

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Entwicklung sekundärer Infektionen bei Patienten
mit sepsis-assoziiertes Immunsuppression – eine post hoc-Analyse der
GM-CSF-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Zimmer
aus Berlin

Datum der Promotion: 13.12.2019

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde als post hoc-Analyse der doppelverblindeten randomisierten, placebokontrollierten multizentrischen Studie „Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor to Reverse Sepsis-associated Immunosuppression“ von Meisel und Schefold et al. durchgeführt (Meisel und Schefold et al., Am J Respir Crit Care Med 2009).

Schwerpunkt und eigenständige wissenschaftliche Leistung der vorliegenden Promotionsarbeit ist die Analyse der sekundären Infektionen bei Patienten mit sepsis-assoziiertes Immunsuppression ab dem Zeitpunkt der Randomisation.

Ergebnisse aus der oben genannten Publikation wurden durch Zitierung kenntlich gemacht.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abstrakt (Deutsch)	11
Abstract (Englisch)	13
1. Einleitung	15
1.1. Definition Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock	15
1.2. Epidemiologische Daten	17
1.3. Pathogenese der Sepsis	17
1.3.1. Die Rolle des Immunsystems bei der Pathogenese der Sepsis	17
1.3.2. Zeitlicher Verlauf der Sepsis in Abhängigkeit der Immunfunktion	18
1.3.2.1. Nosokomiale Infektionen	20
1.4. Diagnose der Sepsis	21
1.5. Therapie der Sepsis	22
1.5.1. Immunmodulatorische Therapieansätze	23
1.6. GM-CSF	24
1.6.1. GM-CSF: therapeutische Anwendung	24
1.6.2. GM-CSF als Immunmodulans bei Sepsis	24
2. Zielsetzung der Arbeit	26
2.1. Fragestellung	26
3. Methoden und Material	27
3.1. Studienaufbau und Studiendesign der GM-CSF-Studie	27
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.3. Material und Datengewinnung	30
3.4. Diagnosekriterien der sekundären nosokomialen Infektionen	32
3.4.1. Diagnosekriterien opportunistischer Infektionen	34
3.4.2. Definitionen multiresistenter Erreger	35
3.5. Statistische Verfahren	36
4. Ergebnisse	37
4.1. Studieneinschluss und Studienpopulation	37
4.1.1. Charakteristika der Studiengruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ..	38

4.1.1.1. Primärinfektionen	40
4.2. Charakterisierung der Studiengruppen während des Studienverlaufes und nach Abschluss der Therapie	42
4.2.1. Hospitalisierungsdauer und Krankheitsverlauf	42
4.2.2. Sekundäre Infektionen ab Studieneinschluss	44
4.2.2.1. Sekundäre Pneumonien	48
4.2.2.2. Sekundäre Katheter-assoziierte Infektionen	50
4.2.2.3. Sekundäre Harnwegsinfektionen	51
4.2.2.4. Sekundäre gastrointestinale Infektionen	53
4.2.2.5. Sekundäre Haut- und Wundinfektionen	54
4.2.3. Opportunistische Infektionen	54
4.2.4. Multiresistente Erreger	56
4.2.5. Antimikrobielle Therapie unter GM-CSF/Placebo-Therapie	56
4.2.5.1. Antibiotische und antimykotische Therapie der Primärinfektionen unter GM-CSF/Placebo-Therapie	57
4.2.5.2. Antibiotische und antimykotische Therapie der sekundären Infektionen unter GM-CSF/Placebo-Therapie	58
5. Diskussion	61
5.1. Schwächen und Limitationen der Arbeit	65
6. Literaturverzeichnis	66
7. Eidesstaatliche Versicherung	81
8. Lebenslauf	82
9. Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APC	Antigen-presenting cell/antigenpräsentierende Zelle
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BE	Base Excess
BTLA	B- and T-lymphocyte attenuator
°C	Grad Celsius
CAP	Community-acquired pneumonia
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CD	Cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CT	Computertomographie
d	Tag
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DK	(Harnweg-)Dauerkatheter
dl	Deziliter
DMYKG	Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft
ESBL	Extended-Spectrum β -Lactamase
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
G-CSF	Granulozyt-Kolonie-stimulierender-Faktor
GM-CSF	Granulozyt-Makrophage-Kolonie-stimulierender-Faktor
h	Stunde
HIV	Human immunodeficiency-virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSV	Herpes simplex-Virus
HZV	Herzzeitvolumen
ICU/ ITS	Intensive care unit/ Intensivstation
IL-	Interleukin-
INF- γ	Interferon- γ
kDA	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut
L	Liter
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck

mAb	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
mHLA-DR	Monozytäre HLA-DR-Expression
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
min	Minute
mmol	Millimol
ml	Milliliter
MODS	Multiorganversagen
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger/Stäbchen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
MOV	Multiorganversagen
µg	Mikrogramm
n	Anzahl Probanden
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
n.d.	nicht durchführbar
NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-1 ligand
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PPS	Point Prevalence Survey
PRR	Pathogen-recognition receptor
qSOFA	quick-SOFA
rhAPC	Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C
RKI	Robert Koch-Institut
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
ScvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
sp.	Species
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TH	T-Helfer-Zelle

TISS	Trauma Intervention Severity Score
TLR	Toll-like receptor
TNF α	Tumor necrosis factor- α
Treg	Regulierende T-Zelle
V	Visitentag/Studententag
vs.	Versus
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Definition und diagnostischer Flow-Chart der klinischen Kriterien bei der Identifikation von Patienten mit Sepsis und septischem Schock modifiziert nach der „Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“ der SCCM und ESICM modifiziert nach Singer et al. und „The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score“ modifiziert nach Jones et al.	16
Abbildung 2: Hypothetischer Verlauf der Immunantwort während der Sepsis modifiziert nach Hotchkiss et al. und Faix	19
Abbildung 3: Therapie der Sepsis/des septischen Schockes nach den aktuellen Leitlinien (basierend auf der 1. Revision der S2K-Leitlinien, 2. Quartal 2010 und den aktuellen Sepsis-Leitlinien 2016 der Surviving Sepsis Campaign)	22
Abbildung 4: Studiendesign der GM-CSF-Studie modifiziert nach Meisel und Schefold et al.	28
Abbildung 5: Patientenscreening und Randomisierung in der GM-CSF-Studie von Meisel und Schefold et al.	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Die häufigsten nosokomialen Infektionen in Deutschland 2016 (modifiziert nach dem Abschlussbericht der deutschen nationalen Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 (PPS 2016), Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen)	20
Tabelle 2:	Scoring-Systeme zur Einschätzung des Schweregrades der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schockes nach Vincent et al., Moemen, Knaus et al. und Graf et al.	21
Tabelle 3:	Einschlusskriterien der GM-CSF-Studie	29
Tabelle 4:	Ausschlusskriterien der GM-CSF-Studie	30
Tabelle 5:	Modifizierte Kriterien nosokomialer Infektionen in Anlehnung an die Kriterien der „Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)“ der CDC, 7. Auflage, Berlin 2011	32
Tabelle 6:	Opportunistische Krankheitserreger nach Angaben des Robert Koch-Institutes	34
Tabelle 7:	Diagnosekriterien einer invasiven Mykose basierend auf der aktuellen Leitlinie der DGHO (Stand 2014) und der aktuellen Leitlinie „S1-Leitlinie 082-005: Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ (Stand 06/2016) der DMYKG und PEG	35
Tabelle 8:	Patientencharakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	39
Tabelle 9:	Antimikrobielle Therapie vor Studieneinschluss	41
Tabelle 10:	Patientencharakteristika während des Studienverlaufes	43
Tabelle 11:	Übersicht der sekundären Infektionen ab Studieneinschluss	45

Tabelle 12:	Übersicht der sekundären Infektionen der betroffenen Studienteilnehmer ..	47
Tabelle 13:	Sekundäre Pneumonien unter der GM-CSF-Studie mit Erregern und antimikrobieller Therapie	49
Tabelle 14:	Sekundäre Katheter-assoziierte Infektionen und Septitiden mit Erregern und antimikrobieller Therapie	50
Tabelle 15:	Sekundäre Harnwegsinfektionen unter der GM-CSF-Studie mit Erregern und antimikrobieller Therapie	52
Tabelle 16:	Sekundäre gastrointestinale Infektionen mit Erregern und antimikrobieller Therapie	53
Tabelle 17:	Sekundäre opportunistische Infektionen unter der GM-CSF-Studie	55
Tabelle 18:	Antimikrobielle Therapie während der GM-CSF-Studie	57
Tabelle 19:	Therapiedauer der antimikrobiellen Therapie der sekundären Infektionen in der GM-CSF-Studie ab Studieneinschluss	58
Tabelle 20:	Antiinfektiva der sekundären Infektionen in der GM-CSF-Studie	59

Abstrakt (Deutsch)

Die schwere Sepsis und der septische Schock stellen schwere Verlaufsformen einer systemischen Infektion dar (1-6). Im Rahmen der adaptiven Immunantwort kommt es häufig zur Dysregulation pro- und anti-inflammatorischer Prozesse (2, 3, 7). Hierbei können Mikrozirkulationsstörungen und ein Multiorganversagen auftreten, was mit einer hohen Sterblichkeitsrate einhergeht (2, 5, 8-15). Der typische klinische Verlauf beginnt mit einer hyper-inflammatorischen Frühphase, die – vermutlich durch anti-inflammatorische Kompensationsmechanismen – in eine hypo-inflammatorische Spätphase übergehen kann (9, 11, 16, 17). Die prolongierte Hypoinflammation ist mit einem Verlust der zellulären und humoralen angeborenen und adaptiven Immunantwort verbunden (3, 4, 6, 9, 11, 12, 18-24). Es resultiert eine „sepsis-assoziierte Immunsuppression“ mit erhöhter Suszeptibilität für sekundäre, nosokomiale und opportunistische Infektionen, welche wiederum mit erhöhter Mortalität assoziiert sind (3, 4, 11, 18, 19, 24-29).

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von GM-CSF auf die Entwicklung sekundärer Infektionen bei Patienten mit sepsis-assoziiierter Immunsuppression. Es wurde eine retrospektive Analyse der prospektiven randomisierten multizentrischen Doppelblind-Studie von Meisel und Schefold et al. (2009) durchgeführt. Im Rahmen der Studie erhielt ein Kollektiv von 38 Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock und sepsis-assoziiierter Immunsuppression neben der leitliniengerechten intensivmedizinischen Standardtherapie subkutan 4 µg/kg KG GM-CSF oder Placebo (0,9 % NaCl-Lösung) für acht Tage. Bei fehlender Rekonvaleszenz der monozytären Immunkompetenz (definiert als < 15000 mHLA-DR Moleküle/Zelle an Tag 5) wurde die GM-CSF-Dosis an Tag 6-8 auf 8µg/kg KG erhöht. Ziel und primärer Endpunkt war die Wiederherstellung der monozytären Immunkompetenz.

Unter Intervention mit GM-CSF zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl, Art und des Erregerspektrums der sekundären nosokomialen Infektionen. Die Verumgruppe wies hinsichtlich der zeitlichen Verteilung eine geringere Sekundärinfektrate während des Interventionszeitraumes (V1-V9) auf ($p = 0,04$). Zusätzlich traten urogenitale, gastrointestinale und dermale Sekundärinfekte verzögert auf. Ein nicht statistisch signifikant verlängertes infekt-freies Intervall innerhalb der ersten 28 Tage ab Studieneinschluss sowie temporär zwischen später auftretenden Sekundärinfekten wurde beobachtet.

Die antimikrobielle Therapie der Primär- und Sekundärinfektionen unterschied sich zwischen den Studiengruppen bezüglich der Auswahl und Applikationsdauer der eingesetzten Antiinfektiva nicht.

Zusammenfassend ließen sich in der vorliegenden Studie unter GM-CSF keine signifikante Reduktion sekundärer Infektionen und kein signifikanter Einfluss auf die antimikrobielle Therapie nachweisen. Zu beobachten war, dass Sekundärinfekte in der Interventionsgruppe mit geringerer Anzahl/Rate im Interventionszeitraum sowie über den Verlauf temporär verzögert auftraten, was ein infekt-präventives Potential von GM-CSF vermuten lässt. Weiterführende größere Untersuchungen sollten durchgeführt werden, um eine Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse und einen etwaigen Effekt der Intervention auf klinische Endpunkte bei schwerer Sepsis/septischem Schock mit sepsis-assoziiertes Immunsuppression zu überprüfen.

Abstract (English)

Sepsis and septic shock are the worst progressive form of an infection and rest upon dysregulation of overwhelming pro- and anti-inflammatory processes (1-7). This may result in tissue damages, microcirculatory disorders, and/or multiple-organ failure with high mortality rates (2, 8-15). The course of disease is often characterized by an initial systemic (hyper-) inflammatory response syndrome (SIRS) followed by a subsequent compensatory anti-inflammatory response syndrome with a loss of innate and adaptive immune system (3, 4, 6, 9, 11, 12, 16-24, 26-29). In sepsis-associated immunosuppression, the susceptibility for secondary, nosocomial and opportunistic infections is increased (3, 4, 11, 18, 19, 22, 24-29).

The present thesis investigates how GM-CSF influences the progress, reconvalescence and course of disease of secondary infections/antimicrobial therapy in patients with severe sepsis/shock and sepsis-associated immunosuppression. Therefore, a retrospective analysis of patients' charts of the prospective double-blind, randomized multicentre study performed by Meisel and Schefold et al. (2009) was performed, in which 38 patients with sepsis and/or without septic shock and sepsis-associated immunosuppression received GM-CSF in a dose of 4 µg/kg body weight or placebo (0,9 % NaCl-solution) subcutaneously for 8 days in addition to the standard guideline therapy. The dose of GM-CSF was increased to 8 µg/kg body weight in cases of < 15000 mHLA-DR molecules/cell at day five. The primary endpoint of trial was restoration of monocytic immunocapacity in septic patients with sepsis-associated immunosuppression.

Between the study groups, there were no significant changes related to frequency and types of secondary nosocomial infections and their pathogens. However, a significantly reduced rate of infections was noted during the intervention period compared to after GM-CSF therapy in the GM-CSF group ($p = 0.04$). Moreover, a longer infection-free interval regarding secondary infections in the first 28 days after enrollment and a delayed occurrence of urogenital, gastrointestinal and dermal infections were observed in the GM-CSF group when compared to control group. The study groups did not differ in regard to time of antimicrobial therapy or applied anti-infectious agents.

In summary, secondary infections did not differ in intervention vs. control group. Regarding the temporal distribution the infection rate was significantly reduced during the intervention period in the GM-CSF group. A different temporal pattern of secondary infections was noted in patients treated with GM-CSF, underlining a potential of GM-CSF for prevention of infection. Larger

multicenter studies should be performed to prove potential patient-centered outcome effects of GM-CSF in patients with sepsis-associated immunosuppression.

1. Einleitung

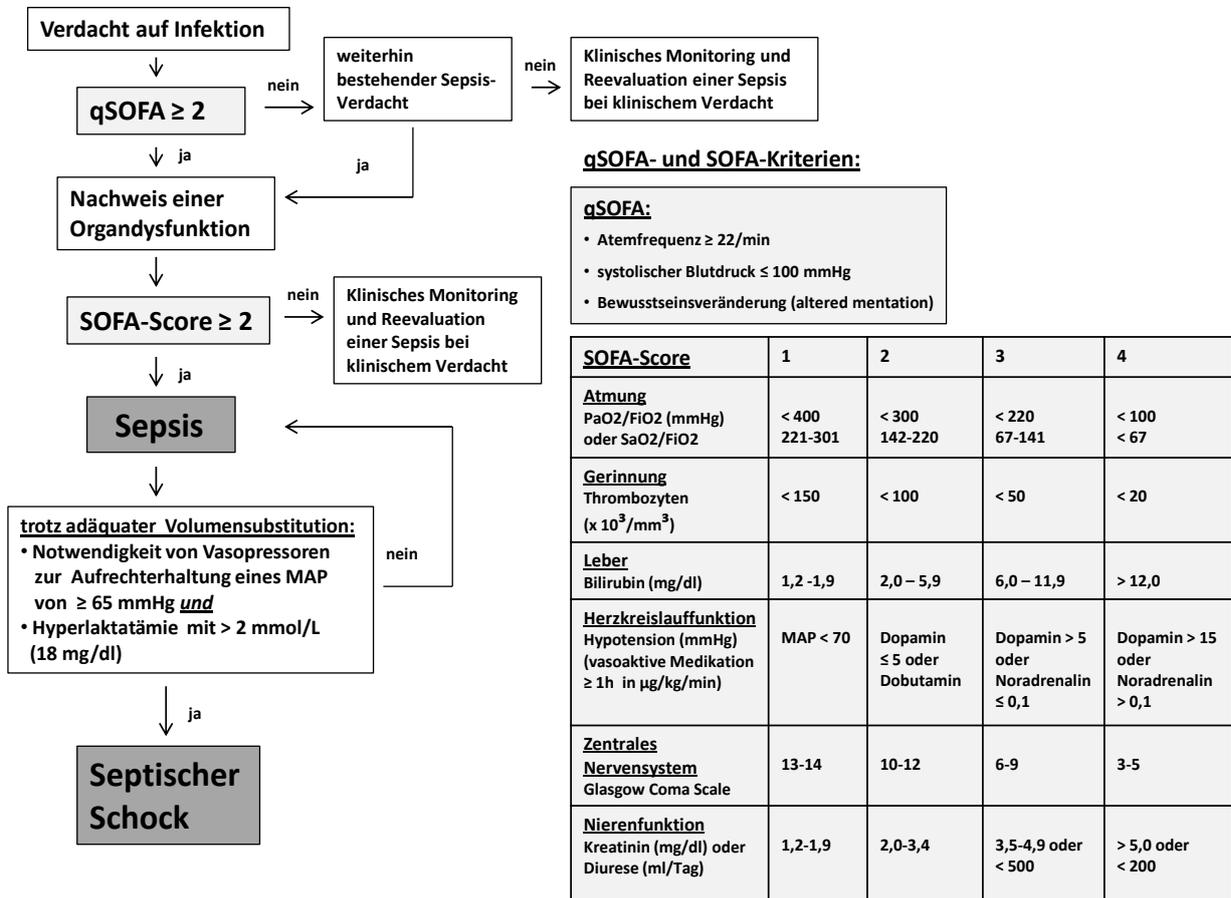
1.1. Definition Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock

Nach den Diagnosekriterien der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz von 1992/2001 handelt sich bei der Sepsis um eine infektiös-bedingte systemische inflammatorische Reaktion des Wirtsorganismus, bei der zwei von vier Kriterien eines „systemic inflammatory response syndrome (SIRS)“ erfüllt sein müssen (1). Entwickelt sich zusätzlich eine akute Organdysfunktion, liegt eine schwere Sepsis vor; kommt es im weiteren Verlauf der Sepsis zu einem volumenrefraktären Kreislaufversagen, handelt es um einen septischen Schock (1-3, 12).

Nach den aktuellen „Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“ der SCCM und ESICM wird Sepsis definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer Fehlreaktion des Organismus auf eine Infektion, bei der mindestens zwei Kriterien des „sequential organ failure assessment (SOFA)“-Score bzw. qSOFA-Score erfüllt sind (30-34). Das Krankheitsbild der schweren Sepsis wird nach der „Sepsis-3“-Definition terminologisch neu definiert (30, 32, 34). Der septische Schock definiert sich als volumenrefraktäres Kreislaufversagen und führt zu schwerwiegenden zellulären und metabolischen Konsequenzen (Abbildung 1) (30, 34, 35).

Im Rahmen der Sepsis und des septischen Schockes kann es zu einer Dysregulation von pro- und anti-inflammatorischen Prozessen sowie Gewebeschädigungen, Mikrozirkulationsstörungen und einem Multiorganversagen mit potentiell letalem Verlauf kommen (1-4, 7, 8, 12-15, 36).

Abbildung 1: Definition und diagnostischer Flow-Chart der klinischen Kriterien bei der Identifikation von Patienten mit Sepsis und septischem Schock modifiziert nach der „Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“ der SCCM und ESICM modifiziert nach Singer et al. und „The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score“ modifiziert nach Jones et al. (30, 33)



Abkürzungen: SOFA: sequential (sepsis-related) organ failure assessment, qSOFA: quick-SOFA, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

1.2. Epidemiologische Daten

Sepsis/septischer Schock ist in Deutschland unter den häufigsten Todesursachen und weist weltweit eine zunehmende Inzidenz auf (8, 37-43). Die Anzahl der Neuerkrankungen wird weltweit auf circa 19 Millionen pro Jahr geschätzt (44-46).

Allein in Deutschland wurden 2013 nahezu 280000 Krankheitsfälle mit etwa 68000 Todesfällen registriert (8). Die Letalität der Sepsis liegt in Deutschland bei circa 30-50 % und ist insbesondere bei dem septischen Schock mit etwa 58,8 % hoch (8).

Darüber hinaus gehört die Sepsis zu den kostenintensivsten Krankheitsbildern: so betragen in Deutschland nach Angaben des Bundesversicherungsamtes die mittleren Leistungsausgaben für die direkten ambulanten und stationären Behandlungskosten im Jahr 2013 pro Fall 27.467,92 Euro und die Gesamtkosten circa 7,7 Milliarden Euro (8).

1.3. Pathogenese der Sepsis

1.3.1. Die Rolle des Immunsystems bei der Pathogenese der Sepsis

Initialer Schritt bei der Entwicklung einer schweren Infektion stellt die Erkennung der „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) durch das angeborene Immunsystem dar (2, 3, 9, 11, 14). Molekulare Strukturmerkmale infektiöser Mikroorganismen sind Lipopolysaccharide, Peptidoglykane, Mannane oder Nukleinsäuren gramnegativer bzw. grampositiver Bakterien (2, 3, 9, 11). Werden PAMPs von „pathogen-recognition receptors“ (PRRs) wie den „Toll-like receptors“ (TLRs) von Monozyten und Makrophagen erkannt und gebunden, werden nachfolgend Immunzellen aktiviert und zur Produktion von pleiotropen Zytokinen wie „tumor necrosis factor- α “ (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) und Interferon- γ (INF- γ) stimuliert (2, 3, 5, 9, 11, 14, 18, 29, 43). Die Folge ist eine vermehrte Synthese von Gerinnungsfaktoren, Akute-Phase-Proteinen, Chemokinen, Opsinen und Komplementfaktoren (2, 11, 18, 47). Weiterhin werden Endothelzellen aktiviert, die Zytokine und sekundäre Mediatoren wie unter anderem das vasodilatativ wirksame Stickstoffmonoxid (NO) freisetzen (2, 11, 47). Hieraus resultiert eine erhöhte Gefäßpermeabilität sowie eine gesteigerte Migration von antigenpräsentierenden Zellen (APCs) in Monozyt/Makrophage-entsprechendes Gewebe (2, 11). Mittels Induktion der systemischen pro-

inflammatorischen Immunantwort kommt es zur Elimination der Pathogene durch das aktivierte angeborene Immunsystem (2, 3, 9, 47, 48).

Wichtiger Bestandteil der zellulären angeborenen Immunabwehr sind APCs (Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen), welche das entscheidende Bindeglied zur adaptiven Immunantwort und somit die „immunologische Synapse“ darstellen (2, 3, 14, 18, 48-52). APCs vermögen die an die PRRs gebundenen Pathogene zu phagozytieren, intra-lysosomal zu niedermolekularen Bestandteilen zu prozessieren und mittels MHC-II-Moleküle an der Zellmembran gegenüber T-Lymphozyten zu präsentieren (3, 5, 18, 48, 49, 53, 54). Hierbei binden CD4- bzw. CD8-positive (+) T-Zellen an MHC-II- bzw. MHC-I-Komplexe (14, 48, 49). Bindung der CD8+-T-Lymphozyten an den MHC-I-Komplex führt zur Aktivierung und Proliferation der zytotoxischen T-Zellen (48, 55). CD4+-T-Lymphozyten binden an den MHC-II-Antigen-Komplex der APCs, wodurch diese proliferieren und entsprechend des Interleukin-Profiles differenzieren (3, 14, 18, 48, 49, 55). INF- γ und Interleukin-12 (IL-12) sind hierbei wichtige Kofaktoren für Monozyten/Makrophagen (14, 56-59). Aktivierung von B-Lymphozyten und Bildung von antigenspezifischen Antikörpern erlaubt nachfolgend die Toxinneutralisation, Opsonierung und Elimination der Pathogene (18).

