patients have entered the study, 16 of whom were evaluable. Immediately after a positive blood culture was found, patients received either high doses of anti-lipid A or placebo (saline solution) on two subsequent days. Before and after each infusion blood samples were taken in order to assess serum bactericidal activ-

ity and anti-lipid A titers. Because of the still small numbers of patients the results of both studies were summarized. In all patients treated with anti-lipid A clear-cut increases in anti-lipid A titers were shown. Patients with repeated gram-negative infections showed higher median anti-lipid A titers than patients without such a history. The patients treated with anti-lipid A immune globulin ran a significantly milder course than the placebo group. The severe signs of septic shock were reversed in seven of 15 patients on anti-lipid A compared to two of seven patients treated with placebo. In the anti-lipid A-treated group, three of 15 patients died, and in the placebo group two of seven. This difference is not statistically significant.

ity and anti-lipid A titers. Because of the still small numbers of patients the results of both studies were summarized. In all patients treated with anti-lipid A clear-cut increases in anti-lipid A titers were shown. Patients with repeated gram-negative infections showed higher median anti-lipid A titers than patients without such a history. The patients treated with anti-lipid A immune globulin ran a significantly milder course than the placebo group. The severe signs of septic shock were reversed in seven of 15 patients on anti-lipid A compared to two of seven patients treated with placebo. In the anti-lipid A-treated group, three of 15 patients died, and in the placebo group two of seven. This difference is not statistically significant.

Einleitung

Nach neueren Untersuchungen von *Rietschel* und Mitarbeitern (1) besteht wohl kein Zweifel mehr an der endotoxischen Potenz von Lipoid A. Daraus folgerten wir, daß Antikörper gegen Lipoid A möglicherweise einen protektiven Effekt in Patienten mit gramnegativen Infektionen entwickeln können. Das in der Studie von *Glauser* (2) verwendete J5-Antiserum enthält schwankende Antikörpertiter gegen Lipoid A (nach vorläufigen Untersuchungen ca. 50%). Es ist denkbar, daß gewisse Erfolge dieser Studie auf effektive Lipoid A-Antikörpertiter im Patientenserum zurückzuführen sind. Leider wurden weder pharmakokinetische Untersuchungen der verabreichten

Immunglobuline noch der Patientenserum vorgenommen, die diese Annahme bestätigen könnten.

Marget und Mitarbeiter (3) fanden in Patienten mit rezidivierenden gramnegativen Infektionen hohe Antikörpertiter gegen Lipoid A, z. B. bei Patienten mit Pyelonephri-

Dr. med. *Louise Jaspers*, Dr. med. *P. Langecker*, *Anette Obermeier*, *Elisabeth Kastenbauer*, Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik III, Marchioninistraße 15, D-8000 München;

Prof. Dr. med. *W. Marget*, *Pearl J. Mar*, Universitäts-Kinderklinik, Lindwurmstraße 4, D-8000 München;

Dr. med. *K. Hoffmann*, Klinikum Großhadern, Chirurgische Klinik, Marchioninistraße 15, D-8000 München;

Prof. Dr. med. *G. Ruckdeschel*, Klinikum Großhadern, Mikrobiologische Abteilung, Marchioninistraße 15, D-8000 München.

