



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Klinische, prospektiv randomisierte Studie zur Wirkung der
adjuvanten Immuntherapie mit Interferon- γ bei schwerer
Pankreatitis und Peritonitis**

Autor: Wilko Ingfried Staiger
Institut / Klinik: Chirurgische Universitätsklinik Mannheim
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. A. Richter

Im Rahmen der akuten Pankreatitis und sekundärer Peritonitis sind Infektionen und Sepsis die prognosebestimmenden Faktoren für den Krankheitsverlauf. Patienten mit septischem Krankheitsbild zeigen eine Supprimierung der komplexen pro- und antiinflammatorischen Immunantwort mit Organkomplikationen bis hin zum Multiorganversagen. Die damit verbundene Erhöhung der Letalität korreliert mit der verminderten HLA-DR-Antigendichte auf CD14⁺DR⁺-Monozyten im peripheren Blut, was durchflusszytometrisch gemessen werden kann. Interferon- γ kann diese verminderte Monozytenaktivität positiv beeinflussen. In dieser klinischen, prospektiven und randomisierten Studie wurde nun die Wirkung der adjuvanten Gabe von Interferon- γ untersucht.

Über einen Zeitraum von 18 Monaten wurden bei 88 konsekutiven Patienten mit akuter Pankreatitis und sekundärer Peritonitis ein Immunmonitoring durchgeführt (HLA-DR-Expression, APACHE II-Score, Zytokine). Bei Vorliegen einer schweren Pankreatitis nach den Atlanta-Kriterien oder schwerer Peritonitis nach Mannheimer-Peritonitis-Index (MPI > 26 Punkte) und dreitägiger Erniedrigung der HLA-DR-Expression auf unter 100 mittlere Fluoreszenzeinheiten (MFE) wurden die Patienten in die Verum- und Kontrollgruppen randomisiert. Die Patienten der Verumgruppen erhielten dann in zweitägigem Abstand 100 μ L (3 Mio. IE) Interferon- γ -1b (Imukin®, Karl Thomae GmbH) als subkutane Injektion, bis die HLA-DR-Expression auf den Normwert (> 200 MFE) angestiegen war oder 20 Dosen verabreicht wurden. Patienten mit chronischer Pankreatitis oder Malignomen wurden ausgeschlossen, das schriftliche Einverständnis der Patienten wurde zuvor eingeholt und das Votum der Ethikkommission lag vor.

36 Patienten (Verum n= 17 bzw. Kontrolle n= 19) wurden in die Untersuchung aufgenommen. Der Zeitraum der Interferon- γ -Gabe betrug im Median 10 bzw. 19 Tage (Pankreatitis bzw. Peritonitis). Im Vergleich zu den Kontrollgruppen konnte in den Verumgruppen ein signifikanter Anstieg (p= 0.01) der HLA-DR-Expressionsdichte gemessen werden. Im Untersuchungszeitraum verstorbene Patienten (Verum n= 1, Kontrolle n= 11) zeigten konstant erniedrigte Werte (< 100 MFE). Die geschätzte Überlebenszeit nach Kaplan-Meier war für die Verumgruppen akkumuliert signifikant verlängert (p= 0.005). Klinisch relevante Nebenwirkungen der Interferon- γ -Gabe konnten während der Untersuchung nicht beobachtet werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein tägliches Monitoring von HLA-DR und Zytokinen Risikogruppen definieren kann, die eine Sepsis oder ein Multiorganversagen im Krankheitsverlauf entwickeln können. In der Phase der supprimierten Immunreaktion kann die adjuvante Therapie mit Interferon- γ die Entwicklung einer Sepsis und eines Multiorganversagens günstig beeinflussen. Die Monozytenfunktion muss allerdings z.B. durch die HLA-DR-Expression im Sinne eines Monitorings eingeschätzt werden, um eine Überstimulation des komplexen pro- und antiinflammatorischen Systems zu vermeiden.