

Immune dysfunction in critically ill patients: Knowledge – measurement – treatment?

D. Fischer¹ · D. Kindgen-Milles² · H. Häberle³ · K. Zacharowski¹ ·
T. Koch⁴ · E. Müller⁵

► **Zitierweise:** Fischer D, Kindgen-Milles D, Häberle H, Zacharowski K, Koch T, Müller E: Dysfunktion des Immunsystems kritisch Kranker: Kennen – Messen – Therapieren? *Anästh Intensivmed* 2019;60:381–388. DOI: 10.19224/ai2019.381

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Goethe-Universität Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski)
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. B. Pannen)
- 3 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. P. Rosenberger)
- 4 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- 5 Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin, Evangelisches Krankenhaus Herne

Danksagung

Wir danken Dr. med. vet. Pia-Alexandra Empting für die Unterstützung bei der künstlerischen Gestaltung von Abbildung 1.

Schlüsselwörter

Immunoseneszenz – Immunparalyse – Sepsis

Keywords

Immunosenescence – Immune Paralysis – Sepsis

Zusammenfassung

Die Therapie der Sepsis als schwerste Manifestation einer akuten Infektion bleibt eine wissenschaftliche und klinische Herausforderung, wobei sich die Patientensterblichkeit deutlich in die Phase **nach** einem überlebten ersten Sepsisereignis verschoben hat. Eine insbesondere – aber nicht ausschließlich – bei älteren Patienten auftretende protrahierte und klinisch häufig nicht erkannte Immunparalyse im Nachgang der Sepsis begünstigt das Auftreten komplizierend hinzutretender bakterieller, fungaler und viraler Infektionen. Insgesamt ist zu beobachten, dass Inzidenz und Letalität mit dem Alter zunehmen. Dieser in Hinblick auf die demografische Entwicklung äußerst relevante Aspekt wird neben der zunehmenden Komorbidität unter anderem dadurch verursacht, dass das innate und adaptive Immunsystem mit zunehmendem Alter an Aktivität und Effizienz verliert, was mit dem Begriff **Immunoseneszenz** bezeichnet wird. Zugleich besteht im Alter häufig ein chronisch-niederschwelliger proinflammatorischer Status (**Inflamming**). Daher reagiert das Immunsystem insbesondere älterer Patienten häufig bereits in der Frühphase einer Infektion mit einem **immunsuppressiven** Muster. Überdies äußern sich die Symptome einer akuten Infektion bei älteren Patienten oft atypisch und unspezifisch, insbesondere Fieber fehlt häufig, was die Diagnostik verzögern und mitverantwortlich für Übersterblichkeit sein kann.

Dysfunktion des Immunsystems kritisch Kranker:

Kennen – Messen – Therapieren?

Dieser Artikel gibt einen Überblick über inflammatorische Muster während und nach Auftreten einer Sepsis, Aspekte der Überwachung des Immunstatus, Besonderheiten der antiinfektiven Therapie beim alten Menschen sowie über Prophylaxe und Therapie von Virusinfektionen bis hin zu möglichen Therapieoptionen zur Restitution des Immunsystems und des Mikrobioms.

Summary

Sepsis remains a scientific and clinical challenge. While in-hospital mortality is declining, long-term mortality after sepsis remains high as many patients die in the subsequent months. A sustained and clinically often overlooked **immunosuppression** favours the development of complications such as bacterial, fungal or viral infections especially in, but not limited to, elderly patients. Incidence and mortality rates of sepsis increase with age. This is especially important with respect to demographic trends and is caused by both by pre-existing comorbid diseases and the gradual deterioration of the immune system brought on by natural age advancement. This age-associated immune deficiency is called immunosenescence and involves both the innate and adaptive immune system. At the same time, there is often a low-threshold, chronic inflammation (**inflamming**), which is why the immune system of elderly patients often reacts in an **immunosuppressive** pattern already in early phases of infection. Furthermore, symptoms of acute infections

are often non-specific and atypical in the elderly, especially fever is often missing, which prolongs the diagnosis and results in high mortality.

This articles provides an overview of inflammatory patterns during and after sepsis, aspects of immune monitoring, specific features of anti-infective therapy in the elderly as well as prophylaxis and therapy for viral infections as well as therapeutic options to reconstitute the immune system and microbiome.

Einleitung

In den vergangenen Jahren sind große Fortschritte im Verständnis der Sepsispathogenese erzielt worden. Durch die fortlaufende Aktualisierung und gezielte Implementierung von Sepsis-Leitlinien mit Fokus auf einer frühzeitigen Diagnose, leitliniengerechten Antibiotikatherapie, aggressiven hämodynamischen Stabilisierung und zeitnaher Fokussanierung verschob sich der zeitliche Gipfel der Sepsissterblichkeit von den ersten Tagen in die Wochen und Monate nach Erkrankungsbeginn. Diese verzögerte Sterblichkeit nach initial überlebter Sepsis wird unter anderem einer persistierenden Immuninkompetenz zugeschrieben, die zu rezidivierenden Infektionen führt [1]. Insgesamt versterben in deutschen Krankenhäusern ca. 60.000 Menschen jährlich an oder mit einer Sepsis, im Fünfjahresverlauf nach der Krankenhausentlassung je nach Sepsisdefinition und Studiendesign weitere 45 und 75% der Erkrankten [2,3]. In diesem Beitrag sollen die kurz- und langfristig dysregulierte Immunantwort im Rahmen einer Sepsis bzw. in deren Nachgang, die Einflussfaktoren hierauf insbesondere bei älteren Patienten sowie die diagnostischen Möglichkeiten und die aktuellen und potentiellen künftigen Therapieoptionen diskutiert werden.