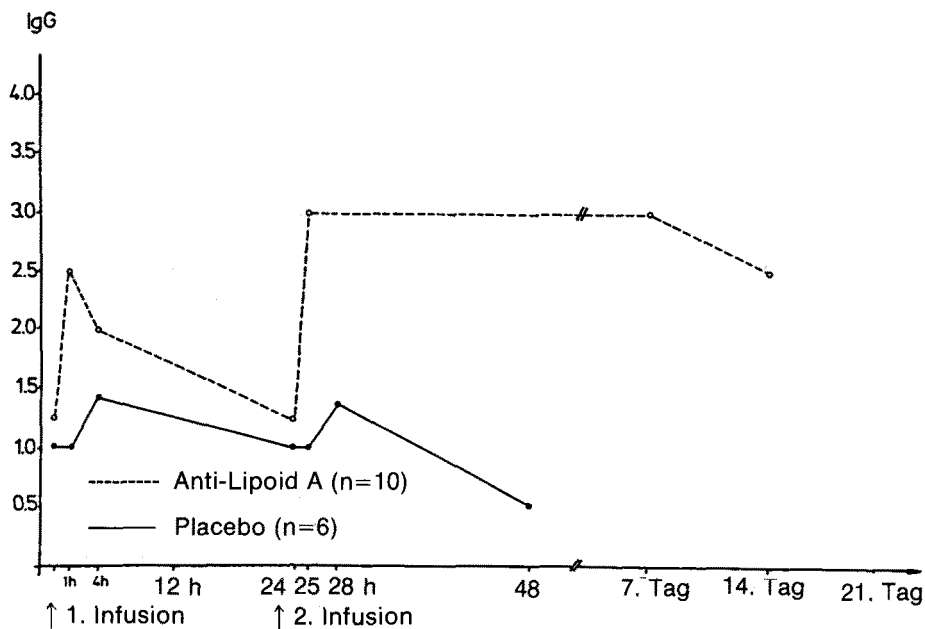


Abbildung 1: Pharmakokinetik der zirkulierenden IgG-Antikörper gegen Lipoid A nach Infusion des Anti-Lipoid A-Serums bzw. von Placebo. Die Antikörpertiter sind als Exponenten von zehn aufgetragen.

tis, Morbus Crohn und Mukoviszidose. Bei solchen Patienten tritt ein Endotoxinschock selten auf, so daß auch hier ein protektiver Effekt früher erworbener Lipoid A-Antikörper diskutiert werden kann.

In Reihenuntersuchungen fanden *Marget* und Mitarbeiter (3) in verschiedenen kommerziell gefertigten Hyperimmunglobulinpräparationen hohe Antikörpertiter gegen Lipoid A. Als Screening-Methode wurde ein Enzymgebundener Immunsorbent-Test (ELISA) mit einem hochgereinigten Lipoid A als Antigen verwendet (4). Eines dieser Präparate (Psomaglobin®, Cutter-Tropon) haben wir in einer offenen Studie an zehn Patienten mit Infektionen durch gramnegative Bakterien verwendet – mit dem Ziel, eine mögliche Schutzfunktion der Lipoid A-Antikörper gegen Endotoxineffekte nachzuweisen. Unsere ersten Zwischenergebnisse ermutigten uns zu einer

randomisierten Doppelblindstudie (5).

Nachfolgend stellen wir die noch nicht veröffentlichten Gesamtergebnisse der Patienten aus der offenen Studie (n=10) und die ersten Ergebnisse der Patienten aus der randomisierten Doppelblindstudie (n=17) dar.

Patienten und Methoden

Patienten: Nach Aufklärung und Einverständniserklärung wurden in die offene Studie zehn Patienten mit septischem Krankheitsbild und Nachweis von gramnegativen Erregern aufgenommen. Für die randomisierte Doppelblindstudie, in der bisher 17 Patienten aufgenommen wurden, wurde die positive Blutkultur gefordert. 25 der Patienten entstammen dem Krankengut der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern in München, zwei Patienten kommen aus der Chirurgischen Klinik des Hauses. Die Patientenkriterien sind den Tabellen 3, 5 und 6 zu

