

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 4 (Nephrologie)
Komm. Direktorin: Prof. Dr. Ingeborg A. Hauser

**Wertigkeit der CD4-Zellzahlbestimmung in Diagnostik und Therapie von
Harnwegsinfektionen und Urosepsis nach Nierentransplantation**

Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Philipp van Ohlen
aus Leer (Ostfriesland)

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:

Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referentin:

Prof. Dr. Ingeborg A. Hauser

Korreferent:

Prof. Dr. Felix K.-H. Chun

Tag der mündlichen Prüfung:

16.12.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Zusammenfassung	1
2. Abstract.....	3
3. Einleitung.....	5
3.1 Nierentransplantation	5
3.2 Immunsuppression	5
3.3 Infektionen nach Nierentransplantation	6
3.3.1 Veränderung des Infektionsrisikos im zeitlichen Verlauf.....	6
3.3.2 Harnwegsinfektionen	8
3.4 Sepsis	9
3.4.1 Diagnosekriterien	9
3.4.2 Immunologische Veränderungen im Rahmen der Sepsis	12
3.4.3 Sepsis bei nierentransplantierten Patienten	14
3.5 Infektionen durch das Cytomegalievirus	15
3.6 Ziele der Arbeit und Fragestellungen.....	16
4. Material und Methodik	19
4.1 Bestimmung der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl bei Patienten nach Nierentransplantation am Universitätsklinikum Frankfurt	19
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
4.3 Datenerhebung und Datenquellen	21
4.4 Definitionen	22
4.5 Gruppenzuteilung.....	23
4.6 Datenauswertung	24
4.7 Statistische Auswertung.....	26
5. Ergebnisse	28
5.1 Patientenkollektiv	28
5.2 Krankenhausaufenthaltsdauer und Vitalparameter	28
5.3 CD4 Lymphozytenzahl.....	29
5.4 CD8 Lymphozytenzahl.....	32
5.5 Vergleich der Gesamtlymphozytenzahl sowie der Mono- und Thrombozytenzahl im Verlauf der Infektionsepisode	34
5.6 CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Verlauf der Infektionsepisode	37
5.7 Outcome der Infektionsepisode	39
5.8 Virale Koinfektionen.....	40
5.9 Bakteriologie.....	41
5.9.1 Urinkulturen.....	41
5.9.2 Blutkulturen.....	43
5.9.3 Antibiotikaresistenzen.....	44
5.10 Diagnostische Wertigkeit einzelner Parameter in Bezug auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur	46

5.10.1 CD4/CD8 Lymphozytenzahl sowie Erfüllen der SIRS Kriterien bei positiver Blutkultur	46
5.10.2 Univariate und multivariate Regressionsmodelle	47
5.10.3 Bestimmung der Güte der Klassifikation mittels ROC-Analyse.....	49
6. Diskussion.....	51
6.1 Allgemeine Debatte über Definition und Kriterien einer Sepsis und Bezug zur vorliegenden Studie	51
6.2 Verlauf immunologischer Zellreihen im Verlauf der Sepsis	55
6.2.1 Gesamtlymphozytenzahl	55
6.2.2 CD4 und CD8 Lymphozyten.....	55
6.2.3 Monozytenzahl im Verlauf der Sepsis.....	58
6.3 Eignung der CD4/CD8 Lymphozytenzahl als diagnostischer Marker	59
6.4 Pausieren/Reduktion der Immunsuppression als möglicher therapeutischer Ansatz	63
6.5 CMV-Infektion/-Reaktivierung	70
6.6 Bakteriologie.....	72
6.6.1 Erregerspektrum	72
6.6.2 Antibiotikaresistenz	76
7. Literaturverzeichnis	80
8. Anhang	114
8.1 Erweiterte Darstellung des Verlaufes der CD4 Lymphozyten.....	114
8.2 Erweiterte Darstellung des Verlaufes der CD8 Lymphozyten.....	114
8.3 Erweiterte Darstellung der Gesamtlymphozytenzahl sowie der Mono- und Thrombozytenzahl im Verlauf der Infektionsepisode.....	115
8.4 Erweiterte Darstellung von CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Verlauf der Infektionsepisode	116
9. Danksagung.....	118
10. Schriftliche Erklärung	119

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitliche Abfolge des Risikos spezifischer Infektionserkrankungen nach der Transplantation ²²	8
Abbildung 2: Schema über die Behandlung der Sepsis sowie der Kontrolle der CD4/CD8 Lymphozyten an der Universitätsklinik Frankfurt am Main	19
Abbildung 3: Flowchart Gruppeneinteilung der Patienten.....	24
Abbildung 4: Verlauf der CD4 Lymphozytenzahl.....	31
Abbildung 5: Verlauf der CD8 Lymphozytenzahl.....	34
Abbildung 6: Vergleich der Lympho-, Mono-, und Thrombozytenzahl im Infektionsverlauf.....	37
Abbildung 7: CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Infektionsverlauf	39
Abbildung 8: ROC-Analyse der Diagnostik auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur anhand der CD8 Lymphozytenzahl während einer Infektionsepisode.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamente zur Immunsuppression nach Nierentransplantation. ^{8,9}	6
Tabelle 2: Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock	11
Tabelle 3: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment Score (nach ^{57,64}).....	11
Tabelle 4: Allgemeine Patientendaten	28
Tabelle 5: Krankenhausaufenthaltsdauer und Vitalparameter	29
Tabelle 6: Abfall der CD4 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode	30
Tabelle 7: Vergleich der CD4 Lymphozytenzahl an den Meßzeitpunkten vor, während und nach Infektion	31
Tabelle 8: Abfall CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode.....	33
Tabelle 9: Vergleich der CD8 Lymphozytenzahl an den Meßzeitpunkten vor, während und nach Infektion.	34
Tabelle 10: Verlauf der Lympho-, Mono-, und Thrombozytenzahl	36
Tabelle 11: CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Infektionsverlauf	38
Tabelle 12: Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen in beiden Gruppen	39
Tabelle 13: Anzahl der Patienten mit letalem Outcome bzw. Transplantatabstoßung im Rahmen der Infektionsepisode.....	40
Tabelle 14: Anzahl der Patienten mit CMV- oder BKV-Infektion	40
Tabelle 15: Vergleich der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode bei Patienten mit bzw. ohne CMV-Nachweis.	41
Tabelle 16: Vergleich der positiven Urinkulturen beider Gruppen	42
Tabelle 17: Vergleich der am häufigsten in Urinkulturen nachgewiesenen Bakterien .	42
Tabelle 18: Vergleich der positiven Blutkulturen beider Gruppen	43

Tabelle 19: Vergleich der am häufigsten in Blutkulturen nachgewiesenen Bakterien ..	44
Tabelle 20: Antibiotikaresistenzmuster.....	45
Tabelle 21: Erreger mit erweiterter Antibiotikaresistenz.....	46
Tabelle 22: Vergleich der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl sowie die Häufigkeit der Zuteilung zur Gruppe Urosepsis anhand der SIRS Kriterien bei Patienten mit und ohne Bakteriennachweis mittels Blutkultur.....	47
Tabelle 23: Univariater Einfluss mehrerer möglicher Einflussgrößen auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur.....	48
Tabelle 24: Multivariates Modell mit den Einflussgrößen Erfüllen der Urosepsis/SIRS Kriterien, sowie der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl während der Infektepisode auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur.	48
Tabelle 25: Multivariates Modell mit den Einflussgrößen CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode, CRP maximal während des Infektes sowie Thromzytenzahl bei Aufnahme auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur.....	49
Tabelle 26: Beurteilung der diagnostischen Tests (CD8 u. CD4 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode, Erfüllen der Urosepsis/SIRS Kriterien) bezüglich des Vorliegens einer positiven Blutkultur.	50
Tabelle 27: Verlauf der CD4 Lymphozytenzahl	114
Tabelle 28: Verlauf der CD8 Lymphozytenzahl	115
Tabelle 29: Verlauf der Lympho-, Mono-, und Thrombozytenzahl	116
Tabelle 30: CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Infektionsverlauf.....	117

Abkürzungsverzeichnis

3MRGN/4MRGN Erreger	3/4 Multiresistente gramnegative Erreger
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BKV, BK Virus	BK-Polyomavirus
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CD	cluster of differentiation
E. coli	Escherichia coli
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
ESBL	Extended spectrum β -lactamase
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLAR	High-Level-Aminoglykosidresistenz
HWI	Harnwegsinfektion
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	Interleukin
IL-2-Rezeptor-Antagonisten	Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
PCR	polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death - ligand 1
qSOFA	quick SOFA
ROC	receiver operating characteristic
SIRS	systemic inflammatory response syndrome

SOFA Score

Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment Score

TNF

Tumornekrose Faktor

1. Zusammenfassung

Die Niere ist das in Deutschland am häufigsten transplantierte Organ. Patienten nach Nierentransplantation haben aufgrund der notwendigen Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die häufigste Infektion nach einer Nierentransplantation ist die Harnwegsinfektion, eine lebensbedrohliche Verlaufsform mit Entwicklung von Organdysfunktionen bezeichnet man als Urosepsis. Durch die Immunsuppression kann die Erkennung des septischen Krankheitsbildes erheblich erschwert sein, da typische körperliche Reaktionen auf eine Infektion unter Immunsuppression (z.B. Fieber, Tachykardie) verändert ablaufen.

Im Rahmen einer Sepsis laufen parallel pro- und antiinflammatorische Prozesse ab. Ein Überwiegen der antiinflammatorischen Prozesse kann zur Entwicklung einer „*Sepsis-induzierten Immunsuppression*“ führen, welche ein deutliches Mortalitätsrisiko darstellt, da sie zur fehlenden Sanierung des Infektionsfokus sowie zur Entwicklung sekundärer (z.T. opportunistischer) Infektionen führen kann. Ein zentraler antiinflammatorischer Prozess ist die Apoptose von CD4 und CD8 Lymphozyten. Die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung dieses immunsupprimierten Zustandes ist aktuell Gegenstand zahlreicher Studien. Ziele der vorliegenden Arbeit waren die Überprüfung, ob sich der Abfall der Lymphozytenzahl/eine Lymphopenie im Rahmen einer Infektionsepisode auch in der immunsupprimierten Patientenklientel nach Nierentransplantation darstellen lässt. Des Weiteren sollte diskutiert werden, ob der Nachweis einer reduzierten CD4/8 Lymphozytenzahl geeignet sein kann, diagnostisch die Infektionssituation einzuschätzen und ggf. die immunsuppressive Therapie anzupassen.

In dieser retrospektiven Kohortenanalyse die Daten von nierentransplantierten Patienten ausgewertet, welche in den Jahren 2010 und 2011 im Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main aufgrund einer Harnwegsinfektion (n=47) oder Urosepsis (n=75) behandelt wurden. Es erfolgte ein Vergleich der CD4/CD8 Lymphozytenzahl vor, während und nach einer Infektionsepisode. Ergänzend wurden die Häufigkeit einer CMV-Reaktivierung/-Infektion sowie das ursächliche bakterielle Erregerspektrum mit zugehörigem Antibiotikaresistenzmuster erhoben.

Sowohl Patienten mit Urosepsis als auch mit Harnwegsinfektion zeigten einen signifikanten Abfall der CD4 Lymphozyten im Rahmen der Infektionsepisode ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Patienten mit Urosepsis zeigten zudem einen signifikanten Abfall der CD8 Lymphozyten ($p < 0,01$). Patienten mit Erregernachweis in der Blutkultur zeigten signifikant niedrigere CD4/8 Lymphozyten während der Infektionsepisode ($p < 0,05$) als Patienten mit negativer Blutkultur. Eine niedrige CD4/8 Lymphozytenzahl korrelierte besser mit einem Erregernachweis mittels Blutkultur als das Erfüllen der SIRS Kriterien. Mit Behandlung der Infektionsepisode zeigte sich ein Wiederanstieg der CD4/8 Lymphozytenzahlen. Unter Reduktion/Pausieren der immunsuppressiven Therapie kam es zu keiner Abstoßungsreaktion/keinem Versterben eines Patienten im Rahmen der Infektionsepisode. Zu einem CMV-DNA Nachweis kam es bei 15 Patienten (20%) der Gruppe Urosepsis sowie 8 Patienten (17%) der Gruppe Harnwegsinfektion während der Infektionsepisode. Sowohl in Urin- als auch Blutkulturen waren E.coli gefolgt von Enterokokken die häufigsten nachgewiesenen Erreger. E.coli fanden sich signifikant häufiger in Urin- und Blutkulturen bei Urosepsis, Enterokokken signifikant häufiger in Urinkulturen bei Harnwegsinfektionen. Es zeigten sich hohe Antibiotikaresistenzraten insbesondere gegenüber Cotrimoxazol (59% der E.coli) und Fluorchinolonen (45% der E.coli, 82% der Enterokokken). 11% der E.coli und 62% der Klebsiellen waren als 3MRGN Erreger zu klassifizieren, 15% der Klebsiellen als 4MRGN mit Carbapenemresistenz.

Zusammenfassend lässt sich auch bei immunsupprimierten/nierentransplantierten Patienten im Rahmen einer Infektionsepisode ein signifikanter Abfall der CD4/8 Lymphozyten nachweisen. Das Reduzieren/Pausieren der immunsuppressiven Therapie erscheint anhand der vorgelegten Daten sinnvoll, ein Monitoring der CD4/8 Lymphozytenzahl könnte zur Therapiesteuerung geeignet sein. Im Rahmen weiterer prospektiver Studien könnte eine Erarbeitung eines festen Schemas der Anpassung der immunsuppressiven Therapie an eine bestimmte CD4/8 Lymphozytenzahl sinnvoll sein. Passend zur Vergleichsliteratur waren E.coli und Enterokokken die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Die hohen Antibiotikaresistenzmuster unterstreichen die Notwendigkeit, das lokale Erregermilieu zu kennen, um möglichst passend kalkuliert antibiotisch behandeln zu können.

2. Abstract

Kidneys are the most frequently transplanted organs in Germany. The risk of an infection is higher after a transplantation because of the required immunosuppressive medication. Urinary tract infection (UTI) is the most common infection after renal transplants. It is defined as urosepsis if it leads to a life threatening organ dysfunction. It can be difficult to determine a septic state because septic symptoms as fever or tachycardia can be concealed by immunosuppression.

In sepsis pro- and antiinflammatory processes occur simultaneously. A tilt towards the antiinflammatory processes can lead to a "sepsis induced immunosuppression" which causes a higher risk of mortality by inhibiting the body's ability to sanitize the site of infection or leading to secondary (often opportunistic) infections. A hallmark of this "sepsis induced immunosuppression" is the apoptosis of lymphocytes, especially CD4 and CD8 lymphocytes.

A lot of studies investigate the therapeutic approach of influencing the sepsis induced immunosuppression. In this study the first aim was to confirm that apoptosis of lymphocytes/a lymphopenia occurs in immunosuppressed patients after renal transplantation who undergo UTI/urosepsis. In addition it should be discussed whether the reduction of CD4/CD8 lymphocytes can be used to evaluate the severity of infection and perhaps guide the treatment in terms of the administration of immunosuppressive agents.

In this retrospective cohort analysis data was received of renal transplant recipients who were treated in the Universitätsklinikum of the Goethe-Universität Frankfurt am Main in the years 2010 and 2011 and diagnosed with UTI (n=47) or Urosepsis (n=75). The number of CD4/CD8 lymphocytes was compared before, while and after the infection. The causative bacteria with antibiotic resistance patterns and the frequency of CMV-reactivation/-infection was determined.

There was a statistically significant decline of CD4 lymphocytes in the urosepsis ($p < 0,01$) and the UTI group ($p < 0,05$) at the time of the Infection. Patients with urosepsis also showed a significant decline of CD8 lymphocytes ($p < 0,01$). Patients with bacteraemia showed significantly lower CD4/8 lymphocytes while infection compared to patients without evidence of bacteria in the blood samples.

The statistic correlation between a low CD4/CD8 lymphocyte count and bacteraemia was higher than the correlation between fulfilling SIRS criteria and bacteraemia. After the infection there was a recovery of the CD4/CD8 lymphocyte count. After reduction/pausing the immunosuppressive medication there was no organ rejection/no death due to the infection.

CMV-DNS was detected in 15 patients (20%) of the urosepsis and 8 patients (17%) of the UTI group. E.coli were the most commonly detected bacteria in urine and blood samples followed by enterococci. E.coli were most common in patients with urosepsis, enterococci were more often detected in urine samples of the UTI group. Antibiotic resistance was common against cotrimoxazole (59% of e.coli) and fluorquinolones (45% of e.coli, 82% of enterococci). 11% of the e.coli and 62% of the klebsiella were classified as 3MRGN, 15% of the klebsiella as 4MRGN with resistance against carbapenem antibiotics.

In conclusion a significant decline of CD4/CD8 lymphocytes can be verified in immunocompromised patients after renal transplantation while undergoing an UTI/urosepsis. The reduction or pausing of the immunosuppressive medication seems to be rational. A monitoring of the CD4/CD8 lymphocyte count could be used to guide the administration of immunosuppressive medication. Further prospective studies need to be conducted in which a regimen for the administration of the immunosuppressive therapy depending on a lymphocyte count could be established. Congruent with the literature e.coli and enterococci were the most common bacteria causing UTI/urosepsis. The high prevalence of antibiotic resistance points to the necessity of knowing the local bacteria milieu and antibiotic resistance patterns in order to use an appropriately calculated antibiotic therapy.

3. Einleitung

3.1 Nierentransplantation

Die Niere ist das in Deutschland am häufigsten transplantierte Organ. Im Jahr 2021 wurden 1992 Nieren transplantiert, wobei 1517 Nieren von postmortalen Organspendern und 475 Organe von Lebendspendern stammten.¹ Darüber hinaus waren Ende 2017 weitere 6593 Patienten auf der Warteliste zum Erhalt einer Spenderniere gelistet.² Im Jahr 2021 sind 407 auf der Warteliste verzeichnete Patienten verstorben, weitere 167 mussten von dieser entfernt werden, da sie nicht mehr operationsfähig waren.³ Die Nierentransplantation ist die beste Therapieform für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und der Dialyse, als einziger alternativer Therapieform, sowohl bezüglich der Langzeitmortalität als auch der Lebensqualität überlegen.⁴⁻⁶

Die häufigsten zugrundeliegenden Erkrankungen, die in Deutschland im Jahr 2017 zur Listung auf der Warteliste führten, sind in absteigender Häufigkeit die zystische Nierenkrankheit, die chronische Nierenkrankheit, das chronisch nephritische Syndrom, Diabetes mellitus Typ 1 und die hypertensive Nierenkrankheit.⁷

3.2 Immunsuppression

Zur Vermeidung einer Abstoßungsreaktion ist im Anschluss an eine Nierentransplantation eine immunsuppressive Therapie notwendig. Tabelle 1 zeigt die nach einer Nierentransplantation eingesetzten Medikamente.

Das individuelle immunsuppressive Regime ist vom immunologischen Risiko, Begleiterkrankungen der Transplantatempfänger und den Nebenwirkungen der Immunsuppressiva abhängig. Generell unterteilt sich die Immunsuppression in eine Induktionsphase mit dem Ziel eine sofortige, effektive Immunsuppression zu etablieren, sowie eine anschließende Erhaltungstherapie mit dem Ziel die Immunsuppression soweit zu reduzieren, dass bei erhaltenem immunsuppressiven Schutz vor Abstoßungen die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie möglichst gering sind.

Schon vor oder während der Transplantation sollte eine Therapie mit einem Calcineurininhibitor begonnen werden. Zur Induktion wird dieser in der Regel durch Prednisolon und einen Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten (IL-2-Rezeptor-Antagonisten, Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis) oder gegebenenfalls einen lymphozytendepletierenden Antikörper ergänzt. In der initialen Erhaltungsphase wird die Therapie als Dreifachimmunsuppression bestehend aus einem Calcineurininhibitor, einem Proliferationshemmer und Prednisolon fortgesetzt. Alternativ können in dieser Phase auch mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren eingesetzt werden.⁹⁻¹¹

Neben substanzspezifischen Nebenwirkungen der einzelnen immunsuppressiven Medikamente bestehen typische kurz- und langfristige Komplikationen nach einer Nierentransplantation, welche maßgeblich durch die Notwendigkeit der dauerhaften Immunsuppression beeinflusst werden. Die häufigsten Mortalitätsursachen sind hierbei das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse¹²⁻¹⁴, maligne Erkrankungen¹⁵⁻¹⁷ sowie Infektionen^{18,19}.

<u>Medikamentengruppe</u>	<u>Medikament</u>
Calcineurininhibitoren	Tacrolimus; Cyclosporin
Proliferationshemmer	Mycophenolat; Azathioprin
Steroide	Prednisolon
IL-2 Rezeptor-Antagonisten	Basiliximab
lymphozytendepletierende Antikörper	Antithymozytenglobulin
mTOR-Inhibitoren	Sirolimus, Everolimus

Tabelle 1: Medikamente zur Immunsuppression nach Nierentransplantation.^{8,9}
 mTor: mammalian target of rapamycin, IL-2: Interleukin-2.

3.3 Infektionen nach Nierentransplantation

3.3.1 Veränderung des Infektionsrisikos im zeitlichen Verlauf

Als Folge der notwendigen Immunsuppression besteht bei nierentransplantierten Patienten ein erhöhtes Risiko für Infektionen als typische Komplikation.

Dieses Risiko wird maßgeblich durch die Exposition gegenüber dem Krankheitserreger sowie dem Ausmaß der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Immunsuppression bestimmt. Aufgrund dieser Einflussfaktoren lassen sich nach der Transplantation folgende drei überlappende zeitliche Phasen mit phasenabhängig typischen Infektionen abgrenzen (Abbildung 1).

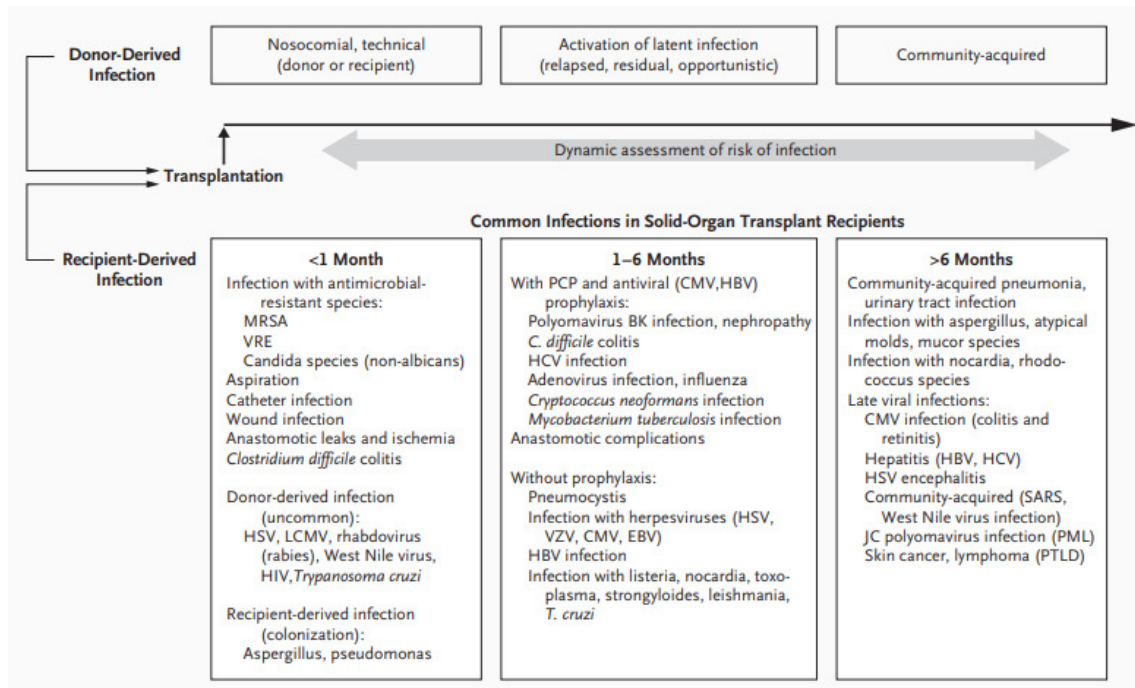
Im ersten Monat nach Transplantation dominieren operationsbedingte (z.B. Wundinfektionen) sowie typische nosokomiale Infektionen. Zudem entstehen Infektionen durch Erreger, die vor der Transplantation nicht erkannt wurden, da sie keine Krankheitssymptome verursachten und erst bei Immunsuppression nach Transplantation zur Erkrankung führen. Diese können entweder mit dem gespendeten Organ übertragen werden oder schon vor der Transplantation im Empfänger vorhanden gewesen sein.

In der zweiten Phase kommt es bis zum sechsten Monat nach Transplantation aufgrund der zunehmenden Wirkung der immunsuppressiven Therapie am häufigsten zu viral bedingten Infektionen (z.B. durch Herpesviren) sowie klassischen opportunistischen Infektionen (z.B. durch *Pneumocystis jiroveci*, Aspergillen). Zusätzlich kann es zu aus der postoperativen Phase persistierenden Infektionen kommen.

Nach dem sechsten Monat reduziert sich bei guter Transplantatfunktion und reduzierter immunsuppressiver Therapie das Infektionsrisiko. In dieser Phase stehen umweltbedingte Infektionen, vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung, im Vordergrund, bei Auftreten jedoch häufig in schwererer und atypischer Verlaufsform. Zudem können typische späte Virusinfektionen (z.B. durch Cytomegalieviren, Epstein-Barr-Viren) auftreten.¹⁹⁻²³

Abbildung 1: Zeitliche Abfolge des Risikos spezifischer Infektionserkrankungen nach der Transplantation²².

CMV: Cytomegalievirus, EBV: Eppstein-Barr-Virus, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HSV: Herpes Simplex Virus, LCMV: Lymphozytäre-Choriomeningitis-Virus, MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus, PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie, PTLD: Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation, VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken, VZV: Varizella-Zoster-Virus.