Hauptteil

Die Sepsishäufigkeit hat zwei Altersgipfel, einmal bei den Früh- und Neugeborenen und dann in der Altersgruppe ≥ 85 Jahre. Die Therapie der Sepsis als

schwerste Manifestation einer akuten Infektion bleibt insbesondere bei den älteren, komorbiden Patienten, deren Anteil am Gesamtkollektiv kontinuierlich steigt, eine Herausforderung. Dabei nimmt die Krankenhaussterblichkeit ab etwa dem 35. Lebensjahr nahezu proportional mit dem Lebensalter zu und übersteigt 60% bei den über 80-Jährigen [2]. Zunächst einmal liegt dies an einer mit dem Alter zunehmenden Rate an relevanten Komorbiditäten wie z.B. Herz- oder Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, obstruktiven Lungenerkrankungen, malignen, demenziellen und zerebrovaskulären Erkrankungen, die alle ein erhöhtes Risiko für Infektionen und komplizierte Verläufe bergen. Gleichzeitig verliert das Immunsystem mit zunehmendem Alter an Effizienz, was inzwischen mit dem Begriff **Immunoseneszenz** bezeichnet wird. Diese insbesondere im Hinblick auf die demografische Entwicklung besonders relevante Veränderung betrifft sämtliche Aspekte der innatens und zellulären Immunität und hier sämtliche Zelllinien. Altersbedingt lässt die Produktion naiver T- und B-Zellen in Thymus und Knochenmark nach, es kommt zu einer reduzierten Antikörperproduktion und zu weniger Interaktionen von T- und B-Zellen [4,5]. Weiterhin werden weniger Schilddrüsenhormone ausgeschüttet, was die Aktivität von natürlichen Killerzellen reduziert. Diese komplexen natürlichen Alterungsprozesse des Immunsystems können u.a. auch die oftmals unzureichende Reaktion älterer Menschen auf Impfungen (z.B. gegen Grippe) und zumindest teilweise den Häufigkeitsspitzen und die hohe Rezidivrate von Clostridium difficile-Infektionen bei älteren Menschen erklären.

Ein weiterer relevanter Aspekt scheint das bei älteren Patienten gleichzeitige Vorliegen eines chronisch-niederschweligen proinflammatorischen Status (**Inflammaging**) zu sein [6]. Es finden sich auch ohne klinische Krankheitszeichen erhöhte Plasmakonzentrationen von proinflammatorischen Markern wie Interleukin(IL)-6, Tumornekrosefaktor alpha und C-reaktivem Protein, zugleich ist die Konzentration des immunsup-

pressiv wirkenden IL-10 erhöht. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass dieser chronische proinflammatorische Prozess durch eine westliche Diät mit hohem Anteil an heute als ungesund geltenden Nahrungsmitteln (z.B. hoher Fleischanteil) kann mit der Folge einer dauerhaften epigenetischen Reprogrammierung zusätzlich induziert werden [7]. Unmittelbar klinisch relevant ist die durch den chronischen Proinflammationsprozess induzierte dauerhafte Herunterregulation von Rezeptoren, die im Falle einer schweren Infektion zu einer veränderten Immunantwort führt. Dieser beständige proinflammatorische Status wird heute für viele chronisch degenerative Erkrankungen wie obstruktive Lungenerkrankungen, Atherosklerose, neurodegenerative Erkrankungen bis hin zur Tumorentstehung mitverantwortlich gemacht.

Ein Trauma, ein großer operativer Eingriff, ein neu aufgetretenes Nierenversagen oder gar eine Reanimation bei Patienten mit bereits durch Immunoseneszenz, Inflammaging oder z.B. maligne Erkrankungen beeinträchtigtem Immunsystem stellen eine große immunologische Herausforderung dar. Dies gilt insbesondere auch für die zunehmende Zahl älterer Patienten, die durch eine präoperative Radio- und/oder Chemotherapie kompromittiert sind. Hieraus kann dann eine **Injury-associated Immunosuppression** erwachsen, eine systemische Inflammationsreaktion mit nachhaltiger weiterer Schwächung des Immunsystems, die auch durch eine z.B. perioperativ erhöhte Freisetzung von Katecholaminen und Kortikosteroiden begünstigt wird und sicher mit der Größe des Eingriffs und evtl. extrakorporaler Zirkulation zunimmt [8]. Bei Folgeeingriffen im Falle von Komplikationen (z.B. Revisionen oder wiederholte Vacusealwechsel) sind die Auswirkungen auf das Immunsystem dauerhaft aggraviert. Vermutlich modulieren kontextsensitiv auch allogene Bluttransfusionen das Immunsystem; nachgewiesen wurden sowohl immunsuppressive als auch proinflammatorische Effekte allogener Transfusionen, was scheinbar widersprüchlich, jedoch am ehesten durch produkt-, situations-

und empfängerspezifische Eigenschaften erklärbar ist [9]. Die kurz- und langfristigen immunologischen Effekte von Fremdbluttransfusionen sind derzeit noch ungeklärt, diskutiert wird z. B. eine erhöhte Tumorrezidiv- und Metastasierungsrate sowie vermehrt auftretende nosokomiale Infektionen [10].

