

Sepsis bei einer Patientin mit Autoimmunerkrankung und immunsuppressiver Therapie – Einsatz eines polyvalenten IgGAM-Präparates

Kasuistiken

Case Reports

Sepsis in a female patient with auto-immune disease and application of a polyvalent IgGAM product in immunosuppressive therapy

S.G. Sakka^{1,2}

► **Zitierweise:** Sakka SG: Sepsis bei einer Patientin mit Autoimmunerkrankung und immunsuppressiver Therapie – Einsatz eines polyvalenten IgGAM-Präparates. Anästh Intensivmed 2021;62:082–085. DOI: 10.19224/ai2021.082

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Sepsis ist charakterisiert durch eine komplexe Immunantwort. Neben einer Vielzahl unterschiedlicher Therapiemaßnahmen ist der Stellenwert der Gabe von Immunglobulinen (Ig) Gegenstand der aktuellen Forschung. Nach aktueller Datenlage sind IgG/IgM-haltige Produkte bei Erwachsenen mit einer Sepsis möglicherweise mit einer Reduktion der Sterblichkeit verbunden, allerdings ist die wissenschaftliche Evidenz unzureichend, um einen breiten Einsatz in der Therapie zu begründen. Neben ihren antibakteriellen Eigenschaften und einer potenziellen Indikation zur Gabe bei Infektionen mit multi-resistenten Erregern scheinen immunmodulierende Aspekte von besonderer Bedeutung zu sein.

Fallbeschreibung: Eine 74-jährige Frau mit einer vorbekannten Autoimmunerkrankung (Morbus Horton) und immunsuppressiver Therapie bedurfte notfallmäßig eines gefäßchirurgischen Eingriffs aufgrund einer akuten Ischämie des Armes. Sie entwickelte eine gram-negative Sepsis mit abdominellem Fokus aufgrund einer gangränösen Cholezystitis und Peritonitis. Den klinischen Verlauf komplizierte ein septischer Schock und ein abdominelles Kompartmentsyndrom. Neben der antiinfektiven Therapie erhielt die Patientin aufgrund nahezu vollständig fehlender Antikörper im Serum eine polyvalente IgGAM-Präparation über einen Zeitraum von 5 Tagen. Die Patientin konnte erfolgreich

behandelt und am Tag 29 von der Intensivstation auf die Normalstation verlegt werden.

Schlussfolgerung: Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie und damit einhergehendem Immunglobulin-Defizit kann es sinnvoll sein, die Therapie der Sepsis um die Gabe von Immunglobulinen zu ergänzen. Der Fall zeigte, dass die Immunglobulin-Spiegel – flankiert durch die konventionellen Therapiemaßnahmen – nach der 5-tägigen Behandlung über einen Zeitraum von 3 Wochen im physiologischen Bereich blieben. Weitere Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu interpretieren und künftig diejenigen Sepsispatienten identifizieren zu können, die von einer Therapie mit Immunglobulinen profitieren.

Summary

Background: Sepsis is characterised by a complex immune response and the administration of immunoglobulins in this field is still a matter of debate. So far, products containing IgG/IgM may be associated with a reduced mortality when administered to adult septic patients, however, the available evidence is not sufficient to support their widespread use in the treatment of sepsis. Besides their anti-bacterial properties, and with a potential indication especially in infections with multi-resistant bacteria, immune-modulating aspects may be of particular interest.

Case presentation: A 74-year old woman patient with a pre-known auto-immune disease (M. Horton) and immunosup-

1 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Krankenhaus Köln-Merheim, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Kliniken der Stadt Köln (Direktor: Prof. Dr. F. Wappeler)

2 Chefarzt der Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Koblenz

Zustimmung zur Publikation

Der Autor erhielt eine schriftliche Zustimmung der Patientin zur Veröffentlichung dieses Sachverhaltes nach Depersonalisierung der individuellen Daten.

Verfügbarkeit der Daten und des Materials

Die Daten wurden aus der klinischen Routine entnommen.