3.3.2 Harnwegsinfektionen

Die häufigste Infektion nach einer Nierentransplantation ist die Harnwegsinfektion. Je nach Studie wird die Prävalenz nach Nierentransplantation zwischen 7 und 75% beschrieben.²⁴⁻³² Ursächlich für die große Spannweite können Unterschiede in der angewendeten Antibiotikaprophylaxe, unterschiedliche Anwendung diagnostischer Kriterien oder unterschiedliche follow-up Zeiträume sein.^{24,30}

Harnwegsinfektionen können in jedem der drei beschriebenen Infektionszeiträumen auftreten, die höchste Inzidenz besteht jedoch in den ersten drei bis sechs Monaten nach der Transplantation.^{33,34}

Je nach Vorliegen einer typischen Symptomatik (Dysurie, Pollakisurie, Polyurie, Blasenschmerzen) unterscheidet man symptomatische Harnwegsinfektionen von asymptomatischen Bakteriurien. Bei Vorliegen von strukturellen oder funktionellen Veränderungen des Urogenitaltraktes sowie bei Vorliegen einer

Grunderkrankung, welche das Infektionsrisiko erhöht und die Therapie erschwert, liegt eine komplizierte Harnwegsinfektion vor. Aus diesem Grund sind alle symptomatischen Harnwegsinfektionen bei Patienten nach Nierentransplantation als komplizierte Infektion zu werten. Bezieht die Infektion auch den oberen Urogenitaltrakt mit ein, bezeichnet man dies als Pyelonephritis, klinisch ist häufiger eine schwerere Symptomatik mit Fieber, Schüttelfrost und Flankenschmerzen vorhanden. Als rekurrent werden Harnwegsinfektionen definiert, wenn sie drei Mal oder häufiger pro Jahr bzw. zwei Mal oder häufiger pro sechs Monate auftreten.^{24,35,36}

Die typischen Erreger, welche bei Auftreten einer Harnwegsinfektion nach erfolgter Nierentransplantation nachgewiesen werden sind in abnehmender Reihenfolge Escherichia Coli (E.coli), Enterokokken, Pseudomonaden, Staphylokokken, Klebsiellen, Enterobacter, Proteus und Pilze.^{24,27,37-40} Zunehmende Bedeutung erlangen auch Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger, z.B. gegenüber den als Infektionsprophylaxe nach der Transplantation eingesetzten Antibiotika (Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fluorchinolone)^{38,41-44}, aber auch multiresistente Erreger (Extended spectrum β -lactamase (ESBL) produzierende oder Carba-penemase-produzierende Erreger).^{33,45-49}

Häufig heilen die Harnwegsinfektionen folgenlos aus, können jedoch insbesondere im Falle von Pyelonephritiden zu einer Verschlechterung der Transplantatfunktion führen.^{27,30,50-53}

Zudem besteht durch die eingeschränkte Immunfunktion im Rahmen der Immunsuppression ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Urosepsis mit dann deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität.^{30,45,51,54-56}

3.4 Sepsis

3.4.1 Diagnosekriterien

Kommt es zu einer „lebensbedrohlichen Organdysfunktion im Rahmen einer dysregulierten körperlichen Reaktion auf die Infektion“ bezeichnet man dies als Sepsis.⁵⁷ Erstmals wurden im Jahr 1991 im Rahmen einer Konsensuskonferenz der

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Kriterien für das Vorliegen einer Sepsis festgelegt. Eine Sepsis war demnach eine Infektion bei gleichzeitigem Erfüllen von mindestens zwei systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Kriterien (vgl. Tabelle 2).⁵⁸ Im Rahmen einer zweiten Konsensuskonferenz im Jahre 2001 wurde an den 1991 erarbeiteten Kriterien festgehalten.⁵⁹

Im Rahmen der weiteren Sepsis-Forschung kam es jedoch zu einer zunehmenden Infragestellung der SIRS Kriterien zur Definition einer Sepsis, da diese einerseits auch von vielen Patienten erfüllt werden, welche keine Infektion entwickeln⁶⁰, sie andererseits von einem beträchtlichen Teil an Patienten mit septischem Krankheitsbild (prolongierte Infektionen mit signifikanter Morbidität/Mortalität) nicht erfüllt werden.⁶¹

Im Rahmen einer dritten Konsensuskonferenz wurde 2016 die Organdysfunktion als zentraler Punkt in die Definition einer Sepsis aufgenommen und eine Veränderung im Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment Score (SOFA Score) um mindestens 2 Punkte als Messinstrument für das Vorliegen einer Sepsis vorgeschlagen (vgl. Tabelle 3).⁵⁷

In die Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (SSC) erhielt die Definition/Diagnosestellung mittels Veränderung des SOFA Scores 2017 Einzug.⁶² Auch in der aktuellen Leitlinie der deutschen Sepsis-Gesellschaft aus dem Jahr 2018 wird die Diagnosestellung anhand der Veränderung des SOFA Scores empfohlen.⁶³

I. Nachweis der Infektion
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (mind. 2 Kriterien)
<ul style="list-style-type: none"> • Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder –vesikale Messung • Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min • Tachypnoe (Frequenz ≥ 20/min) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg) • Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75 \text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa}$ ($\leq 250 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0.5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution
- und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2x$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5x$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

Sepsis: Kriterien I und II,

Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III

Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Tabelle 2: Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock

Entsprechend der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz⁵⁸ von 1991

	0	1	2	3	4
Atmung					
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 (unter Beatmung)	< 100 (unter Beatmung)
Gerinnung					
Thrombozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber					
Bilirubin (mg/dl)	$< 1,2$	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12
Herz/Kreislauf					
Blutdruck oder Katecholamingebrauch ($\mu\text{g/kg/min}$)	MAP $\geq 70 \text{ mmHg}$	MAP $< 70 \text{ mmHg}$	Dopamin ≤ 5 Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 Adrenalin $\leq 0,1$ Noradrenalin $\leq 0,1$	Dopamin > 15 Adrenalin $> 0,1$ Noradrenalin $> 0,1$
ZNS					
Glasgow Coma Scale Score	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Niere					
Kreatinin (mg/dl)	$< 1,2$	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	$> 5,0$
Urinausscheidung (ml/d)				< 500	< 200

Tabelle 3: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment Score (nach^{57,64})

PaO_2 : Arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO_2 : inspiratorische Sauerstoffkonzentration, MAP: mittlerer arterieller Druck.

3.4.2 Immunologische Veränderungen im Rahmen der Sepsis

Durch eine Infektion kommt es zur Aktivierung von Zellen des angeborenen Immunsystems durch Strukturen der eingedrungenen Organismen (sog. pathogen-associated molecular patterns) oder Strukturen des geschädigten Gewebes, in welchem die Infektion stattfindet (sog. damage-associated molecular patterns). Hierdurch werden intrazelluläre Signalkaskaden angestoßen, welche die weitere Immunantwort induzieren. Hierzu zählt zunächst vor allem die verstärkte Expression von Genen, welche für proinflammatorisch wirkende Cytokine kodieren (z.B. Tumornekrose Faktor (TNF), proinflammatorische Interleukine (IL) wie IL-1, IL-12 oder IL-18, proinflammatorische Interferone).⁶⁵ Dies führt einerseits zur weiteren Aktivierung der Immunantwort (Aktivierung weiterer proinflammatorischer Cytokine, Aktivierung des adaptiven Immunsystems), zum anderen zur Veränderung der Blutgerinnungskaskade und der Gefäß- und Gewebeendothelpermeabilität. Die Endstrecke dieser Veränderungen können bei dysregulierter Immunantwort die im Rahmen der Sepsis auftretenden Mikrozirkulationsstörungen mit verminderter Organoxygenierung und letztlich die Organschädigung sein.⁶⁶

Die massive Freisetzung proinflammatorischer Cytokine war bereits in den 1970er bis 1990er Jahren bekannt, es wurde der Begriff des „Cytokin Sturms“ geprägt. Diese Immunantwort wurde als überschießend und hauptsächlich mortalitätsursächlich gewertet.^{67,68} Der therapeutische Versuch, diese Immunantwort abzuschwächen, zeigte sich jedoch nicht erfolgreich.⁶⁹ Klinisch zeigten sich stattdessen Hinweise auf einen immunsupprimierten Zustand im Verlauf einer Sepsiserkrankung. Hierzu gehören die Reaktivierung latenter viraler Infektionen oder das vermehrte Auftreten nosokomialer Infektionen im Verlauf oder Anschluss an eine Sepsisepisode.⁷⁰⁻⁷² Als Erklärung hierfür zeigen sich auch auf immunologischer Ebene im Verlauf der Sepsis Aspekte einer Immunsuppression. Unreife neutrophile Zellen zeigen eine eingeschränkte antimikrobielle Funktionalität⁷³, durch unreife neutrophile Granulozyten, Monozyten und myeloide Suppressorzellen kommt es zur vermehrten Freisetzung antiinflammatorischer Cytokine (z.B. IL-10 oder transforming growth factor- β), was die weitere Immunantwort supprimiert. Auf antigenpräsentierenden Zellen kommt es zur verminderten Expression aktivierender Oberflächenrezeptoren sowie zur vermehrten Expression

inhibierender Oberflächenrezeptoren (z.B. programmed cell death protein 1/programmed cell death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1)), was zu einer verminderten Aktivierung von T-Lymphozyten führt.^{66,73,74}

Ein zentraler Mechanismus, der zur Immunsuppression während einer Sepsis führt, ist die Apoptose von Immunzellen.^{66,75} Betroffen sind zahlreiche Zelltypen (epitheliale Organzellen, dendritische Zellen des innate Immunsystems), in besonders ausgeprägter Weise betrifft die Apoptose jedoch Lymphozyten.⁷⁵⁻⁷⁹ Einerseits führt die Apoptose von Zellen im Sinne sich gegenseitig verstärkender Feedbackschleifen zur Induktion der oben beschriebenen antiinflammatorischen Prozesse in anderen Zellen (z.B. vermehrte Freisetzung antiinflammatorischer Cytokine durch Makrophagen oder Monozyten, vermehrter Anteil von regulatorischen T-Zellen mit Induktion der weiteren Apoptose von Effektor T-Zellen).^{75,80-83} Zum Zweiten führt die Apoptose von Lymphozyten zu einer ausgeprägten Verminderung der absoluten Lymphozytenzahl als zentralem Mechanismus der Immunsuppression.^{84,85}

Besonders einheitlich ist die Apoptose und Lymphopenie der cluster of differentiation (CD) 4 positiven T-Lymphozyten beschrieben, bezüglich B-Lymphozyten und CD8 positiver T-Lymphozyten ist die Studienlage nicht einheitlich.^{76,86,87} Regulatorische T-Lymphozyten scheinen von der Apoptose nicht betroffen zu sein.^{83,88,89} Die Bedeutung der Lymphopenie zu Beginn oder im Verlauf der Sepsis zeigt sich in einem erhöhten Risiko für noskomiale Folgeinfektionen und einer deutlich erhöhten Mortalität.^{84,86,90}

Diese Ergebnisse führten zunächst zur Vorstellung von zwei aufeinanderfolgenden Sepsisphasen mit einer frühen überschießenden Immunantwort und einer darauffolgenden gegenregulatorischen immunsupprimierenden Phase. Hierfür wurden die Begriffe der „sepsis-induced immunosuppression“^{91,92} oder des „compensatory antiinflammatory response syndrome“^{93,94} geprägt. Diese Phasen ließen sich im Rahmen neuerer Studien jedoch nicht zeitlich klar voneinander abgrenzen, sondern es scheinen in komplexer Interaktion sich überschneidende sowohl pro- als auch antiinflammatorische Prozesse abzulaufen.^{95,96} Hierfür wurde der beschreibende Begriff „persistent inflammation/immunosuppression and catabolism syndrome“ (PICS) vorgeschlagen.⁹⁷ Vielfach zeigte sich jedoch

gerade das Ausmaß der Immunsuppression ausschlaggebend für den Verlauf der Sepsis.⁹⁰ Im Rahmen zahlreicher Studien wird mittlerweile die Möglichkeit einer medikamentösen Beeinflussung der (sepsisinduzierten) Immunsuppression zur Behandlung der Sepsis untersucht.^{7,98-104}

3.4.3 Sepsis bei nierentransplantierten Patienten

Aufgrund der vorbestehenden medikamentösen immunsuppressiven Therapie gibt es bei Patienten nach Organtransplantation Unterschiede bezüglich Epidemiologie, Diagnostik und Verlauf einer Sepsis. So ist die Inzidenz einer Sepsis/Bakteriämie bei Patienten nach Nierentransplantation gegenüber Patienten nach anderen Organtransplantationen relativ niedrig, dennoch gegenüber dem Risiko der Allgemeinbevölkerung um das Vierzigfache erhöht.^{105,106} Die häufigste Infektionsquelle, welche zur Entstehung einer Sepsis/Bakteriämie nach Nierentransplantation führt, ist eine Harnwegsinfektion.^{26,105,106}

Infektionen mit einer Sepsis als schwerwiegendster Verlaufsform stellen einen großen Risikofaktor für eine Einschränkung der Transplantatfunktion dar und sind zudem eine häufige Mortalitätsursache.^{18,107-109} Die Erkennung eines septischen Krankheitsbildes kann erheblich erschwert sein, da die typische körperliche Reaktion und klinische Zeichen der Infektion durch die immunsuppressive Therapie oder häufig bestehende Komorbiditäten abgeschwächt sein können. Insbesondere das Auftreten einer Leukozytose oder von Fieber kann durch die immunsuppressive Therapie unterdrückt werden.¹¹⁰ Andererseits muss beim Auftreten klinischer Zeichen einer Sepsis ein erweitertes Spektrum von Differentialdiagnosen (um opportunistische Erreger erweitertes Erregerspektrum, symptomatische Transplantatabstoßung) bedacht werden.^{18,21,111,112}

Unter diesen Begebenheiten gibt es keine Definition, ob die diagnostische Einschätzung der Patienten mit immunsuppressiver Therapie nach Organtransplantation anhand der SIRS Kriterien oder anhand des SOFA Scores sinnvoll ist. Folglich besteht in den Studien an dieser Patientengruppe eine uneinheitliche Begriffsnutzung und häufig dient lediglich das Vorliegen eines Erregernachweises im Rahmen einer Blutkultur als Ausdruck eines septischen

Krankheitsbildes.^{105,111,113} Der Nachweis, dass eine ausgeprägte Immunsuppression im Rahmen der Sepsis ein erhöhtes Mortalitätsrisiko darstellt, ließ vermuten, dass eine vorbestehende Immunsuppression ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko im Rahmen der einzelnen Sepsisepisode bedeutet.^{86,90} Neuere Studien zeigen jedoch überraschenderweise, dass Patienten nach Organtransplantation sogar eine geringere Mortalitätsrate bezüglich der einzelnen Sepsisepisode besitzen könnten.^{114,115}

3.5 Infektionen durch das Cytomegalievirus

Infektionen durch das Cytomegalievirus (CMV) gehören einerseits zu den opportunistischen Infektionen welche typischerweise ab dem dritten bis sechsten Monat nach Transplantation gehäuft auftreten können¹⁹, zum anderen gehören sie auch zu den Sekundärinfektionen, welche sich gehäuft im Rahmen der sepsisinduzierten Immunsuppression nachweisen lassen⁷².

Das Cytomegalievirus ist ein Doppelstrang-DNA-Virus der Gruppe der Herpesviren. Die Seroprävalenz in West-Europa wird mit 40-90% angegeben und ist abhängig von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit und soziokulturellem Status.¹¹⁶ Eine Primärinfektion bei immunkompetenten Erwachsenen verläuft häufig asymptomatisch oder mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Muskel- und Gelenkbeschwerden, allgemeinem Krankheitsgefühl und gegebenenfalls leichter Hepatitis.

Im Anschluss an die Primärinfektion kommt es in der Regel zur lebenslangen Persistenz der Virus-DNA in den Zellen der myeloischen Zellreihe, hierdurch kann es im Rahmen einer Immunsuppression wie im Anschluss an eine Organtransplantation zur Virusreaktivierung kommen.¹¹⁷

Im Rahmen einer Nierentransplantation besteht neben einer möglichen CMV-Reaktivierung zudem die Möglichkeit einer Übertragung der Erkrankung durch das Transplantat, wodurch insbesondere Patienten ohne vorherigen Kontakt mit dem Cytomegalievirus bei Erhalt eines Transplantates eines seropositiven Spenders (D+/R-) einem erhöhten Krankheitsrisiko ausgesetzt sind.¹¹⁸

Unter Immunsuppression kommt es wesentlich häufiger zu einem symptomatischen Krankheitsverlauf. Häufig wird der Begriff der CMV-Infektion als nachweisbarer Virusreplikation unabhängig vom Vorliegen einer Symptomatik gegenüber der CMV-Erkrankung als symptomatischer Virusreplikation abgegrenzt. Diese umfasst das CMV-Syndrom (Fieber, Krankheitsgefühl, Leukopenie, Thrombozytopenie, Vorliegen atypischer Lymphozyten und Transaminasenerhöhung) sowie verschiedene mögliche organinvasive Krankheitsausprägungen wie die CMV-Kolitis, -Pneumonie oder -Encephalitis.¹¹⁹⁻¹²¹

Ohne prophylaktische antivirale Therapie lag die Inzidenz einer CMV-Infektion und -Erkrankung in den 1990er Jahren noch bei bis zu 60% innerhalb der ersten Monate nach einer Nierentransplantation, insbesondere bei Hochrisikopatienten (z.B. seropositiver Spender, seronegativer Transplantatempfänger).^{106,122-125} Mehrere Studien zeigten eine deutliche negative Auswirkung einer CMV-Erkrankung sowohl durch die direkten Krankheitsfolgen, als auch auf die kurz- und langfristige Transplantatfunktion und das Patientenüberleben.^{106,118,126-128} Zudem werden weitere negative indirekte Effekte einer CMV-Infektion wie ein vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen oder Diabeteserkrankungen diskutiert.¹²⁷⁻¹²⁹

Mittlerweile konnte die Inzidenz von CMV-Infektionen durch eine prophylaktische antivirale Therapie deutlich gesenkt werden.^{122,130-132} Neben einer prophylaktischen Therapie gibt es die Möglichkeit einer engmaschigen Kontrolle, ob im Anschluss an die Transplantation eine Virusreplikation stattfindet und Einleitung einer Therapie erst bei Nachweis einer Virusreplikation (präemptive Therapie). Die internationalen Leitlinien überlassen bei Vorteilen für beide Ansätze^{131,133-137} die Entscheidung der eingesetzten Methode den lokalen Transplantationszentren^{11,138-140}. Bezüglich der Auswirkungen auf das Risiko akuter und chronischer Abstoßungen gibt es nach wie vor eine uneinheitliche Studienlage.^{121,136,141-144}

3.6 Ziele der Arbeit und Fragestellungen

Als Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit soll insbesondere überprüft werden, ob sich eine Apoptose von Lymphozyten bzw. eine Lymphopenie als Zeichen der

Immunsuppression im Rahmen einer Sepsisepisode auch bei nierentransplantierten Patienten mit vorbestehender immunsuppressiver Therapie nachweisen lässt. Zusätzlich soll untersucht werden, ob ein Abfall der Lymphozytenzahl als Marker für die Schwere der Erkrankung dienen kann, um gegebenenfalls das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf vorherzusagen. Des Weiteren soll der therapeutische Ansatz einer Reduktion der medikamentösen Immunsuppression auf seine Wirksamkeit und Sicherheit bezüglich einer möglichen Transplantatabstoßung bewertet werden.

Abschließend soll ein Überblick über die ursächlichen Erreger der Infektionsepisoden sowie deren Antibiotikaresistenzmuster gegeben, sowie die Häufigkeit von CMV-Reaktivierungen bestimmt werden.

Entsprechend sollen folgende Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

- Lässt sich eine Verminderung der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl als Zeichen der Apoptose im Rahmen einer sepsisinduzierten Immunsuppression auch bei immunkomprimierten Patienten nach Nierentransplantation nachweisen?
- Ermöglicht ein Monitoring der CD4 Lymphozytenzahl, Patienten mit einer Sepsis bzw. mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Infektionsverlauf zu identifizieren?
- Lässt sich bei weiteren immunologischen Zellreihen ein charakteristischer Verlauf feststellen?
- Benötigen Patienten während der Sepsisepisode eine medikamentöse Immunsuppression oder ist das Pausieren/Reduzieren der medikamentösen Immunsuppression ein gerechtfertigter Therapieansatz?
- Welche bakteriellen Erreger sind für Harnwegsinfektionen und Sepsen nach Nierentransplantation ursächlich und wie ist die Antibiotikaresistenzlage?

- Wie hoch ist die Inzidenz viraler Reaktivierungen während der Infektion und tritt sie gehäuft bei Patienten mit verminderter Lymphozytenzahl auf?

4. Material und Methodik

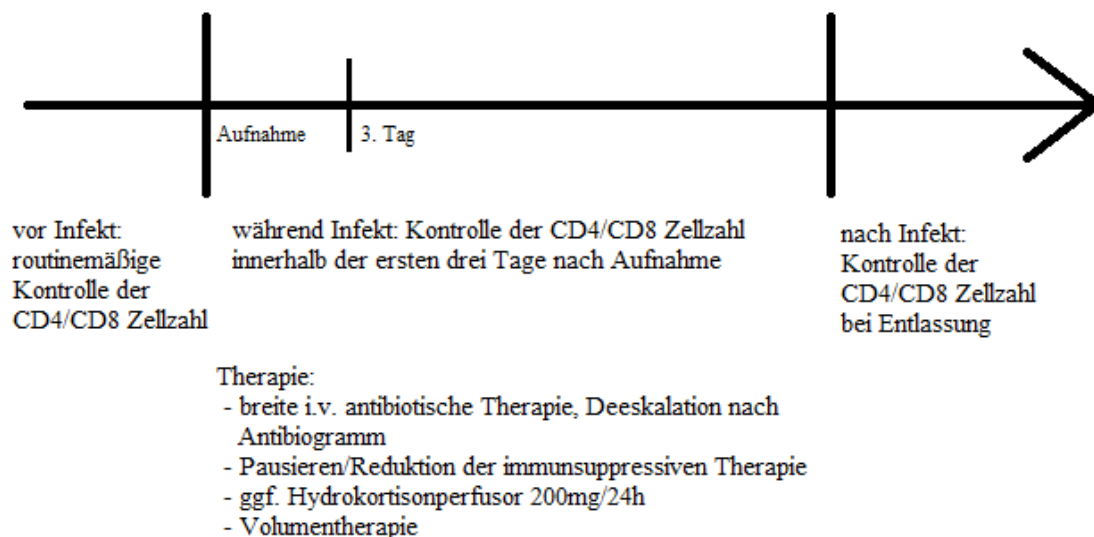
4.1 Bestimmung der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl bei Patienten nach Nierentransplantation am Universitätsklinikum Frankfurt

Am Frankfurter Universitätsklinikum werden die CD4 und CD8 Lymphozytenzahlen bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation routinemäßig kontrolliert, auch wenn Patienten aufgrund einer anderen, nicht infektiösen Ursache aufgenommen werden. Aus diesem Grund stand bei vielen Patienten ein Vergleichswert zur Verfügung, der außerhalb einer Infektionsepisode gemessen wurde.

Im Rahmen der Infektionsepisode wird die CD4/CD8 Lymphozytenzahl innerhalb der ersten drei Tage bestimmt und eine Therapie aus antibiotischer Behandlung, Volumentherapie, dem Pausieren oder der Reduktion der immunsuppressiven Therapie und gegebenenfalls einer Gabe von Hydrokortison eingeleitet.

Zum Vergleich wird die CD4/CD8 Lymphozytenzahl auch bei Entlassung kontrolliert. Das Vorgehen wird in Abbildung 2 veranschaulicht.

Abbildung 2: Schema über die Behandlung der Sepsis sowie der Kontrolle der CD4/CD8 Lymphozyten an der Universitätsklinik Frankfurt am Main



4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenanalyse wurden die Daten von nierentransplantierten Patienten ausgewertet, welche in den Jahren 2010 und 2011 im Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main aufgrund einer Harnwegsinfektion oder Urosepsis behandelt worden waren. Die Identifikation dieser Patienten erfolgte durch eine Abfrage des Krankenhaus-Informationen-Systems ORBIS anhand der entsprechenden ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)-10-Codes.

Zum Einschluss in die Studie mussten folgende drei Kriterien erfüllt sein:

- Behandlung im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2011 im Universitätsklinikum Frankfurt
- Kodierung der Diagnose Z94 (Zustand nach Nierentransplantation) nach ICD-10
- Kodierung der Diagnosen N39.0 (Harnwegsinfektion) oder A41.X (Urosepsis) nach ICD-10

Zum Ausschluss führte das Erfüllen eines der folgenden Kriterien:

- Stationäre Aufnahme erfolgte innerhalb des ersten Monats nach der Nierentransplantation
- Harnwegsinfektion/Urosepsis stellte nicht die zur Aufnahme führende Symptomatik dar, sondern diese entwickelte sich im Verlauf eines stationären Aufenthaltes aus anderen Gründen
- Vorliegen lediglich einer asymptomatischen Bakteriurie
- Verweigerung einer stationären Aufnahme durch den Patienten
- Keine Daten in den digitalen Patientenakten zur erfragten Fallnummer erfasst

4.3 Datenerhebung und Datenquellen

Zur Erhebung der Daten standen in digitaler Form die Aufnahmebögen der zentralen Notaufnahme, die digitalen Patientenakten, sowie die ärztlichen Entlassungsbriefe zur Verfügung. Befunde über den Nachweis viraler Reaktivierungen konnten im digitalen Archiv des Instituts für medizinische Virologie erhoben werden. Viele Patienten wurden ambulant durch das Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation (KfH) Frankfurt-Niederrad betreut und bei Zeichen einer schweren Infektion über dieses in das Universitätsklinikum aufgenommen. Wurden hier bereits Blut- und Urinkulturen asserviert, konnten diese Ergebnisse über das Archiv des KfH Frankfurt-Niederrad erhoben werden.