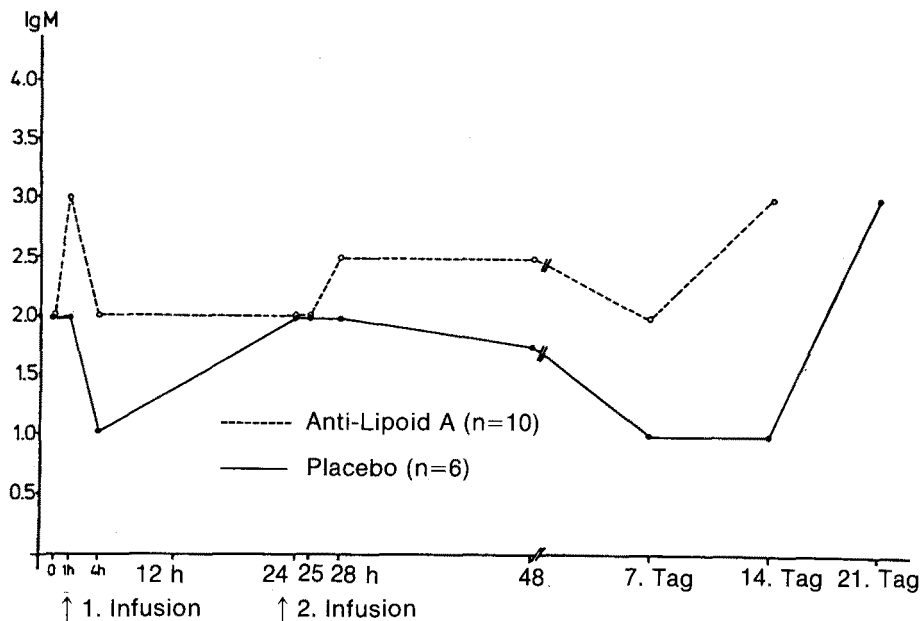


Abbildung 2: Pharmakokinetik der zirkulierenden IgM-Antikörper gegen Lipoid A nach Infusion des Anti-Lipoid A-Serums bzw. von Placebo. Die Antikörpertiter sind als Exponenten von zehn aufgetragen.

Tabelle 1: Mediane Titer an Lipoid A-Antikörpern der IgG- und IgM-Klassen in Patienten mit und ohne rezidivierende gramnegative Infektionen in der Anamnese.

Patienten	Antikörpertiter (Medianwert und Bereich)	
	IgG	IgM
Patienten mit rezidivierenden gramnegativen Infektionen	1,5 (0-3)	2,5 (1-4)
Patienten ohne vorherige gramnegative Infektionen	1,0 (0-2)	1,0 (1-3)

entnehmen. Sobald eine gramnegative Sepsis durch positive Blutkultur belegt werden konnte (maximal 12-36 h nach Blutabnahme), erhielt der Patient entweder Anti-Lipoid A-Antikörper oder dieselbe Menge eines Placebo-Präparates (0,9%ige NaCl-Lösung). Vor und während dieser Therapie wurden die klinische Symptomatik und Laborparameter engmaschig überwacht und dokumentiert. Die Einleitung einer antibiotischen Therapie wurde vom Studienprotokoll nicht berührt.

Anti-Lipoid A-Antikörper: Verwendet wurde ein humanes, gepooltes Hyperimmunglobulinpräparat gegen *Pseudomonas* (Psomaglobin®, Tropon-Cutter), in dem hohe IgG- und IgM-Titer gegen Lipoid A gefunden wurden (5).

Behandlungsschema: Am Tag 1 (Tag der positiven Blutkultur) wurden Anti-Lipoid A-Antikörper in einer Dosis von 8 ml (400 mg) pro kg Körpergewicht mit einer Geschwindigkeit von 1-2 ml/min infundiert. Am Tag 2 (24 Stunden nach der ersten Infusion) wurde die Hälfte der Dosis verabreicht.

Pharmakokinetik: Zur Untersuchung der Antikörper gegen Lipoid A im Patientenserum wurden Blutproben zu folgenden Zeitpunkten entnommen: Vor, 1, 4 und 24 h nach jeder Infusion, wenn möglich auch an den Tagen 7, 14 und 21 nach Thera-

pie. Serum wurde abzentrifugiert und bis zur Analyse bei -80° C aufbewahrt. Zur Analyse verwendeten wir eine modifizierte ELISA-Methode, wie schon früher beschrieben (5).

Serumbakterizidie: Soweit es möglich war, untersuchten wir die Patientenserum auf Bakterizidie erstens vor und während der antibiotischen Therapie und zweitens unter Anti-Lipoid A-Gabe.

Ergebnisse

Anti-Lipoid A-Titer

Die vor Applikation von Lipoid A-Antikörpern entnommenen Blutproben wurden auf ihren Gehalt an Lipoid A-Antikörpern untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß Patienten, die bereits früher unter rezidivierenden Infektionen mit gramnegativen Erregern litten, im Mittel höhere Antikörpertiter aufwiesen als Patienten ohne solche Infektionen (Tabelle 1). Dieses Ergebnis verdeutlicht einen möglichen protektiven Effekt von Lipoid A-Antikörpern, die durch rezidivierende Infektionen mit gramnegativen Keimen erworben werden.