Kommt es bei einem Patienten mit Immunoseneszenz, Inflammaging und evtl. durch einen operativen Eingriff bereits gestörter Immunität zu einer schweren **Infektion mit Sepsis oder septischem Schock**, so steht das Immunsystem vor einer weiteren, jetzt sicher maximalen Herausforderung. Initial kommt es im Rahmen einer Sepsis häufig zu einer übersteigerten Immunreaktion gefolgt von einer oftmals überkompensatorischen anti-inflammatorischen Antwort [11]. Die hyperakute Phase ist gekennzeichnet durch Fieber, Schock und Organversagen, laborchemisch können hohe Plasmaspiegel von IL-6 und IL-8 nachgewiesen werden. Zudem werden wesentliche – für die Abtötung von Bakterien wichtige – Faktoren des Komplementsystems verbraucht. Wird diese Phase überlebt, kann es zu einer Immunparalyse kommen, die sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem betrifft. Die Entwicklung der immunologischen Reaktion (von Hyperinflammation hin zu einer Immunparalyse) scheint dabei von zahlreichen weiteren Faktoren abzuhängen, u. a. konnte z. B. eine Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich der Pathogendosis identifiziert werden [12]. Insbesondere ältere Patienten zeigen jedoch bereits in der Frühphase der Infektion ein eher immunsuppressives Reaktionsmuster, welches dann im weiteren Verlauf in einem sog. **Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome** münden kann [13]. Dieses Kollektiv zeichnet sich bereits in der Initialphase der Sepsis durch hohe Plasmaspiegel von IL-10 und IL-1RA, einer reduzierten Antigen-Präsentation, absoluter Lymphopenie ($<0,80 \times 10^9/L$), vermehrter Lymphozytenapoptose, einer Abnahme von Interferon(IFN)- γ sowie der durch Neutrophile vermittelten Immunität und erniedrigten Immun-

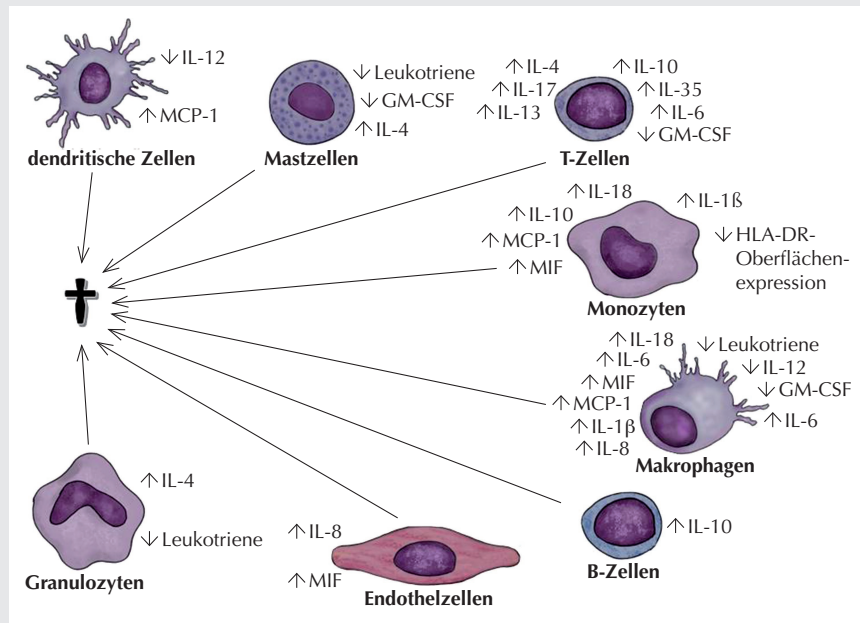
globulin-Serumspiegel im Sinne eines **Compensatory Anti-inflammatory Response Syndroms** aus [8,13]. Dadurch äußern sich die Symptome einer akuten Infektion oft atypisch und unspezifisch, insbesondere Fieber fehlt häufig, was die Diagnostik verzögern und mitverantwortlich für Übersterblichkeit sein kann [14]. Beispielhaft für potentielle Symptome einer Infektion seien Lethargie oder gemeinhin ein veränderter mentaler Status genannt, welcher überdies die Anamnese erschweren kann. Henning et al. konnten in einer multivariaten Analyse zeigen, dass afebrile Patienten ein um den Faktor 4,29 signifikant ($p < 0,001$) erhöhtes Sterberisiko haben [15]. Weitere prognostisch relevante Faktoren sind der Ausgangswert sowie der Verlauf der absoluten Lymphozytenzahl [16]. Ein fehlender Anstieg der Lymphozytenzahl bis zum dritten Tag korreliert sowohl mit einer erhöhten Rate an nachfolgenden nosokomialen Infektionen (Hazard Ratio (HR) 1,37 [1,12–1,67], $p = 0,002$) als auch mit einer signifikant erhöhten Letalität (HR 1,67 [1,37–2,03], $p < 0,001$). Die absolute Lymphozytenzahl bei Aufnahme sowie am dritten Tag könnte somit ein einfacher und reproduzierbarer Marker für die Immunsuppression nach Sepsis sein. Auch die IL-10/Lymphozyten-Ratio kann als weiterer Marker herangezogen werden [17]. Ein weiterer Marker für erhöhtes nosokomiales Re-Infektionsrisiko ist die mHLA-DR-Expression. Liegt diese bei <8.000 Molekülen/Zelle für über 48 Stunden, liegt ein erhöhtes Risiko für sekundäre Infektionen und eine erhöhte Letalität vor [8,18]. B-Lymphozyten von Patienten mit Sepsis zeigen phänotypisch und funktionell eine eingeschränkte Aktivierungskapazität [19]. Darüber hinaus scheint die genetische Grundausstattung eine Rolle zu spielen; so haben Patienten mit dem Genotyp SRS1 (Endotoxintoleranz, T-Zell-Defizite und reduzierter HLA-Expression, 41% der Patienten) ein um den Faktor 2,8 signifikant erhöhtes Sterberisiko ($p = 0,0007$) [20]. Scicluna et al. konnten mittels Blutgenomanalyse zusätzlich zeigen, dass verschiedentliche Genexpressionsprofile, von den Autoren molekulare „Sepsis-Endotypen“ genannt, ebenfalls mit einer signifikant