Funding

Ausschließliche Nutzung klinischer Ressourcen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Sepsis – Immunglobuline
– Autoimmunerkrankung –
Immunsuppression

Keywords

Sepsis – Immunoglobulins
– Auto-immune Disease –
Immunosuppression

pressive therapy required vascular surgery for an acute arm ischaemia and developed gram-negative sepsis from an abdominal focus, i.e., gangrenous cholecystitis and peritonitis. The course was complicated by septic shock and an abdominal compartment syndrome. Besides anti-infective treatment she received a polyvalent IgGAM preparation for over 5 days due to nearly completely missing antibodies. The patient was successfully treated and discharged from the intensive care unit.

Conclusions: In patients with immunoglobulin deficit receiving immunosuppressive therapy, sepsis treatment may be supplemented with an administration of immunoglobulins. As suggested by this case, immunoglobulin levels after 5 days of treatment remained in a normal range up to 3 weeks. Further studies are needed to interpret this finding and to identify the population of sepsis patients who will have the most pronounced benefit from immunoglobulin treatment.

Einleitung

Die Sepsis ist charakterisiert durch eine komplexe Immunantwort, und die Therapie mit Immunglobulinen (Ig) in diesem Feld ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Bisherige Daten legen nahe, dass IgG/IgM-haltige Präparate bei Erwachsenen mit einer Sepsis mit einer möglichen Reduktion der Sterblichkeit verbunden sind [1]. Allerdings ist die verfügbare wissenschaftliche Evidenz unzureichend und somit nicht geeignet, einen breiten Einsatz in der Therapie der Sepsis zu begründen [2,3]. Neben den antibakteriellen Eigenschaften mit der potenziellen Indikation in der Behandlung von Infektionen durch multiresistente Erreger [4] scheinen immunmodulierende Aspekte von besonderer Relevanz zu sein [5]. Der folgende Fallbericht beschreibt eine Patientin mit einer vorbekannten Autoimmunerkrankung und immunsuppressiver Therapie, die eine abdominelle Sepsis aufwies und in Anbetracht nahezu komplett fehlender Antikörper im Serum mit einer polyvalenten IgGAM-Präparation erfolgreich behandelt wurde.

Fallbericht

Eine 74-jährige Frau mit einer bekannten rheumatoiden Arthritis und einer Riesenzellarteriitis (Morbus Horton), unter Therapie mit Prednisolon (15 mg/d) und einem Interleukin-6 Rezeptorantagonist (Tocilizumab, RoActemra®, 162 mg s.c. einmal wöchentlich), bedurfte notfallmäßig eines gefäßchirurgischen Eingriffs aufgrund eines akuten Verschlusses der linksseitigen A. axillaris. Postoperativ wurde die immunsuppressive Therapie mit 20 mg Prednisolon pro Tag fortgesetzt. Die Patientin entwickelte ein ausgeprägtes „capillary leakage syndrome“ und bedurfte einer massiven Flüssigkeitssubstitution. Am Tag 3 nach der Operation, die Patientin wurde maschinell beatmet und war kontinuierlich vasopressorpflichtig (Noradrenalin 0,68 µg/kg/min), entwickelte sie eine Laktazidose (5,4 mmol/l, pH 7,27) und ein abdominelles Kompartmentsyndrom. Nach Laparotomie bestätigte sich eine

Peritonitis aufgrund einer gangränösen Cholezystitis. Es erfolgte eine Cholezystektomie, nach dem Eingriff wurde das Abdomen offen belassen und mit einem Vakuumverband versorgt. Das Procalcitonin im Serum stieg auf 11,2 µg/ml (Referenz <0,5 µg/ml) an, eine antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam wurde begonnen. Zwei Tage später bedurfte es im Rahmen einer „Second look“-Operation aufgrund einer Dünndarmischämie einer Darmresektion. Die Patientin befand sich im septischen Schock, es war eine Therapie mit Noradrenalin >1 µg/kg/min erforderlich. Die Bestimmung der Immunglobulin-Spiegel im Serum erbrachte, dass IgM (0,26, Referenz: 0,4–2,3 g/l), IgA (0,57, Referenz 0,7–4,0 g/l) und IgG (0,75, Referenz 7–16 g/l) allesamt deutlich erniedrigt waren. Eine kontinuierliche i.v.-Gabe von Pentaglobin® (Bioteest, Langen, Deutschland; 0,25 g/kg pro Tag) wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen verabreicht (Tab. 1). Die Blutkulturdagnostik