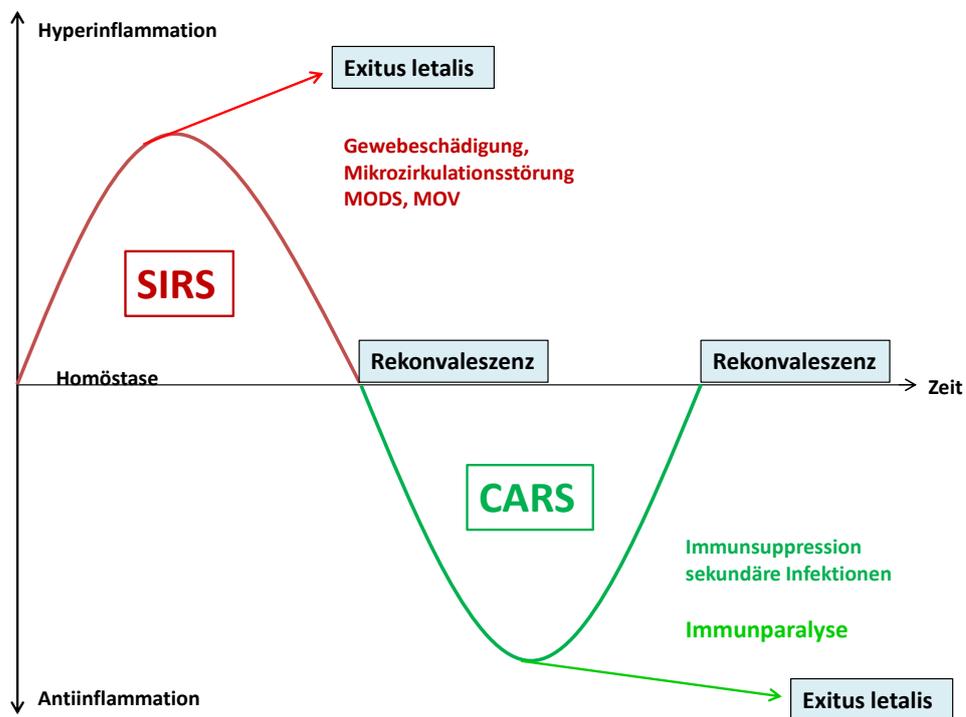
1.3.2. Zeitlicher Verlauf der Sepsis in Abhängigkeit der Immunfunktion

Die Frühphase der Sepsis ist vorwiegend gekennzeichnet durch die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen (4, 9, 11). Im Verlauf kommt es zu einer anti-inflammatorischen Phase variabler Länge, wobei beide inflammatorische Phasen frühzeitig simultan verlaufen können (Abbildung 2) (4, 9, 11, 12, 17-19, 22, 25, 60-62). Besteht eine Imbalance zugunsten pro-inflammatorischer bzw. anti-inflammatorischer Immunprozesse, kann ein hyper- bzw. hypo-inflammatorisch geprägter „Phänotyp“ resultieren (4, 18, 19, 61, 62).

Durch die Proliferation regulierender T-Zellen (Tregs) und einer vermehrten „programmed cell death-1“ (PD-1)- und „programmed cell death 1-ligand“ (PD-1L)-induzierten Anergie und Apoptose CD4+-, CD8+-T-Zellen und B-Lymphozyten wird eine Änderung des immunologischen Phänotyps und Anergie der spezifischen zellulären Immunantwort beobachtet (9, 14, 18, 22, 63). Ferner resultiert durch das vorliegende anti-inflammatorische Zytokinprofil ein T-Helfer-1 (TH1)- zu T-Helfer-2 (TH2)-Shift sowie eine monozytäre Herabregulation der MHC-II-Komplexe (mHLA-DR), welche sowohl Ausdruck des immunologischen Phänotyps

sind als auch zu einer verminderten Aktivität und Phagozytose von Monozyten/Makrophagen führen (3, 9, 12, 19, 23, 63). In diesem immunsuppressiven Zustand („sepsis-assoziierte Immunsuppression“) ist das Risiko für sekundäre Infektionen mit opportunistischen und nosokomialen Erregern sowie einer Reaktivierung viraler Infektionen erhöht (4, 6, 9, 11, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 24-28, 64, 65).

Abbildung 2: Hypothetischer Verlauf der Immunantwort während der Sepsis modifiziert nach Hotchkiss et al. und Faix (4, 11)



1.3.2.1. Nosokomiale Infektionen

Eine nosokomiale Infektion ist definiert als Infektion mit lokaler oder systemischer Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder Toxinen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären/ambulanten medizinischen Maßnahme steht (Infektionsschutzgesetz § 2 Absatz VIII) (66). Dies gilt insofern, als dass die Infektion nicht bereits vorher bestand und sich zu dieser Zeit nicht in der Inkubationsphase befand (66, 67).

Zu den häufigsten nosokomialen Infektionen zählen untere Atemwegsinfektionen sowie postoperative Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen (siehe Tabelle 1) (68, 69).

Tabelle 1: Die häufigsten nosokomialen Infektionen in Deutschland 2016 (modifiziert nach dem Abschlussbericht der deutschen nationalen Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 (PPS 2016), Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (68))

Infektionsart	Anzahl aller Infekte (an allen teilnehmenden Krankenhäusern der PPS 2016)	Anteil in %
untere Atemwegsinfektionen	744	24
postoperative Wundinfektionen	696	22,4
Harnwegsinfektionen	670	21,6
Clostridium difficile-Infektionen	310	10
Primäre Sepsis (inklusive systemische Gefäßkatheterinfektionen)	156	5,1
andere Infektionen	528	16,9

1.4. Diagnose der Sepsis

Eine rechtzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung sind entscheidend zur Verhinderung der Sepsis/des septischen Schockes (1, 13, 70-72). Zur Einschätzung des Schweregrades und des Ausmaßes von Organdysfunktionen sowie der Verlaufs- und Therapiekontrolle der septischen Krankheitsbilder können neben dem SOFA-Score weitere Scoring-Systeme angewendet werden (11, 33, 72-75). Diejenigen Scoring-Systeme, die im Rahmen der Studie verwendet wurden, sind in der Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Scoring-Systeme zur Einschätzung des Schweregrades der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schockes nach Vincent et al., Moemen, Knaus et al. und Graf et al. (73, 74, 76, 77)

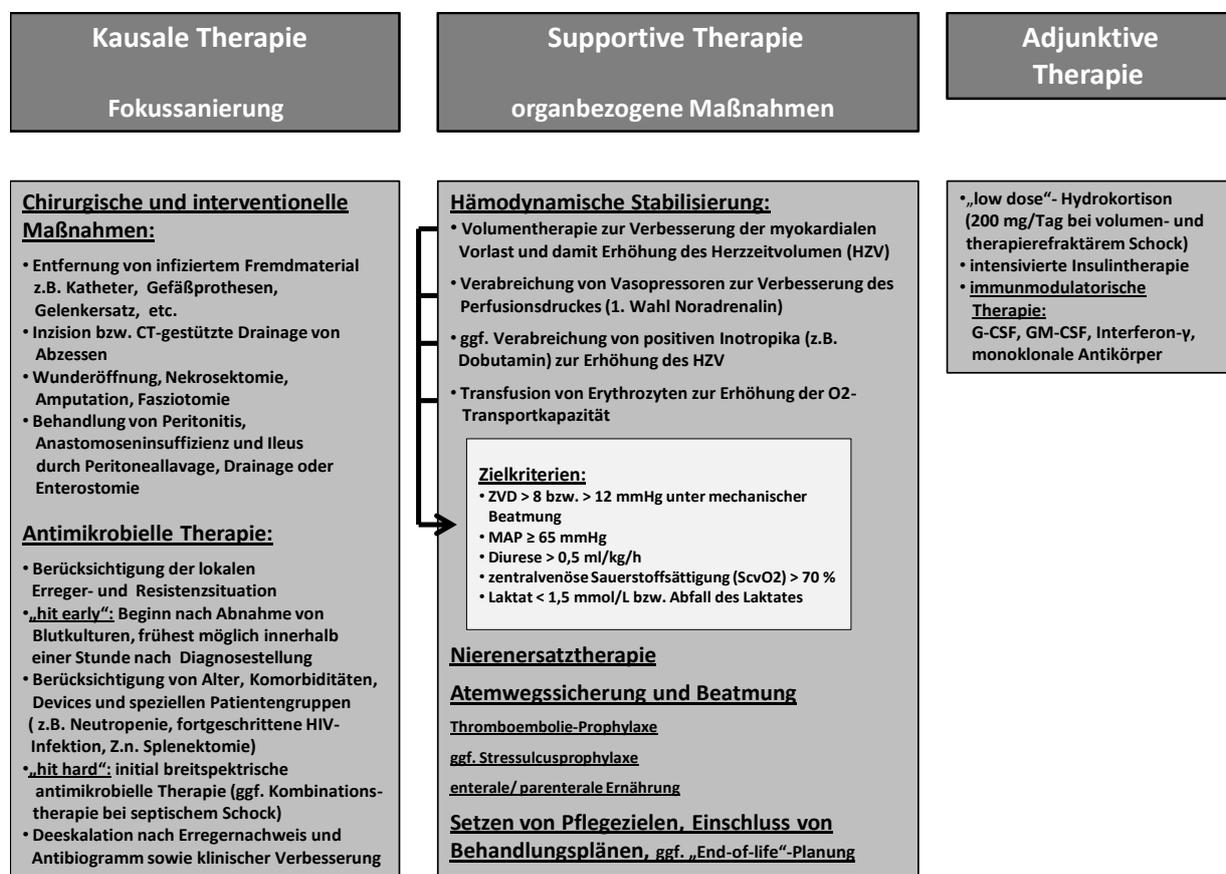
„Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II“-Score (APACHE II)	<ul style="list-style-type: none">• Schweregrad der Erkrankung• (an Zeitpunkt 24 h nach Aufnahme:) Abschätzung der Mortalität
„Sequential Organ Failure Assessment“-Score (SOFA)	<ul style="list-style-type: none">• Beschreibung von Organ(dys)funktionen (organspezifische Subscores)• Verlaufsbeurteilung und Mortalität
„Therapeutic Intervention Scoring System“ (TISS-28)	<ul style="list-style-type: none">• Bestimmung des Versorgungsaufwandes
„Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS II)	<ul style="list-style-type: none">• Schweregrad der Erkrankung• Mortalitätsrisiko

Die Bestimmung der monozytären HLA-DR-Expression (mHLA-DR) erfasst den monozytären Funktionszustand (24, 59, 64). Eine niedrige Expression von mHLA-DR ist assoziiert mit gehäuftem Auftreten von sekundären Infektionen und erhöhter Letalität (5, 24, 59, 64, 78).

1.5. Therapie der Sepsis

Nach den aktuellen Sepsis-Leitlinien basiert die Therapie auf drei Säulen: den kausalen antimikrobiellen bzw. operativ-interventionellen Maßnahmen zur Infektfokussanierung, den elementaren supportiven, organbezogenen intensivmedizinischen Standardmaßnahmen und den potentiell adjunktiven Therapieansätzen (siehe Abbildung 3) (1, 34, 70, 79).

Abbildung 3: Therapie der Sepsis/des septischen Schockes nach den aktuellen Leitlinien (basierend auf der 1. Revision der S2K-Leitlinien, 2. Quartal 2010 und den aktuellen Sepsis-Leitlinien 2016 der Surviving Sepsis Campaign (1, 70, 79))



1.5.1. Immunmodulatorische Therapieansätze

Durch leitliniengerechte kausale und supportive Therapiemaßnahmen konnte die Mortalität und Letalität der Sepsis und des septischen Schockes insbesondere in der vorwiegend hyperinflammatorischen Frühphase gesenkt werden (11, 59, 80, 81). Da ein Teil der Patienten die hypo-inflammatorische Spätphase mit dem Risiko einer sepsis-assoziierten Immunsuppression und Entwicklung sekundärer Infektionen erreicht, sind immunmodulatorische Agenzien Gegenstand experimenteller Arbeiten und klinischer Studien (2, 4, 18, 19, 21, 22, 28, 39, 40, 43, 59, 65, 80, 82-96).

Therapeutika inklusive rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (rhAPC), Hydrokortison oder anti-TNF α -Antikörper zeigen keinen oder einen negativen Einfluss auf patientenzentrierte klinische Endpunkte; derzeit werden immunstimulierende bzw. pro-inflammatorische Therapieansätze mittels z.B. Interleukin-7, Interferon- γ , Granulozyten-Makrophage-Koloniestimulierender Faktor (GM-CSF), anti-PD-1/-L1-Antikörper und „anti-B- and T-lymphocyte attenuator (anti-BTLA)“-Antikörper untersucht (2, 4, 7, 11, 18, 19, 39, 59, 65, 80, 82-88, 92-94, 97).

Ein weiterer Ansatz zur adjunktiven Sepsis-Therapie stellt die (selektive) extrakorporale Elimination zirkulierender immunsuppressiver Modulatoren zur Wiederherstellung der monozytären Aktivität dar (98).

Ziel dieser immunmodulatorischen Therapieansätze ist die Wiederherstellung von zellulären Immunfunktionen (2, 4, 18, 24, 82). Immunstimulanzien wie GM-CSF zielen unter anderem darauf ab, deaktivierte „Schlüsselzellen“ wie Monozyten/Makrophagen, die den ersten Kontakt des zellulären Immunsystems mit Pathogenen sowie das Bindeglied zwischen angeborener und adaptiver Immunantwort darstellen, zu rekrutieren und somit die Elimination der Pathogene durch das Immunsystem zu unterstützen (2, 11, 12, 18, 19, 23, 24, 48, 52, 59, 63, 99-103).

Sekundäre nosokomiale und opportunistische Infektionen, Morbidität und Mortalität sowie das Outcome von Patienten mit sepsis-assoziiertter Immunsuppression könnten ebenfalls reduziert werden (3, 19, 39, 59, 80, 86, 103).

1.6. GM-CSF

1.6.1. GM-CSF: therapeutische Anwendung

GM-CSF ist ein 23 kDa großer hämatopoetischer Wachstumsfaktor, welcher unter anderem von aktivierten T- und B-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten gebildet wird und immunstimulierende Eigenschaften besitzt (24, 80, 104-107). GM-CSF stimuliert die Proliferation und Differenzierung der myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark, die Migration neutrophiler Granulozyten in infiziertes Gewebe sowie die Phagozytose und Zytokinexpression durch Monozyten/Makrophagen (23, 24, 80, 104-107). Er steigert zudem die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-1) und induziert die Expression von MHC-II-Komplexen (unter anderem HLA-DR) auf APCs (24, 80, 100, 101, 104).

Therapeutische Anwendung findet rekombinantes GM-CSF bei chemotherapie-induzierter Neutropenie sowie zur Beschleunigung der Rekonstitution der Hämatopoese nach autologen und allogenen Stammzelltransplantationen (80, 108-112).

1.6.2. GM-CSF als Immunmodulans bei Sepsis

Aufgrund pro-inflammatorischer und immunmodulierender Eigenschaften wird die Wirksamkeit von GM-CSF als adjunktives Immunstimulans in der Sepsis-Therapie und bei sepsis-assoziiierter Immunsuppression untersucht (24, 80, 99, 113-115). In klinischen Studien von Meisel und Schefold et al., Nierhaus et al. und Rosenbloom et al. wurden bereits bei septischen Patienten unter Intervention mit GM-CSF eine Erhöhung der Leukozytenzahl, Steigerung der monozytären HLA-DR-Expression und TLR-vermittelten Produktion pro-inflammatorischer Zytokine beobachtet (24, 99, 113, 114). In der vorliegenden Studie von Meisel und Schefold et al. konnte bei sepsis-assoziiierter Immunsuppression neben einer signifikanten Wiederherstellung der monozytären Immunkompetenz eine Rekrutierung von Monozyten/Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten beobachtet werden (24).

Hall et al. und Orozco et al. wiesen ein signifikant reduziertes Auftreten nosokomialer Infekte bei pädiatrischen Patienten mit sepsis-assoziiierter Immunsuppression und Multiorganversagen bzw. eine reduzierte Infekt-Rate bei Patienten mit atraumatisch bedingter abdominaler Sepsis

nach (116, 117). Prophylaktische Gabe von GM-CSF führte hingegen in der klinischen Studie von Cairo et al. zu keiner signifikanten Reduktion sekundärer nosokomialer Infektionen bei stark untergewichtigen Neugeborenen (118).

Eine schnellere Rekonvaleszenz von Infektionen ließ sich bei Rosenbloom et al. bei septischen Patienten sowie bei Spies et al. bei postoperativ immunkompromittierten Patienten nachweisen (100, 114).

2. Zielsetzung der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der multizentrischen randomisierten, placebokontrollierten, doppelverblindeten GM-CSF-Studie von Meisel und Schefold et al. Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit ist die Evaluation des Einflusses der immunmodulatorischen Therapie mit GM-CSF auf die Inzidenz, den Verlauf und das Outcome von *sekundären* Infektionen bei septischen Patienten in der sepsis-assoziierten Immunsuppression.

Bis dato liegen keine veröffentlichten Daten aus prospektiven, doppelverblindeten randomisierten placebokontrollierten Studien bezüglich des Einflusses von GM-CSF auf die Entwicklung und den Verlauf sekundärer Infektionen bei sepsis-assoziiierter Immunsuppression vor.

2.1. Fragstellung

Zur Überprüfung der genannten Hypothese wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit folgende Punkte bearbeitet:

1. Anzahl der sekundären Infektionen und Verlauf der Infektionen
2. Ort der Infektionen einschließlich Erregerspektrum
3. Therapiedauer und Klasse der eingesetzten Antiinfektiva (Antibiotika, Reserveantibiotika, Antimykotika und Virostatika).

3. Methoden und Material

3.1. Studienaufbau und Studiendesign der GM-CSF-Studie

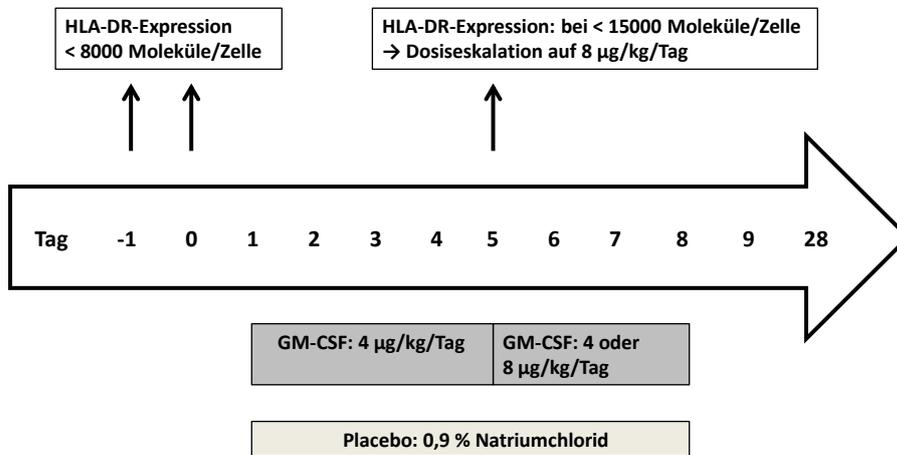
Die GM-CSF-Studie von Meisel und Schefold et al. wurde als prospektive randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Multizenter-Studie der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, durch die Gabe von GM-CSF bei Patienten mit sepsis-assoziiertes Immunsuppression im Rahmen einer schweren Sepsis/ septischen Schockes die monozytäre Immunkompetenz wiederherzustellen. Das Patientenkollektiv umfasste 38 Teilnehmer, die von November 2005 bis Januar 2007 rekrutiert wurden und bei denen während einer schweren Sepsis/eines septischen Schockes über mindestens 48 Stunden eine sepsis-induzierte Immunsuppression diagnostiziert wurde. Diese lag definitionsgemäß bei einer anhand von anti-HLA-DR-Antikörpern (mAb) gemessenen HLA-DR-Expression (mHLA-DR) von < 8000 Molekülen pro Zelle (mAb/cell) vor.

Alle Patienten wurden nach den aktuellen internationalen Leitlinien der „Surviving Sepsis Campaign“ (SSC) therapiert. Diese beinhaltet unter anderem die von der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO₂) abhängige Volumen- und Katecholamintherapie, Analgosedierung und druckkontrollierte Beatmung sowie die kalkulierte antibiotische Therapie nach den aktuellen Empfehlungen.

Es wurden 38 Studienteilnehmer eingeschlossen und 1:1 randomisiert (Verum- und Placebogruppe). Am Tag nach der Randomisierung erhielten alle Patienten zusätzlich zu den intensivmedizinischen Standardmaßnahmen gemäß der Abbildung 4 für acht Tage GM-CSF (Leukine®, Berlex Laboratories Richmond, CA, USA) in einer Dosierung von 4 µg/kg/Tag bzw. Placebo (0,9 % NaCl-Lösung) als subkutane Injektion. Eine Dosisescalation wurde entsprechend der erneut ermittelten HLA-DR-Expression an Tag 5 (cut-off > 15000 mHLA-DR/Zelle) auf 8µg/kg/Tag durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war die Rekonstruktion der Immunfunktion gemessen an der mHLA-DR-Expression. Weitere sekundäre Endpunkte waren Schwere des Krankheitsverlaufes, zelluläre Immunität und das Zytokinprofil sowie Dauer der Hospitalisierung und des Intensivstationsaufenthaltes. Die Erfassung der Entwicklung sekundärer Infektionen sowie deren antimikrobiellen Therapiebedarfes als zusätzlicher Endpunkt war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht vorgesehen.

Abbildung 4: Studiendesign der GM-CSF-Studie modifiziert nach Meisel und Schefold et al. (24)



Das Studienprotokoll wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt und die Studie gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die grundsätzlichen Einschlusskriterien umfassten die schriftliche Einverständniserklärung des/der volljährigen Studienteilnehmers/-in bzw. seines/seiner/ihrer/ihrer Betreuers/-in, die Diagnose einer schweren Sepsis mit oder ohne septischem Schock und einer persistierenden sepsis-assoziierten Immunsuppression (Tabelle 3). Die wesentlichen Ausschlusskriterien waren dementsprechend eine fehlende oder widerrufenen Einverständniserklärung und Minderjährigkeit, das Vorliegen einer anderen schweren Erkrankung wie einer Pankreatitis oder zugrundeliegenden hämatologischen Erkrankung sowie Unverträglichkeit gegenüber GM-CSF oder Zusatzstoffen (Tabelle 4).