Folgende Patientendaten wurden in der vorliegenden Studie erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Datum der Aufnahme und Krankenhausbehandlungsdauer
- Datum der Transplantation und vergangene Zeit seit Transplantation
- Vorliegen eines Diabetes mellitus als Komorbidität zum Zeitpunkt der Krankenhausbehandlung
- Symptome bei Aufnahme
- maximale Körpertemperatur im Verlauf des Krankenhausaufenthalts; minimale Temperatur, wenn Temperatur $<36,0^{\circ}\text{C}$
- Atemfrequenz bei Aufnahme, sowie paCO_2 bei Durchführung einer arteriellen Blutgasanalyse bei Aufnahme
- maximale Herzfrequenz
- Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien
- minimaler systolischer und diastolischer Blutdruck

- antibiotische Therapie
- immunsuppressive Therapie
- C-reaktives Protein (CRP) bei Aufnahme und Entlassung, sowie der maximale CRP-Wert
- Leukozytenzahl bei Aufnahme und Entlassung, sowie die maximale Leukozytenzahl, zusätzlich minimale Leukozytenzahl bei Vorliegen einer Leukopenie
- Kreatininwert bei Aufnahme und Entlassung, sowie maximaler Kreatininwert
- letzter CD4/CD8 Wert vor Aufnahme, minimaler Wert im Verlauf, sowie CD4/CD8 Lymphozytenzahl bei Entlassung
- Gesamtlymphozyten- und Monozytenzahl, jeweils am Tag der CD4/CD8 Bestimmung
- Thrombozytenzahl bei Aufnahme und Entlassung, sowie minimaler Wert im Verlauf
- Ergebnis der Urinkultur mit Erreger und Antibogramm
- Ergebnis der Blutkultur mit Erreger und Antibogramm
- Nachweis einer viralen Cytomegalievirus- oder BK-Polyomavirus (BK Virus, BKV) Reaktivierung

4.4 Definitionen

Bei der Betrachtung der Abnahme der Nierenfunktion im Rahmen der Infektion wurde ein akutes Nierenversagen entsprechend der Acute Kidney Injury (AKIN)-Klassifikation als ein Kreatininanstieg von mehr als 0,5 mg/dl gegenüber dem Wert bei Aufnahme definiert.¹⁴⁵

Eine CMV-Reaktivierung wurde als positiver Nachweis von CMV-DNA im Patientenblut mittels Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) definiert.

3MRGN/4MRGN Erreger (Multiresistente gramnegative Erreger) wurden definiert als gramnegative Erreger mit charakteristischer Antibiotikaresistenzlage entsprechend den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI).¹⁴⁶

4.5 Gruppeneinteilung

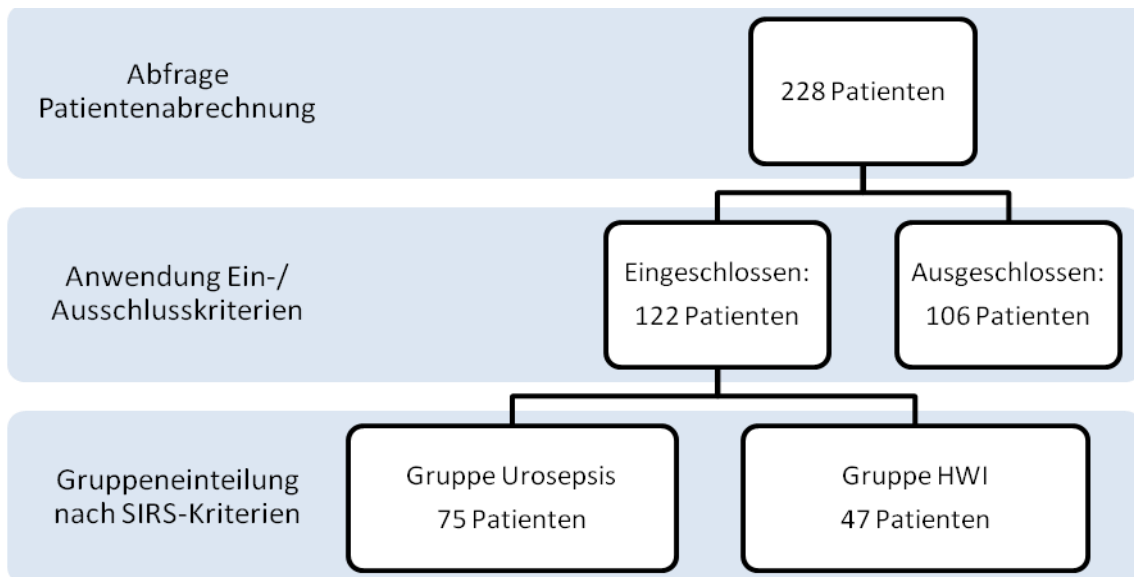
Die Patienten wurden in Anlehnung an die SIRS/Sepsis Kriterien in eine Gruppe Harnwegsinfektion (HWI) und eine Gruppe Urosepsis nach folgenden Kriterien eingeteilt:

1. Nachweis der Infektion → Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
2. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
 - Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$)
 - Tachypnoe ($\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{paCO}_2 \leq 33 \text{ mmHg}$)
 - Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
 - Leukozytose ($> 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($< 4000/\text{mm}^3$)

Da der Verdacht auf eine Harnwegsinfektion durch die Einschlusskriterien bei allen Patienten bestand, erfolgte die Einteilung in die beiden Gruppen anhand der SIRS Kriterien. Eine Linksverschiebung der Leukozyten ($\geq 10\%$ unreife Leukozyten im Differentialblutbild) wurde nicht regelmäßig erfasst, sodass hier lediglich eine Leukozytose/Leukopenie als SIRS Kriterium genutzt wurde.

Im Falle von keinem oder einem erfüllten SIRS Kriterium wurde der Patient der Gruppe Harnwegsinfektion, bei zwei, drei oder vier erfüllten Kriterien der Gruppe Urosepsis zugeordnet. Die Zahl der Patienten, die nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und SIRS Kriterien in die beiden Untergruppen eingeteilt wurden, zeigt Abbildung 3.

Abbildung 3: Flowchart Gruppeneinteilung der Patienten



4.6 Datenauswertung

Zunächst erfolgte ein Vergleich allgemeiner Patientendaten sowie der bestimmten Vitalparameter zwischen der Gruppe Harnwegsinfektion und der Gruppe Urosepsis (Kapitel 5.1 und 5.2).

Zur Analyse des Verlaufes der CD4 und CD8 Lymphozytenzahlen wurden die zu den drei Messzeitpunkten (vor der Infektionsepisode, während der Infektionsepisode, nach der Infektionsepisode) erhobenen Ergebnisse innerhalb der einzelnen Untergruppen auf signifikante Veränderungen überprüft. Zudem erfolgte eine Analyse, ob zu den einzelnen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe Urosepsis und Harnwegsinfektion vorlagen (Kapitel 5.3 und 5.4).

Auf die gleiche Weise wurde die zu den beschriebenen Messzeitpunkten erhobene Gesamtlymphozytenzahl, die Monozytenzahl und die Thrombozytenzahl ebenfalls ausgewertet, um auch hier mögliche charakteristische Zellzahlverläufe zu identifizieren (Kapitel 5.5).

Zur Abschätzung der Schwere der Infektionsepisode erfolgte ein Vergleich der während der Infektionsepisode erhobenen CRP-Werte, des Serumkreatinins sowie der Leukozytenzahl der beiden Unterguppen sowie ein Vergleich der Auftrenshäufigkeit eines akuten Nierenversagens (Kapitel 5.6). Zudem erfolgte ein Vergleich der Häufigkeit der während der Infektion nachgewiesenen Reaktivierungen von CMV und BKV (Kapitel 5.7).

Zur Analyse des bakteriellen Erregerspektrums wurden die Befunde der Urin- und Blutkulturen ausgewertet und die Häufigkeit der ursächlichen Erreger dargestellt. Hierbei stand in den mikrobiologischen Befunden des KfH Niederrad keine weitere Differenzierung der nachgewiesenen Enterokokken zur Verfügung, sodass sich die Nachweise von *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) und *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) nicht zur Gesamtheit der Enterokokkennachweise ergänzen. Zudem erfolgte die Auswertung der dazugehörigen Antibiogramme und Analyse der Resistenzlage der Erreger/Erregergruppen gegenüber bestimmten Antibiotika, dabei wurden Bakterien mit gleichem Resistenzmuster in korrespondierenden Urin- und Blutkulturen nur einmal in der Statistik der Antibiotikaresistenz berücksichtigt (Kapitel 5.8).

Zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft verschiedener Parameter – insbesondere der CD4/CD8 Lymphozytenzahl und des Erfüllens der SIRS Kriterien – in Bezug auf das Ergebnis einer Blutkultur erfolgte zunächst ein statistischer Vergleich dieser Parameter bei Patienten mit und ohne Erregernachweis mittels Blutkultur. Mittels einfacher und logistischer Regression erfolgte anschließend eine Überprüfung, welche Parameter einen Einfluss auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur zeigen. Abschließend wurden geeignete CD4/CD8 Lymphozyten Cut-Off Werte bestimmt, welche diagnostisch genutzt werden könnten, eine positive Blutkultur vorherzusagen. Die diagnostischen Gütekriterien (Sensitivität, Spezifität, Fehlklassifikationsrate) wurden zu diesen Cut-Off Werten sowie für die Einteilung nach SIRS Kriterien bestimmt und miteinander verglichen (Kapitel 5.9).

4.7 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Office Excel erfasst, die nachfolgende statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm Bias (Bias, Version 10.04, Epsilon Verlag, 1989-2015).

Zum Vergleich der Gruppen wurde bei dichotomen Variablen der Chi²-Vierfeldertafel-Test verwendet, bei geringen Fallzahlen ($n < 60$) erfolgte eine Yates-Korrektur der Ergebnisse. Bei zu geringen Fallzahlen wurde Fisher's exakter Test verwendet.

Bei mindestens ordinalskalierten Variablen wurden die Stichproben mithilfe des Kolmogoroff-Smirnoff-Lilliefors-Tests auf Gauß-Verteilung getestet. Sofern diese vorlag, wurde zum Vergleich der Stichproben der Zweistichproben-t-Test verwendet. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, wenn mindestens eine der Stichproben keine Gaußverteilung aufwies.

Zum Vergleich mehrerer erhobener Stichprobenergebnisse im Zeitverlauf wurde als Globaltest auf das Vorliegen eines Unterschiedes zwischen den Messzeitpunkten der Friedman-Test verwendet. Bei signifikantem Friedman-Test erfolgte im Anschluss als post-hoc-Test ein semiparametrischer Conover Vergleich mit Bonferroni-Holm Korrektur zwischen den einzelnen Messzeitpunkten.

Zur Bestimmung des Einflusses mehrerer Parameter auf die Zielgröße Blutkultur positiv/negativ wurde zunächst univariat eine einfache logistische Regression durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine multivariate Modellbildung mit jeweils drei Einflussgrößen auf die Zielgröße Blutkultur, hierzu wurde eine multiple logistische Regression durchgeführt¹⁴⁷. Zur Bestimmung der optimalen CD4/CD8 Cut-Off Werte in Bezug auf die Vorhersagekraft einer positiven Blutkultur wurde eine ROC (receiver operating characteristic)-Analyse mit Erstellung einer ROC-Kurve sowie Bestimmung der Parameter Sensitivität, Spezifität, falsch-positiv- und falsch-negativ-Rate sowie Gesamtfehlklassifikationsrate eingesetzt¹⁴⁷.

Da einzelne Patienten durch wiederholte Infektepisoden mehrfach in die Statistik eingehen konnten, erfolgte bezüglich der bedeutendsten statistischen Berechnungen (Vergleich der CD4/CD8 Lymphozytenzahlen zu den einzelnen

Untersuchungszeitpunkten, einfache und logistische Regression) eine ergänzende Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse mit dem Statistikprogramm R. Auf den durchgeführten Friedmann-Test zum Vergleich der Parameter einer untersuchten Gruppe im Zeitverlauf hat der mehrfache Eingang von Patienten in die Statistik keinen relevanten Einfluss, sodass auf eine weitere Sensitivitätsanalyse verzichtet wurde. Wenn sich ein in der Berechnung mit BIAS signifikantes Ergebnis in der Sensitivitätsanalyse mit R nicht bestätigte, ist dies im Ergebnisteil vermerkt.

Als signifikant wurden Ergebnisse bei einem p-Wert $<0,05$, als Trend wurden Ergebnisse bei einem p-Wert $<0,1$ gewertet.

Die graphische Darstellung erfolgte ebenfalls mithilfe des Programms Bias, eine Überarbeitung der Graphiken mit dem Programm Microsoft Paint.

5. Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Der Vergleich der allgemeinen Patientendaten zeigte ein signifikant niedrigeres Alter der Patienten der Gruppe Urosepsis. Ein statistischer Trend ($p < 0,1$) bestand bezüglich einer größeren Zeitspanne zwischen Transplantation und Infektions-episode in der Gruppe Urosepsis.

Bezüglich des Geschlechterverhältnisses zeigte sich ein statistischer Trend zu einem höheren Frauenanteil in der Gruppe Harnwegsinfektion, in der Gruppe Urosepsis war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen.

Bezüglich einer begleitenden Diabeteserkrankung bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen (Tabelle 4).

	Urosepsis			Harnwegsinfektion			p-Wert
	n	arith. Mittel (sd)	Median (1./3. Quartil)	n	arith. Mittel (sd)	Median (1./3. Quartil)	
Alter (Jahre)	75	57,25 (13,42)	58 (50/67)	47	62,38 (10,4)	64 (58/71)	< 0,05
Geschlecht							
m	37		49,33%	16		34,04%	0,097
w	38		50,67%	31		65,96%	
Zeit seit Tx (Monate)	75	89,75 (95)	51 (9/160)	47	63,17 (70,32)	43 (3/95)	0,098
Diabetes	20		26,67%	12		25,53%	0,89

Tabelle 4: Allgemeine Patientendaten

Angegeben ist zu jedem Parameter jeweils die Anzahl der erfassten Werte (n), das arithmetische Mittel mit Standardabweichung (sd), sowie der Median mit dem 25%- und dem 75%-Quartil (1./3.Quartil). In der Zeile Geschlecht und Diabetes sind jeweils die Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Merkmal angegeben, sowie in der Spalte Median der prozentuale Anteil an der jeweiligen Patientengruppe. Die Spalte p-Wert gibt den Vergleich der Gruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion wieder; Zeit seit Tx: Zeit seit Transplantation.

5.2 Krankenhausaufenthaltsdauer und Vitalparameter

Patienten mit Urosepsis wurden im Median zwei Tage länger stationär behandelt als Patienten mit Harnwegsinfektion, was jedoch keinem signifikantem Unterschied entspricht.

Beim Vergleich der erhobenen Vitalparameter zeigte sich eine signifikant höhere Körpertemperatur, eine signifikant höhere Herzfrequenz und ein signifikant niedrigerer paCO_2 in der Gruppe Urosepsis. Bezüglich der Atemfrequenz unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander. Der Vergleich der Blutdruckwerte erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei bezüglich des diastolischen Blutdruckwertes ein Trend zu niedrigeren Blutdruckwerten in der Gruppe Urosepsis bestand (Tabelle 5).

	Urosepsis			Harnwegsinfektion			p-Wert
	n	arith. Mittel (sd)	Median (1./3.Quartil)	N	arith. Mittel (sd)	Median (1./3. Quartil)	
Aufenthaltsdauer (Tage)	75	15,57 (9,53)	13 (9/17)	47	14,7 (12,89)	11 (7/19)	0,28
Temperatur (°C)	73	38,71 (0,98)	39 (38,4/39,3)	33	37,62 (1,0)	37,3 (36,8/38,6)	< 0,01
Herzfrequenz (1/min)	70	96,54 (14,98)	96 (87,5/105,75)	38	83,61 (11,11)	83,5 (76,75/92)	< 0,01
Atemfrequenz (1/min)	35	17,03 (3,29)	16 (14/20)	14	16,71 (4,84)	16 (12/18,25)	0,59
paCO² (mmHg)	50	31,12 (6,15)	31 (28,83/34,25)	16	36,79 (4,16)	35,85 (34,8/41,08)	< 0,01
RR systolisch (mmHg)	65	108,12 (19,82)	107 (96,5/120)	34	110,85 (12,96)	110 (100/120)	0,23
RR diastolisch (mmHg)	65	59,91 (11,59)	60 (50/70)	34	64,29 (11,1)	60 (60/70)	0,06

Tabelle 5: Krankenhausaufenthaltsdauer und Vitalparameter
Der Aufbau der Tabelle entspricht Tabelle 4.

5.3 CD4 Lymphozytenzahl

In der gesamten Patientengruppe, d.h. Urosepsis- und Harnwegsinfektionspatienten, zeigten sich während der Infektionsepisode signifikant niedrigere CD4 Lymphozytenzahlen als vor der Infektionsepisode. Nach Behandlung der Infektionsepisode stiegen die Lymphozytenzahlen wieder signifikant an und zeigten hierbei sogar einen Trend zu höheren Werten als vor der Infektionsepisode.

Auch in beiden Untergruppen ließ sich der signifikante Abfall der CD4 Lymphozyten während der Infektion gegenüber dem Wert vor der Infektionsepisode, sowie der wiederum signifikante Anstieg nach Behandlung der Infektion nachweisen.

Tabelle 6 zeigt zur Verdeutlichung den signifikanten Abfall der CD4 Lyphozytenzahl während der Infektion gegenüber vor der Infektion in den einzelnen Subgruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt hier ausschließlich der Vergleich der Werte vor und während des Infektionsepisode. Eine ausführlichere Darstellung des gesamten Verlaufes mit Einschluss der Werte nach der Infektion findet sich im Anhang.

	vor Infektion	während Infektion	Vergleich (vor/während Infektion)
	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	p-Wert
gesamte Gruppe	711 (456/955)	344 (209/562)	< 0,01
Urosepsis	679,5 (434/888,25)	293 (152/472)	< 0,01
Harnwegsinfektion	784 (507/1023)	440,5 (271/764)	< 0,05

Tabelle 6: Abfall der CD4 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode

Angegeben sind die Ergebnisse vor und während der Infektionsepisode jeweils als Median mit 25%- und 75%-Quartil (1./3.Quartil) in der Einheit Zellen/ μ l, jeweils für die gesamte Patientengruppe, sowie für die Gruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion. In der Spalte p-Wert ist der Vergleich zu den Meßzeitpunkten vor und während der Infektion angegeben.

Der Vergleich der beiden Untergruppen zeigte, dass dieser Abfall der CD4 Lymphozyten während der Infektion bei Patienten mit Urosepsis ausgeprägter (auf 43% des Ausgangswertes) als bei Patienten mit Harnwegsinfektion (Abfall auf 56% des Ausgangswertes) war. Hierdurch ergaben sich weder vor noch nach der Infektion signifikant unterschiedliche CD4 Lymphozytenzahlen zwischen den beiden Gruppen, während der Infektionsepisode war die CD4 Lymphozytenzahl in der Gruppe Urosepsis jedoch signifikant niedriger als in der Gruppe Harnwegsinfektion. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die Signifikanz dieses Unterschiedes statistisch nicht.

Tabelle 7 zeigt den gesamten Verlauf der CD4 Lymphozyten über die 3 Meßzeitpunkte in den beiden Untergruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion, sowie den Vergleich der CD4 Lymphozytenzahl zwischen diesen beiden Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten.

	vor Infektion	während Infektion	nach Infektion
	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)
Urosepsis	679,5 (434/888,25)	293 (152/472)	708 (485,5/1011,5)
Harnwegsinfektion	784 (507/1023)	440,5 (271/764)	715,5 (535/970)
p-Wert Vergleich Urosepsis/HWI	0,21	< 0,05*	0,73

Tabelle 7: Vergleich der CD4 Lymphozytenzahl an den Meßzeitpunkten vor, während und nach Infektion

Angegeben sind die Ergebnisse vor, während und nach der Infektionsepisode jeweils als Median mit 25%- und 75%-Quartil (1./3. Quartil) in der Einheit Zellen/ μ l, jeweils für die gesamte Patientengruppe, sowie für die Gruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion. In der Zeile p-Wert ist der Vergleich der Untergruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion an dem jeweiligem Meßzeitpunkt angegeben. *Mittels Sensitivitätsanalyse mit R ergab sich keine Signifikanz ($p=0,3$).

Abbildung 4: Verlauf der CD4 Lymphozytenzahl

In Abbildung 4a) und 4b) ist der Verlauf der CD4 Lymphozyten für die Gruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion dargestellt, durch * wurden signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten dargestellt. Abbildung 4c) zeigt den Vergleich der Gruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion zu den einzelnen Meßzeitpunkten, durch * wurde hier ein signifikanter Unterschied am jeweiligen Meßzeitpunkt dargestellt. Durch den Box-Plot ist jeweils der Median mit dem 1. und 3. Quartil, sowie der minimale und maximale Wert dargestellt.

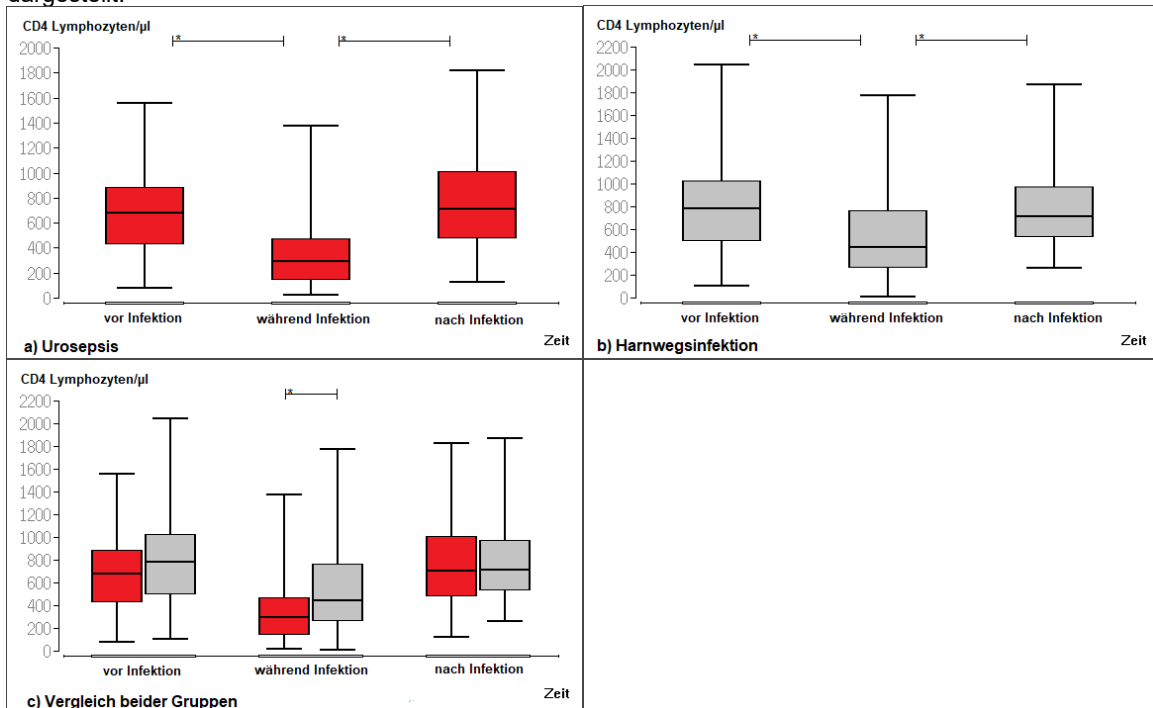


Abbildung 4 stellt ergänzend graphisch den Verlauf der CD4 Lymphozytenzahl in der Gruppe Urosepsis (Abbildung 4a) sowie der Gruppe Harnwegsinfektion (Abbildung 4b) dar. Abbildung 4c zeigt den Vergleich der beiden Untergruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten.

5.4 CD8 Lymphozytenzahl

In der gesamten Patientengruppe zeigte sich, wie bei den CD4 Lymphozyten, auch bei den CD8 Lymphozyten ein signifikanter Abfall während der Infektion gegenüber dem Wert vor der Infektionsepisode. Nach der Behandlung der Infektion zeigte sich wiederum ein signifikanter Anstieg der CD8 Lymphozytenzahl. Dieser Wert nach der Behandlung war sogar signifikant höher als die CD8 Lymphozytenzahl, die vor der Infektionsepisode bestimmt wurde.

Auch für die Gruppe Urosepsis zeigte sich ein entsprechender Verlauf mit einem signifikanten Abfall der CD8 Zellzahl während der Infektion, einem signifikanten Anstieg nach der Infektion, sowie einer signifikant höheren CD8 Lymphozytenzahl nach der Infektionsepisode als vor der Infektionsepisode.

In der Gruppe Harnwegsinfektion zeigte sich ein nicht signifikanter Abfall der CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode. Nach der Infektionsepisode lag die CD8 Zellzahl signifikant höher als während der Infektion, gegenüber dem Wert vor der Infektion ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 8 zeigt zur Verdeutlichung den Abfall der CD8 Lymphozytenzahl während der Infektion gegenüber vor der Infektionsepisode in den einzelnen Subgruppen. Auch hier erfolgt aus Gründen der Übersichtlichkeit ausschließlich der Vergleich der Werte vor und während der Infektion. Eine ausführlichere Darstellung des gesamten Verlaufes mit Einschluss der Werte nach der Infektion erfolgt im Anhang.

	vor Infektion	während Infektion	Vergleich (vor/während Infektion)
	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	p-Wert
gesamte Gruppe	504 (356/660)	288 (182/490,25)	< 0,01
Urosepsis	484,5 (341,5/590,5)	257 (162/460)	< 0,01
Harnwegsinfektion	525 (399/736)	413 (219/558)	0,23

Tabelle 8: Abfall CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode

Der Aufbau der Tabelle entspricht Tabelle 6. CD8 Lymphozytenzahl angegeben in Zellen/ μ l.

Der Vergleich der CD8 Lymphozyten zwischen den Patienten der Gruppe Urosepsis und der Gruppe Harnwegsinfektion zeigte bereits vor der Infektionsepisode signifikant niedrigere Werte in der Gruppe Urosepsis. Während der Infektionsepisode war der Abfall der CD8 Lymphozyten in der Gruppe Urosepsis ausgeprägter (auf 53,5% des Wertes vor Infektion) als in der Gruppe Harnwegsinfektion (auf 78,6%), sodass Patienten mit Urosepsis auch während der Infektionsepisode signifikant niedrigere CD8 Lymphozytenzahlen aufwiesen. Auch hier konnte die Sensitivitätsanalyse die statistische Signifikanz dieser Unterschiede nicht bestätigen. Nach der Infektion unterschied sich die CD8 Lymphozytenzahl zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 9 zeigt den gesamten Verlauf der CD8 Lymphozyten über die 3 Meßzeitpunkte in den beiden Untergruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion, sowie den Vergleich der CD8 Lymphozytenzahl zwischen diesen beiden Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten.