An zwei aufeinanderfolgenden Applikationstagen wurden die Patientenserum vor, 1, 4 und 24 h nach Anti-Lipoid A-Gabe auf Antikörpertiter gegen Lipoid A untersucht (Abbildungen 1 und 2).

Alle Patienten, die hochtitriges Anti-Lipoid A erhielten, zeigen einen deutlichen Anstieg der Anti-Lipoid A-Titer beider Immunglobulinklassen (IgG und IgM) im Vergleich zur Placebogruppe.

Nach der ersten Infusion von Anti-Lipoid A (8 ml/kg KG) erfolgte ein signifikanter hochtitriger Anstieg, gefolgt von einem Titerabfall auf den Ausgangswert innerhalb von vier bis 24 h. Nach der zweiten Infusion am zweiten Tag (4 ml/kg KG) erfolgte wiederum ein deutlicher Anstieg der Lipoid A-Antikörper. Diesmal verlief der

Tabelle 2: Serumbakterizidie vor und unter Therapie mit Anti-Lipoid A-Serum bzw. Placebo. Ø = Keine Bakterizidie nachweisbar.

Patient-Nr.	vor Therapie	Tag 1			Tag 2			Tag 3
		0	1	4	0	1	4	
Offene Studie								
7	Ø	1:16 1:32				1:64		
Randomisierte Studie								
Therapiegruppe								
10	Ø	1:2	1:2	1:2	Ø	1:4	1:256	1:32
8						1:16	1:4	Ø
12		1:12	1:8	1:32				
39	1:32-1:64	1:32				1:64	1:64	1:256
40		1:8	1:4	1:4-1:8				
Placebogruppe								
6		Ø	Ø			Ø		Tag 14: Ø
9		1:64	1:32		1:4	1:64	1:64	1:64
11	Ø	1:8	1:4	1:2	1:8	1:8		1:4

Tabelle 3: Patienten aus der offenen Studie mit gramnegativen Infektionen.

Nr.	Alter	Geschlecht	Grundkrankheit	Rezidivierende gramnegative Infektionen	Leukozyten (n/mm ³)	Erreger	Tag der Fiebersenkung	Nierenversagen	Hämolyse	Diffuse intravasale Gerinnung	Hepatotoxizität	Maximaler Schockindex	Klinischer Verlauf	Klinischer Ausgang
2	45	♂	AML	-	200	<i>Escherichia coli</i> (Blut)	1	-	+	+	-	+	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholt
3	44	♀	Metastasierendes Kolonkarzinom	+	5 800	<i>Escherichia coli</i> (Blut)	Vor Therapie	-	-	-	-	-	Mild	Erholt
6	51	♂	Malabsorptions-Syndrom	+	6 200	<i>Escherichia coli</i> (Urin)	1	(+)	-	-	-	-	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholt
7	41	♀	Immunozytom	+	7 300	<i>Klebsiella</i> sp. (Blut)	Keine	-	-	-	-	+	Schwer	Verstorben an Sepsis (1. Tag)
8	61	♀	CML	-	27 000	<i>Klebsiella</i> sp. (Sputum)	1	-	+	-	-	-	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholt
9	86	♂	Metastasierendes Kolonkarzinom	-	8 300	<i>Enterobacter</i> sp. (Sputum)	Vor Therapie	-	-	-	-	-	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholt

mediane Titerabfall langsamer. Viele Titer hielten sich auf einem erhöhten Niveau.

Dieser Titerverlauf zeigte sich reproduzierbar bei den Antikörpern der IgG-Klasse, während der Titerverlauf in der IgM-Klasse sich unterschiedlich verhielt. Am zweiten Tag beobachteten wir bei manchen Patienten einen IgM-Titerabfall (nicht abgebildet), was sich in einem median niedrigeren Plateau niederschlägt (Abbildung 2).

Die exakte Interpretation für dieses Phänomen ist derzeit noch nicht möglich. Eine Zuordnung zu einer bestimmten Patientengruppe ist nicht erkennbar. Zu diskutieren ist ein IgM-Verbrauch während des Krankheitsverlaufes. Man kann auch nicht ausschließen, daß die übertragenen Antikörper mit einer endogenen Produktion von IgM-Antikörpern gegen Lipoid A interferieren.

Eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des gesamten IgM und der Höhe der vor der Therapie vorhandenen Lipoid A-Antikörper der IgM-Klasse bestand jedenfalls nicht. Im Gegenteil, vier Patienten mit deutlich erniedrigten IgM-Serumwerten hatten hohe IgM-Ausgangstitern von Anti-Lipoid A. Diese Patienten hatten rezidivierende gramnegative Infektionen in der Anamnese.

Serumbakterizidie

Um die antibiotische Therapie, die vom Studiendesign

nicht tangiert wurde, in ihrer Wertigkeit beurteilen zu können, wurde in Fällen, in denen es sich technisch und organisatorisch realisieren ließ, Patientenserum vor und nach Beginn der Anti-Lipoid A-Gabe auf Bakterizidie untersucht (Tabelle 2). Die Ergebnisse werden in den klinischen Verlauf einbezogen.

Klinischer Verlauf

In die offene Studie wurden zehn Patienten aufgenommen. Alle hatten ein septisches Krankheitsbild mit Nachweis eines gramnegativen Erregers, der mit hoher Wahrscheinlichkeit die Infektionsursache war (Tabelle 3). Nur sechs Patienten waren – bei Einhaltung strenger Kriterien – auswertbar. Bei drei Patienten war eine Bakteriämie nachweisbar, ein Patient litt an einer schweren Harnwegsinfektion, bei zwei Patienten wurden gramnegative Stäbchen aus der endotrachealen Absaugflüssigkeit isoliert. Vier der sechs Patienten hatten primär ein sehr schweres Krankheitsbild, das sich nach Gabe der Lipoid A-Antikörper drastisch besserte (Patienten Nr. 2, 6, 8, 9). Beeindruckend war die rasche Fiebersenkung, häufig schon nach der ersten Infusion. Bei einem Patienten (Patient Nr. 3) war das Fieber bereits vor der ersten Infusion zurückgegangen. Er hatte rezidivierende gramnegative In-

Tabelle 4: Zusammenfassung des klinischen Verlaufs aller auswertbaren Patienten. m = milder Verlauf, sm = zunächst schweres septisches Krankheitsbild, nach Lipoid A- bzw. Placebogabe deutliche Besserung und Übergang in milden Verlauf; s = schweres septisches Krankheitsbild ohne erkennbare Besserung, † = an der Sepsis verstorben.

	m	sm	s	†
Anti-Lipoid A (offene Studie) n = 6	1	4	1	2
Anti-Lipoid A (randomisierte Studie) n = 9	3	3	3	2
Placebo (randomisierte Studie) n = 7	2	2	3	2

fektionen in seiner Anamnese und einen hohen Ausgangstiter an Anti-Lipoid A. Der günstige Verlauf läßt sich möglicherweise mit einer erworbenen Endotoxintoleranz erklären.

Eine Zusammenfassung aller klinischen Verläufe findet sich in Tabelle 4.

In die randomisierte Studie wurden bisher 17 Patienten aufgenommen. 16 Patienten sind auswertbar. Neun erhielten Lipoid A-Antikörper (Tabelle 5). Von diesen Patienten hatten sechs ein primär sehr schweres Krankheitsbild (Patienten Nr. 1, 5, 10, 13, 39, 40). Fünf der sechs Patienten litten an einer schweren Pneumonie, drei von ihnen zeigten eine rasche Besserung nach Anti-Lipoid A-Gabe (Patienten Nr. 5, 10, 39). Ein Patient besserte sich nur zögernd (Patient Nr. 1). Er befand sich im terminalen Blastenschub einer chronisch myeloischen Leukämie und überlebte die Sepsis um zwei Monate. Einer der überle-

Tabelle 5: Patienten aus der randomisierten Studie, die mit Anti-Lipoid A-Seren behandelt wurden.