Tabelle 3: Einschlusskriterien der GM-CSF-Studie

Einschlusskriterien	Definition	
<p>Diagnose einer schweren Sepsis +/- septischem Schock</p> <p><i>(alle drei Kriterien müssen erfüllt sein)</i></p>	<p><u>Kriterium 1:</u> Klinischer Nachweis einer Infektion innerhalb der letzten 72 h <i>(mindestens ein Punkt muss erfüllt sein)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Granulozyten in normalerweise steriler Körperflüssigkeit • durch Gram-Färbung oder positive Kultur nachgewiesene pathogene Mikroorganismen in Blut, Sputum, Urin oder sonst steriler Flüssigkeit • augenscheinlich erkennbare Ursache für eine Infektion (z.B. purulente Wundverhältnisse, Darmperforation mit freier Luft, in Bauchhöhle ausgetretener Darminhalt) • sonstiger klinischer Nachweis einer Infektion (z.B. Purpura fulminans, behandelte Pneumonie, etc.)
	<p><u>Kriterium 2:</u> Nachweis einer systemischen Entzündungsreaktion innerhalb der letzten 24 Stunden <i>(mindestens zwei Punkte müssen erfüllt sein)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthermie (> 38,3 °C) oder Hypothermie (< 35,6 °C) • Tachykardie (> 90/min) • Tachypnoe (Atemfrequenz > 20/min oder PaCO₂ < 32 mmHg) oder maschinelle Beatmung • Leukozytose (> 12000/μl) oder Leukopenie (< 4000/μl) oder Linksverschiebung mit > 10 % unreifer neutrophiler Granulozyten
	<p><u>Kriterium 3:</u> Nachweis eines Organversagens <i>(mindestens ein Punkt muss erfüllt sein)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten einer Organminderdurchblutung oder -dysfunktion unabhängig von der Grunderkrankung oder als Folge von Medikamenten, aber in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Sepsis innerhalb der letzten 24 Stunden <ul style="list-style-type: none"> ○ mindestens eine Stunde Oligurie von < 0,5 ml/kg/h ○ metabolische Acidose (pH < 7,3 oder BE ≥ 5 mmol/L oder Laktat > 2 mmol/L) ○ arterielle Hypoxämie (PaO₂/FiO₂ < 280 ohne Pneumonie oder < 200 mit Pneumonie) ○ Bewusstseinsminderung (GCS < 14 oder akute Verschlechterung) ○ Thrombozytopenie (≤ 100000/μl) oder Abfall der Thrombozytenzahl um ≥ 50 % • Auftreten eines septischen Schockes definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorliegen eines systolischen Blutdruckes < 90 mmHg (oder eines Abfalles des systolischen Blutdruckes von > 50 mmHg vom Ausgangswert bei Patienten mit präexistenter arterieller Hypertonie) für mindestens eine Stunde trotz adäquater Flüssigkeitstherapie ○ oder Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren (Dopamin ≥ 5 μg/kg/min oder jede Therapie mit Adrenalin, Noradrenalin, Phenylephrin oder Vasopressin unabhängig der Dosierung) zur Aufrechterhaltung eines systolischen Blutdruckes ≥ 90 mmHg
<p>Sepsis-assoziierte Immunsuppression</p>	<p>HLA-DR < 8000 mAb/Zelle an zwei aufeinanderfolgenden Tagen</p>	
<p>Volljährigkeit</p>	<p>Patientenalter ≥ 18 Jahre</p>	
<p>Einverständniserklärung</p>	<p>schriftliche Einwilligungserklärung Patient(in)/ Angehörige(r)/ Betreuer(in)</p>	

Tabelle 4: Ausschlusskriterien der GM-CSF-Studie

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• fehlendes Einverständnis• Überempfindlichkeit gegenüber GM-CSF/Mannitol/Citrat/NaHCO₃• Schwangerschaft/ Stillzeit• Alter < 18 Jahre• Lebenswartung aufgrund der akuten Erkrankung < 24 Stunden• Lebenserwartung aufgrund der Grunderkrankung < 3 Monate• systemische Autoimmunerkrankung mit systemischer Gabe von ≥ 10 mg/Tag Prednisolonäquivalent• Z.n. Transplantation• hämatologische Systemerkrankung• HIV-Infektion• akuter Myokardinfarkt oder Lungenarterienembolie• Reanimation und lebenserhaltene Maßnahmen nicht indiziert• Reanimation innerhalb der letzten 72 Stunden• Teilnahme an einer anderen experimentellen Studie mit Medikamenten

3.3. Material und Datengewinnung

Die Datengewinnung erfolgte anhand der retrospektiven Analyse der verfügbaren und für die Studie relevanten Patienten-/Fallakten im Zeitraum von April 2014 bis März 2016.

Es wurde sowohl die handschriftliche Form der Fallakten sowie die elektronisch archivierte Form (CONAS-Archiv/COPRA-System, SAP-System) berücksichtigt. Von drei Teilnehmern (1 Proband der GM-CSF-Gruppe, 2 Probanden der Kontrollgruppe) standen die handschriftlichen Aktenunterlagen aus technischen Gründen nicht zur Verfügung.

Es wurde eine systematische Zusammenfassung und Darstellung des normalstationären, perioperativen und intensivmedizinischen Aufenthaltes mit dem klinischen und therapeutischen Verlauf durchgeführt.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Primärinfektion und Sepsis auslösende Infektion
 - auslösende(s) Pathogen(e) mit Resistogramm
- sekundäre nosokomiale Infekte
 - Zeitpunkt der Diagnosestellung ab Studieneinschluss
 - auslösende(s) Pathogen(e) und Resistogramm

- Infekt-Ort
- Infekt-freies Intervall zwischen den jeweiligen Sekundärinfekten
- Dauer der antimikrobiellen Therapie
 - der Primärinfektion
 - der sekundären Infekte
 - mit jeweils Unterteilung in
 - antibiotische Therapie vor/ab Studieneinschluss
 - antibiotische Therapie mit Reserveantibiotika vor/ab Studieneinschluss
 - antimykotische Therapie vor/ab Studieneinschluss
 - antivirale Therapie vor/ab Studienschluss
- Beatmungsdauer in Stunden
- Anwendungsdauer der Devices ZVK und Harnwegdauerkatheter in Tagen
- Anwendung der Vasopressoren Noradrenalin und Dobutamin in Tagen
- 28-Tage-Mortalitätsrate und Gesamtmortalität

Die Parameter wurden in festen Zeitintervallen sowie über den gesamten Verlauf bis zur Entlassung oder Verlegung erfasst und in chronologischer Reihenfolge zu einer Datenbank in tabellarischer Form zusammengeführt.

Die festgelegten Zeitintervalle umfassten den ersten Tag nach Studieneinschluss bis neunten Visitentag (V1-V9) bzw. 28. Visitentag (V1-V28) nach Studieneinschluss sowie den 29. Visitentag bis zum Tag der Entlassung bzw. Verlegung (ab V29).

3.4. Diagnosekriterien der sekundären nosokomialen Infektionen

Zur Identifikation sekundärer Infektionen erfolgte eine Orientierung an dem zum Zeitpunkt der Analyse aktuellen Kriterien für nosokomiale Infektionen des „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) (119). Da einige Subkriterien (z.B. neu aufgetretene klinische Symptomatik) bei sedierten und invasiv mechanisch beatmeten Patienten nicht beurteilbar waren bzw. erfüllt werden konnten, erfolgte eine Modifikation der Kriterien unter zusätzlicher Verwendung der verallgemeinerten Kriterien einer nosokomialen Infektion nach CDC. Als weiteres Kriterium wurde eine Besserung der Infektsymptomatik durch iatrogene Intervention z.B. durch einen Device-Wechsel oder Beginn einer neuen antimikrobiellen Therapie berücksichtigt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Modifizierte Kriterien nosokomialer Infektionen in Anlehnung an die Kriterien der „Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)“ der CDC, 7. Auflage, Berlin 2011 (119)

Kriterium I	die Infektion bestand nicht bereits bei Aufnahme oder befand sich in der Inkubationsphase
Kriterium II	neu aufgetretene Klinik (kein alleiniger Erregernachweis) und/oder Besserung der Klinik nach ärztlicher Intervention (z.B. Einleitung bzw. Umstellung einer antibiotischen Therapie, Device-Wechsel, etc.)
Kriterium III	spezielle Subkriterien der nosokomialen Infektionen
Pneumonie (klinisch definierte Pneumonie, gewöhnliche bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie, atypische Pneumonie)	<ol style="list-style-type: none"> 1. radiologischer Nachweis eines neuen oder progressiven und persistierenden Infiltrates/Verdichtung-/Kavernenbildung (bei Patienten ohne pulmonale oder kardiale Grundkrankheit reicht ein aussagekräftiger Röntgen-Thorax-Befund aus) 2. Nachweis einer Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($< 4000/\text{mm}^3$) oder Fieber $> 38^\circ\text{C}$ ohne andere Ursache oder 3. zwei klinische Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> • neu aufgetretene, vermehrte oder veränderte respiratorische Sekretion von Sputum/Trachealsekret • neuer oder zunehmender Husten oder Dyspnoe oder Tachypnoe • Auskultationsbefund Rasselgeräusche oder bronchiales Atemgeräusch • Verschlechterung des Gasaustausches (z. B. erhöhter Sauerstoffbedarf, neue Beatmungsnotwendigkeit) <p><u>und bei bakterieller Pneumonie/Pilzpneumonie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. mindestens ein mikrobiologischer Erregernachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> • kultureller Erregernachweis aus Pleuraflüssigkeit, Trachealsekret, bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder geschützter Bürste oder Lungengewebe • positive Blutkultur (nicht assoziiert zu anderer Infektion) • intrazellulärer Bakteriennachweis in $\geq 5\%$ der bei BAL gewonnenen Zellen • serologischer oder molekularbiologischer Nachweis atypischer Erreger • Abszesse/Verdichtungen mit Ansammlung zahlreicher polymorphkerniger Neutrophilen in Bronchiolen/ Alveolen

<p>Katheter-assoziierte Infektion/Sepsis</p>	<p>1. kultureller Nachweis von pathogenen Erregern im Blut, welche nicht mit einer Infektion an anderer Stelle assoziiert sind; Nachweis in mindestens zwei Blutkulturen oder einer Blutkultur, wenn neu aufgetretene klinische Symptomatik z.B. Fieber (> 38 °C) oder Schüttelfrost oder Hypotonie und Zeichen, Symptome und mikrobiologische Befunde sind nicht zu einer Infektion an anderer Stelle assoziiert oder klinische Besserung nach Katheter-Wechsel oder antibiotischer Therapie</p> <p>oder ohne Erregernachweis, wenn</p> <p>1. neu aufgetretene klinische Symptomatik z.B. Fieber (> 38 °C) oder Schüttelfrost oder Hypotonie und</p> <p>2. klinische Besserung nach Katheter-Wechsel und/oder antibiotischer Therapie</p>
<p>Harnwegsinfekt (inklusive symptomatische Harnwegsinfektion bei Patienten mit/ mit kurz vorher entfernten/ ohne transurethralen Dauerkatheter bei der Probenentnahme)</p>	<p>1. Patient hat zum Zeitpunkt der Probenentnahme einen transurethralen Harnwegkatheter bzw. innerhalb von 48 Stunden vor der Probenentnahme wurde ein transurethraler Harnwegkatheter entfernt oder zum Zeitpunkt der Probenentnahme und innerhalb von 48 Stunden vor der Probenentnahme keinen transurethralen Harnwegkatheter</p> <p>und mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <p>2. eine Urinkultur mit nicht mehr als zwei Spezies von Mikroorganismen oder Urinuntersuchung zeigt mindestens einen positiven Harnteststreifen für Leukozytenesterase und/oder Nitrit, Pyurie (≥ 10 Leukozyten/mm³ oder > 3 Leukozyten/Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung im nicht-zentrifugierten Urin), bei Gram-Färbung einer nicht-zentrifugierten Urinprobe Nachweis von Mikroorganismen und/oder</p> <p>3. klinische Zeichen z.B. Fieber (> 38 °C), suprapubisches Spannungsgefühl, Schmerzen oder Spannungsgefühl im costovertebralen Winkel, Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz, Dysurie <i>bei nicht sedierten Patienten</i> und/oder</p> <p>4. therapeutische Konsequenz durch Katheter-Wechsel und Einleitung einer antibiotischen Therapie</p>
<p>Sonstige Infektionen der ableitenden Harnwege (Nieren, Ureter, Blase, Urethra oder retroperineal/ perinephritisches Gewebe)</p>	<p>1. Mikroorganismus aus Sekret (nicht Urin) oder Gewebe bzw. Abstrich der betroffenen Region isoliert oder Abszess/sonstiges Zeichen einer Infektion während einer direkten Untersuchung/ durch histopathologische Untersuchung festgestellt oder</p> <p>1. zwei der folgenden Anzeichen ohne andere erkennbare Ursache: Fieber (> 38 °C), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit der betreffenden Stelle und</p> <p>2. mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eitrige Sekretion von der betroffenen Stelle • kultureller Nachweis von ätiologisch in Frage kommenden Erregern im Blut • radiologischer Hinweis auf Infektion (z. B. Ultraschall, CT, MRT, Szintigraphie)
<p>Infektion des Gastrointestinaltraktes</p> <p>- Gastroenteritis</p>	<p>1. Abszess oder anderer Hinweis auf Infektion während einer Operation oder durch histopathologische Untersuchung festgestellt oder</p> <p>1. zwei der klinischen Zeichen (z.B. Fieber (> 38 °C), Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz oder Empfindlichkeit)</p> <p>2. mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mikrobiologischer Erregernachweis aus operativ oder endoskopisch gewonnenen Sekret oder Gewebe oder in Blutkulturen • radiologischer Anhalt für eine Infektion • pathologische Befunde bei endoskopischer Untersuchung (z. B. Ösophagitis oder Proktitis) <p>1. akutes Einsetzen von Diarrhö (flüssiger Stuhl über mehr als 12 Stunden) mit oder ohne Erbrechen oder Fieber (> 38 °C) und nicht-infektiöse Ursache unwahrscheinlich oder</p> <p>1. zwei der folgenden Anzeichen ohne andere erkennbare Ursache: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz oder Kopfschmerz</p> <p>2. mindestens ein mikrobiologischer Erregernachweis durch kulturellen, (elektronen-)mikroskopischen oder serologischen Erregernachweis im Stuhl</p>

<p>Postoperative Wundinfektion (inklusive oberflächliche/ tiefe Wundinfektion/ Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infektion innerhalb von 30 Tagen an Inzisionsstelle/Faszienschicht/Muskelgewebe/Organen/Körperhöhlen, die/das operativ eröffnet wurde(n) oder an der/dem/denen manipuliert wurde 2. Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen 3. eines der folgenden Kriterien trifft zu: <ul style="list-style-type: none"> • eitrige Sekretion • kultureller Erregernachweis aus aseptisch entnommenem Wundsekret oder Gewebe • Klinik (z.B. Schmerz, Berührungsempfindlichkeit, Fieber (> 38 °C)) und von Chirurgen bewusst geöffnet bei klinischen, histopathologischen und radiologischen Zeichen einer Infektion des Organs • ärztliche Diagnose
<p>Hautinfektion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. eitrige Sekretion, Pusteln, Bläschen oder Furunkel oder zwei klinische Zeichen (z.B. Schmerz oder Empfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung der betroffenen Stelle) 2. mikrobiologischer Erregernachweis z.B. durch kulturellen, mikroskopischen oder serologischen Nachweis oder ärztliche Diagnose und Einleitung einer antimikrobiellen Therapie
<p>Konjunktivitis</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus dem eitrigem Exsudat, das aus Konjunktiva oder angrenzendem Gewebe entnommen wurde, z. B. Augenlid, Kornea, Meibom- Drüsen oder Tränendrüsen oder klinische Zeichen z.B. Schmerz oder Rötung der Konjunktiva oder des Augenbereichs 2. laborchemischer, mikrobiologischer oder serologischer Erregernachweis oder ärztliche Diagnose mit therapeutischer Konsequenz durch Beginn einer antibiotischen Therapie

3.4.1. Diagnosekriterien opportunistischer Infektionen

Als opportunistische Infektionen wurde alle nachgewiesenen Infektionen mit dem nachfolgend aufgeführten Erregerspektrum nach den Angaben des Robert Koch-Institutes gewertet (siehe Tabelle 6) (120, 121).

Tabelle 6: Opportunistische Krankheitserreger nach Angaben des Robert Koch-Institutes (120, 121)

Opportunistische Erreger	Beispiele
<p>Bakterielle Pathogene</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Koagulasenegative Staphylokokken • Staphylococcus aureus • α-hämolysierende Streptokokken • Enterococcus sp. • Enterobacteriaceae (z.B. Escherichia coli, Enterobacter sp., Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Proteus sp., Serratia marcescens, Citrobacter sp.,) • Nonfermenter (z.B. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii)
<p>Mykotische Erreger</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Candida sp. • Aspergillus sp.
<p>Virale Erreger</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes simplex-Virus • Varizella zoster-Virus

Zur Beurteilung einer opportunistischen mykotischen Infektion und invasiven Mykose wurden die aktuellen Kriterien der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (Stand 2014) und die aktuelle „S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen: Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)“ (Stand 06/2016) herangezogen (122, 123) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Diagnosekriterien einer invasiven Mykose basierend auf der aktuellen Leitlinie der DGHO (Stand 2014) und der aktuellen Leitlinie „S1-Leitlinie 082-005: Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen“ (Stand 06/2016) der DMYKG und PEG (122, 123)

Verdacht auf invasive Pilzinfektion bei	<u>Patienten relevanten Faktoren (host factors) z.B.</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika \geq 2 Wochen • zentralvenöser oder arterieller Katheter • Kolonisierung mit <i>Candida</i>-Spezies in \geq 2 Körperregionen • Peritonitis bei gastrointestinaler Perforation, Pankreatitis • akutes Nierenversagen • Hämodialyse • immunsuppressive Therapie • parenterale Ernährung • kontrollierte Beatmung \geq 10 Tage
	klinischen Zeichen und Symptomen
	mikrobiologischem oder histologischem Nachweis
Bestätigung durch	<ul style="list-style-type: none"> • mikroskopischen Nachweis • Pilzkulturen • Antigen- und Antikörpernachweis • molekulargenetischen Nachweis • bildgebende Diagnostik • Endoskopie • Biopsie

3.4.2. Definitionen multiresistenter Erreger

Bei der Identifikation multiresistenter Erreger (MRE) wurden die Definitionen des „Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*“ (MRSA), der multiresistenten gramnegativen Stäbchen (MRGN) und der „Extended-Spectrum β -Lactamase“- bildenden Erreger (ESBL) nach dem Robert Koch-Institut bzw. der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) zugrunde gelegt (124-126).

3.5. Statistische Verfahren

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten wurden die Software MedCalc 17.2 sowie folgende statistische Methoden und Verfahren angewendet: fisher's exact test, χ^2 -Test sowie der Student's t-Test für unverbundene Stichproben, Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Die Proben wurden nach dem Testverfahren von Shapiro-Wilk auf Normalverteilung geprüft. Die Ergebnisse wurden tabellarisch in „Mittelwert \pm Standardabweichung“ angegeben.

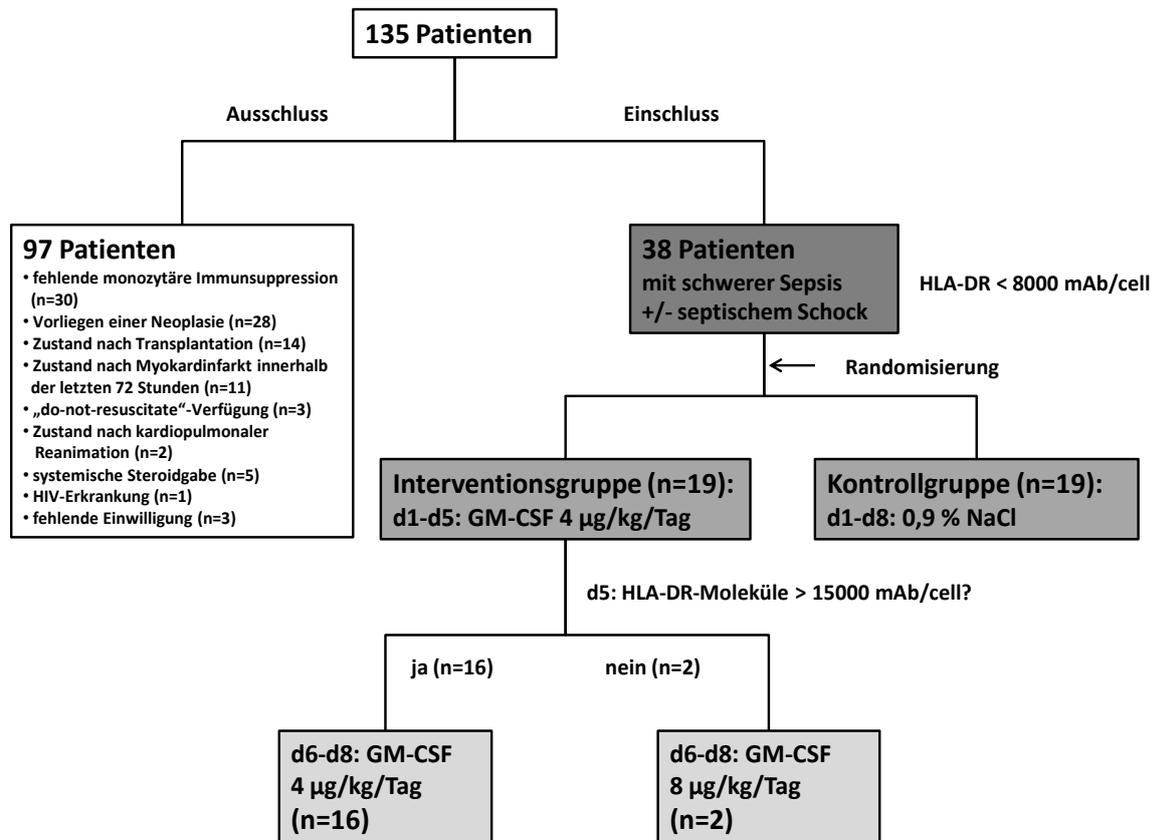
Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant bei einem p-Wert von $< 0,05$ gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Studieneinschluss und Studienpopulation

Es wurden von November 2005 bis Januar 2007 insgesamt 135 Patienten nach den Einschlusskriterien auf die potentielle Studienteilnahme an drei unabhängig geführten Zentren der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Campus Mitte, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik mit Schwerpunkt für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum Berlin) geprüft. Hierbei konnte nach den vorliegenden Ein- und Ausschlusskriterien ein Patientenkollektiv von insgesamt 38 Patienten eingeschlossen werden (siehe Abbildung 5). Es erfolgte eine Randomisierung in zwei Studienarme als Doppelblindstudie, deren Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in Tabelle 8 aufgeführt sind.

Abbildung 5: Patientenscreening und Randomisierung in der GM-CSF-Studie von Meisel und Schefold et al.



4.1.1. Charakteristika der Studiengruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bis Studieneinschluss betrug in der Interventionsgruppe $6,0 \pm 3,3$ Tage und in der Kontrollgruppe $8,5 \pm 8,9$ Tage ($p = \text{n.s.}$) (24). Beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Verteilung von Alter, Geschlechterverteilung, sowie Vorerkrankungen (Tabelle 8).

Häufige Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer bei Studieneinschluss waren eine arterielle Hypertonie (57 %), Hyperlipoproteinämie (34 %), Diabetes mellitus (32 %), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (21 %), koronare Herzkrankheit (18 %) sowie eine chronische Niereninsuffizienz (18 %) (24).