Tabelle 1

Infektparameter, antiinfektive Therapie und Vasopressortherapie im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung.

Tag	Leukozytenzahl (/nl)	CRP (mg/l)	PCT (ng/ml)	NADR (µg/kg/min)	anti-infektive Therapie	IgGAM-Gabe	operative Eingriffe
0	8,7	<3	–	0,48			Hämatomausräumung Axilla links, venöses Interponat A. axillaris, Stent A. subclavia links
1	32,6	16,8	0,81	1,03			
2	28,7	84,6	1,32	0,69			
3	5,4	64,5	3,05	1,33			Laparotomie, CCE, Lavage, Vakuumverband, Inlay Vicryl-Netz („Koblenzer Konzept“)
4	5,8	184	9,29	0,99			
5	12,5	168,3	8,13	0,87			Relaparotomie, Vakuum-Verband-Wechsel, Dünndarmteilresektion (ca. 15 cm)
6	21,1	86,7	4,78	0,46			
7	11,9	39,8	3,41	0,42			Vakuum-Verband-Wechsel, Faszienredression
8	12,4	72,5	–	0,21			
9	8,3	73,3	1,12	0,05			
10	7,6	64,9	0,78	0,00			
11	7,6	57,7	0,60	0,00			abdomineller Sekundärverschluss

CRP: C-reaktives Protein; PCT: Procalcitonin; NADR: Noradrenalin; CCE: Cholezystektomie; –: keine Daten verfügbar; Tag 0: Tag der Aufnahme auf der Intensivstation.

und die mikrobiologische Untersuchung des intraoperativ entnommenen Materials erbrachte den Nachweis von *Serratia marcescens*. Die Testung zeigte die Empfindlichkeit gegenüber der kalkulierte begonnenen antiinfektiven Therapie. Die Immunglobulin-Spiegel wurden täglich bestimmt und es zeigte sich ein unmittelbarer Anstieg, der auch nach Beendigung der Therapie mit Werten im Referenzbereich über einen Zeitraum von 3 Wochen verbunden war (Abb. 1). Die Patientin wurde komplikationslos perkutan-dilatativ tracheotomiert und das Abdomen konnte im weiteren Verlauf operativ verschlossen werden.

Im Laufe der folgenden Tage konnte die Vasopressortherapie beendet und die Patientin erfolgreich vom Beatmungsgerät entwöhnt werden. Die Patientin wurde am Tag 29 nach der Aufnahme von der Intensivstation auf die Normalstation verlegt. Wenige Tage später wurde sie aufgrund einer Critical Illness Myo- und

Neuropathie in eine Einrichtung zur neurologischen Frührehabilitation verlegt.

Diskussion

Die Studien zur Gabe von Immunglobulinen bei (systemischen) Infektionen gehen bis in die 1980er Jahre zurück [7]. Wenngleich es eine Reihe an klinischen Untersuchungen mit zum Teil unterschiedlichen Präparaten gibt, liegt keine eindeutige Datenlage zum Einsatz in der Sepsis vor [8].