erhöhten Sterblichkeit (HR für die 28-Tage-Sterblichkeit je nach Profil: 1,86 [1,21–2,86]; $p = 0,0045$) einhergehen [21]. Ein potentieller Mediator der Immunparalyse könnte mitochondriale DNA (endogener Danger Associated Molecular Pattern = Toll-like-Rezeptor-Ligand) sein [22]. Diese ist im Blut septischer Patienten deutlich erhöht und bewirkt eine tiefgreifende Suppression der Zytotoxizität von T-Zellen sowie eine Destruktion der Milzmikrostruktur. Die Aktivität und Interaktion von Immunzellen septischer Patienten könnte ebenfalls Hinweise geben auf den allgemeinen Immunstatus. **In vitro** supprimieren deren T-Zellen die Zytokinsekretion naiver Monozyten, und ausgereifte Monozyten septischer Patienten wiederum zeigen eine stark reduzierte Synthese von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α als Reaktion auf Lipopolisaccharid-Stimulation [23]. Einen Überblick über weitere immunologische Charakteristika, die mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert wurden, gibt Abbildung 1. Derzeit stehen leider viele der beschriebenen Marker für die klinische Praxis nicht zur Verfügung, jedoch können die Lymphozytenzahl und die Spiegel von Immunglobulinen, insbesondere IgM und IgG, zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung bestimmt werden und so zumindest einen orientierenden Anhalt über den aktuellen Immunstatus geben.

Prognostisch spielen neben der Immunität des Patienten natürlich insbesondere die Virulenz des/der Erreger und die von ihm/ihnen ausgehende Toxinlast eine große Rolle im Krankheitsgeschehen. Diese Virulenz ist aber nur schwer zu quantifizieren und spielt in Studien zur Sepsis leider bisher nur eine untergeordnete Rolle.

Die **Therapiemaßnahmen zur Behandlung der Sepsis** können ebenfalls in das bereits massiv geschädigte Immunsystem eingreifen. Die zur hämodynamischen Stabilisierung häufig erforderlichen Katecholamine haben einen bisher nicht hinreichend klassifizierten zusätzlichen immunmodulatorischen Effekt [24]. Die üblicherweise bei Sepsis und septischem Schock gemäß Leitlinien erfolgende

Abbildung 1



Immunologischer Phänotyp, der mit höherer Sterblichkeit assoziiert ist [53] (Illustration durch Pia Empting).

GM-CSF= Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, **IL**= Interleukin, **MCP-1**= Monozyten-chemotaktisches Protein, **MIF**= Makrophagenmigrations-inhibierender Faktor, †= Sterblichkeit (erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit).

antimikrobielle Kombinationstherapie mit Breitspektrum-Antibiotika und ggf. zusätzlichem Antimykotikum zielt primär auf den oder die möglichen Erreger, greift aber zugleich massiv in die dauerhafte Interaktion zwischen humanen Zellen und dem Mikrobiom ein und führt zu progredienter Dysbiose (Pathobiom) mit bisher weitgehend ungeklärten Effekten auf das Immunsystem [25]. Die Zusammensetzung, Funktion und Regulation des Mikrobioms einschließlich der kontinuierlichen und hochkomplexen Interaktion zwischen humanen Zellen und den zahlenmäßig weit überlegenen körperfremden Einzellern, welche auch physiologischerweise den Magen-Darm-Trakt, die Haut, die Atemwege, den Urogenitaltrakt und die Augen besiedeln, sind nur in Ansätzen verstanden, doch bei Intensivpatienten ist die üblicherweise herrschende Balance oftmals bereits bei Aufnahme gestört. Das Mikrobiom verliert im Verlauf der Erkrankung zunehmend an Diversität, verändert sich in mikrobieller Besiedlungsdichte, Vermehrungsrate und