Tabelle 8: Patientencharakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Parameter	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Geschlecht			
- männlich	16/19 (84,2 %)	15/19 (79 %)	1†
- weiblich	3/19 (15,8 %)	4/19 (21,1 %)	1†
Alter	64 ± 13,6 Jahre	63,3 ± 14,2 Jahre	0,84○
Art der Infektion			
Pneumonie	11/19 (57,9 %)	10/19 (52,6 %)	1†
Peritonitis	6/19 (31,6 %)	5/19 (26,3 %)	1†
andere	2/19 (10,5 %)	4/19 (21,1 %)	0,66†
- Endokarditis	0	3/19 (15,8 %)	0,23†
- Haut- und Weichteilinfektionen	2/19 (15,8 %)	0	0,49†
- Sepsis unklarer Genese	0	1/19 (5,3 %)	1†
Erreger			
Staphylococcus aureus	3/19 (15,8 %)	3/19 (15,8 %)	1†
- MRSA	1/19 (5,3 %)	1/19 (5,3 %)	1†
koagulasenegative Staphylokokken	4/19 (21,1 %)	2/19 (10,5 %)	0,66†
- Staphylococcus epidermidis	2/19 (10,5 %)	2/19 (10,5 %)	1†
Streptokokken	2/19 (10,5 %)	4/19 (21,1 %)	0,66†
- Streptococcus pneumoniae	1/19 (5,3 %)	3/19 (15,8 %)	0,6†
Haemophilus influenzae	0	2/19 (10,5 %)	0,49†
Legionella pneumophila	0	1/19 (5,3 %)	1†
Enterococcus sp.	6/19 (31,6 %)	7/19 (36,8 %)	1†
- Enterococcus faecalis	2/19 (10,5 %)	5/19 (26,3 %)	0,4†
- Enterococcus faecium	6/19 (31,6 %)	3/19 (15,8 %)	0,45†
Enterobacteriaceae	10/19 (52,6 %)	8/19 (42,1 %)	0,75†
- E. coli	5/19 (26,3 %)	6/19 (31,6 %)	1†
- Enterobacter sp.	3/19 (15,8 %)	2/19 (10,5 %)	1†
- Klebsiella sp.	3/19 (15,8 %)	4/19 (21,1 %)	1†
- Citrobacter sp.	0	2/19 (10,5 %)	0,49†
- Proteus mirabilis	1/19 (5,3 %)	1/19 (5,3 %)	1†
- Morganella morganii	1/19 (5,3 %)	0	1†
- Serratia marcescens	0	1/19 (5,3 %)	1†
- Bacteroides sp.	3/19 (15,8 %)	2/19 (10,5 %)	1†
Pseudomonas sp.	4/19 (21,1 %)	3/19 (15,8 %)	1†
- Pseudomonas aeruginosa	3/19 (15,8 %)	3/19 (15,8 %)	1†
- Chryseomonas luteola	1/19 (5,3 %)	0	1†
Acinetobacter baumannii	0	1/19 (5,3 %)	1†
Clostridium sp.	2/19 (10,5 %)	2/19 (10,5 %)	1†
- Clostridium difficile	1/19 (5,3 %)	1/19 (5,3 %)	1†
unspezifische grampositive Kokken	1/19 (5,3 %)	0	1†
unspezifische gramnegative Kokken	1/19 (5,3 %)	0	1†
unspezifische grampositive Stäbchen	1/19 (5,3 %)	0	1†
Sprosspilze	2/19 (10,5 %)	5/19 (23,6 %)	0,4†
MRE	1/19 (5,3 %)	3/19 (15,8 %)	0,6†
- MRSA	1/19 (5,3 %)	1/19 (5,3 %)	1†
- ESBL	0	2/19 (10,5 %)	0,49†
antimikrobielle Therapie vor Studieneinschluss			
antimikrobielle Therapie vor Studieneinschluss	8,4 ± 9,8 Tage	15,1 ± 26,4 Tage	0,47*
antibiotische Therapie vor Studieneinschluss	6,2 ± 4,4 Tage	14,5 ± 24,2 Tage	0,27*
reserveantibiotische Therapie vor Studieneinschluss	3,3 ± 4,2 Tage	8,8 ± 16 Tage	0,4*
antimykotische Therapie vor Studieneinschluss	1,2 ± 2,9 Tage	3,8 ± 11,4 Tage	0,48*

† fisher's exact test, ○ Student's t-Test für unverbundene Stichproben, * Mann-Whitney-U-Test

4.1.1.1. Primärinfektionen

Es lagen keine Unterschiede hinsichtlich der Art der Primärinfektionen sowie deren auslösender Krankheitserreger zwischen den Studienarmen vor (Tabelle 8). Die häufigsten primären und Sepsis-auslösenden Infektionen waren Pneumonien und Peritonitis. Weitere Infektionen waren Endokarditis sowie schwere Haut- und Weichteilinfektionen (Tabelle 8).

In der Interventionsgruppe waren die primären Infektionen insgesamt zu 36,8 % ambulanter und zu 63,2 % nosokomialer Genese, in der Kontrollgruppe waren es 47,4 % bzw. 52,6 % ($p = 0,74$).

Die häufigsten detektierten bakteriellen Pathogene stellten Enterobakterien (52,6 % bzw. 42,1 %), Enterokokken (31,6 % bzw. 36,8 %), *Pseudomonas aeruginosa* (21,1 % bzw. 15,8 %), koagulasenegative Staphylokokken (21,1 % bzw. 10,5 %), *Staphylococcus aureus* (15,8 %), *Streptococcus pneumoniae* (5,3 % bzw. 15,8 %) und *Clostridium sp.* (10,5 %) dar (Tabelle 8).

Bezüglich der Verteilung multiresistenter Erreger ließ sich kein Unterschied zwischen den Studiengruppen nachweisen (Tabelle 8).

Die Dauer der antimikrobiellen und antibiotischen Therapie vor Studienbeginn unterschied sich in beiden Studiengruppen mit durchschnittlich $15,1 \pm 26,4$ Tagen bzw. $14,5 \pm 24,2$ Tagen in der Kontrollgruppe und $8,4 \pm 9,8$ Tagen bzw. $6,2 \pm 4,4$ Tagen in der Verumgruppe nicht ($p = 0,47$ bzw. $p = 0,27$). Die durchschnittliche Therapiedauer mit Reserveantibiotika und Antimykotika vor Studieneinschluss war in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich $8,8 \pm 16$ Tagen bzw. $3,8 \pm 11,4$ Tagen gegenüber der GM-CSF-Gruppe mit $3,3 \pm 4,2$ Tagen bzw. $1,2 \pm 2,9$ Tagen ebenso nicht statistisch signifikant verlängert ($p = 0,4$ bzw. $p = 0,48$) (Tabelle 8).

Hinsichtlich der Auswahl der antimikrobiellen Substanzen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Antimikrobielle Therapie vor Studieneinschluss

Antibiotika vor Studieneinschluss	GM-CSF	Placebo	P-Wert
<u>Einsatz von Penicillinen</u>	3/19 (15,8 %)	2/19 (10,5 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,5 ± 1,3	0,2 ± 0,6	0,42*
<u>Einsatz von Aminopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren</u>	1/19 (5,3 %)	2/19 (10,5 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,3 ± 1,4	0,7 ± 2,3	0,6*
<u>Amoxicillin + Clavulansäure</u>	1/19 (5,3 %)	0	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,3 ± 1,4	0	0,47*
<u>Ampicillin + Sulbactam</u>	0	2/19 (10,5 %)	0,49†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0	0,7 ± 2,3	0,24*
<u>Einsatz von Acylureidopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren/ Piperacillin + Tazobactam</u>	8/19 (42,1 %)	6/19 (31,6 %)	0,74†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	1,1 ± 1,7	1,5 ± 2,6	0,86*
<u>Einsatz von Cephalosporinen</u>	9/19 (47,4 %)	9/19 (47,4 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	1,4 ± 2	2 ± 2,2	0,6*
<u>Cefotiam</u>	2/19 (10,5 %)	1/19 (5,3 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,5	0,64*
<u>Cefuroxim</u>	4/19 (21,1 %)	4/19 (21,1 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,8 ± 2	0,7 ± 1,7	0,97*
<u>Ceftriaxon</u>	1/19 (5,3 %)	4/19 (21,1 %)	0,34†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,2 ± 0,7	0,9 ± 2	0,17*
<u>Cefotaxim</u>	2/19 (10,5 %)	2/19 (10,5 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,3 ± 0,8	0,3 ± 1	0,35*
<u>Ceftazidim</u>	0	1/19 (5,3 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0	0,1 ± 0,2	0,47*
<u>Einsatz von Makroliden</u>	3/19 (15,8 %)	4/19 (21,1 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,2 ± 0,5	0,6 ± 1,3	0,58*
<u>Erythromycin</u>	0	2/19 (10,5 %)	0,49†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0	0,3 ± 1	0,24*
<u>Clarithromycin</u>	3/19 (15,8 %)	3/19 (15,8 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,7	0,98*
<u>Einsatz von Aminoglykosiden/Gentamicin</u>	0	3/19 (15,8 %)	0,23†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0	1,3 ± 3,4	0,12*
<u>Einsatz von Fluorchinolonen</u>	7/19 (36,8 %)	6/19 (31,6 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,7 ± 1,6	1 ± 1,6	0,67*
<u>Ciprofloxacin</u>	2/19 (10,5 %)	3/19 (15,8 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,3 ± 0,8	0,6 ± 1,4	0,86*
<u>Levofloxacin</u>	3/19 (15,8 %)	2/19 (10,5 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,1 ± 0,2	0,4 ± 1,4	0,57*
<u>Moxifloxacin</u>	1/19 (5,3 %)	3/19 (15,8 %)	0,6†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,7	0,33*
<u>Einsatz von Lincosamiden/Clindamycin</u>	4/19 (21,1 %)	2/19 (10,5 %)	0,48†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,7 ± 1,7	1,1 ± 3,9	0,42*
<u>Einsatz von Nitroimidazol-Derivaten/Metronidazol</u>	9/19 (47,4 %)	6/19 (31,6 %)	0,51†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	1,2 ± 1,7	1,2 ± 2,1	0,48*
<u>Einsatz von Epxiden/Fosfomycin</u>	0	1/19 (5,3 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0	0,4 ± 1,6	0,47*
<u>Einsatz von Carbapenemen</u>	7/19 (36,8 %)	11/19 (57,9 %)	0,33†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	1,5 ± 2,3	3,1 ± 3,9	0,2*
<u>Imipenem</u>	6/19 (31,6 %)	5/19 (26,3 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	1,3 ± 2,1	0,9 ± 1,7	0,63*
<u>Meropenem</u>	1/19 (5,3 %)	15,8 % (3/19)	0,6†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,3 ± 1,2	1,2 ± 3,3	0,06*
<u>Ertapenem</u>	0	3/19 (15,8 %)	0,23†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0	1 ± 1,8	0,12*
<u>Einsatz von Glykopeptiden/Vancomycin</u>	5/19 (26,3 %)	6/19 (31,6 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	1,1 ± 2,5	2,7 ± 4,8	0,54*
<u>Einsatz von Oxazolidinonen/Linezolid</u>	2/19 (10,5 %)	1/19 (5,3 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,2	0,58*
<u>Einsatz von Glycylcyclinen/Tigecyclin</u>	1/19 (5,3 %)	1/19 (5,3 %)	1†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0,3 ± 1,2	0,1 ± 0,5	0,98*
<u>Einsatz von Polymerase-Inhibitoren/Rifampicin</u>	0	3/19 (15,8 %)	0,23†
Antibiotika-Tage vor Studieneinschluss	0	1,1 ± 2,9	0,12*

Antimykotika vor Studieneinschluss	GM-CSF	Placebo	P-Wert
<u>Einsatz von Azolderivaten</u>	4/19 (21,1 %)	4/19 (21,1 %)	1†
Antimykotika-Tage vor Studieneinschluss	0,6 ± 1,3	1,2 ± 3,9	1*
<u>Fluconazol</u>	4/19 (21,1 %)	2/19 (10,5 %)	0,66†
Antimykotika-Tage vor Studieneinschluss	0,6 ± 1,3	1,1 ± 3,9	0,71*
<u>Voriconazol</u>	0	1/19 (5,3 %)	1†
Antimykotika-Tage vor Studieneinschluss	0	0,1 ± 0,5	0,47*
<u>Einsatz von Polyenen/Amphotericin B</u>	0	1/19 (5,3 %)	1†
Antimykotika-Tage vor Studieneinschluss	0	0,3 ± 1,4	0,47*

† fisher's exact test, * Mann-Whitney-U-Test

4.2. Charakterisierung der Studiengruppen während des Studienverlaufes und nach Abschluss der Therapie

Von den eingeschlossenen 38 Patienten konnte bis auf einen Todesfall in der Interventionsgruppe das Behandlungsintervall mit GM-CSF von 8 Tagen vollständig durchgeführt werden. Bei zwei Patienten des Interventionsarmes musste aufgrund einer HLA-DR-Expression von < 15000 Molekülen/Zelle die GM-CSF-Dosis von 4 µg auf 8 µg/kg/Tag an Tag 5 eskaliert werden (siehe Abbildung 5).

Durch Recherche in Krankenhausinformationssystemen wurden alle Studienteilnehmer so lang als möglich, aber mindestens bis zur Verlegung aus dem Krankenhaus oder bis zum Tod nachverfolgt.

4.2.1. Hospitalisierungsdauer und Krankheitsverlauf

Nach der Intervention mit GM-CSF bzw. Placebo konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, als auch der gesamten Hospitalisierungsdauer zwischen der GM-CSF-Gruppe und Placebogruppe evaluiert werden; die Verumgruppe wies eine durchschnittliche ITS-Aufenthaltsdauer von 40,9 ± 26,1 Tage und einen intrahospitalen Gesamtaufenthalt von 58,8 ± 32,6 Tage auf, die Kontrollgruppe von 52,1 ± 39,6 Tage bzw. 68,9 ± 45,6 Tage (p = n.s.) (24).

Die Beatmungsdauer war in der Verumgruppe mit 147,9 ± 102,8 Stunden gegenüber der Kontrollgruppe mit 207,2 ± 57,5 Stunden zum Zeitpunkt der Intervention mit GM-CSF signifikant reduziert (p = 0,04) (24). Hinsichtlich des Einsatzes von Katecholaminen ließ sich kein signifikant kürzeres Therapieintervall mit durchschnittlich 14,1 ± 18,5 Tage in der GM-CSF-Gruppe und 16,4 ± 26,6 Tage in der Placebogruppe beobachten (p = 0,72) (Tabelle 10).

Die 28-Tage-Mortalität und Gesamtmortalität unterschied sich nicht signifikant (15,8 % bzw. 36,8 % in der Interventionsgruppe, 21,1 % bzw. 42,1 % in der Kontrollgruppe, p = n.s.) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Patientencharakteristika während des Studienverlaufes

Parameter	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Beatmungsstunden	147,9 ± 102,8	207,2 ± 57,5	0,04 [○]
Dauerkatheter-Tage ITS gesamt	38 ± 27,2	40,2 ± 36,6	0,66*
Dauerkatheter-Tage ab Studieneinschluss	33,2 ± 26,4	33,1 ± 34,6	1*
Dauerkatheter-Tage V1-V9	8,3 ± 1,4	7,4 ± 3,1	0,65*
Dauerkatheter-Tage V1-V28	20,3 ± 8,3	18,5 ± 9,5	0,54*
ZVK-Tage gesamt	35,5 ± 28,1	38,4 ± 30,9	0,86*
ZVK-Tage ab Studieneinschluss	30,7 ± 27,7	31,2 ± 29,2	0,97*
ZVK-Tage V1-V9	7,7 ± 2,5	8,7 ± 0,7	0,32*
ZVK-Tage V1-V28	18,8 ± 9,7	19,1 ± 7,6	0,99*
Katecholamin-Tage	18,1 ± 19,1	22,3 ± 28	0,78*
Katecholamin-Tage ab Studieneinschluss	14,1 ± 18,5	16,4 ± 26,6	0,72*
Katecholamin-Tage V1-V9	3,3 ± 2,9	4,5 ± 2,8	0,2*
Katecholamin-Tage V1-V28	8,4 ± 8,2	7,8 ± 6,6	0,76*
Katecholamin-freie Tage gesamt	23,2 ± 12,1	24,8 ± 14,5	0,72 [○]
Anzahl an Todesfällen	7/19 (36,8 %)	8/19 (42,1 %)	1†
Tod an Infekt (Anteil Studienarm/Anteil an Todesfällen)	7/19 (36,8 %) / 7/7 (100 %)	6/19 (31,6 %) / 6/8 (80 %)	1†
Tod innerhalb von V1-V9	1/19 (5,3 %) / 1/7 (14,3 %)	0	1†
Tod innerhalb von V1-V28	3/19 (15,8 %) / 3/7 (42,9 %)	4/19 (21,1 %) / 4/6 (66,7 %)	1†
ab V29	4/19 (21,1 %) / 4/7 (57,1 %)	2/19 (10,5 %) / 2/6 (33,3 %)	0,6†

[○] Meisel und Schefold et al. (24); [○] Student's t-Test für unverbundene Stichproben, † fisher's exact test, * Mann-Whitney-U-Test

4.2.2. Sekundäre Infektionen ab Studieneinschluss

Hinsichtlich der Anzahl der sekundären Infektionen während und nach Gabe von GM-CSF ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen: In der Verumgruppe lag die durchschnittliche Anzahl an Sekundärinfekten bei $1,5 \pm 1,5$ Infektionen, in der Kontrollgruppe bei $1,4 \pm 1,1$ ($p = 0,76$) (Tabelle 11).

Am häufigsten handelte es sich in beiden Gruppen bei den sekundären Infekten um (Katheter-assoziierte) Sepsis (28,6 % Verumgruppe, 37 % Placebogruppe), Pneumonien (28,6 % Verum, 22,2 % Placebo) und Harnwegsinfektionen (10,7 % Verum, 18,5 % Placebo). Weitere häufige sekundäre Infektionen waren gastrointestinale Infekte, Hautinfektionen und Konjunktivitis. Ein Studienteilnehmer der Verumgruppe entwickelte eine postoperative Wundinfektion (Tabelle 11). Alle Infektionen waren nosokomialer Genese.

Insgesamt waren 57,1 % der detektierten sekundären Infektionen in der Verumgruppe und 70,4 % in der Kontrollgruppe Device-assoziiert und nicht signifikant unterschiedlich in den Studienarmen verteilt ($p = 0,31$).

Hinsichtlich der zeitlichen Verteilung der Sekundärinfekte zeigte sich im intraindividuellen/intragruppalen Vergleich in der Interventionsgruppe innerhalb der ersten neun Tage nach Studieneinschluss bzw. während des Applikationsintervalles von GM-CSF (V1-V9) eine signifikant niedrigere Anzahl bzw. Rate an sekundären Infekten als nach Abschluss der immunstimulierenden Therapie (nach V9) ($0,4 \pm 0,5$ (V1-V9) vs. $1,1 \pm 1,3$ Infekte (nach V9), $p = 0,04$). Die Placebogruppe wies diesbezüglich keine signifikante Differenz auf ($0,5 \pm 0,5$ (V1-V9) vs. $0,9 \pm 1,2$ (nach V9), $p = 0,2$) (Tabelle 11).

In der GM-CSF-Gruppe kam es zum Auftreten von sekundären Infektionen nach durchschnittlich $640,3 \pm 441$ Stunden und $719,1 \pm 677,5$ Stunden in der Placebogruppe ab Studieneinschluss ($p = 0,91$). Eine Differenz bezüglich des gesamt-infekt-freien Intervalls war zwischen den Studienarmen nicht zu beobachten (GM-CSF: $336,9 \pm 273,2$ Stunden vs. Kontrollgruppe: $368,9 \pm 293$ Stunden, $p = 0,74$) (Tabelle 11). Bei Sekundärinfekten, die sich innerhalb der ersten 28 Tage nach Studieneinschluss manifestierten, zeigte sich eine nicht signifikante Verlängerung des infekt-freien Intervalls in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,75$) (Tabelle 11). Bezüglich aufeinanderfolgender weiterer Infekte wurde temporär in der Verumgruppe eine Verzögerung des infekt-freien Intervalls ohne statistisch signifikante Relevanz beobachtet (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der sekundären Infektionen ab Studieneinschluss

Sekundäre Infektionen	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Anzahl der Sekundärinfekte			
Anzahl der sekundären Infektionen ab Studieneinschluss	28	27	
- Anzahl/Anteil sekundärer Infektionen innerhalb von V1-V9	8 (8/28) (28,6 %)	9 (9/27) (33,3 %)	0,93*
- Anzahl/Anteil sekundärer Infektionen innerhalb von V1-V28	16(16/28) (57,1 %)	18 (18/27) (66,7 %)	0,65*
- Anzahl/Anteil sekundärer Infektionen ab V29	12 (12/28) (42,9 %)	9 (9/27) (33,3 %)	0,65*
durchschnittliche Anzahl der sekundären Infektionen	1,5 ± 1,5	1,4 ± 1,1	0,76*
- innerhalb V1-V9	0,4 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,75*
- innerhalb V1-V28	0,8 ± 0,8	0,9 ± 0,8	0,77*
- ab V29	0,7 ± 1,2	0,5 ± 1,1	0,5*
Anzahl der Sekundärinfekte (intragruppal)			
- während/nach Therapie (V1-V9/nach V9)	0,4 ± 0,5/1,1 ± 1,3	0,5 ± 0,5/0,9 ± 1,2	0,04♦ vs. 0,2♦
- V1-V28/ab V29	0,8 ± 0,8/0,6 ± 1,1	0,9 ± 0,8/0,5 ± 1,1	0,3♦ vs. 0,15♦
Anzahl/Anteil der spezifischen sekundären Infekte			
- sekundäre Pneumonien	8 (28,6 %) (8/28)	6 (22,2 %) (6/27)	0,82*
- sekundäre Katheter-assoziierte Infektionen	8 (28,6 %) (8/28)	10 (37 %) (10/27)	0,7*
- sekundäre Harnwegsinfektionen	3 (10,7 %) (3/28)	5 (18,5 %) (5/28)	0,66*
- sekundäre gastrointestinale Infekte	4 (14,3 %) (4/28)	2 (7,4 %) (2/27)	0,7*
- sekundäre Hautinfektionen	3 (10,7 %) (3/28)	3 (11,1 %) (3/27)	0,7*
- sekundäre Wundinfektionen	1 (3,6 %) (1/28)	0	0,99*
- sekundäre Konjunktividen	1 (3,6 %) (1/28)	3,7 % (1/27)	0,49*
Anzahl Device-assoziiertes Sekundärinfektionen ab Studieneinschluss	16	19	
- Anteil an allen sekundären Infektionen ab Studieneinschluss	57,1 % (16/28)	70,4 % (19/27)	0,31*
- durchschnittliche Anzahl pro Studienarm	0,8 ± 1	1 ± 1,2	0,7*
durchschnittliches Auftreten der Sekundärinfekte ab Studieneinschluss	640,3 ± 441 Stunden	719,1 ± 677,5 Stunden	0,91*
- zeitliches Auftreten 1. sekundärer Infektion ab Studieneinschluss	336 ± 268,9 Stunden	355,2 ± 362,9 Stunden	0,91*
- zeitliches Auftreten 2. sekundärer Infekt ab Studieneinschluss	610,3 ± 243,9 Stunden	903 ± 470,3 Stunden	0,25*
- zeitliches Auftreten 3. sekundärer Infekt ab Studieneinschluss	1008 ± 174,2 Stunden	1416 ± 784,7 Stunden	0,35○
- zeitliches Auftreten 4. sekundärer Infekt ab Studieneinschluss	1160 ± 204,1 Stunden	2616 ± 0 Stunden	n.d.
- zeitliches Auftreten 5. sekundärer Infekt ab Studieneinschluss	1776 ± 0 Stunden	0	n.d.
zeitliche Manifestation und infekt-freie Intervalle der Sekundärinfekte			
durchschnittliches Auftreten der Sekundärinfekte innerhalb V1-9	168 ± 54,4 Stunden	176 ± 53,7 Stunden	0,66○
durchschnittliches Auftreten der Sekundärinfekte innerhalb V1-V28	319,5 ± 182,9 Stunden	320 ± 182 Stunden	0,99○
durchschnittliches Auftreten der Sekundärinfekte ab V29	1068 ± 287 Stunden	1517 ± 196,2 Stunden	0,08*
Infekt-freies Intervall gesamt	336,9 ± 273,2 Stunden	368,9 ± 293 Stunden	0,74*
Infekt-freies Intervall zwischen den sekundären Infekten	337,6 ± 215,7 Stunden	386 ± 186,3 Stunden	0,54○
- zeitlicher Abstand zwischen 1. und 2. sekundärem Infekt	380,6 ± 204,3 Stunden	447 ± 112,5 Stunden	0,44○
- zeitlicher Abstand zwischen 2. und 3. sekundärem Infekt	312 ± 26 Stunden	152 ± 163,4 Stunden	0,38*
- zeitlicher Abstand zwischen 3. und 4. sekundärem Infekt	152 ± 13,9 Stunden	600 ± 0 Stunden	n.d.
- zeitlicher Abstand zwischen 4. und 5. sekundärem Infekt	696 ± 0 Stunden	0	n.d.
Infekt-freies Intervall innerhalb V1-V9	168 ± 54,4 Stunden	176 ± 53,7 Stunden	0,66*
Infekt-freies Intervall innerhalb V1-V28	271,5 ± 173,7 Stunden	254,7 ± 135,3 Stunden	0,75○
Infekt-freies Intervall ab V29	424 ± 287,2 Stunden	597 ± 389,6 Stunden	0,25○

• χ^2 -Test, * Mann-Whitney-U-Test, ○ Student's t-Test für unverbundene Stichproben, ♦Wilcoxon-Test

In Bezug auf die Anzahl der betroffenen Probanden mit sekundären Infektionen zeigten sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen (68,4 % GM-CSF vs. 78,9 % Placebo, $p = 0,71$) (Tabelle 12). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sowie in Bezug auf die Anzahl und Art der sekundären Infektionen konnten zwischen den beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede evaluiert werden (Tabelle 12).