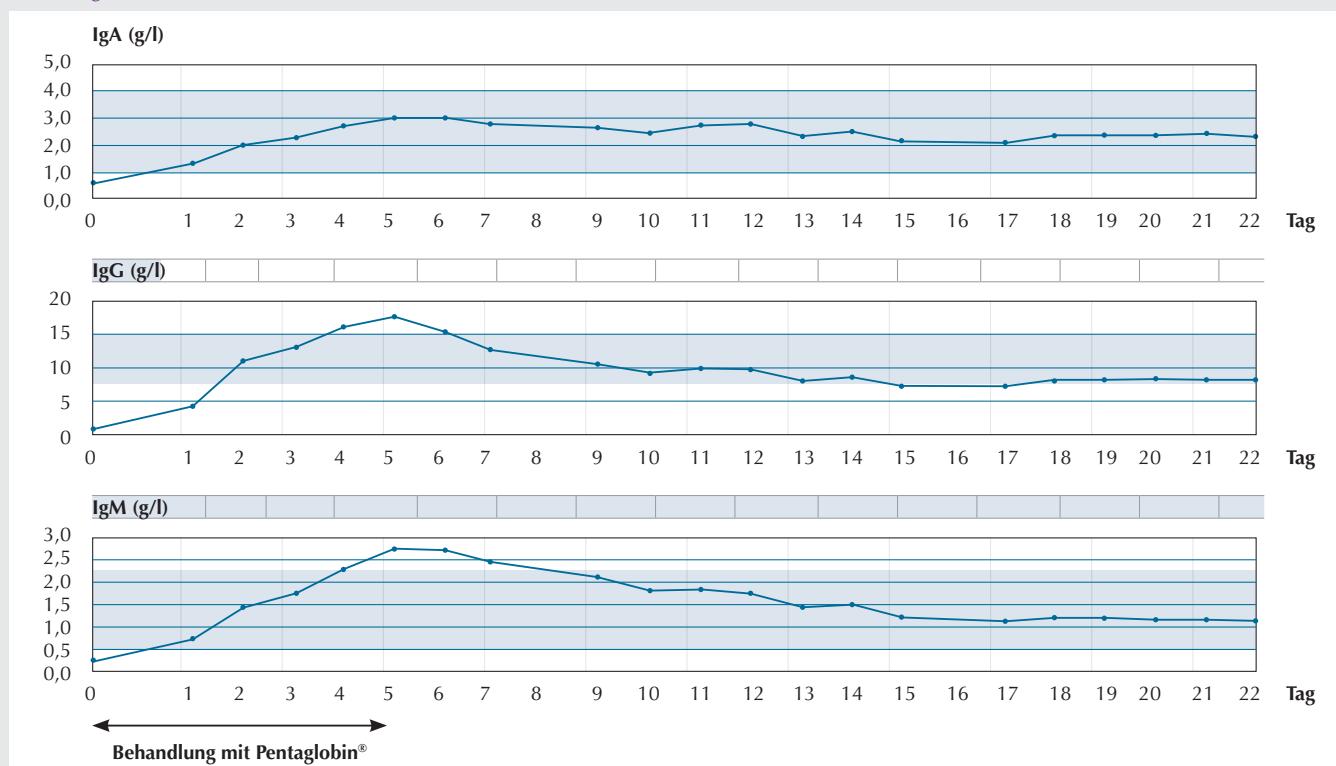
Die hier vorgestellte Patientin erlitt eine Sepsis aufgrund eines abdominalen Fokus. Rodriguez et al. [9] publizierten im Jahr 2005 bei 56 Patienten mit einer Sepsis und intraabdominellem Fokus mit Aufnahme auf die Intensivstation innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn, dass die Gabe von Pentaglobin® – sofern in Kombination mit einer adäquaten antibiotischen Therapie

verabreicht – die Überlebensrate signifikant verbesserte. Die Autoren betonten allerdings, dass die initiale Antibiotikawahl einen dramatischen Einfluss auf die Prognose hatte.

Die wissenschaftliche Evidenz für eine Therapie mit IgM-angereicherten Immunglobulinen in der Therapie der Sepsis ist Gegenstand der aktuellen Forschung [6]. Bei 161 Patienten mit einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) konnte im Jahr 2018 im Rahmen einer randomisierten, doppelt-blinden Studie gezeigt werden, dass die Gabe eines polyvalenten Ig-Präparats mit einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit einherging [1]. Die totale 28-Tage-Sterblichkeit war absolut um 5,6 % geringer als in der Kontrollgruppe [1].