Metabolismus, was oftmals mit einer bakteriellen Fehlbesiedlung einhergeht [20]. Die Selektionsprozesse des Pathobioms werden durch Antibiotikatherapien aggraviert. Insofern ist die neue Warnung der **Infectious Disease Society of America** vor einer in aktuellen Sepsis-Guidelines propagierten aggressiven Breitspektrumtherapie auch aus diesem Grunde berechtigt [26]. Inwiefern man das Mikrobiom unterstützen bzw. wiederherstellen kann, um das Immunsystem des Patienten zu modulieren, ist nur in Ansätzen verstanden. So konnte z.B. in einem Mausmodell einer Pneumokokken-Pneumonie nach vorhergehender mikrobieller Depletion des Darms gezeigt werden, dass eine enterale Stuhltransplantation zu einer verbesserten alveolären Makrophagen-Aktivität und schließlich zu einer höheren Überlebensrate bakteriell infizierter Mäuse führte [27]. Das Mikrobiom scheint somit organübergreifend das Immunsystem zu modulieren – eine Erkenntnis, in der vielversprechende therapeutische Ansätze liegen könnten.

Opportunistische Infektionserreger bei Immundysfunktion

Die insbesondere – aber nicht ausschließlich – bei älteren Patienten auftretende prothrahierte und klinisch häufig nicht erkannte Immunparalyse führt zu einem gehäuftem Auftreten komplizierend hinzutretender bakterieller, fungaler und viraler Infektionen. Der im Vordergrund stehende Defekt der T-Zell-assoziierten Immunität und die Beeinträchtigung der Antigen-Präsentation während und nach einer Sepsis lässt das Risiko für opportunistische nosokomiale Folgeinfektionen steigen. Gehäuft kommt es nun zu Infektionen durch Erreger, die üblicherweise als weniger pathogen gelten (z. B. Enterokokken, Acinetobacter, Stenotrophomonas), zusätzlich steigt das Risiko für nosokomiale Pilzinfektionen mit Candida und/oder Aspergillus Species [28].

Ein klinisch bisher unterschätztes Problem ist die Reaktivierung von Herpesviren nach primär überlebter Sepsis als Folge der prothrahierten Immunsuppression [29]. Ong et al. z. B. berichten über eine Rate an Virämien von über 90% bei Patienten mit septischem Schock und einer Behandlungsdauer von mehr als vier Tagen [30]. Dabei scheint die Herpes-Simplex-Virus-Reaktivierung in zeitnaher Abfolge zur Sepsis aufzutreten, während die Cytomegalievirus-Reaktivierung meist erst im Intervall erfolgt [31]. Die Kopienzahl und Koreaktivierung diverser Virustypen korreliert mit dem Ausmaß von Immunsuppression und häufig auch mit der Letalität. Die Reaktivierung von Herpesviren beeinflusst neben Letalität auch Intensivtherapiedauer und die Beatmungszeit und wird in Verbindung gebracht mit Langzeitschäden wie Lungenfibrose. Tierexperimente weisen darauf hin, dass die Cytomegalievirus-Reaktivierung zudem die bakterielle Clearance beeinflusst, was mitverantwortlich für die erhöhte Frequenz nosokomialer Infektionen bei diesen Patienten sein könnte [32]. Hinsichtlich eventueller therapeutischer Konsequenzen können derzeit mangels prospektiver Daten bei Intensivpatienten nur Analogschlüsse in Richtung der Therapie

der Cytomegalievirus-Reaktivierung nach Organtransplantation bzw. zum Einsatz von IgM-haltigen Immunglobulinen erfolgen [33].

Evidenzbasiertes

Letztlich bleibt es überlebenswichtig, eine schwere infektiöse Erkrankung zeitnah zu erkennen, den Kreislauf durch adäquate intravenöse Flüssigkeitssubstitution zu stabilisieren und die Patienten sofort mit Antinfektiva zu behandeln. Das Auftreten oder die Abwesenheit von Fieber sollte dabei kein ausschlaggebendes Kriterium sein. Eine Auswertung von fast 400 Patienten, die im septischen Schock in der Notaufnahme aufgenommen wurden, ergab, dass afebrile Patienten seltener Antinfektiva und weniger intravenöse Flüssigkeit erhielten und konsekutiv eine höhere Krankenhaussterblichkeit aufwiesen [15]. Handlungsbedarf scheint auch weiterhin in der Fokussanierung zu bestehen, denn postmortale Untersuchungen septischer Patienten zeigten, dass in 89% septische Foki bestehen [34]. Vordergründig gilt es, Infektionsherde zeitnah zu identifizieren und durch Katheterwechsel, Abszessdrainage, Debridement nekrotischen Gewebes und Empyemevakuation zu beseitigen.

In der Initialtherapie liegt das Augenmerk fatalerweise vielfach nur auf Multiresistenz anstatt Virulenz [35]. Die Notwendigkeit einer gedanklichen Trennung von Virulenz und Resistenz ist hervorzuheben, um die fatalen Auswirkungen des Trugschlusses „Multiresistenz = hohe Virulenz“ mit unnötigem Einsatz von Breitspektrumantibiotika und der nachfolgenden Resistenzentwicklung zu vermeiden. Multiresistenz spielt nur eine Rolle bei der Auswahl der Antibiotika, hat aber nichts mit der Virulenz des Erregers zu tun, die eigentlich für die immunologischen und klinischen Effekte der Infektion hauptverantwortlich ist. So können Erreger wie Streptokokken der Gruppe B eine extreme Virulenz in Form der Toxinlast besitzen, Therapie der Wahl ist aber Penicillin G. Auch ein MRSA ist nicht virulenter als ein normalsensibler Staphylokokkus aureus.