Probanden der GM-CSF-Gruppe, die mindestens einen sekundären Infekt entwickelten, wiesen im Hinblick auf die zeitliche Verteilung der Sekundärinfekte im intragruppalen Vergleich eine signifikant niedrigere Anzahl/Rate an Sekundärinfekten innerhalb des Interventionszeitraumes (V1-V9) als nach Abschluss der GM-CSF-Therapie (nach V9) auf ($0,6 \pm 0,5$ (V1-V9) vs. $1,5 \pm 1,3$ Infekte (nach V9), $p = 0,04$) (Tabelle 12). Die Placebogruppe wies diesbezüglich keine signifikante Differenz auf ($0,6 \pm 0,5$ (V1-V9) vs. $1,2 \pm 1,2$ (nach V9), $p = 0,2$) (Tabelle 12).

Zusätzlich wurden die betroffenen Probanden nach der Anzahl der sekundären Infektionen gruppiert: bei Probanden, die nur einen Sekundärinfekt entwickelten, trat der sekundäre Infekt in der GM-CSF-Gruppe im Vergleich zur der Placebogruppe zeitlich verzögert ohne statistische Signifikanz auf ($p = 0,12$). Zudem manifestierte sich der Sekundärinfekt dieser Subgruppe in der Kontrollgruppe häufiger innerhalb der ersten neun Tage ab Intervention als in der Interventionsgruppe; eine statistische Signifikanz war nicht zu beobachten ($p = 0,1$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Übersicht der sekundären Infektionen der betroffenen Studienteilnehmer

Sekundäre Infektionen (erkrankte Probanden)	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Anzahl betroffener Probanden ab Studieneinschluss	13 (68,4 %) (13/19)	15 (78,9 %) (15/19)	0,71†
- Anzahl betroffener männlicher Probanden	11 (68,7 %) (11/16)	12 (80 %) (12/15)	0,69†
- Anzahl betroffener weiblicher Probanden	2 (66,7 %) (2/3)	3 (75 %) (3/4)	1†
Anzahl betroffener Probanden mit			
- einem sekundären Infekt	6/19 (31,6 %)	7/19 (36,8 %)	0,37• (t)
- zwei sekundären Infekten	3/19 (15,8 %)	5/19 (26,3 %)	
- drei sekundären Infekten	1/19 (5,1 %)	2/19 (10,5 %)	
- vier sekundären Infekten	2/19 (10,5 %)	1/19 (5,1 %)	
- fünf sekundären Infekten	1/19 (5,1 %)	0	
durchschnittliche Anzahl der sekundären Infekte	2,2 ± 1,4	1,8 ± 1	0,66*
- innerhalb V1-V9	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,94*
- innerhalb V1-V28	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,8	0,78*
- ab V29	0,9 ± 1,2	0,6 ± 1,2	0,35*
Anzahl der Sekundärinfekte (intragruppal)			
- während/nach Therapie (V1-V9/nach V9)	0,6 ± 0,5/1,5 ± 1,3	0,6 ± 0,5/1,2 ± 1,2	0,04♦ vs. 0,2♦
- V1-V28/ab V29	1,2 ± 0,6/0,9 ± 1,2	1,2 ± 0,8/0,6 ± 1,2	0,41♦ vs. 0,15♦
durchschnittliches zeitliches Auftreten der Sekundärinfekte bei			
- Probanden mit einem sekundären Infekt	460 ± 345,9 Stunden	240 ± 60,4 Stunden	0,12○
- Probanden mit zwei sekundären Infekten	356 ± 219,1 Stunden	451,2 ± 271,5 Stunden	0,63*
- Probanden mit drei sekundären Infekten	832 ± 284,3 Stunden	960 ± 661,3 Stunden	0,7○
- Probanden mit vier sekundären Infekten	774 ± 452,2 Stunden	1866 ± 613,6 Stunden	n.d.
- Probanden mit fünf sekundären Infekten	868,8 ± 637,1 Stunden	0	n.d.
Infekt-freies Intervall bei			
- Probanden mit einem sekundären Infekt	460 ± 345,9 Stunden	240 ± 60,4 Stunden	0,12○
- Probanden mit zwei sekundären Infekten	248 ± 174,8 Stunden	343,2 ± 174,9 Stunden	0,31○
- Probanden mit drei sekundären Infekten	336 ± 270,5 Stunden	372 ± 472,9 Stunden	0,69*
- Probanden mit vier sekundären Infekten	300 ± 181,4 Stunden	654 ± 350,2 Stunden	0,06○
- Probanden mit fünf sekundären Infekten	355,2 ± 245 Stunden	0	n.d.
Manifestation der sekundären Infektionen innerhalb			
- V1-V9			
○ Patienten mit einem sekundären Infekt	16,7 % (1/6)	71,4 % (5/7)	0,1†
○ Patienten mit zwei sekundären Infekten	100 % (3/3)	60 % (3/5)	0,46†
○ Patienten mit drei sekundären Infekten	0	50 % (1/2)	1†
○ Patienten mit vier sekundären Infekten	100 % (2/2)	0	0,33†
- V1-V28			
○ Patienten mit einem sekundären Infekt	66,7% (4/6)	100 % (7/7)	0,19†
○ Patienten mit zwei sekundären Infekten	100% (3/3)	80 % (4/5)	1†
○ Patienten mit drei sekundären Infekten	100 % (1/1)	50 % (1/2)	1†
○ Patienten mit vier sekundären Infekten	100 % (2/2)	0	0,33†
- ab V29			
○ Patienten mit einem sekundären Infekt	16,7 % (1/6)	0	0,46†
○ Patienten mit zwei sekundären Infekten	0	20 % (1/5)	1†
○ Patienten mit drei sekundären Infekten	100 % (1/1)	50 % (1/2)	1†
○ Patienten mit vier sekundären Infekten	100 % (2/2)	100 % (1/1)	1†

† fisher's exact test, •(t) χ^2 -Test für trend, * Mann-Whitney-U-Test, ♦ Wilcoxon-Test, ○ Student's t-Test für unverbundene Stichproben

4.2.2.1. Sekundäre Pneumonien

In der Verumgruppe entwickelten 42,2 % und in der Kontrollgruppe 31,6 % der Probanden eine sekundäre Pneumonie ($p = 0,74$) (Tabelle 13). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des zeitlichen Auftretens der sekundären Pneumonien ab Studienschluss ($633 \pm 464,7$ Stunden in der Verumgruppe versus $768 \pm 561,4$ Stunden in der Kontrollgruppe, $p = 0,63$) (Tabelle 13).

Das bakterielle und mykotische Erregerspektrum unterschied sich in beiden Studienarmen nicht signifikant (Tabelle 13). Hinsichtlich der antimikrobiellen Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Selektion der antibiotischen und antimykotischen Substanzen sowie der Anwendung von Reserveantibiotika (Tabelle 13). Die durchschnittliche Therapiedauer mit Antibiotika betrug $15,5 \pm 19,1$ Tage in dem Verumarm und $16,3 \pm 16,6$ Tage in der Kontrollgruppe, die durchschnittliche antimykotische Therapiedauer lag bei $5,5 \pm 9,3$ Tage bzw. $2,7 \pm 4,3$ Tage (Tabelle 13).

Tabelle 13: Sekundäre Pneumonien unter der GM-CSF-Studie mit Erregern und antimikrobieller Therapie

Sekundäre Pneumonien	GM-CSF	Placebo	P-Wert
sekundäre Pneumonien ab Studieneinschluss	8	6	
- davon VAP	6/8 (75 %)	5/6 (83,3 %)	1†
Anzahl der betroffenen Probanden ab Studieneinschluss	8/19 (42,1 %)	6/19 (31,6 %)	0,74†
Anzahl der sekundären Pneumonien ab Studieneinschluss pro Studienarm	0,4 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,52*
durchschnittliches zeitliches Auftreten ab Studieneinschluss	633 ± 464,7 Stunden	768 ± 561,4 Stunden	0,63○
zeitliches Auftreten			
- innerhalb von V1-V9	37,5 % (3/8)	16,7 % (1/6)	0,58†
- innerhalb von V1-V28	62,5 % (5/8)	66,7 % (4/6)	1†
- ab V29	37,5 % (3/8)	16,7 % (1/6)	0,58†
durchschnittliche Beatmungsdauer bei Patienten mit VAP	1121 ± 623,6 Stunden	1617,2 ± 1400,5 Stunden	0,45○
- durchschnittliche Beatmungsdauer ab Studieneinschluss bei Patienten mit VAP	1031 ± 612,4 Stunden	1409,4 ± 1452,5 Stunden	0,57○
- durchschnittliche Beatmungsdauer während V1-V9 bei Patienten mit VAP	215,7 ± 0,8 Stunden	194,4 ± 48,3 Stunden	0,82○
- durchschnittliche Beatmungsdauer während V1-V28 bei Patienten mit VAP	623,6 ± 108,2 Stunden	470,2 ± 182,1 Stunden	0,09○
Tage/Stunden mit Device ab Studieneinschluss bis zur Manifestation der VAP	14,5 ± 14,4/ 344 ± 344,7	32,8 ± 26,1/ 787,2 ± 626,6	0,08/ 0,17*
Erreger			
Staphylococcus aureus	0	2/6 (33,3 %)	0,16†
koagulasenegative Staphylokokken	2/8 (25 %)	1/6 (16,7 %)	1†
Enterococcus sp.	2/8 (25 %)	0	0,47†
Enterobacteriaceae	2/8 (25 %)	2/6 (33,3 %)	0,58†
- Enterobacter sp.	1/8 (12,5 %)	1/6 (16,7 %)	1†
- Klebsiella sp.	2/8 (25 %)	1/6 (16,7 %)	1†
- Citrobacter freundii	0	1/6 (16,7 %)	0,43†
Pseudomonas aeruginosa	2/8 (25 %)	1/6 (16,7 %)	1†
Acinetobacter baumannii	1/8 (12,5 %)	2/6 (33,3 %)	0,54†
unspezifische Sprosspilze	2/8 (25 %)	3/6 (50 %)	0,58†
Candida sp.	3/8 (37,5 %)	3/6 (50 %)	1†
- Candida albicans	1/8 (12,5 %)	2/6 (33,3 %)	0,54†
- Candida glabrata	1/8 (12,5 %)	0	1†
- Candida tropicalis	1/8 (12,5 %)	0	1†
- Candida kefyr	0	1/6 (16,7 %)	0,43†
- Candida norvegensis	0	1/6 (16,7 %)	0,43†
Aspergillus fumigatus	1/8 (12,5 %)	0	1†
MRE	0	1/6 (16,7 %)	0,43†
- ESBL	0	1/6 (16,7 %)	0,43†
kein Erregernachweis	2/8 (25 %)	0	0,47†
Antimikrobielle Therapie			
Antibiotika-Tage ab Studieneinschluss gesamt	15,5 ± 19,1	16,3 ± 16,6	0,85*
Tage mit Aminopenicillinen	1,8 ± 5	0	0,56*
Tage mit Aminopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren	0	1,7 ± 4,1	0,4*
Tage mit Acylureidopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren	3 ± 5,58	1,7 ± 2	0,67*
Tage mit Cephalosporinen	4,9 ± 9,1	3,5 ± 4,8	0,67*
Tage mit Tetracyclinen	0	0,3 ± 0,8	0,4*
Tage mit Fluorchinolonen	4,8 ± 7,2	4,5 ± 4,9	0,39*
Tage mit Aminoglykosiden	1,4 ± 3,9	0,2 ± 0,4	0,93*
Tage mit Reserveantibiotika ab Studieneinschluss gesamt	4 ± 7,1	7,8 ± 12,8	0,58*
Tage mit Carbapenemen	4 ± 7,1	6,2 ± 11,6	0,94*
Tage mit Oxazolidinonen	0	1,5 ± 3,7	0,4*
Tage mit Glycylcyclinen	0	1 ± 2,5	0,4*
Tage mit Antimykotika ab Studieneinschluss gesamt	5,5 ± 9,3	2,7 ± 4,3	0,77*
Tage mit Azolderivaten	4,8 ± 7,5	2,7 ± 4,3	0,77*
Tage mit Echinocandinen	0,9 ± 2,5	0	0,53*
Tage mit Polyenen	0,9 ± 2,5	0	0,53*

† fisher's exact test, * Mann-Whitney-U-Test, ○ Student's t-Test für unverbundene Stichproben

4.2.2.2. Sekundäre Katheter-assoziierte Infektionen

Hinsichtlich der Verteilung Katheter-assoziiierter Infektionen zeigte sich keine Differenz zwischen beiden Studienarmen (31,6 % Verum vs. 36,8 % Placebogruppe, $p = n.s.$) (Tabelle 14). Ab Studienschluss traten Katheter-assoziierte Infektionen in der Kontrollgruppe mit einem Zeitintervall von 1056 ± 855 Stunden verzögert gegenüber der Verumgruppe mit $540,1 \pm 410,1$ Stunden ohne statistisch signifikante Relevanz auf ($p = 0,14$). Hinsichtlich des Erregerspektrums sowie der Substanzwahl und Dauer der antimikrobiellen Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 14).

Tabelle 14: Sekundäre Katheter-assoziierte Infektionen und Septitiden mit Erregern und antimikrobieller Therapie

Sekundäre Katheter assoziierte Infektionen	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Anzahl Katheter-assoziierte Infektionen gesamt	8	10	
Anzahl der Katheter-assoziierten Infektionen pro Studienkollektiv	0,4 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,53*
- durchschnittliche Anzahl Katheter-assoziierte Infektionen pro betroffenem Probanden	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,8	1*
Anzahl der betroffenen Probanden	6/19 (31,6 %)	7/19 (36,8 %)	1†
zeitliches Auftreten ab Studieneinschluss	540,1 ± 410,1 Stunden	1056 ± 855 Stunden	0,14○
- 1. Katheter-assoziierte Infektion	297,6 ± 184,8 Stunden	754,3 ± 635,1 Stunden	0,12○
- 2. Katheter-assoziierte Infektion	1128 ± 169,7 Stunden	1332 ± 967,3 Stunden	0,8○
- 3. Katheter-assoziierte Infektion	0	2616 ± 0 Stunden	n.d.
zeitliches Auftreten			
- innerhalb von V1-V9	1/8 (12,5 %)	2/10 (20 %)	1†
- innerhalb von V1-V28	7/8 (75 %)	5/10 (50 %)	0,37†
- ab V29	1/8 (12,5 %)	5/10 (50 %)	0,15†
Gesamttag ZVK (Probanden mit Katheter-assoziiertes Infektion)	57,6 ± 39	77,7 ± 38,5	0,29 ○
Gesamttag ZVK ab Studieneinschluss	53 ± 38,3	67,4 ± 38,2	0,44 ○
- ZVK-Tage während V1-V9	7,5 ± 3,2	9,7 ± 1	0,43*
- ZVK-Tage während V1-V28	20,8 ± 10,6	25,6 ± 6,9	0,2*
Tage mit ZVK bis Infektion ab Studieneinschluss	11,8 ± 6	18,5 ± 7,8	0,06*
Erreger (Anteil an Katheter-assoziierten Infektionen/erkrankten Probanden)			
Staphylococcus aureus/MRSA	1/8 (12,5 %) / 1/6 (16,7%)	0	0,44†/ 0,46†
koagulasenegative Staphylokokken	6/8 (75 %) / 5/6 (83,3 %)	80 % (8/10) / 6/7 (85,7 %)	1†
- Staphylococcus epidermidis	75 % (6/8) / 5/6 (83,3 %)	80 % (8/10) / 6/7 (85,7 %)	1†
- Staphylococcus haemolyticus	0	10 % (1/10) / 1/7 (14,3 %)	1†
Enterococcus sp.	12,5 % (1/8) / 1/6 (16,7 %)	20 % (2/10) / 2/7 (28,6 %)	1†
unspezifische grampositive Kokken	0	10 % (1/10) / 1/7 (14,3 %)	1†
Candida sp.	12,5 % (1/8) / 1/6 (16,7 %)	0	0,44†/ 0,46 †
kein Erregernachweis	12,5 % (1/8) / 1/6 (16,7 %)	0	0,44†/ 0,46†
Antimikrobielle Therapie (pro Katheter assoziertes Infektion/erkranktem Probanden)			
Antibiotika-Tage gesamt	10,6 ± 16,9 / 14,2 ± 19,3	5,2 ± 8,3 / 7,6 ± 10,1	0,89* / 0,94*
Tage mit Aminopenicillinen	0	0,7 ± 2,2 / 1 ± 2,6	0,52* / 0,5*
Tage mit Aminopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren	0,3 ± 0,7 / 0,3 ± 0,8	0	0,42* / 0,43*
Reserveantibiotika-Tage gesamt	10,5 ± 16,5 / 14 ± 19	4,6 ± 8,4 / 6,6 ± 9,7	0,79* / 0,94*
Tage mit Glykopeptiden	7,6 ± 16,8 / 10,2 ± 19,1	4,6 ± 8,4 / 6,6 ± 9,7	0,24* / 0,47*
Tage mit Oxazolidinonen	2,6 ± 6,8 / 3 ± 7,3	0	0,41* / 0,43*
Tage mit Lipopeptiden	0,7 ± 1,9 / 0,8 ± 2	0	0,41* / 0,43*

* Mann-Whitney-U-Test, † fisher's exact test, ○ Student's t-Test für unverbundene Stichproben

4.2.2.3 Sekundäre Harnwegsinfekte

In der GM-CSF-Gruppe entwickelten 15,8 %, in der Placebo-Gruppe 26,3 % der Probanden einen sekundären Harnwegsinfekt ($p = 0,69$). In der Verumgruppe manifestierten sich die urogenitalen Infekte zeitlich verzögert ohne statistische Signifikanz (GM-CSF: $928 \pm 84,3$ Stunden vs. Placebo: $643,2 \pm 441,7$ Stunden, $p = 0,33$).

Bei den häufigsten infektiösen Pathogenen handelte es sich um Enterobakterien sowie Candida-Spezies (40 % in der Kontrollgruppe und 33,3 % in der Interventionsgruppe, $p = \text{n.s.}$). Hinsichtlich der Selektion und Applikationsdauer der Antibiotika sowie Antimykotika ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Das antibiotische Therapieintervall betrug $5 \pm 8,7$ Tage in der Verumgruppe und $6,2 \pm 8,9$ Tage in der Kontrollgruppe, die durchschnittliche antimykotische Therapiedauer lag in der Interventionsgruppe bei $3,3 \pm 5,8$ Tage und in der Kontrollgruppe bei $7,6 \pm 8,4$ Tage (Tabelle 15).

Tabelle 15: Sekundäre Harnwegsinfektionen unter der GM-CSF-Studie mit Erregern und antimikrobieller Therapie

Sekundäre Harnwegsinfekte	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Anzahl der Harnwegsinfekte ab Studieneinschluss	3	5	
- davon DK-assoziiert	2/3 (66,7 %)	4/5 (80 %)	1†
Anzahl der Harnwegsinfekte ab Studieneinschluss pro Studienteilnehmer	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,45*
Anzahl der betroffenen Probanden ab Studieneinschluss	3/19 (15,8 %)	5/19 (26,3 %)	0,69†
zeitliches Auftreten ab Studieneinschluss	928 ± 84,3 Stunden	643,2 ± 441,7 Stunden	0,33○
zeitliches Auftreten			
- innerhalb von V1-V9	0	1/5 (20 %)	1†
- innerhalb von V1-V28	0	2/5 (40 %)	0,47†
- ab V29	100 % (3/3)	2/5 (40 %)	0,2†
Tage mit DK bis Infektion	28 ± 28	21,4 ± 22,76	0,73○
Gesamttag DK	64,3 ± 51,3	41 ± 35,7	0,47○
Gesamttag DK ab Studieneinschluss	58,3 ± 48,8	41 ± 35,73	0,58○
- DK-Tage V1-V9	9 ± 0	7,2 ± 4	0,56*
- DK-Tage V1-V28	25 ± 5,2	21,8 ± 11,7	0,65*
Erreger			
Enterococcus sp.	0	1/5 (20 %)	1†
Enterobacteriaceae	1/3 (33,3 %)	2/5 (40 %)	1†
- Escherichia coli	0	1/5 (20 %)	1†
- Klebsiella sp.	1/3 (33,3 %)	1/5 (20 %)	1†
unspezifische Sprosspilze	0	1/5 (20 %)	1†
Candida sp.	1/3 (33,3 %)	2/5 (40 %)	1†
- Candida albicans	1/3 (33,3 %)	2/5 (40 %)	1†
- Candida glabrata	1/3 (33,3 %)	1/5 (20 %)	1†
kein Erregernachweis	2/3 (66,7 %)	0	0,11†
Antimikrobielle Therapie			
Antibiotika-Tage ab Studieneinschluss	5 ± 8,7	6,2 ± 8,9	0,65*
Tage mit Cephalosporinen	0	0,4 ± 0,9	0,56*
Tage mit Fluorchinolonen	5 ± 8,7	5,8 ± 9,2	0,87*
Tage mit Reserveantibiotika	0	0	
Tage mit Antimykotika	3,3 ± 5,8	7,6 ± 8,4	0,45*
Tage mit Azolderivaten	3,3 ± 5,8	7,6 ± 8,4	0,45*
Tage mit Amphotericin B	2 ± 3,5	0	0,33*

† fisher's exact test, * Mann-Whitney-U-Test, ○ Student's t-Test für unverbundene Stichproben

4.2.2.4. Sekundäre gastrointestinale Infektionen

Die Interventionsgruppe entwickelte häufiger sekundäre gastrointestinale Infekte, die insgesamt zu der Kontrollgruppe zeitlich verzögert auftraten ($396 \pm 272,6$ Stunden vs. $168 \pm 33,9$ Stunden, $p = 0,33$) (Tabelle 16). In der Verumgruppe ließ sich eine mikrobiologisch gesicherte Clostridium difficile-Infektion (25 %) sowie eine Candida-Infektion (25 %) nachweisen, bei den Enterokolitiden unspezifische Sprosspilze (25% Verum, 50 % Placebo) (Tabelle 16).