Der Einsatz von Immunglobulinen erscheint insbesondere im Szenario einer kompromittierten Abwehr und systemischen Infektion angezeigt. Wie im vor-

Abbildung 1



Immunglobulin-Spiegel im Behandlungsverlauf. Die kontinuierliche i.v.-Therapie mit dem polyvalenten IgGAM-Präparat (Pentaglobin®) ist unten angezeigt.
Ig: Immunglobulin. Die Referenzbereiche lauten 0,7–4,0 g/l für IgA, 7–16 g/l für IgG und 0,4–2,3 g/l für IgM.

gestellten Fall mithilfe der wiederholten Bestimmungen gezeigt, bestand initial eine nahezu fehlende humorale Abwehrfunktion. Durch die Gabe des IgGAM-Präparates über 5 Tage konnte eine suffiziente und über 3 Wochen anhaltende Normalisierung der Immunglobulin-Spiegel erzielt werden. Interessant und erwähnenswert sind aktuelle Ergebnisse, die eine Verbesserung der Mikrozirkulation in der Sepsis durch die Gabe eines IgM-angereicherten Präparats aufzeigen konnten [10]. Die Diagnostik und gezielte Therapie der Immundysfunktion kritisch Kranker ist generell von erheblichem klinischen Interesse und Gegenstand aktueller Forschung [11]. Weitere Studien sind erforderlich, um aus diesen experimentellen sowie aus weiteren klinischen Daten adäquate Therapieempfehlungen ableiten zu können.

Fazit

Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie und damit verbundenem Immunglobulin-Defizit kann es sinnvoll sein, die Therapie der Sepsis um die Gabe von Immunglobulinen zu ergänzen. Weitere Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu interpretieren und die von einer Therapie mit Immunglobulinen mutmaßlich profitierende Patientenpopulation zu identifizieren.

Literatur

1. Welte T, Dellinger RP, Ebelt H, 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;44:438–448
2. Cui J, Wei X, Lv H, et al: The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* 2019;9:273
3. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al: S3-Leitlinie: Sepsis 2018 Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge – Zusammenfassung starker Empfehlungen. *Anästh Intensivmed* 2020;61:178–188
4. Rossmann FS, Kropec A, Laverde D, et al: In vitro and in vivo activity of hyperimmune globulin preparations against multiresistant nosocomial pathogens. *Infection* 2015;43:169–175
5. Grönwall C, Vas J, Silverman GJ: Protective roles of natural IgM antibodies. *Front Immunol* 2012;3:66
6. Kalvelage C, Zacharowski K, Bauhofer A, et al: Personalized medicine with IgGAM compared with standard of care for treatment of peritonitis after infectious source control (the PEPPER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20:156
7. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, Rowan KM, Singer M: Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis – biological plausibility from a critical care perspective. *Crit Care* 2012;16:206
8. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB III, Cochrane Emergency and Critical Care Group: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(9): CD001090
9. Rodriguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005;23:298–304
10. Domizi R, Adriano E, Damiani E, Scorcetta C, Carsetti A, Giaccaglia P, et al: IgM-enriched immunoglobulins (Pentaglobin) may improve the microcirculation in sepsis: a pilot randomized trial. *Ann Intensive Care* 2019;9:135
11. 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.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Samir G. Sakka, DEAA, EDIC

Chefarzt der Klinik für Intensivmedizin
Gemeinschaftsklinikum Koblenz
Standorte Kemperhof und
Ev. Stift St. Martin
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Koblenzer Straße 115–155
56073 Koblenz, Deutschland
Tel.: 0261 499-2202
Fax: 0261 499-2200
E-Mail: Samir.Sakka@gk.de
ORCID-ID: 0000-0002-7739-025X