Abbildung 5 stellt ergänzend graphisch den Verlauf der CD8 Lymphozytenzahl in der Gruppe Urosepsis (Abbildung 5a) sowie der Gruppe Harnwegsinfektion (Abbildung 5b) dar. Abbildung 5c zeigt den Vergleich der beiden Untergruppen an den einzelnen Meßzeitpunkten.

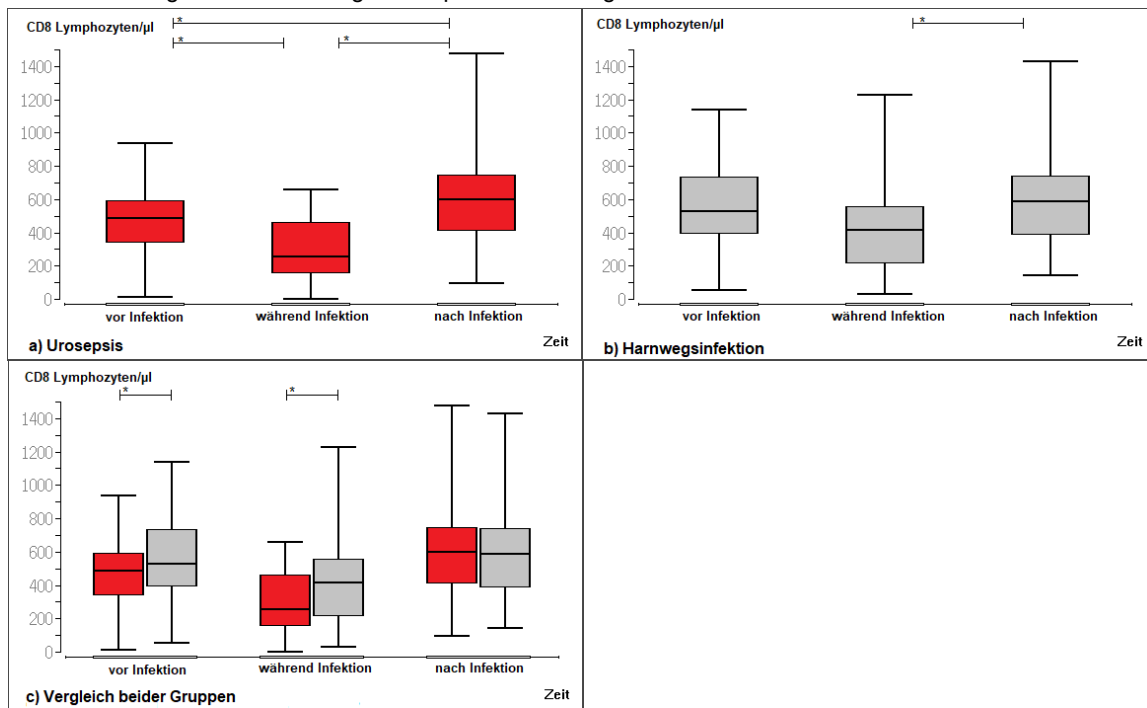
	vor Infektion	während Infektion	nach Infektion
	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)
Urosepsis	484,5 (341,5/590,5)	257 (162/460)	596,5 (412,75/744,75)
Harnwegsinfektion	525 (399/736)	413 (219/558)	589 (393,25/743,75)
p-Wert Vergleich Urosepsis/HWI	< 0,05*	< 0,05*	0,92

Tabelle 9: Vergleich der CD8 Lymphozytenzahl an den Meßzeitpunkten vor, während und nach Infektion.

Der Aufbau der Tabelle entspricht Tabelle 7. CD8 Lymphozytenzahl angegeben in Zellen/µl. *Mittels Sensitivitätsanalyse mit R ergab sich keine Signifikanz (vor Infektion p=0,62, während Infektion p=0,11).

Abbildung 5: Verlauf der CD8 Lymphozytenzahl

Die Darstellung in den Abbildungen entspricht Abbildung 4.



5.5 Vergleich der Gesamtlymphozytenzahl sowie der Mono- und Thrombozytenzahl im Verlauf der Infektionsepisode

Die mediane Gesamtlymphozytenzahl lag vor der Infektion in beiden Gruppen innerhalb des Referenzbereiches des Labors der Frankfurter Universitätsklinik (1,18-3,74/nl) und unterschritt während des Infektes den unteren Grenzwert. Bei

Patienten mit Urosepsis war dieser Abfall auch statistisch signifikant, bei Patienten mit Harnwegsinfektion bestand ein Trend ($p=0,06$) zu niedrigeren Lymphozytenzahlen während der Infektion. In beiden Gruppen stiegen die Werte nach Behandlung der Infektion wieder signifikant an und lagen in der Gruppe Urosepsis signifikant höher als vor der Infektion, bei Patienten der Gruppe Harnwegsinfektion bestand ein Trend zu einer höheren Lymphozytenzahl nach der Infektion als vor der Infektion. Vor und nach der Infektion bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, während der Infektion waren die Lymphozytenzahlen bei Urosepsis signifikant niedriger als bei einer Harnwegsinfektion (vgl. Abbildung 6a).

Die mediane Monozytenzahl lag in beiden Gruppen zu jedem Messzeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches (0,24-0,86/nl). In der Gruppe Urosepsis zeigte sich ein Trend zu höheren Werten während der Infektion, nach der Infektion war die Monozytenzahl signifikant höher als vor der Infektionsepisode. In der Gruppe Harnwegsinfektion erfolgte bei nicht signifikantem Friedman-Test ($p=0,77$) kein weiterer Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte, ein nicht signifikanter Friedman-Test spricht gegen einen signifikanten Unterschied zwischen einzelnen Messzeitpunkten. Der Vergleich der Gruppen zu den Messzeitpunkten zeigte keine signifikant unterschiedlichen Monozytenzahlen vor und nach der Infektion, während der Infektionsepisode war die mediane Monozytenzahl in der Gruppe Urosepsis signifikant höher (vgl. Abbildung 6b).

Die mediane Thrombozytenzahl lag in der Gruppe Urosepsis bereits bei Aufnahme unterhalb des Referenzbereiches (182-369/nl). Während der Infektion fiel sie weiter signifikant ab, um bei Entlassung signifikant höher als während der Infektion und bei Aufnahme zu liegen.

In der Gruppe Harnwegsinfektion lag die mediane Thrombozytenzahl zu jedem der drei Messzeitpunkte innerhalb des Referenzbereiches, aber auch hier zeigte sich ein signifikanter Abfall der Thrombozyten während der Infektion sowie ein signifikanter Wiederanstieg bis zur Entlassung.

Bei Aufnahme und während der Infektionsepisode lagen die Thrombozyten der Gruppe Urosepsis signifikant niedriger, bei Entlassung gab es keinen signifikanten Unterschied zur Gruppe Harnwegsinfektion (vgl. Abbildung 6c).

Der Vergleich der Gesamtlymphozytenzahl, der Monozytenzahl sowie der Thrombozytenzahl vor und während der Infektion ist in der Tabelle 10 dargestellt. Auch hier erfolgt aus Gründen der Übersichtlichkeit eine Darstellung der Werte vor und während der Infektionsepisode, eine ausführlichere Darstellung des gesamten Verlaufes mit Einschluss der Werte nach der Infektionsepisode findet sich im Anhang. Die Abbildung 6 stellt den Verlauf der Zellreihen sowie jeweils den Vergleich der beiden Untergruppen an den einzelnen Meßzeitpunkten dar.

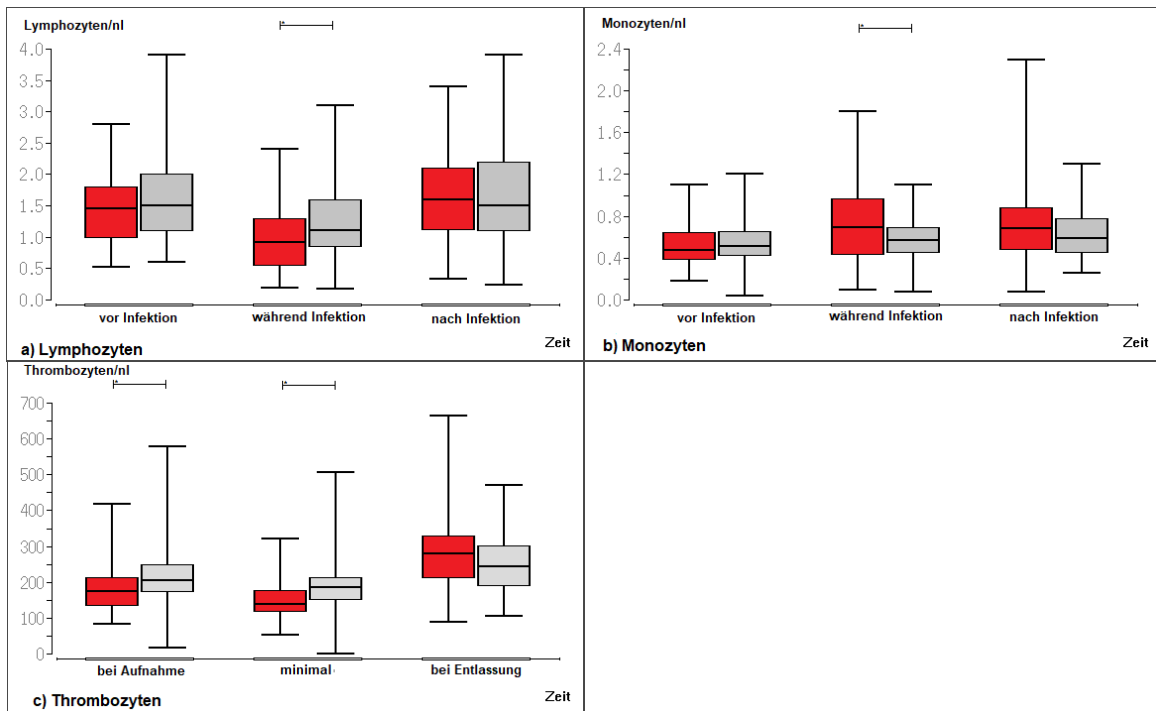
		bei Aufnahme/vor Infektion	während Infektion	Vergleich (vor/während Infektion)
		Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	p-Wert
Lymphozyten	Urosepsis	1,45 (0,99/1,8)	0,91 (0,56/1,3)	< 0,05
	HWI	1,5 (1,1/2)	1,1 (0,85/1,6)	0,06
Monozyten	Urosepsis	0,47 (0,39/0,65)	0,69 (0,44/0,97)	0,09
	HWI	0,51 (0,43/0,65)	0,57 (0,46/0,7)	(0,77)
Thrombozyten	Urosepsis	174,5 (136,25/213,5)	137,5 (118,75/177,5)	< 0,01
	HWI	204 (173/249)	184,5 (152,75/212,25)	< 0,01

Tabelle 10: Verlauf der Lympho-, Mono-, und Thrombozytenzahl

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Tabelle 6. Lympho-, Mono- und Thrombozytenzahlen angegeben in Zellen/nl, in der Gruppe Harnwegsinfektion ist beim Vergleich der Monozytenzahl zwischen den einzelnen Messzeitpunkten das Friedman's Chi² angegeben.

Abbildung 6: Vergleich der Lympho-, Mono-, und Thrombozytenzahl im Infektionsverlauf

a) Vergleich der Lymphozyten beider Untergruppen b) Vergleich der Monozyten beider Untergruppen c) Vergleich der Thrombozyten beider Untergruppen. Jeweils rot Gruppe Urosepsis, grau Gruppe Harnwegsinfektion. Art der Darstellung entspricht Abbildung 4c.



5.6 CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Verlauf der Infektionsepisode

Das CRP war in beiden Gruppen bei Aufnahme gegenüber dem Normwert (<0,5 mg/dl) erhöht, stieg im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes in beiden Gruppen weiter signifikant an und fiel mit Behandlung der Infektionsepisode signifikant ab. Zu allen drei Messzeitpunkten lag es in der Gruppe Urosepsis signifikant höher als in der Gruppe Harnwegsinfektion (vgl. Abbildung 7a).

Bei Aufnahme ins Krankenhaus bestand bei Urosepsis eine Leukozytose, bei Harnwegsinfektion lag die mediane Leukozytenzahl innerhalb des Referenzbereiches (4,2 - 9,07/nl). Ein signifikanter Unterschied bestand zu diesem Messzeitpunkt jedoch nicht ($p=0,13$). Im Verlauf stiegen die Leukozyten in beiden Untergruppen auf einen maximalen Wert signifikant an und fielen zur Entlassung wieder signifikant ab. Die Leukozytose war in der Gruppe Urosepsis signifikant höher

als in der Gruppe Harnwegsinfektion, bei Entlassung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (vgl. Abbildung 7b).

In beiden Gruppen war das mediane Kreatinin bei Aufnahme gegenüber dem Normwert (0,5-0,9 mg/dl) erhöht. Im Verlauf der Infektion stieg es in beiden Gruppen signifikant an, fiel zur Entlassung signifikant ab und lag dadurch bei Entlassung sowohl signifikant niedriger als der Maximalwert als auch als bei Aufnahme. Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied, wobei bei Entlassung ein Trend zu einem niedrigeren Kreatinin der Patienten mit Urosepsis bestand ($p=0,07$) (vgl. Abbildung 7c).

Die erhobenen Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt. Auch hier erfolgt aus Gründen der Übersichtlichkeit eine Beschränkung der Darstellung auf den Vergleich der Werte vor und während der Infektionsepisode, um hier signifikante Veränderungen darzustellen. Eine ausführlichere tabellarische Darstellung einschließlich der Werte nach der Infektionsepisode sowie der beschriebenen Vergleiche der beiden Untergruppen an den einzelnen Meßzeitpunkten findet sich im Anhang.

		Aufnahme	maximal	Vergleich
		Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	p-Wert
CRP	Urosepsis	9,36 (2,74/22,75)	18,66 (11,64/28,21)	< 0,01
	HWI	2,72 (0,41/8,12)	5,2 (2,34/11,19)	< 0,01
Leukozyten	Urosepsis	9,64 (7,28/14,45)	12,57 (8,17/17,98)	< 0,01
	HWI	8,49 (6,92/10,97)	9,6 (7,96/11,73)	< 0,01
Kreatinin	Urosepsis	2,21 (1,47/3,43)	2,33 (1,69/3,76)	< 0,01
	HWI	1,99 (1,62/2,65)	2,48 (1,81/3,11)	< 0,01

Tabelle 11: CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Infektionsverlauf

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Tabelle 6. Angegebene Einheiten: CRP in mg/dl, Leukozyten in Zellen/nl, Kreatinin in mg/dl.

Abbildung 7: CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Infektionsverlauf

a) Vergleich des CRP b) Vergleich der Leukozyten c) Vergleich des Kreatinins. Jeweils rot Gruppe Urosepsis, grau Gruppe Harnwegsinfektion. Art der Darstellung entspricht Abbildung 4c.

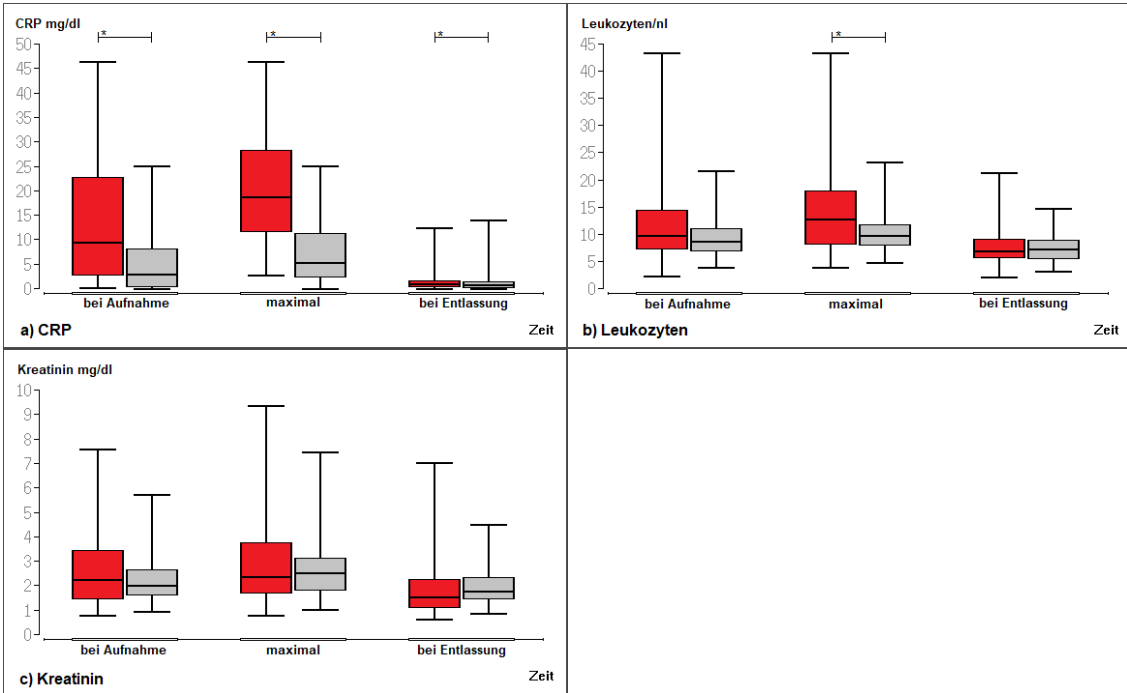


Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens, definiert als ein Kreatininanstieg von mehr als 0,5mg/dl, in beiden Gruppen. Dies ließ sich in beiden Gruppen bei weniger als 20% der Patienten nachweisen und die Häufigkeit war in beiden Gruppen nahezu gleich.

	Urosepsis	Harnwegsinfektion	p-Wert
	n (Anteil in %)	n (Anteil in %)	
akutes Nierenversagen	13 (17,33)	9 (19,15)	0,80

Tabelle 12: Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen in beiden Gruppen

Angegeben sind jeweils die Anzahl an Patienten (n) mit akutem Nierenversagen, sowie der Anteil an der Patientenzahl in der entsprechenden Patientengruppe. In der Spalte p-Wert ist der Vergleich zwischen den beiden Gruppen angegeben.

5.7 Outcome der Infektionsepisode

In keiner der beiden untersuchten Gruppen kam es während der Infektionsepisode zu einem Versterben eines Patienten, ebenso kam es in keiner der beiden Gruppen zu einer Transplantatabstoßung (Tabelle 13).

	Urosepsis	Harnwegsinfektion
	n (Anzahl der Patienten)	n (Anzahl der Patienten)
Während der Infektionsepisode		
- verstorben	0	0
- Transplantatabstoßung	0	0

Tabelle 13: Anzahl der Patienten mit letalem Outcome bzw. Transplantatabstoßung im Rahmen der Infektionsepisode

5.8 Virale Koinfektionen

In der Gruppe Urosepsis standen für 72 Patienten Ergebnisse bezüglich einer CMV-Reaktivierung/-Infektion zur Verfügung, in der Gruppe Harnwegsinfektion für 41 Patienten.

In der Gruppe Urosepsis ergab sich bei 15 Patienten (20,83%) eine CMV-Reaktivierung/-Infektion. In der Gruppe Harnwegsinfektion war dies bei 8 Patienten (19,51%) der Fall. Dies entspricht keinem signifikanten Unterschied.

Insgesamt wurden in der untersuchten Patientengruppe kaum Tests auf das Vorliegen einer Infektion mit dem Polyomavirus (BKV) durchgeführt, in der Gruppe Urosepsis sind insgesamt 5 Tests dokumentiert, in der Gruppe Harnwegsinfektion lediglich ein Test.

Eine BKV-Infektion ließ sich bei drei Patienten der Urosepsisgruppe nachweisen, kein Patient der Harnwegsinfektionsgruppe zeigte einen BKV-Nachweis. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf einen statistischen Vergleich verzichtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

	Urosepsis	Harnwegsinfektion	
	n (Anteil in %)	n (Anteil in %)	p-Wert
CMV	15 (20,83)	8 (19,51)	1
BKV	3 (-)	0 (-)	-

Tabelle 14: Anzahl der Patienten mit CMV- oder BKV-Infektion
Der Aufbau der Tabelle entspricht Tabelle 12.

Tabelle 15 zeigt den Vergleich der minimalen CD4 und CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode bei Patienten mit und ohne CMV-Nachweis, hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Lymphozytenzahl zwischen den beiden Gruppen.

	CMV-Nachweis (n=23)	kein CMV-Nachweis (n=90)	p-Wert
	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	
CD4 Lymphozyten während Infektion	320,5 (248/531,5)	343 (166,75/579,5)	0,71
CD8 Lymphoyten während Infektion	353 (249,5/540,5)	260,5 (164/474,5)	0,26

Tabelle 15: Vergleich der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode bei Patienten mit bzw. ohne CMV-Nachweis.

Die Zellzahl ist jeweils als Median mit 25%- und 75%-Quartil (1./3.Quartil) in der Einheit Zellen/ μ l angegeben.

5.9 Bakteriologie

5.9.1 Urinkulturen

In der Gruppe Urosepsis stand für 74 Patienten das Ergebnis einer Urinkultur zur Verfügung, in der Gruppe Harnwegsinfektion stand bei allen 47 Patienten das Ergebnis einer Urinkultur zur Verfügung.

Bei 66 der 74 Patienten mit Urosepsis (89,19%) konnten Bakterien durch die wiederholte Abnahme von Urinkulturen nachgewiesen werden (Tabelle 16). Bei 53 Patienten wurde ein Bakterium, in zwölf Fällen wurden zwei Bakterien, einmal wurden drei Bakterien nachgewiesen. Bei acht Patienten konnten keine Bakterien in der Urinkultur nachgewiesen werden.

Bei den Patienten mit Harnwegsinfektion konnten bei 41 der 47 Patienten (87,23%) Bakterien in der Urinkultur nachgewiesen werden (Tabelle 16). Bei 31 Patienten wurde ein Bakterium, acht Mal wurden zwei Bakterien gefunden, einmal wurden drei, einmal vier Bakterien nachgewiesen.

	Urosepsis (n=74)		HWI (n=47)		p-Wert
	n	%	n	%	
positive Urinkulturen	66	89,19	41	87,23	0,97

Tabelle 16: Vergleich der positiven Urinkulturen beider Gruppen

Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit positiver Urinkultur einer Gruppe (n) sowie der Anteil der Patientin mit positiver Urinkultur in der jeweiligen Gruppe in %.

Bei den Patienten mit Urosepsis war E.coli mit 38 positiven Befunden (bei 51,35% der Patienten) das am häufigsten nachgewiesene Bakterium, gefolgt von Enterokokken in 14 Fällen (18,92%) sowie Pseudomonaden und Klebsiellen bei jeweils acht Patienten (10,81%). Bei den Patienten mit Harnwegsinfektion waren mit 18 Fällen (38,3% der Patienten) Enterokokken die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien, gefolgt von E.coli in 14 Fällen (29,79%). Pseudomonaden fanden sich bei sechs Patienten (12,77%), Klebsiellen bei fünf Patienten (10,64%).

Der Vergleich der Gruppen ergab einen signifikant häufigeren Nachweis von E.coli in den Urinkulturen der Gruppe Urosepsis, sowie einen signifikant häufigeren Nachweis von Enterokokken in der Gruppe Harnwegsinfektion (Tabelle 17).

	alle Patienten (n=121)		Urosepsis (n=74)		HWI (n=47)		p-Wert
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	
E.coli	52	(42,98)	38	(51,35)	14	(29,79)	< 0,05
Enterokokken	32	(26,45)	14	(18,92)	18	(38,3)	< 0,05
- E. faecalis	16		7		9		
- E. faecium	12		4		8		
Pseudomonaden	14	(11,57)	8	(10,81)	6	(12,77)	0,74
Klebsiellen	13	(10,74)	8	(10,81)	5	(10,64)	0,98
Sonstige	23	(19,01)	12	(16,22)	11	(23,4)	0,33
- sonstige Enterobakterien	19	(15,7)	8	(10,81)	11	(23,4)	
- KNS	1	(0,83)	1	(1,35)	0		
- s. aureus	3	(2,48)	3	(4,05)	0		

Tabelle 17: Vergleich der am häufigsten in Urinkulturen nachgewiesenen Bakterien

Angegeben ist die Häufigkeit des Nachweises des jeweiligen Bakteriums (n) sowie der Anteil der Patienten mit Nachweis dieses Bakteriums in %. Der p-Wert gibt den Vergleich der Häufigkeit des Nachweises eines Bakteriums in den beiden Untergruppen an. KNS=Koagulase negative Staphylokokken

5.9.2 Blutkulturen

In der Gruppe Urosepsis standen bei 64 Patienten Ergebnisse von Blutkulturen zur Verfügung, in der Gruppe Harnwegsinfektion bei 23 Patienten.

In der Gruppe Urosepsis fand sich bei 26 der 64 Patienten mit asservierten Blutkulturen ein positiver Blutkulturbefund (40,63%). Bezogen auf die gesamte Gruppe Urosepsis fand sich also bei 26 der 75 Patienten (34,67%) ein positiver Erregernachweis in Blutkulturen. In 24 Fällen wurde ein Bakterium nachgewiesen, zwei Mal wurden zwei verschiedene Bakterien gefunden.

In der Gruppe Harnwegsinfektion wurde bei fünf Patienten jeweils ein Bakterium nachgewiesen, es fand sich somit bei 5 von 23 Patienten mit asservierter Blutkultur ein Erregernachweis (21,74%), bezogen auf die gesamte Gruppe Harnwegsinfektion fand sich also bei 5 der 47 Patienten (10,64%) ein positiver Erregernachweis in Blutkulturen (Tabelle 18).

	Urosepsis (n=64)		HWI (n=23)		p-Wert
	n	%	n	%	
positive Blutkulturen	26	40,63	5	21,74	0,11

Tabelle 18: Vergleich der positiven Blutkulturen beider Gruppen

Der Aufbau der Tabelle entspricht Tabelle 16.