Hinsichtlich der Dauer und Art der antibiotischen und antimykotischen Therapie ließen sich zwischen den Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisen ($p = 0,58$) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Sekundäre gastrointestinale Infektionen mit Erregern und antimikrobieller Therapie

Sekundäre gastrointestinale Infekte	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Anzahl gastrointestinaler Infekte ab Studieneinschluss	4	2	
- davon Soorösophagitis	2/4 (50 %)	0	0,47†
- davon Clostridium difficile-assoziierte Kolitis	1/4 (25 %)	0	1†
- davon Enterokolitis	1/4 (25 %)	2/2 (100 %)	0,4†
Anzahl betroffener Probanden	3/19 (15,8 %)	2/19 (10,5 %)	1†
Anzahl gastrointestinaler Infekte ab Studieneinschluss pro Studienarm	$0,2 \pm 0,5$	$0,1 \pm 0,3$	0,63*
Anzahl gastrointestinale Infekte pro betroffenem Probandenkollektiv	$0,3 \pm 0,6$	$0,1 \pm 0,4$	0,5*
zeitliches Auftreten ab Studieneinschluss	$396 \pm 272,6$ Stunden	$168 \pm 33,9$ Stunden	0,33○
- 1. gastrointestinaler Infekt	$272 \pm 138,6$ Stunden	0	0,56*
- 2. gastrointestinaler Infekt	768 ± 0 Stunden	0	n.d.
Erreger (Anteil an gastrointestinalen Infekten/erkrankten Probanden)			
Clostridium difficile	25 % (1/4) / 1/3 (33,3 %)	0	1†
unspezifische Sprosspilze	25 % (1/4) / 1/3 (33,3 %)	50 % (1/2)	1†
Candida sp.	25 % (1/4) / 1/3 (33,3 %)	0	1†
kein Erregernachweis	25 % (1/4) / 1/3 (33,3 %)	50 % (1/2)	1†
Antimikrobielle Therapie (pro gastrointestinalem Infekt/erkranktem Probanden)			
Antibiotika-Tage ab Studieneinschluss	$4,5 \pm 9 / 6 \pm 10,4$	0	0,58* / 0,52*
Tage mit Reserveantibiotika	$4,5 \pm 9 / 6 \pm 10,4$	0	0,58* / 0,52*
Tage mit Glykopeptiden	$4,5 \pm 9 / 6 \pm 10,4$	0	0,58* / 0,52*
Tage mit Antimykotika	$5,8 \pm 11,5 / 7,7 \pm 13,2$	0	0,58* / 0,52*
Tage mit Azolderivaten	$3,8 \pm 7,5 / 5 \pm 8,7$	0	0,58* / 0,52*
Tage mit Amphotericin B	$5,8 \pm 11,5 / 7,7 \pm 13,2$	0	0,58* / 0,52*

† fisher's exact test, * Mann-Whitney-U-Test, ○ Student's t-Test für unverbundene Stichproben

4.2.2.5. Sekundäre Haut- und Wundinfektionen

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich eine nicht statistisch signifikante Verzögerung in Bezug auf das zeitliche Auftreten der diagnostizierten Hautinfektionen ($928 \pm 780,4$ Stunden in der Verumgruppe versus $152 \pm 99,9$ Stunden in der Kontrollgruppe, $p = 0,23$) (Tabelle 17). Es handelte sich in beiden Studiengruppen um klinisch diagnostizierte kutane HSV-Infektionen bzw. -Reaktivierungen. Eine signifikante Differenz in Bezug auf die antivirale Therapie konnte zwischen den Studiengruppen nicht beobachtet werden ($7 \pm 2,7$ Tage in der Verumgruppe vs. $3,7 \pm 6,4$ Tage in der Kontrollgruppe, $p = 0,51$) (Tabelle 17).

Ein Studienteilnehmer der Verumgruppe entwickelte eine postoperative Wundinfektion mit *Enterobacter cloacae* und *Pseudomonas aeruginosa* ohne therapeutische Konsequenz bei simultan antimikrobiell therapierter Primärinfektion.

4.2.3. Opportunistische Infektionen

Beide Studienarme entwickelten die gleiche Anzahl an opportunistischen Infektionen (Tabelle 17). In beiden Studiengruppen konnten sekundäre Pilzinfektionen bzw. mykotische Ko-Infektionen nachgewiesen werden (8 Infekte bei GM-CSF, 7 Infekte bei Placebo). Es zeigte sich kein Unterschied in Hinblick auf den Anteil der betroffenen Probanden (6 Probanden (31,6 %) in der GM-CSF-Gruppe, 7 Probanden (36,8 %) in der Kontrollgruppe) und das Auftreten einer invasiven Mykose (10,5 % in Verumgruppe und 15,8 % in der Kontrollgruppe) ab Studieneinschluss (Tabelle 17).

Am häufigsten wurde bei den mykotischen Sekundärinfekten bzw. Ko-Infektionen *Candida*-Spezies bzw. *Candida albicans* als Pathogen identifiziert (87,5 % bzw. 71,4 % in der GM-CSF-Gruppe versus 57,1 % bzw. 50 % in der Kontrollgruppe, $p = 0,28$ bzw. $p = 0,58$) (Tabelle 17). Die antimykotische Therapiedauer wies mit einer durchschnittlichen Applikationsdauer von $10,9 \pm 11,4$ Tage in der GM-CSF-Gruppe und $6,4 \pm 7,4$ Tage in der Placebogruppe keine statistisch signifikante Differenz auf ($p = 0,48$) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Sekundäre opportunistische Infektionen unter der GM-CSF-Studie

Sekundäre opportunistische Infektionen	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Anzahl opportunistischer Infektionen ab Studieneinschluss	23 (23/28) (82,1 %)	23 (23/27) (85,2 %)	1•
- Anzahl opportunistischer Infektionen pro Studienkollektiv ab Studieneinschluss	1,2 ± 1,3	1,2 ± 1,1	0,83*
- durchschnittliche Anzahl opportunistischer Infektionen innerhalb von V1-V9	0,4 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,75*
- durchschnittliche Anzahl opportunistischer Infektionen innerhalb von V1-V28	0,8 ± 0,8	0,8 ± 0,9	0,91*
- durchschnittliche Anzahl opportunistischer Infektionen ab V29	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,5	0,77*
Mykotische Infektionen			
Anzahl der sekundären mykotischen Infektionen bzw. mykotischer Mitbeteiligungen	8	7	
- durchschnittliche Anzahl an sekundären Pilzinfektionen	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,4	0,83*
- Anzahl sekundärer invasiver Mykosen	2/19 (10,5 %)	3/19 (15,8 %)	1†
Anteil der betroffenen Probanden	6/19 (31,6 %)	7/19 (36,8 %)	1†
- durchschnittliche Anzahl an mykotischen Infektionen	1,3 ± 0,5	1 ± 0	0,18*
zeitliches Auftreten ab Studieneinschluss	435 ± 203,4 Stunden	853,7 ± 1023 Stunden	0,82*
Lokalisation (Anteil mykotische Infekte/erkrankte Probanden)			
- Lunge	3/8 (37,5 %) / 3/6 (50 %)	2/7 (28,6 %) / 2/7 (28,6 %)	1† / 0,59†
- Harntrakt	2/8 (25 %) / 2/6 (33,3%)	4/7 (57,1 %) / 4/7 (57,1 %)	0,31† / 0,59†
- Gastrointestinaltrakt	3/8 (37,5 %) / 2/6 (50%)	1/7 (14,3 %) / 1/7 (14,3 %)	0,57† / 0,56†
- ZNS	1/8 (12,5 %) / 1/6 (16,7%)	0	1† / 0,46†
- Haut	1/8 (12,5 %) / 1/6 (16,7%)	3/7 (42,9 %) / 3/7 (42,9 %)	0,28† / 0,56†
- ZVK	1/8 (12,5 %) / 1/6 (16,7%)	1/7 (14,3 %) / 1/7 (14,3 %)	1† / 1†
Erreger (Anteil an mykotischen Infekten/erkrankten Probanden)			
unspezifische Sprosspilze	12,5 % (1/8) / 1/6 (16,7 %)	42,9 % (3/7) / 42,9 % (3/7)	0,28† / 0,56†
Candida sp.	87,5 % (7/8) / 6/6 (100 %)	57,1 % (4/7) / 57,1% (4/7)	0,28† / 0,19†
- Candida albicans	71,4 % (5/7) / 5/6 (83,3 %)	50 % (2/4) / 2/7 (28,6 %)	0,58† / 0,1†
- Candida glabrata	28,6 % (2/7) / 2/6 (33,3 %)	50 % (2/4) / 2/7 (28,6 %)	0,58† / 1†
- Candida tropicalis	14,3 % (1/7) / 1/6 (16,7 %)	0	1† / 0,46†
Aspergillus sp.	12,5 % (1/8) / 1/6 (16,7 %)	0	1† / 0,46†
Antimykotika (Anteil/pro mykotischem Infekt/erkranktem Probanden)			
Antimykotika-Tage	5/8 (62,5 %) / 5/6 (83,3 %)	4/7 (57,1 %) / 4/7 (57,1 %)	1† / 0,56†
Einsatz Azolderivate	10,9 ± 11,4 / 14,5 ± 10,9	6,4 ± 7,4 / 6,4 ± 7,4	0,48*/ 0,14○
- Tage mit Azolderivaten	5/8 (62,5 %) / 5/6 (83,3 %)	3/7 (42,9 %) / 3/7 (42,9 %)	0,62† / 0,27†
Einsatz Fluconazol	9,1 ± 9,5 / 12,2 ± 9,1	5,4 ± 7,8 / 5,4 ± 7,8	0,44*/ 0,23○
- Tage mit Fluconazol	4/8 (50 %) / 4/6 (66,7 %)	3/7 (42,9 %) / 3/7 (42,9 %)	1† / 0,59†
Einsatz Voriconazol	3,6 ± 4,4 / 4,8 ± 4,5	5,4 ± 7,8 / 5,4 ± 7,8	0,85*/ 0,83*
- Tage mit Voriconazol	3/8 (37,5 %) / 3/6 (50 %)	0	0,2† / 0,07†
Einsatz Polyene	5,5 ± 7,8 / 7,3 ± 8,3	0	0,12*/ n.d.
- Tage mit Polyenen/Amphotericin B	3/8 (37,5 %) / 3/6 (50 %)	1/7 (14,3 %) / 1/7 (14,3 %)	0,57† / 0,27†
Einsatz Echinocandine	4,5 ± 8 / 6 ± 8,9	1 ± 2,6 / 1 ± 2,6	0,37* / 0,22*
- Tage mit Echinocandinen/Caspofungin	1/8 (12,5 %) / 1/6 (16,7 %)	0	1† / 0,46†
	0,9 ± 2,5 / 1,2 ± 2,9	0	0,49*/ 0,43*
Virale Infektionen			
Anzahl sekundärer viraler Infektionen	3 (10,7 %) (3/28)	3 (11,1 %) (3/27)	1○
Anzahl betroffener Probanden	3/19 (15,8 %)	3/19 (15,8 %)	1†
durchschnittliches zeitliches Auftreten ab Studieneinschluss	928 ± 780,4 Stunden	152 ± 99,9 Stunden	0,23
- Manifestation innerhalb V1-V9	1/3 (33,3 %)	2/3 (66,7 %)	1†
- Manifestation innerhalb V1-V28	1/3 (33,3 %)	3/3 (100 %)	0,4†
- Manifestation ab V29	2/3 (66,7%)	0	0,4†
durchschnittliche Therapiedauer mit Virostatika	7 ± 2,7 Tage	3,7 ± 6,4 Tage	0,51*

• χ^2 -Test, * Mann-Whitney-U-Test, † fisher's exact test, ○ Student's t-Test für unverbundene Stichproben

4.2.4. Multiresistente Erreger

Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Verteilung multiresistenter Erreger. In der Verumgruppe ließ sich bei einem Probanden ein MRSA-Erreger (7,7 %) ($p = 0,46$) sowie in beiden Gruppen bei jeweils einem Probanden ein ESBL-Erreger nachweisen ($p = 1$).

4.2.5. Antimikrobielle Therapie unter GM-CSF/Placebo-Therapie

Zwischen den Studiengruppen zeigten sich während des gesamten intrahospitalen Verlaufes und während des Aufenthaltes auf Intensivstation mit einer durchschnittlichen antimikrobiellen Therapiedauer von $33,5 \pm 24,4$ Tage bzw. $28,7 \pm 24$ Tage in der GM-CSF-Gruppe und $29,7 \pm 23,3$ Tage bzw. $26,8 \pm 23,5$ Tage in der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 18).

Es konnte keine signifikante Verkürzung der Therapiedauer mit Antibiotika und Reserveantibiotika mit durchschnittlich $32,3 \pm 24$ Tage und $19,9 \pm 18,7$ Tagen in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $27,3 \pm 21,2$ Tagen und $17,1 \pm 18,6$ Tagen beobachtet werden. Auch für den intensivmedizinischen Aufenthalt ließ sich zwischen der GM-CSF-Gruppe ($27,5 \pm 23,2$ Tage und $18 \pm 19,4$ Tage) und der Placebogruppe ($24,9 \pm 21$ Tage und $16,6 \pm 18,2$ Tage) diesbezüglich keine zeitlich differente Therapiedauer nachweisen (Tabelle 18).

In Hinblick auf die antimykotische Therapie ergab sich keine signifikante Reduktion der Therapiedauer in der Verumgruppe ($9,6 \pm 18,1$ Tage gesamt und $8,8 \pm 18,1$ Tage auf Intensivstation versus $10 \pm 10,6$ Tage bzw. $9,3 \pm 9,8$ Tage in der Kontrollgruppe) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Antimikrobielle Therapie während der GM-CSF-Studie

anti-infektiöse Therapie ab Studieneinschluss	GM-CSF	Placebo	P-Wert
antimikrobielle Therapie ab Studieneinschluss	33,5 ± 24,4	29,7 ± 23,3	0,56*
- Tage während V1-V9	8,2 ± 1,5	8,4 ± 1,7	0,21*
- Tage während V1-V28	19,5 ± 7,4	18,5 ± 7	0,67*
antimikrobielle Therapie ITS ab Studieneinschluss	28,7 ± 24	26,8 ± 23,5	0,72*
- Tage während V1-V9	8,1 ± 1,5	8,4 ± 1,7	0,12*
- Tage während V1-V28	17,4 ± 7,8	16,9 ± 6,4	0,83*
Antibiotika-Tage ab Studieneinschluss	32,3 ± 24	27,3 ± 21,2	0,52*
- Tage während V1-V9	8,2 ± 1,5	8,4 ± 1,7	0,21*
- Tage während V1-V28	19,3 ± 7,4	16,2 ± 5,9	0,16*
Antibiotika-Tage ITS ab Studieneinschluss	27,5 ± 23,2	24,9 ± 21	0,78*
- Tage während V1-V9	8 ± 1,6	8,4 ± 1,7	0,12*
- Tage während V1-V28	17,2 ± 7,7	16 ± 5,8	0,6*
Reserveantibiotika-Tage ab Studieneinschluss	19,9 ± 18,7	17,1 ± 18,6	0,53*
- Tage während V1-V9	4,9 ± 4	5,8 ± 3,6	0,49*
- Tage während V1-V28	12,6 ± 10,3	9,9 ± 8	0,56*
Reserveantibiotika-Tage ITS ab Studieneinschluss	18 ± 19,4	16,6 ± 18,2	0,94*
- Tage während V1-V9	4,7 ± 3,9	5,8 ± 3,6	0,36*
- Tage während V1-V28	11,3 ± 10,2	9,9 ± 8	0,95*
Antimykotika-Tage ab Studieneinschluss	9,6 ± 18,1	10 ± 10,6	0,26*
- Tage während V1-V9	1,7 ± 3,4	3,7 ± 3,8	0,09*
- Tage während V1-V28	5,7 ± 9,3	9,8 ± 8,4	0,08*
Antimykotika-Tage ITS ab Studieneinschluss	8,8 ± 18,1	9,3 ± 9,8	0,21*
- Tage während V1-V9	1,7 ± 3,4	2,9 ± 3,6	0,26*
- Tage während V1-V28	5,7 ± 9,3	7,6 ± 7,3	0,25*
Virostatika-Tage	1,1 ± 2,8	0,6 ± 2,5	0,39*
- Tage während V1-V9	0	0,2 ± 9	0,47*
- Tage während V1-V28	0,4 ± 1,8	0,6 ± 2,5	0,98*

* Mann-Whitney-U-Test

4.2.5.1. Antibiotische und antimykotische Therapie der Primärinfektionen unter GM-CSF/Placebo-Therapie

Die durchschnittliche antibiotische Therapiedauer der Primärinfektionen betrug ab Studieneinschluss in der GM-CSF-Gruppe $19,4 \pm 15,3$ Tage und in der Placebogruppe $14,6 \pm 12,3$ Tage ($p = 0,27$). Die Therapie mit Reserveantibiotika und Antimykotika lag in der Interventionsgruppe bei $12,3 \pm 14,1$ Tage bzw. $5,6 \pm 17,2$ Tage, in der Kontrollgruppe bei $9,6 \pm 12$ Tage bzw. $5,9 \pm 7,8$ Tage ($p = 0,56$ bzw. $p = 0,21$). Es zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede hinsichtlich Selektion und Applikationsdauer zwischen den Studienarmen.

4.2.5.2. Antibiotische und antimykotische Therapie der sekundären Infektionen unter GM-CSF/Placebo-Therapie

Bei der antibiotischen Therapie der sekundären Infektionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Therapiedauer und Bedarf an Antibiotika und Reserveantibiotika von durchschnittlich $10,6 \pm 19,8$ Tage bzw. $6,6 \pm 14,6$ Tage im Interventionsarm und $8,4 \pm 13,5$ Tage bzw. $3,8 \pm 9,4$ Tage im Kontrollarm (Tabelle 19). Auch in Bezug auf die an sekundären Infektionen erkrankten Probanden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der antimikrobiellen Therapie zwischen den Studienarmen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Therapiedauer der antimikrobiellen Therapie der sekundären Infektionen in der GM-CSF-Studie ab Studieneinschluss

antimikrobielle Therapie der sekundären Infekte gesamt	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Antibiotika-Tage der sekundären Infektionen	10,6 ± 19,8	8,4 ± 13,5	0,72*
- Antibiotika-Tage während V1-V9	0,4 ± 1,3	0,4 ± 0,9	0,75*
- Antibiotika-Tage während V1-V28	3,6 ± 6,6	2,5 ± 3,2	0,67*
- Antibiotika-Tage ab V29	7 ± 15,1	5,9 ± 13,7	0,95*
Antibiotika-Tage der an Sekundärinfekten erkrankten Probanden	15,5 ± 22,5	10,7 ± 14,4	0,69*
- Antibiotika-Tage während V1-V9	0,6 ± 1,6	0,5 ± 1	0,9*
- Antibiotika-Tage während V1-V28	5,2 ± 7,5	3,1 ± 3,3	0,94*
- Antibiotika-Tage ab V29	10,2 ± 17,4	8,9 ± 15,7	0,88*
Reserveantibiotika-Tage der sekundären Infektionen	6,6 ± 14,6	3,8 ± 9,4	1*
- Reserveantibiotika-Tage während V1-V9	0,4 ± 1,3	0,3 ± 0,8	0,94*
- Reserveantibiotika-Tage während V1-V28	3,2 ± 6,6	0,7 ± 1,6	0,55*
- Reserveantibiotika-Tage ab V29	3,4 ± 9,1	3,1 ± 9,4	0,72*
Reserveantibiotika-Tage der Sekundärinfekten erkrankten Probanden	9,6 ± 17	6,2 ± 12	0,81*
- Reserveantibiotika-Tage während V1-V9	0,6 ± 1,6	0,3 ± 0,9	0,81*
- Reserveantibiotika-Tage während V1-V28	4,6 ± 7,6	0,9 ± 1,8	0,33*
- Reserveantibiotika-Tage ab V29	5 ± 10,8	5,3 ± 11,8	0,65*
Antimykotika-Tage der sekundären Infektionen	4,1 ± 8	2 ± 4,6	0,61*
- Antimykotika-Tage während V1-V9	0,2 ± 0,7	0,1 ± 0,5	0,98*
- Antimykotika-Tage während V1-V28	1,8 ± 5,4	1,1 ± 2,6	0,76*
- Antimykotika-Tage ab V29	2,3 ± 4,9	0,9 ± 3,4	0,25*
Antimykotika-Tage der Sekundärinfekten erkrankten Probanden	5,9 ± 9,1	2,5 ± 5	0,4*
- Antimykotika-Tage während V1-V9	0,2 ± 0,8	0,1 ± 0,5	0,9*
- Antimykotika-Tage während V1-V28	2,6 ± 6,4	1,4 ± 2,9	0,93*
- Antimykotika-Tage ab V29	3,3 ± 5,7	1,1 ± 3,9	0,17*

* Mann-Whitney-U-Test

Bei den am häufigsten eingesetzten Antibiotika handelte es sich in der GM-CSF-Gruppe und Placebogruppe um Fluorchinolone (21,1 % vs. 42,1 %), Cephalosporine (10,5 % vs. 21,1 %), Acylureidopenicilline mit β -Laktamase-Inhibitoren (10,5 % vs. 15,8 %) sowie bei den Reserveantibiotika um Glykopeptide (21,1 % vs. 31,6 %) und Carbapeneme (15,8 % vs. 10,5 %) (Tabelle 20).

Hinsichtlich des Einsatzes von Antimykotika ergaben sich keine Gruppenunterschiede. Die durchschnittliche Applikationsdauer betrug $4,1 \pm 8$ Tage in der GM-CSF-Gruppe vs. $2 \pm 4,6$ Tage in der Placebogruppe. Bei der am häufigsten eingesetzten Substanzklasse handelte es sich in beiden Studienarmen um Azolderivate (23,6 %) (Tabelle 20).