Nr.	Alter	Geschlecht	Grundkrankheit	Rezidivierende gramnegative Infektionen	Leukozyten (n/mm ³)	Erreger	Tag der Fiebersenkung	Nierenversagen	Hämolyse	Diffuse intravasale Gerinnung	Hepatotoxizität	Maximaler Schockindex	Klinischer Verlauf	Klinischer Ausgang
1	51	♂	CML	+	500	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	-	+				Schwer	Erholt
3	57	♂	Erythroleukämie	+	700	<i>Escherichia coli</i>	Vor Therapie	-	-	-	-	-	Mild	Erholt
5	51	♀	Malabsorption	+	4 700	<i>Escherichia coli</i>	1	(+)	-	+	-	-	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholt
8	78	♀	Thrombose	-	7 700	<i>Pseudomonas putida</i>	Vor Therapie	(+)	-	-	-	-	Mild	Erholt
10	58	♀	Agranulozytose	+	300	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	-	-	-	-	+	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholt
12	58	♀	Agranulozytose	+	1 300	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Vor Therapie	-	-	-	-	-	Mild	Erholt
13	26	♀	ALL	-	900	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Keine	-	-	+	-	+	Schwer	Verstorben an Sepsis, 1. Tag
39	70	♂	Magenkarzinom	-	15 800	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	-	-	-		-	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholt
40	72	♀	Nierenarterien-thrombose	-	9 400	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Keine	+	+	-	-	+	Schwer	Verstorben an Sepsis, 1. Tag

Tabelle 6: Patienten aus der randomisierten Studie mit Placebo. Verwendung von m, sm, s und † wie in Tabelle 4.

Nr.	Alter	Geschlecht	Grundkrankheit	Rezidivierende gramnegative Infektionen	Leukozyten (n/mm ³)	Erreger	Tag der Fiebersenkung	Nierenversagen	Hämolyse	Diffuse intravasale Gerinnung	Hepatotoxizität	Maximaler Schockindex	Klinischer Verlauf	Klinischer Ausgang
2	75	♂	ALL	+	1 300	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Keine	-	+	+	-	-	Schwer	Verstorben an Sepsis, 2. Tag
4	44	♂	Endokarditis	+	7 000	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Keine	+	+	+	-	+	Schwer	Verstorben an Sepsis, 2. Tag
6	50	♂	Metastasierendes Kolonkarzinom	+	7 500	<i>Enterobacter cloacae</i>	Vor Therapie	-	-	-	-	-	Mild	Erholung
7	60	♂	Magenkarzinom	-	6 700	<i>Fusobacterium</i> sp.	2	+	+	+	+	-	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholung
9	80	♂	Cholangitis	+	25 400	<i>Escherichia coli</i>	2	+	+	-	-	-	Schwer, Sepsis, Erholung nach Anti-Lipoid A-Gabe	Erholung
11	65	♀	Metastasierendes Mammakarzinom	-	16 000	<i>Escherichia coli</i>	14	-	+	-	-	-	Schwer	Erholung
15	79	♂	MDS	+	800	<i>Enterobacter cloacae</i>	Vor Therapie	-	(+)	-	-	-	Mild	Erholung

benden Patienten mit schwerer Pneumonie (Patient Nr. 10) entfieberte vor der zweiten Infusion bei fehlender Serumbakterizidie (dennoch wurden die Antibiotika nach Entfieberung gemäß Antibiogramm umgestellt, was sich in jetzt suffizienter Bakterizidie niederschlägt [Tabelle 3]). Nach etwa vier Wochen erlitt der Patient erneut eine gramnegative Bakteriämie (Patient Nr. 12). Zu diesem Zeitpunkt waren die Lipoid A-Antikörpertiter im Patientenserum noch hoch. Trotz ungenügender Serumbakterizidie kam es noch vor Anti-Lipoid A-Gabe zur Entfieberung. Hier könnte eine erworbene Endotoxintoleranz den klinischen Verlauf entscheidend beeinflusst haben.

Zwei der neun Patienten (22,2%) verstarben noch vor der zweiten Infusion (Patienten Nr. 13, 40). Patient Nr. 13 hatte eine sehr schwere hämorrhagische Pneumonie mit rasch zunehmender Ateminsuffizienz. Er befand sich in einer aplastischen Phase nach Chemotherapie.

Patient Nr. 40 war bereits vor der ersten Applikation von Anti-Lipoid A-Antikörpern im weit fortgeschrittenen septischen Schock mit Nierenversagen und beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz.