Bei der Wahl eines geeigneten Antinfektivums gilt es überdies zu beachten, dass ältere Patienten ein höheres Risiko haben, an gramnegativen und – je nach Kontakt zu Pflegeheimen, Krankenhäusern – an multiresistenten Erregern zu erkranken [36]. Eine im Alter veränderte Pharmakokinetik und -dynamik (medikamentenspezifische Studien hierzu **fehlen** in diesem Kollektiv, da in Phase-I-Studien ausschließlich junge, gesunde Probanden eingeschlossen werden) erhöht überdies das Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen und -interaktionen ebenso wie die oftmals eingeschränkte Nierenfunktion und der im Alter reduzierte hepatische Blutfluss [37].

Weiterhin relevant ist die adäquate empirische antimikrobielle Therapie und vor allem ausreichende Dosierung unter therapeutischem Drugmonitoring [38]. Es gilt, therapeutische Dosierungen im Zielgewebe bei Vermeidung toxischer Konzentrationen zu erreichen. Bezüglich der Dosierung stellt sich die Frage, ob die Antibiotikakonzentrationen, die bei klassisch als immunsupprimiert betrachteten Patienten (z.B. nach Transplantation von Knochenmark oder soliden Organen) zur Anwendung kommen (Ziel: 100% der Zeit oberhalb der mittleren Hemmkonzentration), auch für diese Gruppe Anwendung finden sollen [39]. Eine Dosierung antimikrobieller Substanzen vor dem Hintergrund der prozentualen Gewebepenetration muss ebenfalls an die aktuelle Nierenfunktion und gegebenenfalls an den Einsatz extrakorporaler Verfahren angepasst werden. Bei den β -Lactam-Antibiotika variiert das Verhältnis BAL/ELF-Spiegel zu Serumspiegel z.B. von 0,21 bei Cefprozid über 0,63 bei Piperazillin bis zu 1,04 bei Cefepim. Basierend auf theoretischen Überlegungen, Modellen und tatsächlichen Messungen werden heute Dosierungsempfehlungen ausgesprochen, die deutlich höher als noch vor Jahren liegen. Beachtet werden muss das Phänomen der „augmented renal clearance“, bei der vor allem in der Frühphase der Sepsis eine erhöhte Kreatininclearance von bis zu 200 ml/min auftreten kann, die dann Dosie-

rungen von bis zu 4x1 g Meropenem oder 6x4,5 g Piperazillin/Tazobactam erfordern [40]. Auch unter kontinuierlichen Nierenersatzverfahren werden heute deutliche höhere Dosierungen empfohlen, so z.B. 3x1 g Meropenem sowie 3–4x4,5 g Piperazillin/Tazobactam (siehe aktuelle Empfehlungen der DGIIN, ÖGIAN und DIVI von 2018) [41]. In der antiinfektiven Therapie sollte man sich immer bewusst machen, dass eine monomikrobielle Sepsis eher der Ausnahme als der Regel entspricht.

Ausblick und Aufgaben

Die demografische Entwicklung zwingt uns, altersbedingte Veränderungen sowie die sonstigen heute bekannten Einflussfaktoren auf das Immunsystem insbesondere der älteren Patienten in den Fokus von Klinik und Wissenschaft zu rücken, wie dies z.B. in der neuen Forschungsagenda für die Intensivmedizin bereits erfolgt ist [38]. Die vielfältigen Fragen reichen dabei von der Effektivität der Schutzimpfungen bei älteren Menschen über die Wahl des OP-Zeitpunktes nach präoperativer Radio-Chemotherapie, Besonderheiten der antiinfektiven Therapie beim alten Menschen, Aspekten der Überwachung des Immunstatus, der Prophylaxe und Therapie von Virusinfektionen bis hin zu möglichen Therapieoptionen mit akuter bzw. nachhaltiger Restitution des Immunsystems und des Mikrobioms insbesondere bei und nach Sepsis. Es sind spannende Daten zu erwarten hinsichtlich einer detaillierteren Charakterisierung und längerfristigen Nachverfolgung Sepsis-Überlebender [42]. Erste Hinweise, dass eine auch nur partielle Unterdrückung des „Inflammaging“ mittels Aspirin bereits prognostisch relevant sein könnte, stimmen hoffnungsvoll [43].

Bei mittel- bis hochgradig immunsupprimierten Patienten mit einem **Persistent Inflammation-Immunsuppression and Catabolism Syndrome** sollte eine Anpassung von Hygienekonzepten überdacht werden [44], ebenso wie eine Optimierung der antiinfektiven Therapie einschließlich ggf. einer Dosiserhöhung zur Erreichung eines Wirkspiegels der