Hinsichtlich einer antiviralen Therapie mit dem Virostatikum Aciclovir zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Studiengruppen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Antiiinfektiva der sekundären Infektionen in der GM-CSF-Studie

Antiiinfektiva (für sekundäre Infekte/erkrankte Probanden)	GM-CSF	Placebo	P-Wert
Einsatz von Aminopenicillinen ab Studieneinschluss	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7%)	1† / 1†
o Tage mit Aminopenicillinen ab Studieneinschluss	0,7 ± 3,2 / 1,1 ± 3,9	0,4 ± 1,6 / 0,5 ± 1,8	0,98* / 0,9*
Einsatz ab Studieneinschluss	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7%)	1† / 1†
- Einsatz während V1-V9	0	0	
- Einsatz während V1-V28	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 0,46*
o Antibiotika-Tage V1-V28	0,4 ± 1,6 / 0,5 ± 1,9	0	0,47* / 0,44*
- Einsatz ab V29	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7%)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage ab V29	0,4 ± 1,6 / 0,5 ± 1,9	0,4 ± 1,6 / 0,5 ± 1,8	1* / 0,93*
Einsatz mit Aminopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren ab Studieneinschluss	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
o Tage mit Aminopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren ab Studieneinschluss	0,1 ± 0,5 / 0,2 ± 0,6	0,5 ± 2,3 / 0,7 ± 2,6	0,98* / 0,97*
- Einsatz während V1-V9	0	0	
- Einsatz während V1-V28	0	0	
- Einsatz ab V29	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage ab V29	0,1 ± 0,5 / 0,2 ± 0,6	0,5 ± 2,3 / 0,7 ± 2,6	0,98* / 0,97*
Einsatz von Acylureidopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren ab Studieneinschluss	2/19 (10,5 %) / 2/19 (15,4 %)	3/19 (15,8 %) / 3/15 (20 %)	1† / 1†
o Tage mit Acylureidopenicillinen + β-Laktamase-Inhibitoren ab Studieneinschluss	1,3 ± 3,8 / 1,8 ± 4,5	0,5 ± 1,3 / 0,7 ± 1,4	0,77*/0,92*
- Einsatz während V1-V9	0	0	
- Einsatz während V1-V28	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	2/19 (10,5 %) / 2/15 (13,3 %)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage V1-V28	0,1 ± 0,2 / 0,1 ± 0,3	0,4 ± 1,1 / 0,5 ± 1,2	0,57* / 0,62*
- Einsatz ab V29	2/19 (10,5 %) / 2/19 (15,4 %)	2/19 (10,5 %) / 2/15 (13,3 %)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage ab V29	1,2 ± 3,7 / 1,8 ± 4,4	0,2 ± 0,5 / 0,2 ± 0,6	0,92* / 0,78*
Einsatz von Cephalosporinen ab Studieneinschluss	2/19 (10,5 %) / 2/19 (15,4 %)	4/19 (21,1 %) / 4/15 (26,7%)	0,66† / 0,65†
o Tage mit Cephalosporinen ab Studieneinschluss	2,1 ± 6,2 / 3 ± 7,4	1,2 ± 3 / 1,5 ± 3,4	0,52* / 0,67*
- Einsatz während V1-V9	0	0	
- Einsatz während V1-V28	2/19 (10,5 %) / 2/19 (15,4 %)	3/19 (15,8 %) / 3/15 (20 %)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage V1-V28	1,1 ± 3,2 / 1,5 ± 3,8	0,8 ± 2,1 / 1,4 ± 2,6	0,77* / 0,67*
- Einsatz ab V29	2/19 (10,5 %) / 2/19 (15,4 %)	2/19 (10,5 %) / 2/15 (13,3%)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage ab V29	1 ± 3,1 / 1,5 ± 3,7	0,4 ± 1,3 / 0,5 ± 1,5	0,92* / 0,78*
Einsatz von Tetracyclinen ab Studieneinschluss	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
o Tage mit Tetracyclinen ab Studieneinschluss	0	0,1 ± 0,5	0,47* / 0,5*
- Einsatz während V1-V9	0	0	
- Einsatz während V1-V28	0	0	
- Einsatz ab V29	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7%)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage ab V29	0	0,1 ± 0,4	0,47* / 0,5*
Einsatz von Aminoglykosiden ab Studieneinschluss	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
o Tage mit Aminoglykosiden ab Studieneinschluss	0,9 ± 4,1 / 1,4 ± 5	0,1 ± 0,2 / 0,1 ± 0,3	0,98* / 0,9*
- Einsatz während V1-V9	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage V1-V9	0	0,1 ± 0,2 / 0,1 ± 0,3	0,47* / 0,5*
- Einsatz während V1-V28	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
o Antibiotika-Tage V1-V28	0,2 ± 0,7 / 0,2 ± 0,8	0,1 ± 0,2 / 0,1 ± 0,3	0,98* / 0,9*
- Einsatz ab V29	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 1†
o Antibiotika-Tage ab V29	0,8 ± 3,4 / 1,2 ± 4,2	0	0,47* / 0,44*

Einsatz von Fluorchinolonen ab Studieneinschluss	4/19 (21,1 %) / 4/13 (30,8 %)	42,1% (8/19) / 8/15 (53,3 %)	0,08† / 0,3†
○ Tage mit Fluorchinolonen ab Studieneinschluss	2,8 ± 5,9 / 4,1 ± 6,8	4 ± 6,9 / 5,1 ± 7,5	0,25* / 0,39*
- Einsatz während V1-V9	0	2/19 (10,5 %) / 2/15 (13,3 %)	0,49† / 0,48†
○ Antibiotika-Tage V1-V9	0	0,2 ± 0,6 / 0,3 ± 0,5	0,24* / 0,26*
- Einsatz während V1-V28	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	21,1% (4/19) / 4/15 (26,7 %)	0,34† / 0,33*
○ Antibiotika-Tage V1-V28	0,4 ± 1,9 / 0,6 ± 2,2	1,1 ± 2,4 / 1,3 ± 2,7	0,21* / 0,28*
- Einsatz ab V29	3/19 (15,8 %) / 3/13 (23,1 %)	6/19 (31,6 %) / 6/15 (40 %)	0,45† / 0,43†
○ Antibiotika-Tage ab V29	2,4 ± 5,8 / 3,5 ± 6,8	2,9 ± 6,2 / 3,7 ± 6,8	0,36* / 0,5*
Einsatz von Carbapenemen ab Studieneinschluss	3/19 (15,8 %) / 3/13 (23,1 %)	2/19 (10,5 %) / 2/15 (13,3 %)	1† / 0,64†
○ Tage mit Carbapenemen ab Studieneinschluss	1,7 ± 4,7 / 2,5 ± 5,8	2 ± 6,8 / 2,5 ± 7,6	0,71* / 0,61*
- Einsatz während V1-V9	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 0,46†
○ Antibiotika-Tage V1-V9	0,3 ± 1,1 / 0,4 ± 1,4	0	0,48* / 0,44*
- Einsatz während V1-V28	2/19 (10,5 %) / 2/19 (15,4 %)	0	0,49† / 0,21†
○ Antibiotika-Tage V1-V28	1 ± 3 / 1,5 ± 3,6	0	0,24* / 0,2*
- Einsatz ab V29	2/19 (10,5 %) / 2/13 (15,4 %)	2/19 (10,5 %) / 2/15 (13,3 %)	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage ab V29	0,7 ± 2,2 / 1 ± 2,6	2 ± 6,8 / 2,5 ± 7,6	0,96* / 0,95*
Einsatz von Glykopeptiden ab Studieneinschluss	4/19 (21,1 %) / 4/13 (30,8 %)	6/19 (31,6 %) / 6/15 (40 %)	0,71† 0,71†
○ Tage mit Glykopeptiden ab Studieneinschluss	4,2 ± 11,7 / 6,1 ± 13,8	2,4 ± 6,5 / 3,1 ± 7,2	0,6* / 0,81*
- Einsatz während V1-V9	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage V1-V9	0	0,2 ± 0,7 / 0,3 ± 0,8	0,24* / 0,26*
- Einsatz während V1-V28	3/19 (15,8 %) / 3/13 (23,1 %)	4/19 (21,1 %) / 4/15 (26,7 %)	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage V1-V28	1,2 ± 3,5 / 2 ± 4,1	0,5 ± 1,1 / 0,8 ± 1,3	0,77* / 0,7*
- Einsatz ab V29	4/19 (21,1 %) / 4/13 (30,8 %)	3/19 (15,8 %) / 3/15 (20 %)	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage ab V29	3 ± 8,9 / 4,3 ± 10,6	1,9 ± 5,9 / 2,4 ± 6,6	0,7* / 0,54*
Einsatz von Oxazolidinonen ab Studieneinschluss	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
○ Tage mit Oxazolidinonen ab Studieneinschluss	1 ± 4,1 / 1,4 ± 5	0,5 ± 2,1 / 0,6 ± 2,3	0,98* / 0,9*
- Einsatz während V1-V9	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage V1-V9	0,2 ± 0,7 / 0,2 ± 0,8	0	0,47* / 0,44*
- Einsatz während V1-V28	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage V1-V28	1 ± 4,1 / 1,4 ± 5,0	0	0,47* / 0,44*
- Einsatz ab V29	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage ab V29	0	0,5 ± 2,1 / 0,6 ± 2,3	0,47* / 0,5*
Einsatz von Glycylcyclinen ab Studieneinschluss	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
○ Tage mit Glycylcyclinen ab Studieneinschluss	0	0,3 ± 1,4 / 0,4 ± 1,5	0,47* / 0,5*
- Einsatz während V1-V9	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage V1-V9	0	0,1 ± 0,2 / 0,1 ± 0,3	0,47* / 0,5*
- Einsatz während V1-V28	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
○ Antibiotika-Tage V1-V28	0	0,3 ± 1,4 / 0,4 ± 1,5	0,47* / 0,5*
- Einsatz während V29	0	0	0
Einsatz von Lipopeptiden ab Studieneinschluss	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 0,46†
○ Tage mit Lipopeptiden ab Studieneinschluss	0,3 ± 1,2 / 0,4 ± 1,4	0	0,47* / 0,44*
- Einsatz während V1-V9	0	0	0
- Einsatz während V1-V28	0	0	0
- Einsatz ab V29	1/19 (5,3 %) / 1/13 (6,7 %)	0	1† / 0,46†
○ Antibiotika-Tage ab V29	0,3 ± 1,2 / 0,4 ± 1,4	0	0,47* / 0,44*
Einsatz von Azolderivaten ab Studieneinschluss	5/19 (26,3 %) / 5/13 (38,5 %)	5/19 (26,3 %) / 5/15 (33,3 %)	1† / 1†
○ Tage mit Azolderivaten ab Studieneinschluss	3,3 ± 6,2 / 4,8 ± 7	2,8 ± 5,5 / 3,6 ± 6	0,96* / 0,73*
- Einsatz während V1-V9	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	2/19 (10,5 %) / 2/15 (13,3 %)	1† / 1†
○ Antimykotika-Tage V1-V9	0,2 ± 0,7 / 0,2 ± 0,8	0,1 ± 0,5 / 0,1 ± 0,5	0,98* / 0,9*
- Einsatz während V1-V28	3/19 (15,8 %) / 3/13 (23,1 %)	4/19 (21,1 %) / 4/15 (26,7 %)	1† / 1†
○ Antimykotika-Tage V1-V28	1,4 ± 4,2 / 2,1 ± 4,8	1,9 ± 4,5 / 2,4 ± 5	0,68* / 0,82*
- Einsatz ab V29	4/19 (21,1 %) / 4/13 (30,8 %)	2/19 (10,5 %) / 2/15 (13,3 %)	0,66† / 0,51†
○ Antimykotika-Tage ab V29	1,9 ± 4,3 / 2,8 ± 5	0,9 ± 3,7 / 1,2 ± 4,1	0,41* / 0,3*
Einsatz von Polyenen ab Studieneinschluss	3/19 (15,8 %) / 3/13 (23,1 %)	0	0,23† / 0,08†
○ Tage mit Polyenen ab Studieneinschluss	1,9 ± 5,5 / 2,8 ± 6,5	0	0,12* / 0,09*
- Einsatz während V1-V9	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 0,46†
○ Antimykotika-Tage V1-V9	0,2 ± 0,7 / 0,2 ± 0,8	0	0,47* / 0,44*
- Einsatz während V1-V28	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 0,46†
○ Antimykotika-Tage V1-V28	1,2 ± 5,1 / 1,7 ± 6,1	0	0,47* / 0,44*
- Einsatz ab V29	3/19 (15,8 %) / 3/13 (23,1 %)	0	0,23† / 0,08†
○ Antimykotika-Tage ab V29	0,7 ± 2,1 / 1,1 ± 2,4	0	0,12* / 0,09*
Einsatz von Echinocandinen ab Studieneinschluss	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 0,46†
○ Tage mit Echinocandinen ab Studieneinschluss	0,4 ± 1,6 / 0,5 ± 1,9	0	0,47* / 0,44*
- Einsatz während V1-V9	0	0	0
- Einsatz während V1-V28	0	0	0
- Einsatz ab V29	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	0	1† / 0,46†
○ Antimykotika-Tage ab V29	0,4 ± 1,6 / 0,5 ± 1,9	0	0,47* / 0,44*
Einsatz von Aciclovir ab Studieneinschluss	3/19 (15,8 %) / 3/13 (23,1 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	0,6† / 0,31†
○ Tage mit Aciclovir ab Studieneinschluss	1,1 ± 2,8 / 1,6 ± 3,3	0,6 ± 2,5 / 0,7 ± 2,8	0,38* / 0,32*
- Einsatz während V1-V9	0	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
○ Virostatika-Tage V1-V9	0	0,2 ± 0,9 / 0,5 ± 2,1	0,47* / 0,5*
- Einsatz während V1-V28	1/19 (5,3 %) / 1/13 (7,7 %)	1/19 (5,3 %) / 1/15 (6,7 %)	1† / 1†
○ Virostatika-Tage V1-V28	0,4 ± 1,8 / 0,6 ± 2,2	0,6 ± 2,5 / 0,7 ± 2,8	0,98* / 0,97*
- Einsatz ab V29	2/19 (10,5 %) / 2/13 (15,4 %)	0	0,47† / 1†
○ Virostatika-Tage ab V29	0,7 ± 2,2 / 1 ± 2,6	0	0,24* / 0,2*

† fisher's exact test, * Mann-Whitney-U-Test

5. Diskussion

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass bei Patienten mit sepsis-assoziiertes Immunsuppression unter GM-CSF im Vergleich zu Placebo keine Reduktion der Gesamtzahl und kein Einfluss auf den Infektfokus und die Kategorie von sekundären Infektionen beobachtet werden konnte. Unter Berücksichtigung der zeitlichen Verteilung zeigte sich in der Interventionsgruppe während des Interventionszeitraumes mit GM-CSF (V1-V9) eine signifikant niedrigere Rate an Sekundärinfekten als im Vergleich zum Zeitpunkt nach Abschluss der immunstimulierenden Therapie (GM-CSF: $p = 0,04$, Placebo: $p = 0,2$). Es wurde beobachtet, dass das infekt-freie Intervall zwischen den Sekundärinfekten im Zeitraum der ersten 28 Tage nach Studieneinschluss in der Verumgruppe verlängert war ohne statistische Signifikanz ($p = 0,75$).

Bei fehlendem Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den Studiengruppen suggerieren die in der vorliegenden Analyse erhobenen Daten, dass die nachgewiesenen immunstimulierenden und -restituierenden Effekte von GM-CSF bei sepsis-assoziiertes Immunsuppression für eine infektionspräventive Wirkung gegenüber sekundären Infektionen in der vorliegenden Kohorte mit limitierter Fallzahl nicht suffizient erscheint bzw. für eine statistische Aussagekraft nicht ausreichend waren.

Bezüglich des Erregerspektrums einschließlich opportunistischer Pathogene sowie der Auswahl und Therapiedauer der angewendeten Antibiotika, Reserveantibiotika, Antimykotika und Virostatika bei der anti-infektiösen Therapie der Primär- und Sekundärinfektionen ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Ein Überlebensvorteil in Form einer signifikanten Beeinflussung der infekt-assoziierten, allgemeinen Gesamt- und 28-Tage-Mortalität konnte wie in vergleichbaren Interventionsstudien bei adulten Probanden mit akutem Lungenversagen und SIRS sowie bei an Infektionen erkrankten Neugeborenen unter GM-CSF nicht demonstriert werden (113, 114, 127, 128).

Möglicherweise sind jedoch die Verlängerung des infekt-freien Intervalles der Sekundärinfekte innerhalb der ersten 28 Tage ab Studieneinschluss sowie temporär zwischen später aufeinanderfolgenden Sekundärinfektionen als auch das zeitlich verzögerte Auftreten der Infekte bei Probanden mit einem Sekundärinfekt in der Verumgruppe ein Hinweis auf eine schnellere Rekonvaleszenz einzelner Sekundärinfekte unter GM-CSF.

Korrespondierend konnte bereits eine schnellere Rekonvaleszenz von Infektionen mit septischen Verlauf bzw. postoperativen Infektionen bei immunkompromittierten Patienten in klinischen Studien mit reduzierter Fallzahl demonstriert werden (100, 114). Kontrovers zu Ergebnissen von Spies et al. und Cairo et al. konnten Hall et al. sowie Orozco et al. unter GM-CSF eine infektionsprophylaktische bzw. infekt-präventive Wirkung durch ein signifikant reduziertes Auftreten nosokomialer Infektionen bei Kindern mit sepsis-assoziiertes Immunsuppression und Multiorganversagen bzw. eine reduzierte Infekt-Rate bei Patienten mit atraumatisch bedingter abdomineller Sepsis nachweisen (100, 101, 116-118); zusätzlich konnten Orozco et al. eine Verkürzung der antibiotischen Therapiedauer sowie des intrahospitalen Aufenthaltes beobachten (117). Im Hinblick auf die Ergebnisse von Hall et al. und Orozco et al. konnte hier keine signifikante Reduktion der Infekt-Rate in der Interventionsgruppe beobachtet werden. Die GM-CSF- und Placebo-Gruppe wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Gesamtzahl der Sekundärinfekte auf (GM-CSF: 28 Infekte, Placebo: 27 Infekte). Ausschließlich bei der Vergleichsbetrachtung hinsichtlich der zeitlichen Verteilung wiesen Patienten im Interventionsarm eine geringere Rate an Sekundärinfekten während des Interventionszeitraumes in Relation zum Zeitraum nach Abschluss der immunstimulierenden Therapie auf (GM-CSF: $p = 0,04$, Placebo: $p = 0,2$).

Im Kontext dieser Studienresultate könnten die verhältnismäßig geringere Anzahl der Sekundärinfektionen während des Interventionszeitraumes sowie die beobachtete tendenziell zeitlich verzögerte Manifestation der Sekundärinfekte auf einen Effekt von GM-CSF im Sinne einer Infektionsprävention hinweisen. In Bezug auf eine zeitliche Verzögerung urogenitaler, gastrointestinaler und dermal-viraler Infektionen könnte ebenfalls eine effektive Rekrutierung des zellulären Immunsystems im Bereich spezifischer epithelialer und subepithelialer Gewebe angenommen werden. So wurde unter GM-CSF-Gabe bei an Morbus Crohn erkrankten Patienten eine signifikant verbesserte mucosale Heilung sowie in Tierversuchen mit GM-CSF-defizienten Mäusen ein präventiver Effekt bezüglich intestinaler Infektionen nachgewiesen (129).

Um die in dieser Studie beobachteten immunrestorierenden und infekt-präventiven Tendenzen verifizieren zu können, sind weitere Folgeuntersuchungen in großangelegten, prospektiven Studien mit größeren Studienkollektiven sowie einem längeren Beobachtungszeitraum erforderlich.

Angesichts der verhältnismäßig geringeren Infekt-Rate während des Interventionsintervalles und der beobachteten Tendenzen hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes sowie der kurzen

Halbwertszeit von GM-CSF (1,4 - 3,5 Stunden) könnte ebenfalls ein längeres Applikationsintervall oder die Verwendung chemisch modifizierter Formen des rekombinanten GM-CSF mit längerer Halbwertszeit diskutiert werden (101, 109, 111, 112, 130).

Berücksichtigt werden muss, dass die in den aktuellen Studien gewonnenen Ergebnisse zum Teil mithilfe von in vitro-Modellen, Tiermodellen und klinischen Studien erhoben wurden, die auch Unterschiede hinsichtlich der Dosierung, Applikationsart und des Applikationsintervalls sowie der verwendeten Subtypen des rekombinanten humanen GM-CSF und der Studiendesigne aufweisen (80, 99, 109, 114, 115, 117, 118). Somit sollten einheitliche Dosierungen und Applikationsschemata entwickelt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Studienergebnissen über die Wirkung dieses Immunstimulans zu ermöglichen, das aktuell auch nur im off-label-use verwendet werden kann und dessen vielfältige myeloproliferative und funktionelle Effekte sowie deren zugrundeliegende Wirkungsmechanismen bis heute nicht vollständig geklärt sind (80, 107, 131, 132).

Prospektiv könnten in der aktuellen „GRID“-Studie (GM-CSF to Decrease ICU Acquired Infections) erstmalig mit dieser Studie vergleichbare und für die zukünftige und terminale Beurteilung von GM-CSF als effektives adjuvantes Therapeutikum bei sepsis-assoziiertes Immunsuppression essentielle Ergebnisse gewonnen werden (133). Es handelt sich hierbei um eine Phase III-, doppelverblindete, randomisierte placebokontrollierte Multizenter-Studie an den „Hospices Civils de Lyon“, die den reduzierenden Einfluss von GM-CSF auf die Inzidenz nosokomialer Infektionen bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und sepsis-assoziiertes Immunsuppression untersucht (133). Als primäres Outcome soll die Anzahl betroffener Probanden, die an sekundären Infektionen auf Intensivstation bis Tag 28 oder bis zu dem Zeitpunkt der Verlegung erkranken, ermittelt werden (133). Sekundäre Outcome-Parameter stellen unter anderem die Inzidenz und Inzidenzdichte von sekundären Pneumonien, Katheter-assoziiertes Infektionen und Harnwegsinfekten sowie die 28-Tage-, 1-Jahres- sowie gesamtintensivstationäre und -intra-hospitale Mortalität dar (133).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie erstmalig bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock und sepsis-assoziiertes Immunsuppression in einer Phase III-Studie unter adjunktiver Therapie mit GM-CSF einen Einfluss auf die zeitliche Verteilung der Sekundärinfekte sowie eine Verlängerung des Infekt-freien Intervalls innerhalb der ersten 28 Tage ab Intervention sowie partiell bei aufeinanderfolgenden sekundären Infektionen. Diese Beobachtungen unterstreichen den Einsatz von GM-CSF zu

Immunmodulation und Infektprävention bei Patienten mit Sepsis/Schock und sepsis-assoziiertes Immunsuppression.

5.1. Schwächen und Limitationen der Arbeit

Bei der Beurteilung der in dieser Analyse erhobenen Befunde und Schlussfolgerungen müssen folgende Limitationen berücksichtigt werden:

Die Studie von Meisel und Schefold et al. war initial nicht auf die Erfassung sekundärer Infektionen konzipiert, sondern auf die Wiederherstellung von monozytärer Immunkompetenz (primärer Endpunkt), gemessen an einer Erholung der mHLA-DR-Expression. Somit konnten in der vorliegenden explorativen retrospektiven Datenerfassung nur hypothesengenerierende Erfassungen gemacht werden. Dies muss auch bei der beobachteten signifikanten Differenz der Sekundärinfektrate während/nach Abschluss der GM-CSF-Therapie in der Interventionsgruppe berücksichtigt werden.

Zudem führt die moderate Stichprobengröße potentiell zu einem größeren Einfluss von Confoundern. Als weitere Limitation muss die fehlende Durchführung einer multivariaten Analyse diskutiert werden, auf die wegen der zu erwartenden Unterpowerung sowie des beobachtenden Charakters der Analyse verzichtet wurde.

Zusätzlich waren drei handschriftliche Patientenakten (GM-CSF: 1 Proband, Placebo: 2 Probanden) in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung nicht vorhanden.

Bei dem untersuchten Studienkollektiv handelte es sich zudem um eine definierte Subpopulation septischer Patienten, die während der immunsuppressiven hypo-inflammatorischen Spätphase eingeschlossen wurden. Eine Aussage für Patienten ohne sepsis-assoziierte Immunsuppression ist somit nicht möglich.

Durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit kann nicht ausgeschlossen werden, dass empirische und klinische Informationen durch fehlende Dokumentationen nicht in die Auswertung mit einbezogen werden konnten.

Bei der Identifikation der sekundären Infektionen muss weiterhin berücksichtigt werden, dass viele Patienten zum Zeitpunkt der Infekte sediert und beatmet waren. Somit war, wie für ein solches Patientenkollektiv typisch, eine klinische Befunderhebung bei der Diagnosestellung der sekundären nosokomialen Infektionen, die nach den CDC-Kriterien erforderlich war, nur eingeschränkt möglich, so dass daher eine Modifikation mit teils empirischen Kriterien durchgeführt werden musste.

6. Literaturverzeichnis

1. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *German medical science : GMS e-journal.* 2010;8:Doc14
2. Shukla P, Rao GM, Pandey G, Sharma S, Mittapelly N, Shegokar R, Mishra PR. Therapeutic interventions in sepsis: current and anticipated pharmacological agents. *British journal of pharmacology.* 2014;171(22):5011-31.
3. Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *Journal of leukocyte biology.* 2013;93(3):329-42.
4. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature reviews Immunology.* 2013;13(12):862-74.
5. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annual review of pathology.* 2011;6:19-48.
6. Markwart R, Condotta SA, Requardt RP, Borken F, Schubert K, Weigel C, Bauer M, Griffith TS, Förster M, Brunkhorst FM, Badovinac VP, Rubio I. Immunosuppression after sepsis: systemic inflammation and sepsis induce a loss of naive T-cells but no enduring cell-autonomous defects in T-cell function. *PloS one.* 2014;9(12):e115094.
7. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators of inflammation.* 2013;2013:165974.
8. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus. *Dtsch Arztebl International.* 2016;113(10):159-66.