In die Placebogruppe wurden sieben Patienten aufgenommen (Tabelle 6). Fünf hatten ein primär schweres Krankheitsbild (Patienten Nr. 2, 4, 7, 9, 11). Zwei dieser Patienten verstarben (28,5%). Bei zwei anderen (Patienten Nr. 6, 15) trat Fiebersenkung noch vor Beginn der Behand-

lung ein. Bei beiden fanden sich rezidivierende gramnegative Infektionen in der Anamnese und ein hoher Ausgangstiter an Anti-Lipoid A. Der Krankheitsverlauf war äußerst milde. Auch hier könnte eine Endotoxintoleranz ursächlich beteiligt sein.

Diskussion

Alle Patienten beider Studien, die mit Anti-Lipoid A-Antikörpern behandelt wurden, zeigten einen deutlich meßbaren Titeranstieg nach jeder Infusion. Man kann davon ausgehen, daß therapeutisch wirksame Anti-Lipoid A-Spiegel erreicht wurden. Dagegen gab es bei der Kontrollgruppe keine signifikanten Titterschwankungen im IgG-Bereich, im IgM-Bereich sogar Titerverluste.

Die Schwankungen im IgM-Bereich bei der behandelten Gruppe – vor allem am zweiten Tag – können wir bisher noch nicht erklären. Denkbar ist ein IgM-Verbrauch während des Krankheitsverlaufes. Auch Interferenzen mit endogener IgM-Produktion an Anti-Lipoid A könnten eine Rolle spielen.

Patienten mit rezidivierenden gramnegativen Infektionen in ihrer Anamnese haben median höhere endogene Anti-Lipoid A-Titer beider Immunglobulinklassen als Patienten ohne derartige Anamnese. Eine in früheren Infektionen erworbene Endotoxintoleranz könnte den sehr mil-

den Verlauf in einigen dieser Fälle (Patienten Nr. 3, 6, 12, 15) mit rascher Fiebersenkung bei zum Teil fehlender Serumbakterizidie erklären. Ob mit unseren Methoden nachgewiesene Antikörper gegen Lipoid A relevant sind für eine derartige Endotoxintoleranz, muß offen bleiben. Wegen der noch geringen Fallzahl wurden die Patienten beider Studien auch gemeinsam ausgewertet:

In diesem Gesamtbild haben Patienten, die mit Anti-Lipoid A behandelt wurden, einen signifikanten Vorteil im Krankheitsverlauf (Tabelle 4). Die anfangs schweren Zeichen einer Endotoxinämie besserten sich bei den behan-

delten Patienten in 46,7% (7/15) im Vergleich zu 28,6% in der Placebogruppe (2/7).

Die Mortalität betrug in der behandelten Gruppe 20% (3/15), in der Placebogruppe 28,6% (2/7). Der Vorteil für die behandelte Gruppe ist zwar ein deutlich erkennbarer Trend, aber statistisch nicht signifikant.

Insgesamt erscheinen uns die Ergebnisse ermutigend. Um endgültige Aussagen machen zu können, sind natürlich höhere Patientenzahlen notwendig. Deshalb werden wir die randomisierte Doppelblindstudie bis zu einer Zahl von 80 Patienten fortsetzen.

Literatur

1. Rietschel, E., Brade, L., Schade, U., Tacke, A., Zähringer, U., Loppnow, H., Flad, H.-D., Brade, H.: Bacterial Endotoxins: Structure-activity relationships, In: (W. Marget, W. Lang, E. Gabler-Sandberger, eds.) Proceedings IXth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases. Munich, 1986, Vol. II, pp. 36–38.
2. Glauser, M. P., Baumgartner, J. D.: Clinical experience with anti-core glycolipid antibodies in the prevention and treatment of gram-negative septic shock. In: (W. Marget, W. Lang, E. Gabler-Sandberger, eds.) Proceedings IXth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases. Munich 1986, Vol. II, pp. 56–57.
3. Marget, W., Schüßler, P., Kruis, W., Weinzierl, M., Rindfleisch, G.: Is the pathogenesis of Crohn's disease similar to that of juvenile recurrent pyelonephritis? Infection 4 (1976) 2–4.
4. Mar, P. J., Marget, W., Belohradsky, B. H., Roos, R.: Assay of IgG and IgM antibody titers to lipid A in sepsis and pyelonephritis. 24th ICAAC, Washington, D. C., 1985 Abstract no. 707, p. 213.
5. Marget, W., Mar, P. J., Jaspers, L. M., Possinger, K., Haslberger, H.: Preliminary study on administration of high-titer lipid A antibody serum in sepsis and septic shock patients. Infection 3 (1985) 120–124.