Bei den Patienten mit Urosepsis war E.coli mit 14 nachgewiesenen Fällen (21,88% der Patienten) das am häufigsten nachgewiesene Bakterium, gefolgt von Enterokokken in vier Fällen (6,25%). Bei den Patienten mit Harnwegsinfekt war ebenfalls E.coli das am häufigsten nachgewiesene Bakterium (8,7% der Patienten) (Tabelle 19).

	alle Patienten (n=87)		Urosepsis (n=64)		HWI (n=23)		p-Wert
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	
E.coli	16	(18,39)	14	(21,88)	2	(8,7)	0,22
Enterokokken	5	(5,75)	4	(6,25)	1	(4,35)	1
- E. faecalis	5		4		1		
- E. faecium	0		0		0		
Pseudomonaden	0		0		0		
Klebsiellen	2	(2,3)	1	(1,56)	1	(4,35)	1
Sonstige	10	(11,5)	9	(14,06)	1	(4,35)	0,28
- sonstige Enterobakterien	2	(2,3)	2	(3,13)	0		
- KNS	7	(8,05)	6	(9,38)	1	(4,35)	
- s.aureus	1	(1,15)	1	(1,56)	0		

Tabelle 19: Vergleich der am häufigsten in Blutkulturen nachgewiesenen Bakterien
Der Aufbau der Tabelle entspricht Tabelle 17.

5.9.3 Antibiotikaresistenzen

Tabelle 20 zeigt die Resistenz der einzelnen Erreger/Erregergruppen gegenüber bestimmten Antibiotika. Aufgeführt sind alle Erreger, welche in Urin- oder Blutkultur nachgewiesen wurden. In Tabelle 21 ist die Häufigkeit an Erregern mit erweitertem Resistenzmuster angegeben.

Besonders hohe Resistenzraten bestanden unter den Klebsiellen mit 76,9% gegenüber Cotrimoxazol sowie ESBL-Bildung mit Resistenz gegenüber 3.-Generations-Cephalosporinen in 61,5% der Fälle. Bei gleichzeitiger Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam und Levofloxacin waren 61,5% der Klebsiellen ebenso als 3MRGN entsprechend den Kriterien der KRINKO zu klassifizieren. Bei gleichzeitiger Resistenz gegenüber Imipenem durch Carbapenemase-Bildung waren 15,4% der Klebsiellen als 4MRGN zu klassifizieren.

Unter den E.coli zeigte sich eine etwas geringere Antibiotikaresistenz mit 58,9% gegenüber Cotrimoxazol und ESBL-Bildung in neun Fällen (16,1%), wobei nur 10,7% als 3MRGN Erreger zu klassifizieren war, da in drei Fällen der ESBL-Bildner eine Levofloxacin und Imipenem-Sensibilität verblieb. Gegenüber Levofloxacin bestand eine Resistenz in 44,6% der Fälle.

Unter den sonstigen Enterobakterien bestand eine Resistenz gegenüber Cotrimoxazol in 45% der Nachweise, zwei Erreger waren bei ESBL-Bildung und entsprechender Resistenz als 3MRGN Erreger zu klassifizieren. Gegenüber Levofloxacin bestand eine Resistenz in 30% der Fälle. 4MRGN Erreger traten sowohl unter den nachgewiesenen E.coli als auch unter den sonstigen Enterobakterien nicht auf.

Unter den nachgewiesenen Enterokokken bestand in 50% der Fälle eine Resistenz gegenüber High-Level-Gentamicin, in einem Fall wurden Vancomycin-resistente Enterokokken nachgewiesen (2,9%). Gegenüber Fluorchinolonen lag in 82,4% eine Resistenz vor.

Unter den nachgewiesenen Pseudomonaden handelte es sich in einem Fall um einen 3MRGN Erreger mit Resistenz gegenüber Levofloxacin, Imipenem und Ceftazidim bei erhaltener Sensibilität gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Bei den übrigen nachgewiesenen Pseudomonaden handelte es sich um pansensible Erreger.

	E. coli n=56	Enterokokken n=34	Pseudomonaden n=14	Klebsiellen n=13	Sonstige Enterobakterien n=20
Ampicillin	69,6	35,3	nT	100	70
Amoxicillin/ Clavulansäure	39,3	nT	nT	76,92	50
Piperacillin/ Tazobactam	17,9	nT	0	69,23	15
Cefotaxim	16,1	nT	nT	61,5	10
Ceftazidim	nT	nT	7,1	nT	nT
Imipenem	0	32,4	0	15,4	5
Gentamicin*	8,9	50	7,1	23,1	20
Cotrimoxazol	58,9	nT	nT	76,9	45
Vancomycin	nT	2,9	nT	nT	nT
Levofloxacin	44,6	82,4	35,7	61,5	30
Ciprofloxacin	25,5	nT	7,1	61,5	25

Tabelle 20: Antibiotikaresistenzmuster

Angegeben ist die Resistenz der einzelnen Erreger/Erregergruppen bezüglich des jeweiligen Antibiotikums in %, * bei Enterokokken ist die Resistenz gegenüber Gentamicin high level angegeben. nT: nicht getestet, wenn für weniger als 50% der Erreger ein Antibiotogramm zur Verfügung stand.

	ESBL	KPC	VRE	HLAR	3 MRGN	4 MRGN
E.coli (n=56)	16,1				10,7	0
Klebsiellen (n=13)	61,5	15,4			61,5	15,4
sonstige Enterobakterien (n=20)	10				10	0
Pseudomonaden (n=14)					7,14	0
Enterokokken (n=34)			2,9	50		

Tabelle 21: Erreger mit erweiterter Antibiotikaresistenz

Angegeben ist jeweils der Anteil (%) an Erregern mit einem bestimmten erweiterten Antibiotikaresistenzmuster in Bezug auf die Gesamtzahl an Nachweisen eines Erregers/einer Erregergruppe. ESBL: Extended-Spectrum-Betalaktamase Bildner; KPC: Carbapenemase bildende Klebsiella Pneumoniae; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken; HLAR: High-Level-Aminoglykosidresistenz, MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger.

5.10 Diagnostische Wertigkeit einzelner Parameter in Bezug auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur

5.10.1 CD4/CD8 Lymphozytenzahl sowie Erfüllen der SIRS Kriterien bei positiver Blutkultur

Bei Patienten mit positiver Blutkultur lagen sowohl die CD4 Lymphozytenzahl als auch die CD8 Lymphozytenzahl während des Infektes signifikant niedriger als bei Patienten ohne Bakteriennachweis mittels Blutkultur. Ebenso wurden Patienten mit positiver Blutkultur häufiger der Gruppe Urosepsis anhand der SIRS Kriterien zugeordnet, aber auch Patienten ohne Bakteriennachweis mittels Blutkultur erfüllten in 67,9% die SIRS/Urosepsis-Kriterien, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Tabelle 22).

	Blutkultur positiv	Blutkultur negativ	
	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	p-Wert
CD4 Lymphozyten (während Infektion)	224 (107/369)	390 (250,5/564,5)	< 0,05
CD8 Lymphozyten (während Infektion)	209 (65/432)	329 (216,5/482)	< 0,05
Urosepsis	26 (83,9%)	38 (67,9%)	0,11

Tabelle 22: Vergleich der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl sowie die Häufigkeit der Zuteilung zur Gruppe Urosepsis anhand der SIRS Kriterien bei Patienten mit und ohne Bakteriennachweis mittels Blutkultur.

Angegeben sind die Ergebnisse der CD4/8 Lymphozyten als Median mit 25%- und 75%-Quartil (1./3.Quartil) in der Einheit Zellen/ μ l, jeweils bei positiver und negativer Blutkultur. In der Spalte Urosepsis ist die Anzahl der Patienten mit der Erfüllen der Urosepsis/SIRS Kriterien, sowie deren prozentuale Häufigkeit bei positiver/negativer Blutkultur angegeben. In der Spalte p-Wert ist der Vergleich der beiden Gruppen angegeben.

5.10.2 Univariate und multivariate Regressionsmodelle

Mittels einfacher logistischer Regression zeigte sich im univariaten Modell ein signifikanter Einfluss einer niedrigen CD8 Lymphozytenzahl auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Erfüllens der Urosepsis/SIRS Kriterien auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Einfluss der CD4 Lymphozytenzahl auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur (Tabelle 23).

Als weitere signifikante Einflussgrößen auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur zeigten sich in der univariaten Analyse eine niedrigere Thrombozytenzahl bei Aufnahme sowie ein höherer maximaler CRP-Wert.

	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall	Wald's p-Wert
Urosepsis	1,71	(0,52 – 5,58)	0,38
CD4 Lymphozyten (Infektion)	1,0012	(0,9995 – 1,003)	0,17
CD8 Lymphozyten (Infektion)	1,003	(1,0002 – 1,006)	< 0,05
Alter	0,9847	(0,947 – 1,03)	0,45
Geschlecht	0,46	(0,17 – 1,24)	0,13
Diabetes	1,37	(0,46 – 4,09)	0,57
CRP			
- Aufnahme	0,96	(0,91 – 1,002)	0,06
- maximal	0,94	(0,89 – 0,99)	< 0,05
Kreatinin			
- Aufnahme	0,89	(0,65 – 1,24)	0,5
- maximal	0,87	(0,63 – 1,2)	0,39
Thrombozyten			
- Aufnahme	1,0099	(1,0006 – 1,019)	< 0,05
- minimal	1,01	(0,9993 – 1,02)	0,07

Tabelle 23: Univariater Einfluss mehrerer möglicher Einflussgrößen auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur.

Durchgeführt wurde eine logistische Regression zur Berechnung des Einflusses der einzelnen Einflussgrößen auf die Zielgröße Blutkultur. Angegeben ist das Odds-Ratio mit dem zugehörigem 95% Konfidenzintervall sowie das Wald's p.

Im multivariaten Modell zur Berechnung des Einflusses der Einflussgrößen Urosepsis (Erfüllen ≥ 2 SIRS Kriterien) sowie der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Einflussgrößen auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur (Tabelle 24).

	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall	Wald's p-Wert
Urosepsis	1,85	(0,56 – 6,2)	0,32
CD4 Lymphozyten (Infektion)	1,0001	(0,998 – 1,002)	0,92
CD8 Lymphozyten (Infektion)	1,003	(0,999 – 1,007)	0,13

Tabelle 24: Multivariates Modell mit den Einflussgrößen Erfüllen der Urosepsis/SIRS Kriterien, sowie der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl während der Infektepisode auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur.

Durchgeführt wurde eine logistische Regression zur Berechnung des Einflusses der einzelnen Einflussgrößen auf die Zielgröße Blutkultur. Angegeben ist das Odds-Ratio mit dem zugehörigem 95% Konfidenzintervall sowie das Wald's p.

Tabelle 25 zeigt ein multivariates Modell mit den Einflussgrößen auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur, welche univariat einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur zeigten. Hier zeigten die CD8 Lymphozytenzahl während der Infektepisode sowie das maximale CRP im Verlauf der

Infekzepisode auch multivariat einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur.

	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall	Wald's p-Wert
CD8 Lymphozyten (Infektion)	1,004	(1,0005 – 1,006)	< 0,05
CRP maximal	0,94	(0,89 – 0,99)	< 0,05
Thrombozyten Aufnahme	1,009	(0,99 – 1,02)	0,07

McFadden's R^2 0,17; Cox-Snell's R^2 0,2; Nagelkerke's R^2 0,27

Tabelle 25: Multivariates Modell mit den Einflussgrößen CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode, CRP maximal während des Infektes sowie Thromzytenzahl bei Aufnahme auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur.

Durchgeführt wurde eine logistische Regression zur Berechnung des Einflusses der einzelnen Einflussgrößen auf die Zielgröße Blutkultur. Angegeben ist das Odds-Ratio mit dem zugehörigem 95% Konfidenzintervall sowie das Wald's p. Unten rechts sind ergänzend die Pseudo-Bestimmtheitsmaße R^2 des angepassten Modells angegeben.

5.10.3 Bestimmung der Güte der Klassifikation mittels ROC-Analyse

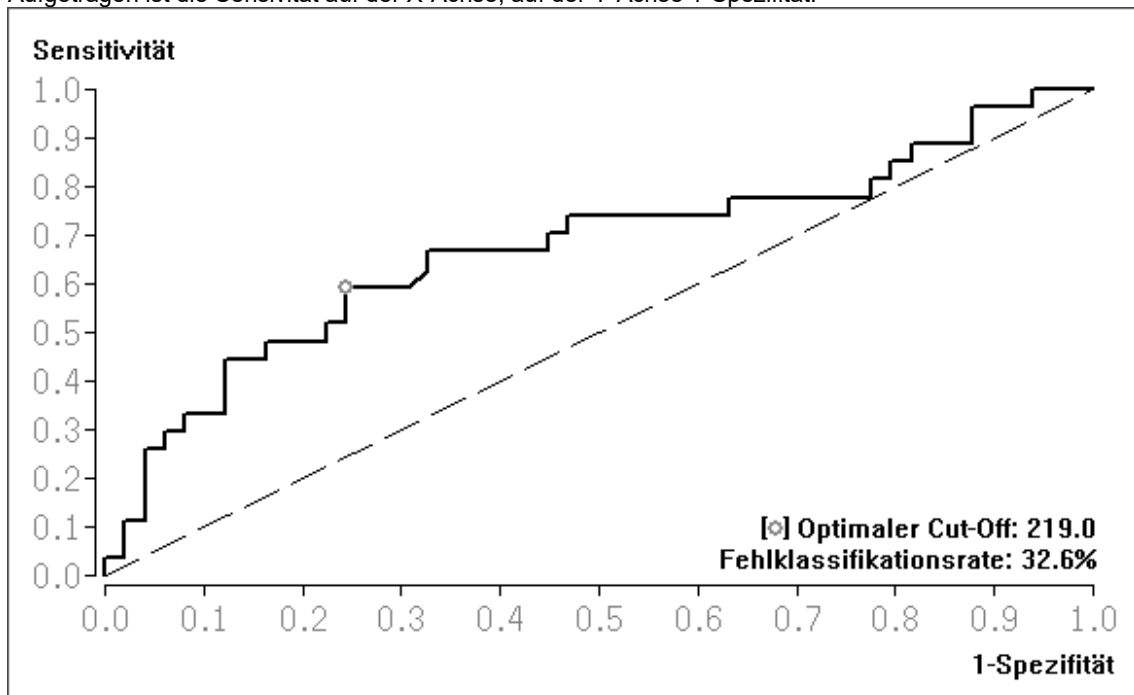
Mittels ROC-Analyse erfolgte eine Bestimmung des optimalen Cut Off Wertes zur Diagnostik auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur anhand der CD8 Lymphozytenzahl während der Infekzepisode. Als optimaler Cut-Off zeigte sich eine CD8 Lymphozytenzahl von 219/ μ l, hier besteht eine Sensivität von 0,59 und eine Spezifität von 0,76. Insgesamt ergibt sich für die Vorhersagekraft bezüglich des Vorliegens einer positiven Blutkultur anhand der CD8 Lymphozytenzahl mit einem Cut-Off von 219/ μ l eine Fehlklassifikationsrate von 32,6% (falsch positiv 0,25, falsch negativ 0,41). Graphisch ist die ROC-Kurve für das Datenpaar CD8 Lymphozyten während der Infektion/Blutkultur in Abbildung 8 dargestellt. In Tabelle 26 sind ergänzend auch die Sensivität, Spezifität sowie die Fehlklassifikationsrate für die Diagnostik auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur mittels CD4 Lymphozytenzahl beim optimalen Cut Off von 290/ μ l sowie mittels Einteilung nach Urosepsis/SIRS Kriterien dargestellt.

	CD8 Lymphozyten	CD4 Lymphozyten	Urosepsis
Optimaler Cut-Off	219/ μ l	280,5/ μ l	-
Sensitivität	0,59	0,63	0,84
Spezifität	0,76	0,7	0,32
Falsch positiv	0,25	0,3	0,68
Falsch negativ	0,41	0,37	0,16
Fehlklassifikationsrate	32,6%	33,52%	49,43%

Tabelle 26: Beurteilung der diagnostischen Tests (CD8 u. CD4 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode, Erfüllen der Urosepsis/SIRS Kriterien) bezüglich des Vorliegens einer positiven Blutkultur.

Bezüglich der CD8 und CD4 Lymphozytenzahl wurde mittels ROC-Kurve der optimale Cut-Off mit zugehöriger Sensitivität und Spezifität ermittelt. Darüberhinaus wurde mittels ROC-Kurve die Falsch positiv, die Falsch negativ sowie die Gesamt-Fehlklassifikationsrate ermittelt. Die entsprechenden Werte für Einteilung nach Urosepsis/SIRS Kriterien wurde mittels Chi² Vierfeldertafel ermittelt.

Abbildung 8: ROC-Analyse der Diagnostik auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur anhand der CD8 Lymphozytenzahl während einer Infektionsepisode
Aufgetragen ist die Sensitivität auf der X-Achse, auf der Y-Achse 1-Spezifität.



6. Diskussion

6.1 Allgemeine Debatte über Definition und Kriterien einer Sepsis und Bezug zur vorliegenden Studie

Definition und Diagnosekriterien der Sepsis haben sich über die Jahre gewandelt. Erstmals wurde 1992 im Rahmen der ACCP/SCCM Konsensus Konferenz das Erfüllen von ≥ 2 SIRS Kriterien in Zusammenhang mit einer vermuteten oder nachgewiesenen Infektion als Sepsis bezeichnet.⁵⁸ Eine zweite ACCP/SCCM Konsensus Konferenz im Jahr 2001 bestätigte die bestehenden diagnostischen Kriterien, wies jedoch auch auf die Schwächen dieser Kriterien hin.⁵⁹

Die meistgenannte Kritik der SIRS Kriterien bezieht sich auf deren möglicherweise zu hohe Sensitivität und geringe Spezifität. So zeigt ein Erfüllen der SIRS Kriterien nicht zwangsläufig eine schwerwiegende Infektion an, sondern es gibt auch zahlreiche nicht infektiöse Ursachen, die zu einem Erfüllen der SIRS Kriterien führen können. Zudem erfüllen je nach Studie teilweise mehr als 90% der Patienten auf Intensivstationen und auch 50% der Patienten außerhalb von Intensivstationen die SIRS Kriterien unabhängig davon, ob eine Infektion und somit eine Sepsis vorliegt.^{60,148-150}

In der Folge wurde im Rahmen einer dritten ACCP/SCCM Konsensus Konferenz die Organdysfunktion als wesentlicher Bestandteil der Sepsis in der Definition verankert (Sepsis als „life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection“).⁵⁷ Demnach soll eine Veränderung des SOFA Scores bei Patienten in intensivmedizinischer Behandlung um ≥ 2 Punkte bei vermuteter oder nachgewiesener Infektion eine Sepsis beschreiben, außerhalb einer Intensivstation soll ein positiver quick SOFA (qSOFA) Score einen Hinweis auf das Vorliegen einer Sepsis geben⁵⁷ und ein Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf und eine erhöhte Mortalität vorhersagen.

Jedoch gibt es auch nach Vorliegen dieser neuen Definition und diagnostischen Kriterien weiterhin eine kontroverse Debatte, ob die neuen Kriterien (SOFA, qSOFA) oder weiterhin die SIRS Kriterien geeigneter für Diagnostik, Definition und Verdachtsstellung einer Sepsis sind, mit belegenden Studien für beide Ansätze.¹⁵¹⁻¹⁶¹

Eine häufig genannte Sorge bezüglich der neueren Definition ist, ob durch weniger sensitive Kriterien gegebenenfalls eine Diagnosestellung und damit eine adäquate Therapie verzögert werden könnte, mit negativen Auswirkungen auf den Behandlungserfolg.¹⁵⁷⁻¹⁶⁵

In der Zusammenschau wird sich erst in der Zukunft zeigen, welcher Ansatz dem anderen überlegen ist. In Deutschland wurde die Leitlinie der deutschen Sepsis-Gesellschaft zuletzt 2018 aktualisiert und empfiehlt nun die Nutzung des SOFA Scores zur Diagnosestellung.⁶³

In der vorgelegten Studie kamen die SIRS Kriterien zur Einteilung der Patienten in eine Gruppe Urosepsis und eine Gruppe Harnwegsinfekt zur Anwendung. Zum einen erfolgte ein Teil der Datenerhebung noch vor der 3. ACCP/SCCM Konsensuskonferenz. Zum zweiten sind die SOFA Kriterien zur Bestimmung einer Sepsis bei Patienten auf Intensivstationen gedacht, bei den Patienten auf peripheren Stationen und in der Notaufnahme fehlen vielfach notwendige Parameter zur Bestimmung des SOFA Scores.¹⁶⁶ Insbesondere das Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstofffraktion wird nur selten dokumentiert. Der qSOFA Score ist nicht zur Bestimmung einer Sepsis gedacht, sondern eher zur ersten Risikoeinschätzung, ob sich im Verlauf ein schwerer Krankheitsverlauf mit erhöhtem Mortalitätsrisiko entwickeln könnte.⁵⁷

Zudem sind die SIRS Kriterien durchaus in der Lage die Schwere der Erkrankung widerzuspiegeln, da ein vermehrtes Erfüllen der SIRS Kriterien mit einer zunehmend höheren Mortalität einhergeht.^{61,150} Die niedrigere Spezifität spielt im Rahmen der vorlegten Studie nur eine untergeordnete Rolle, da von vorneherein nur Patienten mit diagnostizierter Harnwegsinfektion in die Studie aufgenommen wurden.

Auch in der vorgelegten Studie zeigte sich die hohe Sensitivität der SIRS Kriterien, welche in Bezug auf die Vorhersage einer positiven Blutkultur bei 0,84 lag. Andererseits zeigte sich auch die niedrige Spezifität (in der Studie 0,32), dadurch dass auch ein großer Anteil der Patienten mit negativer Blutkultur die SIRS Kriterien erfüllte.

Eine Einschränkung bezüglich dieser Werte ergibt sich durch die retrospektive Erhebung der Daten in der Studie. Im klinischen Alltag wurde nicht bei jedem Patienten entsprechend eines Studienprotokolls eine Blutkultur angelegt. So stand bei Patienten mit Erfüllen der SIRS Kriterien häufiger eine Blutkultur zur Verfügung (64 der 75 Patienten) als bei Patienten ohne Erfüllen der SIRS Kriterien (23 der 47 Patienten), mutmaßlich da hier klinisch ein weniger schwerer Infektionsverlauf bestand und klinisch nicht von einer Sepsis auszugehen war.

Weiter komplizierend kommt bezüglich der vorgelegten Studie hinzu, dass es sich um eine sehr eingeschränkte Patientengruppe handelt, bei der davon ausgegangen werden muss, dass typische Einflussfaktoren auf das Risiko für die Entwicklung einer Sepsis und auf das Erfüllen der diagnostischen Kriterien vorliegen. Gut untersucht ist die Sepsis in dieser Patientengruppe nicht, im Gegenteil sind Patienten mit immunsuppressiver Therapie aufgrund des vermuteten Einflusses auf den pathophysiologischen Verlauf einer Sepsis häufig aus den durchgeführten Studien ausgeschlossen, insbesondere wenn die immunologischen Vorgänge im Rahmen einer Sepsis untersucht wurden.^{85,167,168}

Für zahlreiche Veränderungen wie eine immunsuppressive Therapie, immunologische Veränderungen im Rahmen von Begleiterkrankungen (maligne Erkrankungen, HIV/Hepatitis, Diabetes, Alkoholabusus) oder der Immunoseneszenz im Alter ist ein erheblicher Einfluss auf Inzidenz und Verlauf der Sepsis nachgewiesen.^{112,169-171} Jedoch ist trotz erhöhter Inzidenz davon auszugehen, dass aufgrund des Einflusses der Immunsuppression teilweise auch septische Krankheitskonstellationen durch die diagnostischen Scores nicht erfasst werden, da die hierfür notwendige körperliche Reaktion zur Erfüllung der SIRS oder qSOFA Kriterien moduliert wird.^{110,112,148,172,173} *Kaukonen et al.*⁶¹ haben hierzu passend gezeigt, dass die Notwendigkeit, zwei oder mehr SIRS Kriterien zu erfüllen, um eine Sepsis zu diagnostizieren, etwa 10 Prozent der Patienten mit septischem Krankheitsbild und Organdysfunktionen nicht erfasst, obwohl diese Patienten mit „SIRS negativer Sepsis“ eine deutlich verschlechterte Prognose besitzen.

Wird hierdurch die richtige Diagnosestellung hinausgezögert und eine adäquate Therapie erst mit Verzögerung eingeleitet, kann dies enorme Auswirkungen auf

das Behandlungsergebnis haben, da gerade eine unmittelbare Therapieeinleitung maßgeblich den Behandlungserfolg bestimmt.¹⁷⁴⁻¹⁷⁸

Das Patientenklientel der vorgelegten Studie gehört zu ebendieser Gruppe mit erschwerter Sepsisdiagnostik. Trotz der Immunsuppression und der damit unterdrückten Immunreaktion fällt in der vorgelegten Studie jedoch der hohe Anteil an Patienten mit Erfüllen der SIRS Kriterien auf. Sonstige Studien, welche Harnwegsinfektionen im Anschluss an eine Nierentransplantation beschreiben, zeigen einen wesentlich größeren Anteil an asymptomatischen Bakteriurien und einfachen Harnwegsinfekten und nur eine deutliche geringere Rate an Sepsen und Bakteriämien.^{26,33,34} Hierzu ist zum einen zu bedenken, dass Patienten mit einer asymptomatischen Bakteriurie nicht in diese Studie eingegangen sind. Zum zweiten stellt auch die stationäre Aufnahme als Einschlusskriterium eine Hürde dar, da minderschwere Fälle gegebenenfalls ambulant behandelt wurden. Im Gegensatz dazu erfolgte in den angegebenen vergleichbaren Studien^{26,33} teilweise ein Screening der Patienten auf das Vorliegen einer Infektion, wodurch sich zwangsläufig der Anteil an Patienten mit leichteren Krankheitsverläufen erhöht. Andererseits verdeutlicht der hohe Anteil an Patienten mit Erfüllen der SIRS Kriterien auch deren hohe Sensitivität.¹⁴⁸

Dennoch zeigt sich auch in der vorgelegten Studie ein nicht zu vernachlässigender Anteil an Patienten mit positiver Blutkultur in der Gruppe Harnwegsinfektion (fünf der vorliegenden 23 Blutkulturen, 21,74%). Hier könnte es sich eben um solche beschriebene Patienten mit einer Sepsis handeln, bei denen aufgrund der bestehenden Vorerkrankung und immunsuppressiven Therapie das klinische Erscheinungsbild verändert ist und SIRS Kriterien nicht erfüllt werden. Auch hier ist wiederum auf die Einschränkung hinzuweisen, dass gerade in der Gruppe Harnwegsinfektion bei einem geringeren Anteil der Patienten Blutkulturen vorlagen und wahrscheinlich vor allem bei Patienten mit weniger ausgeprägtem Infektionsgeschehen auf das Anlegen einer Blutkultur verzichtet wurde.