Beta-Laktam-Antiinfektiva oberhalb der minimalen Hemmkonzentration der Erreger nicht nur zu 40% der Zeit, sondern ggf. ganztägig. Verbesserte therapeutische Optionen werden v. a. in immuno-adjuvanten Therapien gesehen [8,45]. Als vielversprechend gelten derzeit IL-7, Anti-Programmed Cell Death 1, GM-CSF, IL-7, anti PD-1/PD-L1, IFN- γ , Thymosin alpha-1 und die natürliche Killerzell-basierte Immunotherapie [36,46]. Eine erste prospektiv-randomisierte Studie bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie zeigte auch einen positiven Effekt von polyvalenten Immunglobulinen bei Patienten mit zu Erkrankungsbeginn erniedrigten IgM-Spiegeln [47]. Schließlich kommt auch einfacheren Maßnahmen wie der Supplementierung mit Spurenelementen (wie z. B. Zink) eine Rolle zu [48,49]. Weitere Bemühungen zielen auf die Unterstützung des Darm-Mikrobioms als Beitrag zum Erhalt der natürlichen Immunität [50]. Hierunter fällt auch die gezielte Rezidiv-Prävention von Clostridium difficile-Infektionen [51,52]. Die Erfahrungen aus Sepsisstudien der Vergangenheit geben allerdings Anlass zu begründeten Zweifeln, dass eine „Monointervention“ tatsächlich zu einer nachhaltigen und erfolgreichen Therapie der prognostisch entscheidenden Immunparalyse führen kann.

Schlussfolgerung

Die Sterblichkeit bei Sepsis hat sich deutlich in die Phase nach einem überlebten ersten Sepsisereignis verschoben. Patienten sterben heute meist nicht mehr direkt an hochpathogenen Keimen. Sie sterben am Kollaps ihres Mikrobioms, der Ohnmacht ihres Immunsystems und somit oft an opportunistischen, eigentlich avirulenten Erregern – und sie tun es häufig Wochen und Monate nach der Krankenhausentlassung. Angesichts der hohen Diversität der Sepsis liegt die therapeutische Zukunft **nicht** ausschließlich in der Entwicklung neuer Antiinfektiva, sondern in adjunktiven, individuell abgestimmten immunmodulatorischen Interventionen sowie maßgeschneiderten Rehabilitationskonzepten zur Behand-

lung der unterschätzten Langzeitfolgen nach überlebter Sepsis. Als wichtigstes Therapieziel sollte dabei die Wiederherstellung der immunologischen Homöostase gelten.

Literatur

1. Delano MJ, Ward PA: The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev* 2016;274(1):330–353
2. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al: Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(10):159–166
3. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE: Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010;38(5):1276–1283
4. Fulop T, Dupuis G, Baehl S, Le Page A, Bourgade K, Frost E, et al: From inflammation to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. *Biogerontology* 2016;17(1):147–157
5. Martin S, Perez A, Aldecoa C: Sepsis and Immunosenescence in the Elderly Patient: A Review. *Frontiers in medicine* 2017;4:20
6. Clifford KM, Dy-Boarman EA, Haase KK, Maxvill K, Pass SE, Alvarez CA: Challenges with Diagnosing and Managing Sepsis in Older Adults. Expert review of anti-infective therapy 2016;14(2):231–241
7. Christ A, Gunther P, Lauterbach MAR, Duester P, Biswas D, Pelka K, et al: Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. *Cell* 2018;172:162–175 e114
8. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Scheffold JC: Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive care medicine experimental* 2017;5(1):49
9. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, Acker JP, Hall MW, Juffermans NP, et al: Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion* 2017;57(1):195–206
10. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI: Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *British journal of anaesthesia* 2013;110(5):690–701
11. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandia F, Gomez-Herreras JL, Gomez-Sanchez E, et al: Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect* 2016;72(5):525–536
12. Bauer M, Weis S, Netea MG, Wetzker R: Remembering Pathogen Dose: Long-Term Adaptation in Innate Immunity. *Trends in immunology* 2018;39(6):438–445
13. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al: Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Med* 2017;45(2):253–262
14. Suzuki K, Inoue S, Kametani Y, Komori Y, Chiba S, Sato T, et al: Reduced Immunocompetent B Cells and Increased Secondary Infection in Elderly Patients With Severe Sepsis. *Shock* 2016;46(3):270–278
15. Henning DJ, Carey JR, Oedorf K, Day DE, Redfield CS, Huguenel CJ, et al: The Absence of Fever Is Associated With Higher Mortality and Decreased Antibiotic and IV Fluid Administration in Emergency Department Patients With Suspected Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45(6):e575–e582
16. Adrie C, Lugosi M, Sonnevile R, Souweine B, Ruckly S, Cartier JC, et al: Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission. *Annals of intensive care* 2017;7(1):30
17. Li X, Xu Z, Pang X, Huang Y, Yang B, Yang Y, et al: Interleukin-10/lymphocyte ratio predicts mortality in severe septic patients. *PLoS one* 2017;12(6):e0179050
18. Landelle C, Lepape A, Voirin N, Tognet E, Venet F, Bohe J, et al: Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med* 2010;36(11):1859–1866
19. Gustave CA, Gossez M, Demaret J, Rimmele T, Lepape A, Malcus C, et al: Septic Shock Shapes B Cell Response toward an Exhausted-like/Immuno-regulatory Profile in Patients. *Journal of immunology* 2018;200(7):2418–2425
20. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al: Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2016;4(4):259–271

21. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, et al: Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2017;5(10):816–826
22. Schafer ST, Franken L, Adamzik M, Schumak B, Scherag A, Engler A, et al: Mitochondrial DNA: An Endogenous Trigger for Immune Paralysis. *Anesthesiology* 2016;124(4):923–933
23. Albertsmeier M, Pritx NJ, Winter H, Bazhin A, Werner J, Angele MK: Monocyte-Dependent Suppression of T-Cell Function in Postoperative Patients and Abdominal Sepsis. *Shock* 2017;48(6):651–656
24. Dalton A, Shahul S: Cardiac dysfunction in critical illness. *Current opinion in anaesthesiology* 2018;31(2):158–164
25. Alverdy JC, Krezalek MA: Collapse of the Microbiome, Emergence of the Pathobiome, and the Immunopathology of Sepsis. *Crit Care Med* 2017;45(2):337–347
26. Force IST: Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018;66(10):1631–1635
27. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, de Sousa e Melo F, Roelofs JJ, de Boer JD, et al: The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut* 2016;65(4):575–583
28. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rodel J, Menge K, Reinhart K, et al: The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care* 2011;15(4):R183
29. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al: Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PloS one* 2014;9(2):e98819
30. Ong DSY, Bonten MJM, Spitoni C, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Horn J, et al: Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017;64(9):1204–1210
31. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, Beck R, Riessen R, Rohde F, et al: Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care* 2011;15(2):R77
32. Hraiech S, Bordes J, Mege JL, de Lamballerie X, Charrel R, Bechah Y, et al: Cytomegalovirus reactivation enhances the virulence of *Staphylococcus aureus* pneumonia in a mouse model. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2017;23(1):38–45
33. Wu Z, Sinzger C, Frascaroli G, Reichel J, Bayer C, Wang L, et al: Human cytomegalovirus-induced NKG2C(hi) CD57(hi) natural killer cells are effectors dependent on humoral antiviral immunity. *Journal of virology* 2013;87(13):7717–7725
34. Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, Hasibeder WR, et al: Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesthesia and analgesia* 2009;108(6):1841–1847
35. Bloos F, Ruedel H, Thomas-Ruedel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al: Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017;43(11):1602–1612
36. Pene F, Pickkers P, Hotchkiss RS: Is this critically ill patient immunocompromised? *Intensive Care Med* 2016;42(6):1051–1054
37. Akhtar S: Pharmacological considerations in the elderly. *Current opinion in anaesthesiology* 2018;31(1):11–18
38. Perner A, Gordon AC, Angus DC, Lamontagne F, Machado F, Russell JA, et al: The intensive care medicine research agenda on septic shock. *Intensive Care Med* 2017;43(9):1294–1305
39. Tangden T, Ramos Martin V, Felton TW, Nielsen EI, Marchand S, Bruggemann RJ, et al: The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med* 2017;43(7):1021–1032
40. Sime FB, Udy AA, Roberts JA: Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Current opinion in pharmacology* 2015;24:1–6
41. Czock D, Schwenger V, Kindgen-Milles D, Joannidis M, John S, Schmitz M, et al: Dose adjustment of anti-infective drugs in patients with renal failure and renal replacement therapy in intensive care medicine: Recommendations from the renal section of the DGIIN, OGIIN and DIVI. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2018
42. Rol ML, Venet F, Rimmelé T, Moucadel V, Cortez P, Quemeneur L, et al: The REAnimation Low Immune Status Markers (REALISM) project: a protocol for broad characterisation and follow-up

- of injury-induced immunosuppression in intensive care unit (ICU) critically ill patients. *BMJ open* 2017;7(6):e015734
43. Trauer J, Muhi S, McBryde ES, Al Harbi SA, Arabi YM, Boyle AJ, et al: Quantifying the Effects of Prior Acetyl-Salicylic Acid on Sepsis-Related Deaths: An Individual Patient Data Meta-Analysis Using Propensity Matching. *Crit Care Med* 2017;45(11):1871–1879
 44. Jatzwauk L: Hygienestandards auf der Intensivstation. *Anästh Intensivmed* 2016;57:68–75
 45. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D: Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious diseases* 2013;13(3):260–268
 46. Rackov G, Shokri R, De Mon MA, Martinez AC, Balomenos D: The Role of IFN-beta during the Course of Sepsis Progression and Its Therapeutic Potential. *Frontiers in immunology* 2017;8:493
 47. Welte T, Dellinger RP, Ebel H, Ferrer M, Opal SM, Singer M, et al: Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med* 2018;44(4):438–448
 48. Ganatra HA, Varisco BM, Harmon K, Lahni P, Opoka A, Wong HR: Zinc supplementation leads to immune modulation and improved survival in a juvenile model of murine sepsis. *Innate immunity* 2017;23(1):67–76
 49. Souffriau J, Libert C: Mechanistic insights into the protective impact of zinc on sepsis. *Cytokine & growth factor reviews* 2017
 50. Pamer EG: Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* 2016;352(6285):535–538
 51. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al: Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(20):1985–1993
 52. Defosse JM, Schütte JK, Matten J, Gossmann A, Sakka SG, Wappler F: *Clostridium-difficile*-Infektionen in der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2014;55:640–653
 53. Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M: Immune Activation in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018;34(1):29–42.

Korrespondenz- adresse



**Priv.-Doz. Dr. med.
Dania Fischer**

Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-
medizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Frankfurt am
Main

Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main,
Deutschland

Tel.: 0151 17190784

Fax: 069 63015881

E-Mail: danial.fischer@kgu.de