Diskussion

Döring: Mit welchem Präparat haben Sie denn die Patienten behandelt?

Langecker: Das sind menschliche Immunglobuline mit einem hohen Titer an Anti-Lipoid A-Antikörpern.

Marget: Wir haben als erstes das Psomaglobin in die Hand bekommen und kamen auf die Idee, aufgrund unserer Erfahrungen, daß es als Pseudomonas-Hyperimmunglobulin auch Lipoid A-Antikörpertiter haben könnte. Dies war auch am regelmäßigen von den Chargen, die wir untersucht haben, der Fall – übrigens haben auch andere im Handel befindliche Immunglobuline hohe IgG- und IgM-Titer gehabt.

Rietschel: Die Titer, die jetzt in Lipoid A-Antiseren oder in Psomaglobin bestimmt werden, sind dies ELISA-Titer?

Marget: Ja, es sind ELISA-Titer.

Stuttman: Sie hatten diesen Titerabfall zwischen der ersten und zweiten Gabe gezeigt. Worauf führen Sie das zurück? Ist das Verbrauch von IgM oder IgG?

Langecker: Ja; bei der zweiten Gabe findet dieser Verbrauch nicht mehr in dem Maße statt.

Stuttman: Haben Sie versucht, beim septikämischen Patienten das Verteilungsvolumen abzuschätzen? Wir betrachten das häufig beobachtete generalisierte Ödem als Folge eines kapillaren Lecks. In diesem Zustand könnten durch die Permeabilitätsstörung der Kapillarwand großmolekulare Produkte die Kapillare verlassen. Das wäre mit einem Titerabfall verbunden.

Langecker: Das ist sehr schwierig.

Marget: Es handelt sich um den Anfang einer Studie. Aber ganz wichtig war im Zusammenhang mit diesen ersten Eindrücken, daß wir auf den „Störfaktor“ Serumbakterizidie gestoßen sind. Die zweite Komponente ist der latente nicht erfaßbare Anti-Lipoid A-Titer. Zum Teil handelt es sich um Patienten, die schon

häufig eine Infektion mit gramnegativen Erregern durchgemacht haben. Diese haben am Anfang anscheinend gar keinen hohen Anti-Lipoid A-Titer. Aber nach der Substitution steigt er steil an. Man muß also bei der Erfassung die Patienten mit einer gramnegativen Anamnese von denen unterscheiden, die keine gehabt haben, und man muß ebenfalls diejenigen unterscheiden, die eine Serumbakterizidie aufweisen.

Belohradsky: Eine Frage an alle klinischen Prüfer. Wie war die Verträglichkeit des Psomaglobin? Gab es Patienten, deren klinischer Zustand sich unter der Infusion verschlechterte?

Class: Ich muß gestehen, ich habe das Präparat mit sehr hohen Infusionsgeschwindigkeiten, bis zum zehnfachen der empfohlenen Geschwindigkeit appliziert. Auch eine Patientin mit einer allergischen Diathese, einem allergischen Bronchialasthma, die im Gegensatz zu der Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Erstapplikation wach war, hat das Präparat absolut gut vertragen, und alle anderen ebenso.

Bregulla: Ich wollte in Ergänzung dazu sagen, wir haben das Hyperimmunglobulin auch bei vier onkologischen Patienten eingesetzt, die alle Leukozytenwerte um 500/mm³ hatten. Die haben das alle sehr gut vertragen. Wir haben die Erfahrung gemacht, daß die Patienten innerhalb von 48 Stunden nach diesem angegebenen Regime am Tag 1 und Tag 2 relativ rasch entfiebert sind. Sie hatten zunächst Temperaturen um 39/40° C, hinterher 37, 5 bis 38° C ohne Anstieg der Leukozytenzahlen. Also es ging ihnen klinisch erheblich besser. Das ist allerdings nur ein vorläufiger Erfahrungsbericht.

Langecker: Von unseren Patienten kann man das gleiche berichten. Wir haben, wie gesagt, zusammen mit Herrn Hoffmann 19 Patienten behandelt und soweit nie irgendeine Reaktion gesehen, obwohl das am Anfang unsere Befürchtungen waren.