6.2 Verlauf immunologischer Zellreihen im Verlauf der Sepsis

6.2.1 Gesamtlymphozytenzahl

Die vorgelegte Studie zeigt den signifikanten Abfall der Gesamtlymphozytenzahl während einer Sepsis. Auch in der Literatur lassen sich zum Vergleich Studien finden, in denen eine Lymphopenie im Rahmen einer Sepsis auftritt.^{85,90,168} Eine auftretende Lymphopenie ist als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität beschrieben.^{179,180} Viele Studien zeigen jedoch, dass bestimmte Lymphozytensubpopulationen während der Sepsis einen gegensätzlichen Verlauf nehmen und vermehrt nachgewiesen werden können. Dies gilt beispielsweise für regulatorische T-Lymphozyten.^{89,181-184} Diesbezüglich legt die Studie von *Venet et al.*⁸³ jedoch nahe, dass nicht die absolute Anzahl der regulatorischen T-Zellen erhöht ist, sondern nur ihr prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Lymphozyten, da sie nicht von einer nennenswerten Apoptose betroffen zu sein scheinen.^{88,92} Dennoch spricht der unterschiedliche Zellverlauf der verschiedenen Lymphozytensubpopulationen dafür, dass die Untersuchung bestimmter Lymphozytensubpopulation sinnvoller ist, da sie spezifischer eine Immunsuppression im Rahmen der Sepsis anzeigen können.

6.2.2 CD4 und CD8 Lymphozyten

Die CD4 Lymphozyten sind die am besten untersuchte Lymphozytensubpopulation im Rahmen einer Sepsis.

Die Apoptose von Immunzellen im Rahmen einer Sepsis ist bereits seit den späten 1990er Jahren bekannt. *Richard Hotchkiss et al.*^{76,78} hatten in Autopsien von an Sepsen verstorbener Patienten eine deutliche Apoptose von Lymphozyten und Gewebezellen in der Milz und im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen, diese zeigte sich insbesondere durch eine Abnahme von CD4 T-Lymphozyten und B-Lymphozyten von mehr als 40% bei Patienten mit Sepsis gegenüber Patienten mit Trauma ohne Sepsis.

Seitdem ist die Apoptose von CD4 Lymphozyten im Rahmen einer Sepsis in zahlreichen Studien weiter belegt worden, sowohl in Tierstudien¹⁸⁵ als auch in

Studien an Menschen. Hierbei abermals postmortal im Gewebe verschiedener Organe⁷⁴, aber auch wie in der vorgelegten Studie in der Blutzirkulation^{85,86,167,181,186}.

In diesen Studien zeigt sich eine deutliche Abnahme der CD4 Lymphozyten bei Patienten mit Sepsis, die stärker ausgeprägt ist als bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ohne Sepsis.^{86,186} Der Abfall der CD4 Lymphozytenzahl zeigt sich früh im Krankheitsverlauf und ist innerhalb der ersten 24-48h nach Aufnahme nachweisbar.^{85,167}

Zahlreiche weitere Studien belegen die Apoptose der Lymphozyten, diese ist für CD4 Lymphozyten wesentlich häufiger nachgewiesen worden und besser belegt als für CD8 Lymphozyten.^{68,75,88,92,100,101,187,188}

Bezüglich der CD8 Lymphozyten ist die Datenlage weniger einheitlich. In der oben erwähnten Studie von *Hotchkiss et al.*⁷⁶ hatte sich im Gegensatz zu den CD4 Lymphozyten eine Erhöhung der CD8 Lymphozyten im Organgewebe der an einer Sepsis verstorbenen Patienten gezeigt. Auch in der späteren Studie von *Hotchkiss et al.*¹⁸⁶, bei der eine Verminderung der CD4 Lymphozytenzahl während der Sepsis in der Blutzirkulation nachgewiesen worden war, war dies nicht gleichzeitig auch für die CD8 Lymphozyten der Fall, obwohl durch Analyse der Caspasenaktivität auch eine erhöhte Zahl apoptotischer CD8 Zellen nachgewiesen werden konnte. Ebenfalls eine verstärkte Apoptose der CD8 Lymphozyten zeigen die Studien von *Le Tulzo et al.*⁸⁶ sowie *Roger et al.*⁸⁷. In der Folgezeit zeigten jedoch verschiedene Studien, dass eine Sepsis auch mit einer signifikanten Verminderung der CD8 Lymphozyten im peripheren Blut einhergehen kann.^{85,189} In der Studie von *Boomer et al.*¹⁶⁷ zeigte sich neben der signifikanten Verminderung der CD4 Lymphozyten ein statistischer Trend zu niedrigeren CD8 Lymphozytenzahlen.

Diese Ergebnisse lassen insgesamt vermuten, dass auch eine Apoptose der CD8 Lymphozyten stattfindet, diese jedoch schwächer ausgeprägt als die Apoptose der CD4 Lymphozyten sein mag. Zu dieser Schlussfolgerung würde auch passen, dass in der vorgelegten Studie die Verminderung der CD8 Zellen nur bei

den Patienten mit Urosepsis statistisch signifikant war, bei den Patienten ohne Erfüllung der SIRS Kriterien jedoch nicht.

Das Ergebnis der vorgelegten Studie bestätigt somit Ergebnisse, die schon in zahlreichen Untersuchungen in ähnlicher Weise erzielt wurden. Zwei Besonderheiten der vorgelegten Studie im Vergleich zu den genannten sollten jedoch beachtet werden.

In den meisten der vergleichbaren Studien stellten eine immunsupprimierende Erkrankung, wie eine HIV-Infektion oder maligne Erkrankungen, oder eine immunsuppressive Therapie ein Ausschlusskriterium dar.^{85,86,167,168,186} In der vorgelegten Studie wurde jedoch die CD4 Zellzahl eben an genau dieser Patientenklientel untersucht. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sich der prinzipielle Verlauf der Zellzahlen nicht von dem immunkompetenter Patienten unterscheidet.

Eine ähnliche Studie mit einer nierentransplantierten Patientenklientel liegt für Patienten mit einem adult respiratory distress syndrome (ARDS) im Rahmen einer CMV-Pneumonie vor. *Sun et al.*¹⁹⁰ bestimmten bei Aufnahme, sowie am fünften und zehnten Behandlungstag die CD4 und CD8 Lymphozytenzahl in der Blutzirkulation. Sie verglichen Patienten, welche die Infektion überlebten, mit den Versterbenden. In beiden Gruppen zeigte sich bei Aufnahme eine signifikant erniedrigte CD4 und CD8 Lymphozytenzahl. Patienten, welche überlebten, zeigten jedoch im Verlauf einen signifikanten Anstieg der CD4 Lymphozyten, sowie etwas schwächer ausgeprägt der CD8 Lymphozyten, während die Lymphozytenzahl in der Gruppe der Versterbenden im Verlauf weiter abfiel.

In der vorliegenden Studie wurde kein Todesfall erfasst, eine vergleichbare Aussage zur Abhängigkeit der Mortalität von der Apoptose der jeweiligen Immunzellpopulationen ist somit anhand dieser Studie nicht möglich.

Ein zweites auffälliges Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass auch bei den Patienten mit Harnwegsinfekt bereits ein signifikantes Abfallen der CD4 Zellen feststellbar war. In den oben beschriebenen Studien wurden in den meisten Fällen Patienten mit einer schwerer ausgeprägten Sepsis untersucht^{85,86} oder zumindest einer Organdysfunktion im Sinne einer schweren Sepsis nach den ACCP/SCCM Konsensuskriterien von 1992 und 2001^{167,186}. Beispielsweise

waren in der Studie von *Boomer et al.*¹⁶⁷ alle Patienten maschinell beatmungspflichtig. In diesen vergleichbaren Studien scheinen somit schwerer ausgeprägte Erkrankungsverläufe untersucht worden zu sein als in der vorgelegten Studie, in der eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock zumindest nicht als Einschlusskriterium gefordert war.

Patienten mit einer schweren Erkrankung ohne Erfüllung der Sepsis Kriterien dienten in den vergleichbaren Studien als Kontrollgruppe und zeigten keinen signifikanten Abfall der CD4 Lymphozyten.^{76,186} In der Studie von *Le Tulzo et al.*⁸⁶ zeigten selbst Patienten mit Erfüllen der Sepsiskriterien ohne Entwicklung eines septischen Schocks keinen signifikanten Abfall der CD4 Lymphozyten. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, ohne dass es belegende Studien gäbe, dass es bei immunkompetenten Patienten zu einer deutlichen Apoptose im Rahmen eines einfachen Harnwegsinfektes käme, wie es jedoch in der vorgelegten Studie bei den immunsupprimierten Patienten der Fall war. Dies könnte für eine verstärkte Apoptose bei zuvor immunsupprimierten Patienten sprechen.

6.2.3 Monozytenzahl im Verlauf der Sepsis

In der vorgelegten Studie lag die mediane Monozytenzahl in beiden Gruppen zu jedem Messzeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches des Labors der Frankfurter Universitätsklinik, ein charakteristischer Verlauf der Monozytenzahl über den Verlauf der Sepsis hinweg ließ sich nicht dokumentieren.

Auch in der Studie von *Venet et al.*⁸⁵, welche die Entwicklung der Monozytenzahl während einer Sepsis untersuchte, zeigte sich keine charakteristische Veränderung der Zellzahl.

Dennoch tragen Veränderungen der Monozyten zur Immunsuppression während einer Sepsis bei. Einerseits zeigte sich, dass Monozyten von Patienten im Rahmen einer Sepsis signifikant vermindert proinflammatorische Cytokine wie TNF α , IL-1 β , IL-6 oder IL-12 produzierten.^{167,191,192} Passend dazu zeigten Untersuchungen des gesamten Blutes im Verlauf der Sepsis höhere Spiegel an antiinflammatorischen Cytokinen, insbesondere IL-10, und gerade ein hohes Verhältnis von

antiinflammatorischen zu inflammatorischen Cytokinen ging mit einer erhöhten Mortalität der Sepsis einher.¹⁹³⁻¹⁹⁵

Als zweites zeigten zahlreiche Studien eine veränderte Expression von Oberflächenrezeptoren auf Monozyten im Rahmen einer Sepsis. Hierzu zählen die verminderte Expression co-stimulierender Rezeptoren wie CD80 und CD86^{74,192}, eine verstärkte Expression co-inhibierender Rezeptoren wie PD-L1^{74,181,196-198}, sowie die verminderte Antigenpräsentation durch verminderte monozytäre humane Leukozytenantigen-DR (mHLA-DR) Expression^{74,193,199-201}. Auch diese Veränderungen waren in zahlreichen Studien mit einer erhöhten Mortalität oder vermehrten nachfolgenden nosokomialen Infektionen assoziiert.^{193,197,198,200,201}

Folglich scheinen auch Veränderungen der Monozyten eine wichtige Rolle im Rahmen der sepsisinduzierten Immunsuppression zu spielen. Diese Veränderungen betreffen jedoch ihre Funktion, welche sich nicht durch die quantitative Bestimmung der Zellzahl überprüfen lässt. Eine signifikante Apoptose im Rahmen der Sepsis, wie bei den Lymphozyten beobachtet, scheint die Monozyten nicht zu betreffen.^{91,95}

6.3 Eignung der CD4/CD8 Lymphozytenzahl als diagnostischer Marker

Die Einteilung der Patienten in die Gruppen Urosepsis und Harnwegsinfekt war anhand der SIRS Kriterien entsprechend der ACCP/SCCM Konsensus Konferenz von 1992 und 2001 erfolgt.

Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen der SIRS Kriterien bei der untersuchten Patientenklientel mit Immunsuppression stellt sich die Frage, ob die SIRS Kriterien geeignet sind schwer erkrankte Patienten sicher zu identifizieren.

Wie oben bereits beschrieben, sind die SIRS Kriterien durchaus in der Lage, die Schwere der Erkrankung zu bestimmen. Zwar sind sie nicht spezifisch für das Vorliegen einer Infektion und ein nicht-Erfüllen der SIRS Kriterien vermag keine lebensbedrohliche Infektion auszuschließen, dennoch steigt mit zunehmender Erfüllung der SIRS Kriterien die Morbidität und Mortalität deutlich.^{61,150}

Zusätzlich zu den SIRS Kriterien wurde in der vorliegenden Studie versucht, Parameter zu untersuchen, die einen Hinweis auf die Schwere der Erkrankung geben können. Ein hierfür untersuchter Parameter ist das CRP, welches bei Patienten mit Urosepsis im gesamten Verlauf der stationären Behandlung signifikant höher lag als bei Patienten mit Harnwegsinfekt. Zusätzlich zeigte sich auch eine stärkere Leukozytose sowie eine ausgeprägtere Thrombozytopenie während der Infektion bei Urosepsis. In der Gruppe Urosepsis wurden häufiger Erreger in der Blutkultur nachgewiesen als in der Gruppe Harnwegsinfektion, dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Nierenfunktion war in beiden Gruppen jedoch in ähnlichem Ausmaß eingeschränkt. Bezüglich des maximalen Kreatinins unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant und auch ein akutes Nierenversagen war in beiden Gruppen etwa gleich häufig zu beobachten (<20%). Dieses lässt sich jedoch in der vorgelegten Studie nur als Veränderung des Maximalwertes gegenüber dem Aufnahmewert abschätzen. Nimmt man an, dass die Nierenfunktion schon bei Aufnahme in das Krankenhaus durch die Infektion eingeschränkt war, kann man von einem stärkeren tatsächlichen Kreatininanstieg und einem häufigeren akuten Nierenversagen im Rahmen der Infektion ausgehen. Diese Einschränkung gilt jedoch für beide Gruppen gleichermaßen und lässt daher dennoch eine vergleichbare Nierenfunktionseinschränkung vermuten.

Zusammenfassend lassen das deutlich höhere CRP, die ausgeprägtere Leukozytose sowie die ausgeprägtere Thrombozytopenie einen schwereren Krankheitsverlauf der Patienten mit Erfüllen der Urosepsis/SIRS Kriterien vermuten.

In beiden Gruppen zeigte sich in der vorgelegten Studie der signifikante Abfall der CD4 Lymphozyten, auch zeigte sich ein deutlicher Abfall der CD8 Lymphozyten (signifikant in der Gruppe Urosepsis, nicht signifikant ($p=0,23$) in der Gruppe Harnwegsinfektion). Beim Vergleich der Ergebnisse zeigten sich die CD4 und CD8 Zahlen während der Infektion jeweils signifikant niedriger in der Gruppe Urosepsis als in der Gruppe Harnwegsinfekt. Da sich dieses Ergebnis im Rahmen einer ergänzenden Sensitivitätsanalyse jedoch nicht bestätigte ist dieses Ergebnis nur mit Zurückhaltung zu beurteilen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass das Infektionsgeschehen (Harnwegsinfektion oder Urosepsis) mit einer deutlichen Erniedrigung der CD4 und CD8 Zellzahl einhergeht. Möglicherweise geht ein schwererer Krankheitsverlauf (charakterisiert durch ein Erfüllen der SIRS Kriterien, einem höherem CRP, einer ausgeprägteren Leukozytose und Thrombozytopenie) auch mit einer niedrigeren CD4/CD8 Zellzahl einher und kann somit im Rahmen einer Harnwegsinfektion einen Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf geben.

In der Studie entschieden wir uns zusätzlich das Vorliegen einer positiven Blutkultur als aus unserer Sicht sichersten Parameter eines schweren Krankheitsverlaufes genauer zu untersuchen. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit positiver Blutkultur zwar häufiger der Gruppe Urosepsis als der Gruppe Harnwegsinfektion (nach SIRS Kriterien) zugeordnet wurden, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,11$). Einschränkend ist hier erneut zu erwähnen, dass insbesondere in der Gruppe Harnwegsinfektion nur bei einem geringeren Teil der Patienten eine Blutkultur angelegt war. Hingegen zeigte sich, dass die Patienten mit positiver Blutkultur jeweils signifikant niedrigere CD4 und CD8 Lymphozyten zeigten als die Patienten mit negativer Blutkultur (jeweils $p<0,05$).

Mittels Regressionsanalysen wurde überprüft, welche Parameter im Rahmen von Vorhersagemodellen am geeignetsten anhand schnell verfügbarer Parameter Vorhersagekraft bezüglich des Ergebnisses der Blutkultur besitzen. Hierbei zeigte sich univariat ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven Blutkultur und der minimalen CD8 Lymphozytenzahl während der Infektion, des maximalen CRP sowie der Thrombozytenzahl bei Aufnahme ins Krankenhaus. Bereits im univariaten Modell zeigte sich statistisch weder ein signifikanter Einfluss des Erfüllens der SIRS Kriterien noch der CD4 Lymphozytenzahl auf das Ergebnis der Blutkultur.

Im multivariaten Modell zeigte sich keine gute Vorhersagekraft eines Modells aus Erfüllen der SIRS Kriterien und CD4/CD8 Lymphozyten auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur. Im multivariaten Modell bestehend aus den Parametern, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen einer positiven Blutkultur gezeigt hatten, zeigte sich auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss der minimalen CD8 Lymphozytenzahl und des

maximalen CRP auf das Blutkulturergebnis, bezüglich der Thrombozyten bei Aufnahme blieb ein statischer Trend bestehen ($p=0,07$). Die Pseudobestimmtheitsmaße des Gesamtmodells sprechen für eine akzeptable Modellgüte (McFadden's R^2 0,17; Cox-Snell's R^2 0,2; Nagelkerke's R^2 0,27)¹⁴⁷, die klinische Nutzbarkeit ist unsicher.

Des Weiteren wurde bezüglich der CD4/8 Lymphozyten mittels ROC-Analyse festgelegt, ab welcher CD4 und vor allem CD8 Zellzahl am ehesten auch vom Auftreten eines positiven Blutkulturbefundes auszugehen wäre. Als optimaler Cut-Off Wert stellte sich eine Zellzahl von 219/ μ l CD8 Lymphozyten sowie 280,5/ μ l CD4 Lymphozyten dar. Mittels dieser Cut-Off Werte zeigte sich eine recht vergleichbare Vorhersagekraft auf das Ergebnis der Blutkultur mit einer Fehlklassifikationsrate von 32,6% (CD8 Cut-Off) bzw. 33,5% (CD4 Cut-Off). Mittels Einteilung in die Gruppe Urosepsis nach SIRS Kriterien lag die Fehlklassifikationsrate höher mit 49,4%, insbesondere zeigte sich eine deutlich niedrigere Spezifität aufgrund des häufigen Erfüllens der SIRS Kriterien trotz negativer Blutkultur.

Ob klinisch die niedrigere Fehlklassifikationsrate hilfreich ist müsste weiter geprüft werden, da möglicherweise auch eine niedrigere Spezifität zugunsten einer möglichst hohen Sensivität wichtig ist, um möglichst wenig schwere/septische Krankheitsverläufe zu übersehen. Interessant wäre sicherlich in weiteren Studien zu untersuchen, ob die Bestimmung der CD4/CD8 Lymphozyten dennoch unterstützen könnte, insbesondere die Patienten mit „SIRS negativer Sepsis“ zu identifizieren. Um diesbezüglich eine sinnvolle Aussage zu treffen war die absolute Fallzahl in der vorliegenden Studie (5 Patienten mit positiver Blutkultur in der Gruppe Harnwegsinfektion) jedoch zu gering.

Wichtig zu beachten ist auch, dass sich alle diese Werte nicht darauf beziehen, ob überhaupt eine Infektion vorliegt, sondern ob bei vorliegender Infektion ein Bakteriennachweis mittels Blutkultur erfolgen könnte. Wie sensitiv/spezifisch ein Abfall der CD4/8 Lymphozytenzahl oder auch die SIRS Kriterien überhaupt eine Infektion anzeigen, lässt sich in dieser retrospektiven Studie bei fehlender Kontrollgruppe nicht bestimmen.

Zusammenfassend zeigt sich also in der vorliegenden Studie, dass eine Harnwegsinfektionsepisode mit einer signifikanten Reduktion der CD4 und CD8 Lymphozytenzahl einhergeht. Möglicherweise geht ein schwerer Krankheitsverlauf mit einer niedrigeren CD4/CD8 Lymphozytenzahl einher. Gegebenenfalls ließe sich durch die Bestimmung der CD4/8 Lymphozytenzahl somit insgesamt ein schwererer Krankheitsverlauf vorhersagen. Gerade bei Patienten, bei welchen aufgrund oben genannter Einschränkungen die SIRS Kriterien möglicherweise nicht erfüllt sind, könnte die CD4/CD8 Zellzahlbestimmung somit als leicht bestimmbarer, schnell verfügbarer Parameter dazu beitragen, frühzeitig Risikopatienten für schwere Infektionsepisoden zu erkennen und eine adäquate Therapie einzuleiten, wie zum Beispiel auch von *Patil et al.*¹⁰¹ sowie *Jiang et al.*¹⁶⁸ für immunkompetente Patienten vorgeschlagen.

6.4 Pausieren/Reduktion der Immunsuppression als möglicher therapeutischer Ansatz

Die beschriebenen immunologischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis bieten Erklärungsansätze für verschiedene klinische Beobachtungen an Patienten mit schweren Infektionen oder einer Sepsis, die für einen immunsupprimierten Zustand im Verlauf oder nach der Erkrankung sprechen.^{96,187,202}

*Torgersen et al.*²⁰³ zeigten mithilfe von Autopsien von an Sepsen verstorbenen Patienten, dass diese nicht in Lage gewesen waren, den Infektionsfokus suffizient zu bekämpfen. Bei über 75% der Verstorbenen lag in der Autopsie nach wie vor ein septischer Fokus vor. Bei Patienten, bei denen die Sepsis vor dem Versterben über mehr als eine Woche anhielt, lag sogar bei fast 90% noch der septische Fokus trotz antibiotischer Therapie vor.

Ein zweiter klinischer Hinweis für eine Immunsuppression ist das häufige Auftreten von opportunistischen Infektionen im Verlauf oder im Anschluss an eine Sepsis. In der Studie von *Otto et al.*⁷¹ verstarben mehr als 65% der Patienten erst in späteren Phasen der Sepsis (>5 Tage nach Beginn) und diese Phase war charakterisiert von einer erneuten Zunahme positiver Blutkulturen, insbesondere auch durch nosokomiale, normalerweise wenig virulente Erreger.

Ein drittes klinisches Zeichen für eine Immunsuppression im Rahmen der Sepsis ist das häufige Auftreten viraler Reaktivierungen von beispielsweise Cytomegalie- oder Herpesviren, welche bei intakter Immunfunktion normalerweise in der Latenz gehalten werden.^{70,72}

Diese klinischen Beobachtungen, gemeinsam mit den Ergebnissen der immunologischen Studien sowie viele erfolglose Therapieversuche, welche eine proinflammatorische Immunantwort unterdrücken sollten, führten zu einer breiten Übereinstimmung, dass die Immunsuppression ein wesentlicher Bestandteil der Sepsis ist und führte zu der Begriffsbildung des „compensatory antiinflammatory response syndrome“^{93,94} oder der „sepsis induced immunosuppression“^{91,92}. Auf der anderen Seite zeigte sich in Tierstudien, in welchen die Apoptose der Lymphozyten unterdrückt und die Immunsuppression somit abgemildert wurde, ein verbessertes Überleben der Sepsisepisoden.^{204,205}

Hierdurch ergab sich die Stärkung des Immunsystems als neuer therapeutischer Ansatz, um die sepsisinduzierte Immunsuppression abzuschwächen und den Patienten zu ermöglichen, die Infektion besser zu überstehen. Derzeitiger Gegenstand der Forschung ist insbesondere, welche Substanzen bei zuvor immunkompetenten Patienten als immunstützende Therapie in Frage kommen könnten, sowie anhand welcher Parameter der Immunzustand des Patienten abgeschätzt werden könnte, um zuverlässig Patienten in einer immunsupprimierten Phase zu erkennen und diese gezielt zu therapieren.^{91,96,98-103,158,187,206-211}

Eine der ersten Therapien in klinischer Erprobung war hierbei die Therapie mit dem granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF).²¹² Metaanalysen aus dem Jahr 2011^{213,214}, welche die bisherigen Studien mit GM-CSF untersuchten, konnten zwar keinen Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Placebo bezüglich der Mortalität im Rahmen einer Sepsis nachweisen, einige Studien zeigten jedoch durchaus positive Ergebnisse, insbesondere dann, wenn die Applikation der immunstimulierenden Therapie nur an selektierte, durch die Sepsis immunsupprimierte Patienten verabreicht wurde. *Hall et al.*²¹⁵ nutzten zur Identifizierung des immunsupprimierten Zustandes bei Kindern im Verlauf der Sepsis die Tumor-Nekrose-Faktor- α Produktion nach Lipopolysaccharid-Stimulation und bewirkten eine Reduktion an nosokomialen Infektionen nach Sepsis.

*Meisel et al.*²¹⁶ maßen die HLA-DR Expression auf Monozyten und bewirkten hierdurch eine kürzere Beatmungszeit, sowie eine kürzere intensivmedizinische und stationäre Behandlung von Sepsispatienten.

Weitere Ansätze haben teilweise in Tierversuchen oder in der Behandlung von Patienten mit Malignomen (deren immunologische Veränderungen Ähnlichkeiten zu Sepsispatienten aufweisen²¹⁷) positive Ergebnisse erzielt und sind teilweise auch in Erprobung in klinischen Studien in der Behandlung von Patienten mit Sepsis. Insbesondere in Frage kommen proinflammatorische Cytokine wie IL-7²¹⁸⁻²²³ oder IL-15^{224,225}, oder die Modulation inhibitorischer Oberflächenrezeptoren auf Immunzellen, die während der Sepsis vermehrt exprimiert werden, wie PD-1/PD-L1^{74,181,196,226-234} oder BTLA/CTLA (B- and T-lymphocyte attenuator protein/cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein)²³⁵⁻²³⁸.