9. Sundar KM, Sires M. Sepsis induced immunosuppression: Implications for secondary infections and complications. *Indian journal of critical care medicine* : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2013;17(3):162-9.
10. Liang SY, Kumar A. Empiric antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock: optimizing pathogen clearance. *Current infectious disease reports*. 2015;17(7):493.
11. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2013;50(1):23-36.
12. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25(4):609-34.
13. Yealy DM, Huang DT, Delaney A, Knight M, Randolph AG, Daniels R, Nutbeam T. Recognizing and managing sepsis: what needs to be done? *BMC medicine*. 2015;13:98.
14. Luan YY, Dong N, Xie M, Xiao XZ, Yao YM. The significance and regulatory mechanisms of innate immune cells in the development of sepsis. *Journal of interferon & cytokine research* : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research. 2014;34(1):2-15.
15. Maestraggi Q, Lebas B, Clere-Jehl R, Ludes PO, Chamaraux-Tran TN, Schneider F, Diemunsch P, Geny B, Pottecher J. Skeletal Muscle and Lymphocyte Mitochondrial Dysfunctions in Septic Shock Trigger ICU-Acquired Weakness and Sepsis-Induced Immunoparalysis. *BioMed research international*. 2017;2017:7897325.
16. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C, Remick DG. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiological reviews*. 2013;93(3):1247-88.
17. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? *Biomarker insights*. 2015;10(Suppl 4):7-17.
18. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence*. 2014;5(1):45-56.
19. 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):260-8.

20. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(1):36-47.
21. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Critical care (London, England)*. 2011;15(4):R183.
22. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nature medicine*. 2009;15(5):496-7.
23. Schefold JC. Immunostimulation using granulocyte- and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care (London, England)*. 2011;15(2):136.
24. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, Weber-Carstens S, Hasper D, Keh D, Zuckermann H, Reinke P, Volk HD. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(7):640-8.
25. Monneret G, Venet F. Sepsis-induced immune alterations monitoring by flow cytometry as a promising tool for individualized therapy. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2016;90(4):376-86.
26. Pugin J. Immunostimulation is a rational therapeutic strategy in sepsis. *Novartis Foundation symposium*. 2007;280:21-7; discussion 7-36, 160-4.
27. Monneret G, Venet F, Kullberg BJ, Netea MG. ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections. *Medical mycology*. 2011;49 Suppl 1:S17-23.
28. Monneret G, Lepape A, Venet F. [Reversing ICU-acquired immunosuppression: an innovative biomarker-guided therapeutic strategy for decreasing sepsis mortality and nosocomial infection rate]. *Pathologie-biologie*. 2011;59(6):329-33.
29. Caille V, Bossi P, Grimaldi D, Vieillard-Baro A. [Physiopathology of severe sepsis]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2004;33(4):256-61; discussion 69.

30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
31. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Hardcastle TC, Rello J, Watkins RR, Bassetti M, Giamarellou E, Coccolini F, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, Augustin G, Baiocchi GL, Bala M, Baraket O, Beltran MA, Jusoh AC, Demetrashvili Z, De Simone B, de Souza HP, Cui Y, Davies RJ, Dhingra S, Diaz JJ, Di Saverio S, Dogjani A, Elmangory MM, Enani MA, Ferrada P, Fraga GP, Frattima S, Ghnnam W, Gomes CA, Kanj SS, Karamarkovic A, Kenig J, Khamis F, Khokha V, Koike K, Kok KYY, Isik A, Labricciosa FM, Latifi R, Lee JG, Litvin A, Machain GM, Manzano-Nunez R, Major P, Marwah S, McFarlane M, Memish ZA, Mesina C, Moore EE, Moore FA, Naidoo N, Negoï I, Ofori-Asenso R, Olaoye I, Ordoñez CA, Ouadii M, Paolillo C, Picetti E, Pintar T, Ponce-de-Leon A, Pupelis G, Reis T, Sakakushev B, Kafil HS, Sato N, Shah JN, Siribumrungwong B, Talving P, Tranà C, Ulrych J, Yuan KC, Catena F. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2018;13:6.
32. Albrich W. Aus SIRS werde SOFA - Sepsisdefinition 2016: Klinik für Infektiologie/ Spitalhygiene, Kantonsspital St.Gallen; 2016 [cited 2018 Nov 16]. Available from: <http://infekt.ch/2016/04/aus-sirs-werde-sofa-sepsisdefinition-2016/>.
33. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1649-54.
34. Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(29-30):1196-200.
35. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M, Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):775-87.
36. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *BioMed research international*. 2014;2014:547818.

37. Reinhart K, Gerlach H. Welt-Sepsis-Tag am 13. September 2014 [cited 2018 Nov 16]. Available from: <https://www.dgai.de/aktuelles-2/173-welt-sepsit-tag-2014/file.html>.
38. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert review of anti-infective therapy. 2012;10(6):701-6.
39. Xie JF, Qiu HB, Yang Y. T-cell Co-inhibitory Molecules in Sepsis-induced Immunosuppression: From Bench to Bedside. Chinese medical journal. 2017;130(10):1249-52.
40. Vachharajani VT, Liu T, Brown CM, Wang X, Buechler NL, Wells JD, Yoza BK, McCall CE. SIRT1 inhibition during the hypoinflammatory phenotype of sepsis enhances immunity and improves outcome. Journal of leukocyte biology. 2014;96(5):785-96.
41. medperts. Sepsis ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. 2014 [cited 2018 Jul 29]. Available from: <https://www.medperts.com/region/germany/anesthesiologie-intensivmedizin-blog/-/blogs/sepsis-ist-die-dritthufigste-todesursache-in-deutschland>.
42. Sepsis Stiftung. Sepsis in Deutschland. 2016 [cited 2018 Jul 29]. Available from: https://www.sepsis-stiftung.eu/wp-content/uploads/1/2016/10/Sepsis_inDeutschland.pdf.
43. Foley NM, Wang J, Redmond HP, Wang JH. Current knowledge and future directions of TLR and NOD signaling in sepsis. Military Medical Research. 2015;2:1.
44. Weis S, Pletz MW, Bauer M. Sepsis- neue Definition, neue Kontroversen. Epid Bull 2017;37:415-9.
45. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;193(3):259-72.
46. Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul D, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, Angus DC, West TE. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. Critical care (London, England). 2018;22(1):232.
47. Fang H, Jiang W, Cheng J, Lu Y, Liu A, Kan L, Dahmen U. Balancing Innate Immunity and Inflammatory State via Modulation of Neutrophil Function: A Novel Strategy to Fight Sepsis. Journal of immunology research. 2015;2015:187048.

48. Spiering MJ. Primer on the Immune System. Alcohol research : current reviews. 2015;37(2):171-5.
49. Pichichero ME. Challenges in vaccination of neonates, infants and young children. Vaccine. 2014;32(31):3886-94.
50. Philipsen L, Engels T, Schilling K, Gurbiel S, Fischer KD, Tedford K, Schraven B, Gunzer M, Reichardt P. Multimolecular analysis of stable immunological synapses reveals sustained recruitment and sequential assembly of signaling clusters. Molecular & cellular proteomics : MCP. 2013;12(9):2551-67.
51. Dustin ML. The immunological synapse. Cancer immunology research. 2014;2(11):1023-33.
52. Cajander S, Tina E, Bäckman A, Magnuson A, Strålin K, Söderquist B, Källman J. Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction Measurement of HLA-DRA Gene Expression in Whole Blood Is Highly Reproducible and Shows Changes That Reflect Dynamic Shifts in Monocyte Surface HLA-DR Expression during the Course of Sepsis. PloS one. 2016;11(5):e0154690.
53. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, Shenkin A, McLaughlin PJ. HLA-DR regulation and the influence of GM-CSF on transcription, surface expression and shedding. International journal of medical sciences. 2004;1(3):126-36.
54. Yang J, Zhang L, Yu C, Yang XF, Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. Biomarker research. 2014;2(1):1.
55. Seledtsov VI, Goncharov AG, Seledtsova GV. Clinically feasible approaches to potentiating cancer cell-based immunotherapies. Human vaccines & immunotherapeutics. 2015;11(4):851-69.
56. Wongchana W, Kongkavitoon P, Tangtanatakul P, Sittplangkoon C, Butta P, Chawalitpong S, Pattarakankul T, Osborne BA, Palaga T. Notch signaling regulates the responses of lipopolysaccharide-stimulated macrophages in the presence of immune complexes. 2018;13(6):e0198609.

57. Coma G, Pena R, Blanco J, Rosell A, Borrás FE, Este JA, Clotet B, Ruiz L, Parkhouse RME, Bofill M. Treatment of monocytes with interleukin (IL)-12 plus IL-18 stimulates survival, differentiation and the production of CXC chemokine ligands (CXCL)8, CXCL9 and CXCL10. *Clinical and experimental immunology*. 2006;145(3):535-44.
58. Steding CE, Wu ST, Zhang Y, Jeng MH, Elzey BD, Kao C. The role of interleukin-12 on modulating myeloid-derived suppressor cells, increasing overall survival and reducing metastasis. *Immunology*. 2011;133(2):221-38.
59. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(1):23-31.
60. Yadav H, Cartin-Ceba R. Balance between Hyperinflammation and Immunosuppression in Sepsis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2016;37(1):42-50.
61. Ding R, Meng Y, Ma X. The Central Role of the Inflammatory Response in Understanding the Heterogeneity of Sepsis-3. 2018;2018:5086516.
62. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16045.
63. Rimmelé T, Payen D, Cantaluppi V, Marshall J, Gomez H, Gomez A, Murray P, Kellum JA. IMMUNE CELL PHENOTYPE AND FUNCTION IN SEPSIS. *Shock (Augusta, Ga)*. 2016;45(3):282-91.
64. Drewry AM, Ablordeppey EA, Murray ET, Beiter ER, Walton AH, Hall MW, Hotchkiss RS. Comparison of monocyte human leukocyte antigen-DR expression and stimulated tumor necrosis factor alpha production as outcome predictors in severe sepsis: a prospective observational study. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):334.
65. Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacological research*. 2016;111:688-702.
66. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG), § 2 Begriffsbestimmungen [cited 2018 Nov 16]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/___2.html.

67. Geffers C, Gastmeier P, Rüden H. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 8. Nosokomiale Infektionen. Berlin: Robert Koch-Institut; 2002 [cited 2018 Sept 19]. Available from: <http://www.gbe-bund.de/pdf/Noso.pdf>.
68. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016, Abschlussbericht. 2017 Jul 20 [cited 2018 Nov 16]. Available from: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016/Abschlussbericht_20.07.2017.pdf.
69. Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. Prävalenz von nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung in deutschen Krankenhäusern. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(50):851-7.
70. Marx G, Brunkhorst FM. Aktueller Stand der Sepsis-Leitlinien. 2010:[137-55 pp.] [cited 2018 Nov 16]. Available from: https://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2010/11_Marx.pdf.
71. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care (London, England)*. 2010;14(1):R15.
72. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, Borggreffe M, Hoffmann U. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Critical care (London, England)*. 2014;18(5):507.
73. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical care (London, England)*. 2010;14(2):207.
74. Moemen ME. Prognostic categorization of intensive care septic patients. *World journal of critical care medicine*. 2012;1(3):67-79.
75. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Critical care medicine*. 2014;42(3):625-31.
76. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.

77. Graf J, Graf C, Koch KC, Hanrath P, Janssens U. [Cost analysis and outcome prediction with the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS and TISS-28)]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* : 1983). 2003;98(3):123-32.
78. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohe J, Venet F, Debard AL, Thizy H, Bienvenu J, Gueyffier F, Vanhems P. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive care medicine*. 2006;32(8):1175-83.
79. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
80. Mathias B, Szpila BE, Moore FA, Efron PA, Moldawer LL. A Review of GM-CSF Therapy in Sepsis. *Medicine*. 2015;94(50):e2044.
81. Herran-Monge R, Muriel-Bombin A, Garcia-Garcia MM, Merino-Garcia PA, Martinez-Barrios M, Andaluz D, Ballesteros JC, Domínguez-Berrot AM, Moradillo-Gonzalez S, Macías S, Álvarez-Martínez B, Fernández-Calavia MJ, Tarancón C, Villar J, Blanco J; GRECIA Network.. *Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines*. *Journal of intensive care medicine*. 2017:885066617711882.
82. Hutchins NA, Unsinger J, Hotchkiss RS, Ayala A. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends in molecular medicine*. 2014;20(4):224-33.
83. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(10):699-709.

84. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, Dal Nogare A, Nasraway S, Berman S, Cooney R, Levy H, Baughman R, Rumbak M, Light RB, Poole L, Allred R, Constant J, Pennington J, Porter S. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9107):929-33.
85. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *The New England journal of medicine*. 2008;358(2):111-24.
86. Chang KC, Burnham CA, Compton SM, Rasche DP, Mazuski RJ, McDonough JS, Unsinger J, Korman AJ, Green JM, Hotchkiss RS. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis. *Critical care (London, England)*. 2013;17(3):R85.
87. Shubin NJ, Monaghan SF, Heffernan DS, Chung CS, Ayala A. B and T lymphocyte attenuator expression on CD4+ T-cells associates with sepsis and subsequent infections in ICU patients. *Critical care (London, England)*. 2013;17(6):R276.
88. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, Sato B, Rasche D, Wilson S, Robbins P, Ulbrandt N, Suzich J, Green J, Patera AC, Blair W, Krishnan S, Hotchkiss R. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Critical care (London, England)*. 2014;18(1):R3.
89. Guignant C, Lepape A, Huang X, Kherouf H, Denis L, Poitevin F, Malcus C, Chéron A, Allaouchiche B, Gueyffier F, Ayala A, Monneret G, Venet F. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Critical care (London, England)*. 2011;15(2):R99.
90. ClinicalTrials.gov. A Study of Nivolumab Safety and Pharmacokinetics in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: U.S. National Library of Medicine; [last updated 2018 Jan 24, cited 2018 Nov 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02960854>.

91. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, Jarman SD 2nd, Kreisel D, Krupnick AS, Srivastava A, Swanson PE, Green JM, Hotchkiss RS. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama*. 2011;306(23):2594-605.
92. Shindo Y, Unsinger J, Burnham CA, Green JM, Hotchkiss RS. Interleukin-7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Shock (Augusta, Ga)*. 2015;43(4):334-43.
93. Monneret G, Gossez M, Venet F. Sepsis in PD-1 light. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):186.
94. Martin S, Perez A, Aldecoa C. Sepsis and Immunosenescence in the Elderly Patient: A Review. *Frontiers in medicine*. 2017;4:20.
95. Liu Q, Li CS. Programmed Cell Death-1/Programmed Death-ligand 1 Pathway: A New Target for Sepsis. *Chinese medical journal*. 2017;130(8):986-92.
96. Dong L, Lyu J, Ding L, Liu Z. [Advances in immunotherapeutic research of sepsis]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2017;29(2):184-7.
97. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis--a new approach against an ancient foe. *The New England journal of medicine*. 2010;363(1):87-9.
98. Schefold JC, von Haehling S, Corsepilus M, Pohle C, Kruschke P, Zuckermann H, Volk HD, Reinke P. A novel selective extracorporeal intervention in sepsis: immunoadsorption of endotoxin, interleukin 6, and complement-activating product 5a. *Shock (Augusta, Ga)*. 2007;28(4):418-25.
99. Nierhaus A, Montag B, Timmler N, Frings DP, Gutensohn K, Jung R, Schneider CG, Pothmann W, Brassel AK, Schulte Am Esch J. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive care medicine*. 2003;29(4):646-51.

100. Spies C, Luetz A, Lachmann G, Renius M, von Haefen C, Wernecke KD, Bahra M, Schiemann A, Paupers M, Meisel C. Influence of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor or Influenza Vaccination on HLA-DR, Infection and Delirium Days in Immunosuppressed Surgical Patients: Double Blind, Randomised Controlled Trial. *PloS one*. 2015;10(12):e0144003.
101. Lachmann G, Kurth J, von Haefen C, Yuerek F, Wernecke KD, Spies C. In vivo application of Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor enhances postoperative qualitative monocytic function. *International journal of medical sciences*. 2017;14(4):367-75.
102. Huang X, Venet F, Wang YL, Lepape A, Yuan Z, Chen Y, Swan R, Kherouf H, Monneret G, Chung CS, Ayala A. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(15):6303-8.
103. Payen D, Monneret G, Hotchkiss R. Immunotherapy - a potential new way forward in the treatment of sepsis. *Critical care (London, England)*. 2013;17(1):118.
104. Shiomi A, Usui T. Pivotal roles of GM-CSF in autoimmunity and inflammation. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:568543.
105. Bhattacharya P, Budnick I, Singh M, Thirupathi M, Alharshawi K, Elshabrawy H, Holterman MJ, Prabhakar BS. Dual Role of GM-CSF as a Pro-Inflammatory and a Regulatory Cytokine: Implications for Immune Therapy. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2015;35(8):585-99.
106. Francisco-Cruz A, Aguilar-Santelises M, Ramos-Espinosa O, Mata-Espinosa D, Marquina-Castillo B, Barrios-Payan J, Hernandez-Pando R. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: not just another haematopoietic growth factor. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2014;31(1):774.
107. Bhattacharya P, Thirupathi M, Elshabrawy HA, Alharshawi K, Kumar P, Prabhakar BS. GM-CSF: An immune modulatory cytokine that can suppress autoimmunity. *Cytokine*. 2015;75(2):261-71.
108. Aliper AM, Frieden-Korovkina VP, Buzdin A, Roumiantsev SA, Zhavoronkov A. A role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers. *Cancer medicine*. 2014;3(4):737-46.

109. Leukine® (sargramostim) - FDA. 2018 [cited 2018 Nov 16]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103362s5240lbl.pdf.
110. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2015;195(4):1341-9.
111. Grant SM, Heel RC. Recombinant Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (rGM-CSF) : A Review of its Pharmacological Properties and Prospective Role in the Management of Myelosuppression. *Drugs*. 1992;43(4):516-60.
112. Doherty DH, Rosendahl MS, Smith DJ, Hughes JM, Chlipala EA, Cox GN. Site-specific PEGylation of engineered cysteine analogues of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Bioconjugate chemistry*. 2005;16(5):1291-8.
113. Bo L, Wang F, Zhu J, Li J, Deng X. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis. *Critical care* (London, England). 2011;15(1):R58.
114. Rosenbloom AJ, Linden PK, Dorrance A, Penkosky N, Cohen-Melamed MH, Pinsky MR. Effect of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor therapy on leukocyte function and clearance of serious infection in nonneutropenic patients. *Chest*. 2005;127(6):2139-50.
115. Presneill JJ, Harris T, Stewart AG, Cade JF, Wilson JW. A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(2):138-43.
116. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, Carcillo JA. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive care medicine*. 2011;37(3):525-32.
117. Orozco H, Arch J, Medina-Franco H, Pantoja JP, Gonzalez QH, Vilatoba M, Hinojosa C, Vargas-Vorackova F, Sifuentes-Osornio J. Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Archives of surgery* (Chicago, Ill : 1960). 2006;141(2):150-3; discussion 4.

118. Cairo MS, Agosti J, Ellis R, Laver JJ, Puppala B, deLemos R, Givner L, Nesin M, Wheeler JG, Seth T, van de Ven C, Fanaroff A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prophylactic recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reduce nosocomial infections in very low birth weight neonates. *The Journal of pediatrics*. 1999;134(1):64-70.
119. Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). 7. Auflage. Berlin: Robert Koch Institut; 2011 [cited 2018 Apr 17]. Available from: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/CDC_Definitionen%207te%20Auflage%202011.pdf.
120. Hellenbrand W. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 18. Neu und vermehrt auftretende Infektionskrankheiten. Berlin: Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt; 2003 [cited 2018 Aug 22]. Available from: https://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Health_Reporting/GBEDownloadsT/infektionskrankheiten.pdf?__blob=publicationFile.
121. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Anforderung an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. *Bundesgesundheitsbl.* 2010;53:357-88.
122. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely OA, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heußel CP, Horger M, Hof H, Karthaus M, Krüger WH, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Schwartz S für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO. Invasive Pilzinfektionen-Diagnostik- Leitlinie: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2014 [cited 2016 Nov 29]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/invasive-pilzinfektionen-diagnostik/@@view/html/index.html>.
123. Groll AH, Buchheidt D, Cornely O, Glöckner A, Heinz W, Höhl R, Horré R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Rickerts V, Ritter J, Lass-Flörl C, Runke M. S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen: Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), (2016): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; 2016 [cited 2016 Nov 16]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0051_S1_Candida-Infektionen_Diagnose_Therapie_2016-07-verlaengert.pdf.

124. von Baum H, Kaase M, Meyer E, Schaumann R, Suger-Wiedeck H, Wendt C. Definition der Multiresistenzen gegenüber Anitibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung von Weiterverbreitung. *Epid Bull.* 2011;36:337-9
125. Cuny C, Witte W. Auftreten von MRSA mit negativem Nachweis für mecA (PCR-) und Penicillin-Bindeprotein PBP2a (Agglutinationstest). *Epid Bull.* 2011;38:351-2
126. Witte W, Mielke M. β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum-Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 10. 2003;46:881-90.
127. Paine R, 3rd, Standiford TJ, Dechert RE, Moss M, Martin GS, Rosenberg AL, Thannickal VJ, Burnham EL, Brown MB, Hyzy RC. A randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor for patients with acute lung injury. *Critical care medicine.* 2012;40(1):90-7.
128. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2003(3):Cd003066.
129. Egea L, Hirata Y, Kagnoff MF. GM-CSF: a role in immune and inflammatory reactions in the intestine. *Expert review of gastroenterology & hepatology.* 2010;4(6):723-31.
130. Lipp HP. Hämatopoese: Erythropoetin, G-CSF & Co. *Pharmazeutische Zeitung.* 2011;25[cited 2018 Nov 16]. Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-252011/erythropoetin-g-csf-co/>
131. Dang PM, Dewas C, Gaudry M, Fay M, Pedruzzi E, Gougerot-Pocidallo MA, El Benna J. Priming of human neutrophil respiratory burst by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) involves partial phosphorylation of p47(phox). *The Journal of biological chemistry.* 1999;274(29):20704-8.
132. Barreda DR, Hanington PC, Belosevic M. Regulation of myeloid development and function by colony stimulating factors. *Developmental and comparative immunology.* 2004;28(5):509-54.
133. *ClinicalTrials.gov.* GM-CSF to Decrease ICU Acquired Infections (GRID): U.S. National Library of Medicine; 2015 [last updated September 18, cited 2018 Nov 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02361528>.

7. Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Stefanie Zimmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Entwicklung sekundärer Infektionen bei Patienten mit sepsis-assoziiertes Immunsuppression- eine post hoc-Analyse der GM-CSF-Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Es liegen zum Zeitpunkt der Antragstellung auf Eröffnung dieser Promotion keine Anteile an etwaigen erfolgten Publikationen vor.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Personen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben:

Ich danke sehr PD Dr. med. D. Hasper für die Fortführung der Erstbetreuung sowie seine hervorragende Unterstützung und unerschöpfliche Hilfsbereitschaft, ohne die der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein ganz besonderer und großer Dank gebührt Prof. Dr. med. J.C. Schefold für die Überlassung des Themas sowie seine exzellente und stetige Betreuung als auch menschliche Unterstützung, die maßgebend für den erfolgreichen Ausgang dieser Promotion waren.

Ein sehr großer Dank gilt ebenfalls Dr. med. R. Pschowski: ich danke ihm sehr für seine hervorragende Mitbetreuung und unermüdliche Unterstützung bei allen Problemlagen sowie konstruktiven Anregungen und Motivation, die von unschätzbarem Wert waren.

Ich möchte mich ebenfalls bei dem ärztlichen und pflegerischen Team der intensivmedizinischen Abteilung der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité-Campus Virchow-Klinikum bedanken, die mich bei dem Erwerb des praktischen intensivmedizinischen Wissens stets unterstützt haben.

Zuletzt möchte ich mich natürlich noch meiner Familie und Freunden bedanken. Besonderen Dank schulde ich dabei A. Zimmer für ihre allseitige Unterstützung in allen Lebenslagen seit Kindheitstagen an, ohne die nicht nur der erfolgreiche Abschluss des Studiums, sondern auch dieser Arbeit möglich gewesen wäre.