Wiederum ist beim Vergleich der beschriebenen Studien als grundsätzlicher Unterschied zur vorgelegten Studie die schon vorbestehende Immunsuppression vor der Infektion aufgrund der Nierentransplantation von grundlegender Bedeutung.

An der Universitätsklinik in Frankfurt wurde bei den immunsupprimierten nierentransplantierten Patienten mit Urosepsis oder Harnwegsinfekt der vorgelegten Studie die Immunsuppression während der Sepsis pausiert oder reduziert und nach Behandlung der Sepsis wieder fortgeführt. Dieses Vorgehen wurde jedoch noch nicht nach einem festgelegten Schema durchgeführt, sondern war stets eine Einzelfallentscheidung, die sich nach der Bewertung des klinischen Zustandes des Patienten und der gemessenen CD4 Lymphozytenzahl richtete. In der Regel erfolgte bei Aufnahme zunächst die Pausierung der Immunsuppression für 24 Stunden mit dann einer weiteren Pausierung im Verlauf nach den genannten Einflussfaktoren. Ein ähnliches Vorgehen wurde in der Literatur in den Studien von *Sun et al.*¹⁹⁰ im Rahmen einer CMV-Pneumonie bei nierentransplantierten Patienten, sowie von *Chou et al.*²³⁹ bei herztransplantierten Patienten im Rahmen einer Sepsis beschrieben.

Zur Bewertung dieses Vorgehens müssen sicherlich zwei Fragestellungen betrachtet werden. Zum einen muss untersucht werden, ob Patienten durch die

verminderte Immunsuppression besser in der Lage sind, die Infektion zu bekämpfen und ob die Mortalität im Rahmen der Sepsis gesenkt werden kann. Zum anderen muss geprüft werden, ob die Patienten nicht gegebenenfalls durch eine verminderte Immunsuppression von einer Abstoßung der transplantierten Niere gefährdet sind.

Während des Beobachtungszeitraumes verstarb keiner der in der Studie untersuchten Patienten an einer Infektion. Dies ist sehr bemerkenswert, da die Mortalität einer Sepsisperiode in der Literatur für zuvor immunkompetente Patienten mit ca. 20-30%^{61,240,241} angegeben wird, mit einer deutlichen Zunahme bei Erfüllen mehrerer SIRS Kriterien oder dem Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks^{61,149}. Es liegen kaum Studien vor, welche die Mortalitätsrate für die einzelnen Sepsisepisoden bei Immunsupprimierten oder Organtransplantierten untersuchen, jedoch sind infektiöse Komplikationen die zweithäufigste Todesursache bei Patienten nach Nierentransplantation.^{18,108}

Mehrere Studien haben gezeigt, dass insbesondere eine lang anhaltende immunsuppressive Phase ursächlich für eine hohe Mortalität im Rahmen der Sepsis sein kann.^{86,90} *Drewry et al.*⁹⁰ verglichen in ihrer Studie Patienten, welche eine Sepsis überlebten, mit denen welche an einer Sepsis verstarben. Bei beiden Gruppen hatte zunächst eine vergleichbare Lymphopenie vorgelegen, jedoch zeigte sich bei denen, welche die Sepsis überlebten, ein besseres Wiederanstiegen der Lymphozyten mit signifikant höheren Lymphozytenzahlen am vierten Behandlungstag. Ähnlich zeigte sich bei *Le Tulzo et al.*⁸⁶ eine anhaltende Lymphopenie am sechsten Behandlungstag bei Patienten, welche im weiteren Verlauf der Sepsis verstarben, sowie ein besseres Wiederanstiegen der Lymphozyten bei Patienten, welche die Sepsis überlebten.

In der Studie von *Sun et al.*¹⁹⁰ wurden Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation mit einem ARDS im Rahmen einer CMV-Pneumonie in ähnlicher Weise behandelt wie in der vorgelegten Studie. Auch hier wurde die Immunsuppression bei Aufnahme weitestgehend pausiert und auf Prednisolon beschränkt und die CD4 und CD8 Lymphozytenzahl bei Aufnahme und im Verlauf gemessen. Auch in dieser Studie zeigten Patienten, welche die Infektion überlebten, ein

Wiederansteigen der Lymphozytenzahl, während dies bei den Versterbenden nicht der Fall war.

Da es in dem Untersuchungszeitraum der vorgelegten Studie zu keinem Versterben aufgrund einer Urosepsis oder Harnwegsinfektion kam, lassen sich solche Vergleiche in der vorgelegten Studie nicht durchführen. Jedoch ging auch hier das gute Behandlungsergebnis mit einem signifikanten Wiederansteigen der CD4 Lymphozytenzahl einher.

Auch in Tierstudien wurde im Sepsismodell gezeigt, dass eine Verhinderung der Apoptose der Lymphozyten, zum Beispiel bei genveränderten Mäusen oder durch die Gabe von Caspaseinhibitoren, zu einem verbesserten Überleben der Sepsisepisode führte.^{204,205,242}

All diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass eine immunstützende Therapie, welche die Lymphozytenapoptose vermindert und die Lymphozytenzahl nicht abfallen lässt oder wiederherstellt, eine positive Auswirkung auf das Behandlungsergebnis haben könnte.

Leider wurde weder in der vorgelegten Studie noch in den Studien von *Sun et al.*¹⁹⁰ und *Chou et al.*²³⁹ eine Kontrollgruppe ohne Pausieren der Immunsuppression untersucht, sodass auch hier nicht die Möglichkeit besteht, den Einfluss der verminderten Immunsuppression auf das Erholen der Lymphozytenzahl und eine möglicherweise niedrigere Mortalität abzuschätzen. Jedoch lässt das gute Behandlungsergebnis ohne Versterben eines Patienten mit einer Sepsis im beobachteten Zeitraum das Pausieren der Immunsuppression als erfolgsversprechenden Therapieansatz vermuten.

Auch davon ausgehend, dass das Pausieren der Immunsuppression einen positiven Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat, müssen dennoch Gründe vorliegen, warum die Mortalität in der vorgelegten Studie auch deutlich niedriger liegt als bei zuvor immunkompetenten Patienten im Rahmen einer Sepsis. Ein möglicher Grund wäre, dass die nierentransplantierte Patientenklientel gut geschult bezüglich des Umgangs mit ersten Anzeichen einer infektiösen Erkrankung ist und somit eine medizinische Behandlung in der Regel deutlich früher eingeleitet werden kann als bei einem immunkompetenten Patienten. Des Weiteren erfolgt

diese Therapie auch viel früher in einem spezialisiertem Zentrum, in dem das medizinische Personal besonders geschult im frühen Erkennen der Krankheitssymptome und der Behandlung von Infektionen bei Patienten nach Nierentransplantation ist.

Ein möglicherweise sogar schützender Effekt der Immunsuppression vor der Infektionsepisode ließe sich außerdem durch die reduzierte proinflammatorische Immunreaktion zu Beginn der Sepsis erklären. Diese wird nach wie vor als ursächlich für die frühe Mortalität im Rahmen der Sepsis angesehen.^{96,243}

Studien von *Donnelly et al.*¹¹⁴ und *Kalil et al.*¹¹⁵ zeigen hierzu passend erstmals eine reduzierte Mortalität von organtransplantierten Patienten im Rahmen einer akuten Sepsis und diskutieren ebenfalls einen möglichen verbesserten Zugang zu medizinischen Einrichtungen und die Modulation der immunologischen Abläufe im Rahmen der Sepsis als mögliche Erklärungsansätze.

Ein Abstoßen der transplantierten Niere als Zeichen einer nicht ausreichenden Immunsuppression war ebenso bei keinem der Patienten in der vorgelegten Studie nachweisbar. Der Nachweis der verminderten CD4 und CD8 Lymphozytenzahl während der Infektionsepisode in allen Gruppen zeigt jedoch die verstärkte Immunsuppression durch die Sepsis und erklärt, warum die Patienten während der Infektionsepisode keine bzw. eine reduzierte medikamentöse Immunsuppression benötigten. Im Laufe der Behandlung, welche mit einem Wiederanstieg der CD4 Lymphozytenzahl auf das Ausgangsniveau einherging, wurde die Immunsuppression wieder fortgesetzt, ohne dass es zu einem Ansteigen der CD4 Lymphozytenzahl über das Ausgangsniveau hinaus kam. Auch das Ansteigen der CD8 Lymphozyten nach der Infektion auf ein signifikant höheres Niveau als vor der Infektion schien keine Abstoßungsreaktion auszulösen. Auch in den beiden bereits erwähnten Studien, in denen bei Nieren- oder Herztransplantierten die Immunsuppression im Rahmen einer Infektion pausiert oder reduziert wurde, kam es lediglich in einem Fall zu einer Abstoßungsreaktion.^{190,239}

Diese Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass das Pausieren der Immunsuppression im Rahmen eines Infektes ein erfolgversprechender Ansatz zur Senkung der Mortalität und dennoch sicher bezüglich dem Risiko einer Abstoßung

sein könnte. Die Ergebnisse sollten in einer prospektiven klinischen Studie überprüft werden. Sollten sich die vermuteten Ergebnisse bestätigen lassen, wäre es denkbar, ein festes Schema zu erarbeiten, bei dem die Immunsuppression nach festen Regeln einer gemessenen CD4 Lymphozytenzahl angepasst wird.

Zur weiteren Beurteilung dieses Therapieansatzes wäre es wichtig, die Mortalität über einen längeren Follow-up Zeitraum zu beobachten, da die negativen Effekte der Sepsis auf Mortalität und Immunsystem über die akute Sepsis-Phase hinaus zu gehen scheinen, was in der vorgelegten Studie jedoch nicht mehr erfasst wurde. In der Studie von *Drewry et al.*⁹⁰ war eine ausgeprägte Lymphopenie nicht nur mit einer erhöhten akuten Mortalität während der stationären Behandlung, sondern auch mit einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität einhergehend. Weitere Studien zeigen eine über Jahre hinweg erhöhte Mortalität für Patienten, welche die akute Sepsisepisode überlebt haben.^{102,244-246}

Auch der optimale Zeitpunkt der CD4 Zellzahlbestimmung müsste noch bestimmt werden. Eine Lymphopenie ließ sich in den Studien von *Boomer et al.*¹⁶⁷ und *Venet et al.*⁸⁵ bereits sehr früh, innerhalb der ersten Stunden nach Aufnahme nachweisen. Bedeutsam für die Therapieentscheidung könnte aber vor allem auch die anhaltende Lymphopenie im Verlauf der Sepsis sein, da sie in den Studien von *Drewry et al.*⁹⁰, *Le Tulzo et al.*⁸⁶ und *Sun et al.*¹⁹⁰ mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war.

Eine Studie von *Shepshelovich et al.*²⁴⁷ zeigt wie heterogen aktuell das Vorgehen unterschiedlicher Transplantationszentren ist. In dieser Studie erfolgte eine fragebogenbasierte Abfrage des Umgangs mit immunsuppressiver Therapie im Rahmen einer vermuteten bakteriellen Infektion an 57 Nierentransplantationszentren in den USA und Europa. Hierbei gaben zum Beispiel bezüglich der Calcineurintherapie 40% an, diese immer fortzusetzen; 14% setzen diese im Falle lebensbedrohlicher Infektionen ab; 9% gaben an, die Dosis zu reduzieren; 16% gaben an, das Vorgehen sei abhängig vom Calcineurinserumspiegel; 21% gaben an, es sei eine Einzelfallentscheidung. Die aktuellen KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Clinical Outcome) Leitlinien geben keine Empfehlung bezüglich der Fortführung der immunsuppressiven Therapie während einer bakteriellen Infektion.¹¹

Zusammenfassend lässt sich die vorliegende Studie in den aktuellen Forschungsschwerpunkt bezüglich Diagnostik und Therapie der Sepsis einordnen. Zwar beschäftigen sich nur sehr wenige Studien mit der spezifischen Klientel der (Nieren-)transplantierten Patienten, dennoch lassen sich ähnliche Prinzipien erkennen. So entspricht das Monitoring des Verlaufes der CD4/CD8 Lymphozyten der Suche nach einem Biomarker, der einen immunsuppressiven Zustand bei zuvor immunkompetenten Patienten im Rahmen einer Sepsis anzeigt. Das Pausieren der immunsuppressiven Therapie je nach CD4/CD8 Zellzahl ist dementsprechend der biomarkergesteuerten Therapie mit immunstützenden Medikamenten wie GM-CSF oder Interleukinen vergleichbar.

6.5 CMV-Infektion/-Reaktivierung

Die Inzidenz der CMV-Infektion nach einer Nierentransplantation ist von vielen Faktoren wie der Durchführung einer prophylaktischen Therapie^{130,131,248-250}, dem CMV-Trägerstatus des Spenders und Empfängers vor der Transplantation²⁵¹ oder der immunsuppressiven Therapie^{248,251-253} abhängig. Während in den 1990er Jahren noch wesentlich höhere Inzidenzen einer CMV-Infektion mit einem Erkrankungsrisiko bei hoher Risikokonstellation bis zu 60%^{125,126,254} angegeben wurden, liegen diese in vielen neueren Studien bei Durchführung einer prophylaktischen antiviralen Therapie deutlich niedriger.^{131,248} Die Inzidenz einer symptomatischen Erkrankung ist häufig geringer als 10%.^{45,251} Die Bedeutung der CMV-Reaktivierung zeigt sich nicht nur durch die Entwicklung einer symptomatischen CMV-Erkrankung, sondern auch in einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Risiko eines Transplantatversagens, unabhängig davon, ob es bei einer Infektion zu einer symptomatischen Erkrankung kommt.^{45,142,143,255} Oben genannte Studien geben die Inzidenz einer CMV-Infektion in einem definierten Zeitraum nach der Transplantation an. Studien, die die Inzidenz einer CMV-Reaktivierung bei Nierentransplantierten im Rahmen einer Sepsisepisode untersuchen, liegen nicht vor.

Zum Vergleich der CMV-Reaktivierung im Rahmen einer Sepsisepisode liegen Studien bei immunkompetenten Patienten vor. Auch bei diesen kommt es im

Rahmen einer Sepsis häufig zur Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion. Dies war, wie bereits beschrieben, eine der klinischen Beobachtungen, welche die Hypothese der Sepsis-induzierten Immunsuppression stützten. *Kalil et al.*⁷⁰ gaben in ihrer Metaanalyse der bis 2008 durchgeführten Studien eine gute Zusammenfassung zur CMV-Reaktivierung bei zuvor immunkompetenten Patienten im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung. In dieser Metaanalyse zeigte sich eine durchschnittliche CMV-Reaktivierungsrate von 17%. Es zeigte sich jedoch eine höhere Rate an CMV-Reaktivierungen, wenn der Nachweis nicht kulturell, sondern entweder per pp65-Antigenbestimmung oder per PCR erfolgte. Auch in den aktuellen „Consensus guidelines of The Infectious Diseases Section of The Transplantation Society“ wird die quantitative Bestimmung von CMV-DNA im Plasma oder Gesamtblut der Patienten zur Diagnostik bezüglich des Vorliegens einer CMV-Reaktivierung/-Erkrankung empfohlen.¹⁴⁰ Im Institut für medizinische Virologie Frankfurt wurde im untersuchten Zeitraum die PCR zur Diagnostik einer CMV-Reaktivierung verwendet, was nach den genannten Ergebnissen dafür spricht, dass die sensitivste Möglichkeit zur Diagnostik verwendet wurde.

Ebenfalls lag in der Metaanalyse von *Kalil et al.*⁷⁰ die CMV-Reaktivierungsrate deutlich höher, wenn nur latente CMV-Träger (positives IgG) in die Studie aufgenommen worden waren. In den Studien in denen alle Patienten, unabhängig vom CMV-IgG-Serostatus eingeschlossen wurden, lag die durchschnittliche CMV-Reaktivierung/-Nachweisrate lediglich bei 7%. In der vorgelegten Studie erfolgte ebenfalls keine Vorselektion nach dem CMV-IgG Serostatus vor der Infektions-episode. Die nachgewiesene Reaktivierung/Infektionsrate von 20% in der Gruppe Urosepsis und 17% in der Gruppe Harnwegsinfektion liegt somit deutlich höher als in den vergleichbaren Studien an immunkompetenten Patienten.

*Walton et al.*⁷² verglichen die Reaktivierung verschiedener Viren im Rahmen einer Sepsis bei zuvor immunkompetenten Patienten. Hierbei zeigte sich, dass die CMV-Reaktivierung die im zeitlichen Verlauf am spätesten auftretende Virusreaktivierung ist. Bis zum 13.Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation waren 75% Prozent der CMV-Reaktivierungen aufgetreten. In der vorgelegten Studie lag die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer bei 11 bzw. 13 Tagen. Unter der Annahme, dass die Prüfung auf CMV-Reaktivierung auch nicht am letzten Tag des

Aufenthaltes, sondern im früheren stationären Verlauf stattgefunden hat, wäre es möglich, dass auch noch im Anschluss an den stationären Aufenthalt CMV-Reaktivierungen aufgetreten sein können. Dies gilt jedoch für beide untersuchte Gruppen gleichermaßen. Da jedoch bei Entlassung der Immunstatus wiederhergestellt war, ist nicht von einer gehäuften CMV-Reaktivierung noch im Anschluss an den stationären Aufenthalt auszugehen.

In der vorgelegten Studie zeigte sich nicht, dass eine CMV-Reaktivierung insbesondere bei besonders niedrigen CD4 Lymphozytenzahlen auftritt, Patienten mit einer CMV Reaktivierung zeigten weder signifikant niedrigere CD4 noch CD8 Lymphzytenzahlen während der Infektepisode.

In der Literatur zeigen ebenso lediglich einzelne Studien, dass eine Lymphopenie ein Risikofaktor für das Auftreten für CMV-Infektion nach einer Organtransplantation sein kann^{140,256-259}, insgesamt werden aufgrund der Komplexität der Immunantwort auf eine CMV-Infektion jedoch umfassendere Risikoscores präferiert, welche neben der quantitativen Veränderung der Lymphozytenzahl auch funktionelle Veränderungen der CD4 und CD8 Lymphozyten beinhalten.¹⁴⁰

Jedoch verdeutlicht die hohe Anzahl der CMV-Reaktivierungen in der vorgelegten Studie das Vorhandensein eines immunsupprimierten Zustandes, der sowohl für die Patienten mit Urosepsis, als auch für die Patienten mit einfacher Harnwegsinfektion zutrifft. Des Weiteren verdeutlicht sie die Notwendigkeit, gezielt auf eine Virus-Replikation zu screenen, um eine präemptive Therapie einzuleiten und eine symptomatische CMV-Erkrankung zu verhindern.

6.6 Bakteriologie

6.6.1 Erregerspektrum

Harnwegsinfektionen sind die häufigsten Infektionen bei Patienten nach Nierentransplantationen. *Wu et al.*²⁶⁰ bestimmten in ihrer Metaanalyse von 17 Studien aus den Jahren 2000 bis 2014 eine Prävalenz von 38%. In der Literatur ist eine große Spannweite von 7-80% angegeben.³⁰ Die Bestimmung einer Inzidenz/Prävalenz war in der vorlegten Studie nicht möglich.

Auffällig war allerdings, wie bereits oben beschrieben, die Verteilung von Urosepsis zu Harnwegsinfektionen in unserer Patientengruppe. Beispielweise waren in der Studie von *Golebiewska et al.*²⁵ 53% der Fälle asymptomatische Bakteriurien und lediglich 4% der Fälle Urosepsen. Auch in weiteren Studien waren unkomplizierte Harnwegsinfekte wesentlich häufiger als aufsteigende Infektionen und Bakteriämien traten selten auf.^{33,37,261} In der Studie von *Lee et al.*²⁸ trat eine Bakteriämie bei 12% der Patienten mit Harnwegsinfektion in den ersten 3 Monaten nach Transplantation auf, in der Studie von *Gozdowska et al.*¹¹³ trat bei 16% der Patienten mit Harnwegsinfektion in den ersten 12 Monaten nach Transplantation eine Bakteriämie auf. In der vorgelegten Studie erfolgte die Definition einer Urosepsis jedoch nicht durch den Nachweis einer Bakteriämie sondern anhand der SIRS Kriterien. Dennoch liegt auch der Anteil der Bakteriämien in der vorgelegten Studie (34,67% in der Gruppe Urosepsis; 25,41% aller Patienten mit Harnwegsinfekt unabhängig vom Erfüllen der SIRS Kriterien) höher als in den aufgeführten Vergleichsstudien. In der Studie von *Wu et al.*²⁶² waren asymptomatische Bakteriurien in vergleichbarer Weise ausgeschlossen, hier zeigte sich entsprechend eine höhere Zahl an begleitenden Bakteriämien bei Auftreten von Harnwegsinfektionen (25%).

Einschränkend hierzu ist bezüglich der vorgelegten Studien jedoch der Nachweis von Koagulase negativen Streptokokken in insgesamt 7 Blutkulturen zu nennen, wobei nur in einem Fall gleichzeitig auch Koagulase negative Streptokokken in einer Urinkultur nachgewiesen worden waren. Hier besteht die Möglichkeit einer Kontamination der Blutkultur oder einer anderen Erregerquelle.

In der vorgelegten Studie waren insgesamt 134 bakterielle Erreger in Urinkulturen nachgewiesen worden. Das am häufigsten nachgewiesene Bakterium war hierbei *E.coli* (38,8%), gefolgt von Enterokokken (23,9%), Pseudomonaden (10,5%) und Klebsiellen (9,7%). Sonstige Erreger machten zusammen 17,2% der nachgewiesenen Erreger aus.

Zahlreiche weitere Studien haben ebenfalls *E.coli* als häufigsten Erreger von Harnwegsinfekten nach Nierentransplantation nachgewiesen.

Auch in der Studie von *Britt et al.*⁴⁰ wurden E.coli in 40,4% der Infektionen, Enterokokken in 20,6% der Infektionen nachgewiesen. In der Studie von *Lee et al.*²⁸ wurden E.coli in 27,1%, Enterokokken in 21,9%, Klebsiellen in 13% und Pseudomonaden in 4,5% der Harnwegsinfektionen nachgewiesen. *Bodro et al.*²⁶³ bestimmten ebenfalls E.coli als häufigsten Erreger (38%), Pseudomonas aeruginosa (18%), Klebsiella pneumoniae (18%), Enterokokken (16%) waren ungefähr gleichhäufig nachweisbar. In der Studie von *Chuang et al.*³⁹ wurden E.coli in 29,4% der Fälle nachgewiesen; wie in der vorgelegten Studie waren Enterokokken die zweithäufigsten Erreger (24%). Klebsiellen machten 10%, Pseudomonaden 4% der Erreger aus.

Auch in einer deutschen Vergleichsstudie waren E.coli die am häufigsten nachgewiesenen Erreger (37%), Klebsiellen wurden in 8% der Fälle, Pseudomonaden in 4,5% der Fälle nachgewiesen.²⁶⁴ In einigen Studien lag der prozentuale Anteil von E.coli an den nachgewiesenen Bakterien mit ca. 60% oder mehr noch deutlich höher.^{37,38,261,265}

Nur in wenigen Studien ist E.coli nicht das am häufigsten nachgewiesene Bakterium.^{25,26,33,113,266,267} Bei *Alangaden et al.*²⁶ waren beispielsweise Enterokokken mit 33% häufiger als E.coli (21%). In dieser Studie waren Enterokokken jedoch insbesondere im ersten Monat im Anschluss an die Transplantation die am häufigsten nachweisbaren Bakterien. Lag die Transplantation mehr als sechs Monate zurück, war E.coli das am häufigsten nachweisbare Bakterium. Auch in zwei Studien von *Golebiewska et al.*^{25,266} waren Enterokokken die vorherrschenden Erreger im ersten Monat nach der Transplantation, während in der Folgezeit E.coli am häufigsten nachgewiesen wurden. Bei *Vidal et al.*³³ lag der Anteil von E.coli im ersten Monat bei 30%, während E.coli im Anschluss an den ersten Monat für über 70% der Harnwegsinfektionen ursächlich war. Auch in der Studie von *Gozdowska et al.*¹¹³ zeigte sich ein verändertes Erregerspektrum im zeitlichen Verlauf nach Transplantation. Innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation waren Klebsiellen die am häufigsten auftretenden Erreger (33%), gefolgt von E.coli (30%) und Enterokokken (21%). Wesentlich mehr Infektionen traten jedoch im Anschluss an den 6. Monat nach Transplantation auf und hier waren wie in der vorgelegten Studie E.coli (46%) vor Enterokokken (18%) die am häufigsten

nachgewiesenen Erreger. Klebsiellen und Pseudomonaden wurden in 9% und 6% der Fälle nachgewiesen.

Da in der durchgeführten Studie die Patienten mit einer Harnwegsinfektion innerhalb des ersten Monats nach der Transplantation ausgeschlossen worden waren, könnte dies die Häufigkeit von E.coli gegenüber den insbesondere im ersten Monat auftretenden Erregern überschätzen. Außerdem erfasste die vorgelegte Studie nicht nur Patienten, die im Untersuchungszeitraum transplantiert wurden, sondern auch Infektionen von Patienten, deren Transplantation länger zurücklag. Daher betont die durchgeführte Studie aus zwei Gründen Infektionen, die erst im späteren Verlauf nach der Transplantation auftraten.

Auffällig in der durchgeführten Studie ist der signifikant häufigere Nachweis von E.coli in den Urinkulturen der Patienten mit Urosepsis, sowie der signifikant häufigere Nachweis von Enterokokken bei Patienten mit einfacher Harnwegsinfektion. Dazu passend ist auch der ansteigende Anteil von E.coli bei Bakteriämien in der vorgelegten Studie. Hier hat E.coli mit 16 von 33 nachgewiesenen Erregern einen Anteil von 48,5%.

Auch in der Studie von *Golebiewska et al.*²⁵ waren E.coli überdurchschnittlich häufig für Bakteriämien verantwortlich. Zwar waren E.coli auch in der Urinkultur am häufigsten (43%) nachgewiesen worden, der prozentuale Anteil bei den Bakteriämien lag jedoch deutlich höher (69%). Ein ähnliches Ergebnis zeigt die Studie von *Vidal et al.*³³, bei der E.coli insgesamt für 56% der Harnwegsinfekte verantwortlich war, aber für 86% der Bakteriämien.

Diese beiden Studien untersuchten jedoch hauptsächlich Harnwegsinfekte, die Anzahl der Bakteriämien war mit 7 bzw. 13 sehr gering, weshalb die Aussagekraft nur begrenzt sein kann. In einer Studie mit einer höheren Anzahl an Bakteriämien von *Wu et al.*²⁶² findet sich jedoch ein ähnliches Ergebnis mit E.coli bei 48% der Harnwegsinfekte nach Nierentransplantation jedoch 65% bei Bakteriämien. Eine Studie von *Silva et al.*¹⁰⁵ mit einer ebenfalls höheren Anzahl an Bakteriämien bestätigt diesen deutlich höheren Anteil an E.coli (hier 33%) in den Blutkulturen nicht, bestätigt jedoch die deutlich geringere Bedeutung von Enterokokken im Gegensatz zu den einfachen Harnwegsinfekten.

In der Studie von *Shendi et al.*²⁶⁸ sind bei Bakteriämie nach Nierentransplantation ebenfalls E.coli mit 55% und Klebsiellen mit 24% Anteil die am häufigsten nachgewiesenen Erreger, Enterokokken wurden in 13% der Fälle nachgewiesen.

Insgesamt fügt sich die Häufigkeitsverteilung der Erreger in der vorgelegten Studie, mit E.coli und Enterokokken als den häufigsten Erregern in Urinkulturen und insbesondere E.coli als häufigstem Erreger von Bakteriämien, in die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse ein. Beeinflusst wird das Ergebnis durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie, wodurch Patienten direkt nach Transplantation ausgeschlossen und nicht zwangsläufig kontinuierlich nach Transplantation verfolgt wurden.

6.6.2 Antibiotikaresistenz

Die zunehmende Resistenzbildung gegen gängige Antibiotika ist eines der großen Probleme der heutigen Infektionstherapie. Auch ganz spezifisch in der Behandlung der Harnwegsinfektionen nach Nierentransplantation ist dies anhand von Studien belegt^{32,269-271}. *Origüen et al.*⁴⁸ verglichen Urinkulturen mit Erregernachweis bei Patienten nach Nierentransplantationen aus den Jahren 2002 bis 2004 mit Urinkulturen aus den Jahren 2011 bis 2013. Die häufigsten ursächlichen Erreger waren in beiden Zeiträumen Enterobakterien, im Vergleich zeigte sich jedoch eine deutliche Zunahme an ESBL-bildenden (26,1% vs. 6,6%) und Carba-penemase-bildenden (5% vs. 0%) Erregern. In einer Studie von *Pinheiro et al.*⁴⁹ waren ESBL-bildende Erreger für 31% der Harnwegsinfekte ursächlich. Hierbei zeigte sich jedoch ein Anstieg von 23,8% im Zeitraum von 2003 bis 2005 auf 37,5% im Zeitraum von 2006 bis 2008.

In der Studie von *Wu et al.*²⁶² waren E.coli und Klebsiellen in 33,3% bzw. 41,2% resistent gegenüber β -Lactam Antibiotika. In den Studien von *Bodro et al.*²⁶³ und *Kawecki et al.*²⁷² waren ESBL-bildende Erreger in 21,8% bzw. 25% Ursache von Harnwegsinfektionen nach Nierentransplantation.

In diesen Studien lag der Anteil der ESBL-bildenden Erreger somit etwas höher als in der vorgelegten Studie. In dieser waren 19 der insgesamt 134

nachgewiesenen Erreger ESBL-bildende Enterobakterien (13,9%). In neun von 56 (16,1%) Nachweisen von E.coli lag ESBL-Bildung vor, bei acht von 13 Klebsiellen (61,5 %) sowie zwei von 20 (10%) der sonstigen Enterobakterien.

Vergleichbar hohe Anteile an ESBL-Bildnern zeigt die Studie von *Britt et al.*⁴⁰. Hier waren 13,8% der nachgewiesenen gramnegativen Bakterien bei einmalig auftretenden Harnwegsinfekten, beziehungsweise 16,8% bei wiederholten Harnwegsinfekten ESBL-Bildner.

In der Studie von *Gozdowska et al.*¹¹³ zeigte sich eine wesentlich geringere Häufigkeit an Harnwegsinfekten durch ESBL-bildende Erreger (11%). Insbesondere unter den nachgewiesenen E.coli war der Anteil an ESBL-Bildner deutlich geringer (1,8%). In der Studie von *Delmas-Frenette et al.*²⁷³ waren lediglich 5% der nachgewiesenen gramnegativen Bakterien ESBL-Bildner.

Neben der erschwerten Therapie der aktuellen Infektepisode ist in der Literatur die Bedeutung der ESBL-bildenden Erreger in einigen Studien anhand zweier weiterer Faktoren ersichtlich. *Golebiewska et al.*²⁷⁴ zeigten eine Zunahme an ESBL-bildenden Erregern mit der Schwere der Erkrankung von 30% bei asymptomatischer Bakteriurie auf über 60% bei Urosepsis. Des Weiteren zeigte sich in mehreren Studien ein höherer Anteil ESBL-bildender Erreger insbesondere bei wiederkehrenden Harnwegsinfektionen.^{40,49,263}

In der vorgelegten Studie waren zudem zwei der 13 nachgewiesenen Klebsiellen Carbapenemase-Bildner (15,4%). In vielen vergleichbaren Studien traten keine Carbapenemase-bildenden Erreger auf.^{262,263,266} In der Studie von *Delmas-Frenette et al.*²⁷³ waren weniger als 1% der gramnegativen Erreger Carbapenemase-Bildner.

In der Studie von *Origüen et al.*⁴⁸ zeigte sich jedoch im Vergleich der untersuchten Zeiträume (2002 bis 2004 gegenüber 2011 bis 2013) ein Anstieg der Carbapenemase-bildenden Enterobakterien von 0 auf 5 % in den untersuchten Urinkulturen. Dieser Anstieg war maßgeblich durch eine Zunahme Carbapenemase-bildender *Klebsiella pneumoniae* verursacht, bei 13,4% der nachgewiesenen *Klebsiella pneumoniae* lag eine Carbapenemase-Bildung vor.

Die Häufigkeit der 3MRGN und 4MRGN Erreger entspricht überwiegend der Häufigkeit einer ESBL- bzw. Carbapenemase-Bildung in der vorgelegten Studie und auch von der KRINKO wurde das Vorliegen einer ESBL-Produktion als Surrogatmarker für das Vorliegen von 3MRGN, sowie das Vorliegen einer Carbapenemase-Bildung als Surrogatmarker für das Vorliegen von 4MRGN E.coli bzw. Klebsiellen empfohlen, wenn keine ausreichenden Daten über die Antibiotikaresistenzlage vorliegen.¹⁴⁶

Die zweithäufigsten nachgewiesenen Erreger in der vorgelegten Studie waren Enterokokken. Reserveantibiotika im Rahmen schwerer Infektionen durch Enterokokken sind Vancomycin und Aminoglykoside. In der vorgelegten Studie wurde in einem Fall (2,9%) eine Vancomycin-Resistenz nachgewiesen. Dies ist seltener als in vergleichbaren Studien bei Patienten mit Harnwegsinfekt nach Nierentransplantation, in denen eine Vancomycin-Resistenz bei etwas häufiger als 10% der nachgewiesenen Enterokokken vorlag.^{28,40,113,272,275} In den Studien von *Bodro et al.*²⁶³ und *Vidal et al.*³³ wurde hingegen keine Vancomycin-Resistenz nachgewiesen.

Eine High-Level-Aminoglykosid-Resistenz (HLAR) lag in der vorgelegten Studie bei 50% der Enterokokken vor. In der Studie von *Gozdowska et al.*¹¹³ lag bei den Patienten mit späten Harnwegsinfektion (ab dem 6. Monat nach Nierentransplantation) ebenfalls in 50% der nachgewiesenen Enterokokken eine HLAR vor. In der frühen Zeit nach Transplantation (erste 6 Monate) lag der Anteil noch deutlich höher, bei jedoch sehr geringer Fallzahl (5 HLAR bei 7 nachgewiesenen Enterokokken). Auch in der Studie von *Kawecki et al.*²⁷² hatten in den ersten 4 Wochen nach der Transplantation fast 88% der Enterokokken eine HLAR.

Auch bezüglich der Pseudomonaden bestehen kaum vergleichbare Angaben zur Häufigkeit von Nachweisen mit erweiterter Antibiotikaresistenz und die angegebenen Daten in vergleichbaren Studien an Patienten nach Nierentransplantation erlauben keine Einteilung in 3/4MRGN Gruppen, da nur Resistenzen gegenüber einzelnen Antibiotika angegeben sind.

Im Rahmen der vorgelegten Studie lag lediglich in einem der 13 Pseudomonadennachweise eine erweiterte Antibiotikaresistenz (3MRGN) vor und die

Resistenz gegenüber der betreffenden einzelnen Antibiotika war sehr niedrig. Gegenüber Ceftazidim und Ciprofloxacin bestand lediglich in einem Fall eine Resistenz (7,1%), gegenüber Piperacillin/Tazobactam und Imipenem waren alle nachgewiesenen Pseudomonaden sensibel.

Vergleichbare Studien an Patienten nach Nierentransplantation zeigten hingegen wesentlich höhere Resistenzen. *Vidal et al.*³³ beschrieben eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen in 21% der Fälle. In der Studie von *Papasotiriou et al.*²⁷⁵ zeigten die nachgewiesenen Pseudomonaden in 88% der Fälle eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin, in 18% gegenüber Ceftazidim, in 39% gegenüber Piperacillin und 50% gegenüber Imipenem.

In der Studie von *Lee et al.*²⁸ waren die nachgewiesenen Pseudomonaden hingegen in über 90% sensibel gegenüber Levofloxacin und 89% gegenüber Piperacillin/Tazobactam.

Zusammenfassend ist in der Literatur eine Zunahme an Resistenzen der häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen nach Nierentransplantation gegenüber den gängigen Antibiotikagruppen festzustellen. Die Variabilität der Resistenzen zwischen den verschiedenen Studien verdeutlicht jedoch die Notwendigkeit, die lokale Resistenzlage für ein Transplantationszentrum zu bestimmen, um schon vor Erhalt eines Antibiogramms erfolgreich kalkuliert therapieren zu können.

In der vorgelegten Studie ist diesbezüglich neben den beschriebenen Resistenzen die enorm hohe Resistenz der Enterobakterien und Enterokokken gegenüber Fluorchinolonen von Bedeutung, welche daher zur kalkulierten initialen Antibiotikatherapie mit Zurückhaltung verabreicht werden sollten.

7. Literaturverzeichnis

1. Eurotransplant. Kidney transplants in 2021, by country, by donor type, by organ combination. <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=11065-32926-33153&format=html&download=0>. Accessed February 04, 2022.
2. Eurotransplant. Active kidney waiting list (at year-end) in 2021, by country, by organ combination. <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=11295-32926&format=html&download=0>. Accessed February 04, 2022.
3. Eurotransplant. Kidney waiting list removals, by year, by country, by reason. <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=11146-33195&format=html&download=0>. Accessed February 04, 2022.
4. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1859-1865. doi:10.1681/ASN.2004121092.
5. Reimer J, Franke GH, Lütkes P, et al. Die Lebensqualität von Patienten vor und nach Nierentransplantation. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2002;52(1):16-23. doi:10.1055/s-2002-19662.
6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303.
7. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht 2017: Organspende und Transplantation in Deutschland. 10.1681/ASN.2004121092. Accessed December 26, 2018.
8. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. doi:10.1056/NEJMra033540.

9. Türk TR, Witzke O, Zeier M. KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. *Nephrologe*. 2010;5(2):94-107. doi:10.1007/s11560-009-0369-6.
10. Habicht A, Stangl M. Nierentransplantation: Alles Wichtige zur Nachsorge. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(20):64-72. doi:10.1007/s15006-016-9013-3.
11. Kidney Disease: Improving Global Clinical Outcome (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
12. Boots JMM, Christiaans MHL, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs*. 2004;64(18):2047-2073. doi:10.2165/00003495-200464180-00004.
13. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol*. 2019;32(3):389-399. doi:10.1007/s40620-018-0549-4.
14. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2015;28(1):10-21. doi:10.1111/tri.12413.
15. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int*. 2007;71(12):1271-1278. doi:10.1038/sj.ki.5002154.
16. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1582-1588. doi:10.1097/01.asn.0000126194.77004.9b.
17. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891-1901. doi:10.1001/jama.2011.1592.

18. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu J-W, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation*. 2011;91(2):225-230. doi:10.1097/TP.0b013e3181ff8754.
19. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-879. doi:10.1111/ajt.14208.
20. Fishman JA. Opportunistic infections--coming to the limits of immunosuppression? *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(10):a015669. doi:10.1101/cshperspect.a015669.
21. Fishman JA. From the classic concepts to modern practice. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:4-9. doi:10.1111/1469-0691.12593.
22. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-2614. doi:10.1056/NEJMra064928.
23. Kuhlmann U, Böhrer J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U, eds. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
24. Parasuraman R, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:327-336. doi:10.1111/ajt.12124.
25. Gołębiewska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant*. 2014;28(11):1263-1270. doi:10.1111/ctr.12465.
26. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-409. doi:10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x.

27. Pellé G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant*. 2007;7(4):899-907. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01700.x.
28. Lee JR, Bang H, Dadhania D, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2013;96(8):732-738. doi:10.1097/TP.0b013e3182a04997.
29. George John Alangaden. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9(6):475-479. doi:10.1007/s11908-007-0072-6.
30. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(2):e12828. doi:10.1111/tid.12828.
31. Karakayali H, Emiroğlu R, Arslan G, Bilgin N, Haberal M. Major infectious complications after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1816-1817. doi:10.1016/S0041-1345(00)02694-4.
32. Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *J Nephrol*. 2019;32(5):751-761. doi:10.1007/s40620-019-00585-3.
33. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):595-603. doi:10.1111/j.1399-3062.2012.00744.x.
34. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1873-1876. doi:10.1016/j.transproceed.2008.05.065.
35. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):625-663. doi:10.1086/650482.

36. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20. doi:10.1093/cid/ciq257.
37. Memikoğlu KO, Keven K, Sengül S, Soypaçacı Z, Ertürk S, Erbay B. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3131-3134. doi:10.1016/j.transproceed.2007.10.005.
38. Di Cocco P, Orlando G, Mazzotta C, et al. Incidence of urinary tract infections caused by germs resistant to antibiotics commonly used after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1881-1884. doi:10.1016/j.transproceed.2008.05.014.
39. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant*. 2005;19(2):230-235. doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00327.x.
40. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(10):1758-1766. doi:10.1093/ndt/gfx237.
41. Green H, Rahamimov R, Gafter U, Leibovitch L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(5):441-447. doi:10.1111/j.1399-3062.2011.00644.x.
42. Rafat C, Vimont S, Ancel PY, et al. Ofloxacin: new applications for the prevention of urinary tract infections in renal graft recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011;13(4):344-352. doi:10.1111/j.1399-3062.2011.00602.x.
43. Singh R, Bemelman FJ, Hodiament CJ, Idu MM, Berge IJM ten, Geerlings SE. The impact of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis on the occurrence of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients: a retrospective

- before-after study. *BMC Infect Dis.* 2016;16:90. doi:10.1186/s12879-016-1432-3.
44. Pouladfar G, Jafarpour Z, Hosseini SAM, Janghorban P, Roozbeh J. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance detected in bacteriuria following kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(4):1131-1135. doi:10.1016/j.transproceed.2014.11.062.
45. Linares L, Cervera C, Cofán F, et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2222-2224. doi:10.1016/j.transproceed.2007.06.061.
46. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134737. doi:10.1371/journal.pone.0134737.
47. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(6). doi:10.1111/tid.12759.
48. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(4):575-584. doi:10.1111/tid.12547.
49. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2010;42(2):486-487. doi:10.1016/j.transproceed.2010.02.002.
50. Singh R, Geerlings SE, Peters-Sengers H, et al. Incidence, risk factors, and the impact of allograft pyelonephritis on renal allograft function. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(5):647-660. doi:10.1111/tid.12568.

51. Naik AS, Dharnidharka VR, Schnitzler MA, et al. Clinical and economic consequences of first-year urinary tract infections, sepsis, and pneumonia in contemporary kidney transplantation practice. *Transpl Int*. 2016;29(2):241-252. doi:10.1111/tri.12711.
52. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Cosio FG, Kremers WK, Razonable RR. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(6):683-690. doi:10.1111/ctr.12366.
53. Pesce F, Martino M, Fiorentino M, et al. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients during the first-year influence long-term graft function: a single-center retrospective cohort study. *J Nephrol*. 2019;32(4):661-668. doi:10.1007/s40620-019-00591-5.
54. Freitas FGR, Lombardi F, Pacheco ES, et al. Clinical Features of Kidney Transplant Recipients Admitted to the Intensive Care Unit. *Prog Transplant*. 2018;28(1):56-62. doi:10.1177/1526924817746685.
55. Mouloudi E, Massa E, Georgiadou E, et al. Course and outcome of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit: a 20-year study. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2718-2720. doi:10.1016/j.transproceed.2012.09.097.
56. Castro Rodrigues Ferreira F de, Cristelli MP, Paula MI, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *J Nephrol*. 2017;30(4):601-606. doi:10.1007/s40620-017-0379-9.
57. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
58. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-874.

59. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x.
60. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958-964. doi:10.1164/rccm.201502-0275OC.
61. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629-1638. doi:10.1056/NEJMoa1415236.
62. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
63. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen Ch, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Praeven-tion-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf. Accessed April 22, 2021.
64. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751.
65. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal Os that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2012;249(1):158-175. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x.

66. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045. doi:10.1038/nrdp.2016.45.
67. Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 1997;336(13):952-953. doi:10.1056/NEJM199703273361311.
68. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138-150. doi:10.1056/NEJMra021333.
69. Stone R. Search for sepsis drugs goes on despite past failures. *Science*. 1994;264(5157):365-367. doi:10.1126/science.8153620.
70. Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(8):2350-2358. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a3aa43.
71. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care*. 2011;15(4):R183. doi:10.1186/cc10332.
72. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014;9(2):e98819. doi:10.1371/journal.pone.0098819.
73. Shen X-F, Cao K, Jiang J-P, Guan W-X, Du J-F. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J Cell Mol Med*. 2017;21(9):1687-1697. doi:10.1111/jcmm.13112.
74. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306(23):2594-2605. doi:10.1001/jama.2011.1829.
75. Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis*. 2017;22(2):295-305. doi:10.1007/s10495-016-1325-3.

76. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol*. 2001;166(11):6952-6963. doi:10.4049/jimmunol.166.11.6952.
77. Hotchkiss RS, Schmiege RE, Swanson PE, et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med*. 2000;28(9):3207-3217. doi:10.1097/00003246-200009000-00016.
78. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1230-1251. doi:10.1097/00003246-199907000-00002.
79. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol*. 2002;168(5):2493-2500. doi:10.4049/jimmunol.168.5.2493.
80. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest*. 1998;101(4):890-898. doi:10.1172/JCI11112.
81. Astiz M, Saha D, Lustbader D, Lin R, Rackow E. Monocyte response to bacterial toxins, expression of cell surface receptors, and release of anti-inflammatory cytokines during sepsis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1996;128(6):594-600. doi:10.1016/S0022-2143(96)90132-8.
82. Luan Y-y, Yin C-f, Qin Q-h, et al. Effect of Regulatory T Cells on Promoting Apoptosis of T Lymphocyte and Its Regulatory Mechanism in Sepsis. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35(12):969-980. doi:10.1089/jir.2014.0235.
83. Venet F, Pachot A, Debard A-L, et al. Increased percentage of CD4+CD25+ regulatory T cells during septic shock is due to the decrease of CD4+CD25- lymphocytes. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2329-2331. doi:10.1097/01.CCM.0000145999.42971.4B.

84. Chung K-P, Chang H-T, Lo S-C, et al. Severe lymphopenia is associated with elevated plasma interleukin-15 levels and increased mortality during severe sepsis. *Shock*. 2015;43(6):569-575.
doi:10.1097/SHK.0000000000000347.
85. Venet F, Davin F, Guignant C, et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock*. 2010;34(4):358-363.
doi:10.1097/SHK.0b013e3181dc0977.
86. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002;18(6):487-494. doi:10.1097/00024382-200212000-00001.
87. Roger P-M, Hyvernat H, Ticchioni M, Kumar G, Dellamonica J, Bernardin G. The early phase of human sepsis is characterized by a combination of apoptosis and proliferation of T cells. *J Crit Care*. 2012;27(4):384-393.
doi:10.1016/j.jcrc.2012.04.010.
88. Cabrera-Perez J, Condotta SA, Badovinac VP, Griffith TS. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity. *J Leukoc Biol*. 2014;96(5):767-777.
doi:10.1189/jlb.5MR0114-067R.
89. Leng F-Y, Liu J-L, Liu Z-J, Yin J-Y, Qu H-P. Increased proportion of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells during early-stage sepsis in ICU patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46(5):338-344.
doi:10.1016/j.jmii.2012.06.012.
90. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock*. 2014;42(5):383-391. doi:10.1097/SHK.0000000000000234.
91. Venet F, Lukaszewicz A-C, Payen D, Hotchkiss R, Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(4):477-483.
doi:10.1016/j.coi.2013.05.006.

92. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-874. doi:10.1038/nri3552.
93. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112(1):235-243. doi:10.1378/chest.112.1.235.
94. Adib-Conquy M, Cavaillon J-M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):36-47.
95. Monneret G, Venet F. Sepsis-induced immune alterations monitoring by flow cytometry as a promising tool for individualized therapy. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90(4):376-386. doi:10.1002/cyto.b.21270.
96. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(3):260-268. doi:10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
97. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):245-258. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.001.
98. McBride MA, Patil TK, Bohannon JK, Hernandez A, Sherwood ER, Patil NK. Immune Checkpoints: Novel Therapeutic Targets to Attenuate Sepsis-Induced Immunosuppression. *Front Immunol*. 2021;11. doi:10.3389/fimmu.2020.624272.
99. Hotchkiss RS, Opal SM. Activating Immunity to Fight a Foe — A New Path. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1270-1272. doi:10.1056/NEJMcibr1917242.
100. Hutchins NA, Unsinger J, Hotchkiss RS, Ayala A. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends Mol Med*. 2014;20(4):224-233. doi:10.1016/j.molmed.2014.01.002.

101. Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacol Res*. 2016;111:688-702. doi:10.1016/j.phrs.2016.07.019.
102. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest*. 2016;126(1):23-31. doi:10.1172/JCI82224.
103. Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Aosasa S. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2(5):351-358. doi:10.1002/ags3.12194.
104. Watanabe E, Thampy LK, Hotchkiss RS. Immunoadjuvant therapy in sepsis: novel strategies for immunosuppressive sepsis coming down the pike. *Acute Med Surg*. 2018;5(4):309-315. doi:10.1002/ams2.363.
105. Silva M, Marra AR, Pereira CAP, Medina-Pestana JO, Camargo LFA. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2010;90(5):581-587. doi:10.1097/TP.0b013e3181e8a680.
106. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol*. 2002;12(6):402-409. doi:10.1016/s1047-2797(01)00283-6.
107. Carvalho MA de, Freitas FGR, Silva Junior HT, Bafi AT, Machado FR, Pestana JOM. Mortality predictors in renal transplant recipients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2014;9(11):e111610. doi:10.1371/journal.pone.0111610.
108. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation--an observational cohort study. *Transpl Int*. 2014;27(3):262-270. doi:10.1111/tri.12218.
109. Illesy L, Szabo-Pap M, Toth F, et al. Bacterial Infections After Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2016;48(7):2540-2543. doi:10.1016/j.transproceed.2016.07.011.

110. Sawyer RG, Crabtree TD, Gleason TG, Antevil JL, Pruett TL. Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections. *Clin Transplant*. 1999;13(3):260-265. doi:10.1034/j.1399-0012.1999.130307.x.
111. Bafi AT, Tomotani DYV, Freitas FGR de. Sepsis in Solid-Organ Transplant Patients. *Shock*. 2017;47(1S Suppl 1):12-16. doi:10.1097/SHK.0000000000000700.
112. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1247-1288. doi:10.1152/physrev.00037.2012.
113. Gozdowska J, Czerwińska M, Chabros Ł, et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients Hospitalized at a Transplantation and Nephrology Ward: 1-Year Follow-up. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1580-1589. doi:10.1016/j.transproceed.2016.01.061.
114. Donnelly JP, Locke JE, MacLennan PA, et al. Inpatient Mortality Among Solid Organ Transplant Recipients Hospitalized for Sepsis and Severe Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(2):186-194. doi:10.1093/cid/ciw295.
115. Kalil AC, Syed A, Rupp ME, et al. Is bacteremic sepsis associated with higher mortality in transplant recipients than in nontransplant patients? A matched case-control propensity-adjusted study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):216-222. doi:10.1093/cid/ciu789.
116. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20(4):202-213. doi:10.1002/rmv.655.
117. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 7):1763-1779. doi:10.1099/vir.0.81891-0.
118. Becker BN, Becker YT, Levenson GE, Simmons WD, Sollinger HW, Pirsch JD. Reassessing the impact of cytomegalovirus infection in kidney

- and kidney-pancreas transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):1088-1095. doi:10.1053/ajkd.2002.32793.
119. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S78-86. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x.
120. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(2):262-274. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01207.x.
121. Helanterä I, Schachtner T, Hinrichs C, et al. Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(4):568-577. doi:10.1111/tid.12247.
122. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(19):1462-1470. doi:10.1056/NEJM199905133401903.
123. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000;70(8):1166-1174. doi:10.1097/00007890-200010270-00007.
124. Yang CW, Kim YO, Kim YS, et al. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of CMV pp65 antigenemia assay. *Am J Nephrol*. 1998;18(5):373-378. doi:10.1159/000013379.
125. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation*. 1992;53(1):68-72. doi:10.1097/00007890-199201000-00013.

126. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2002;2(9):850-856. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.20907.x.
127. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 3:24-40; quiz 40. doi:10.1111/ajt.12006.
128. Freeman RB. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant.* 2009;9(11):2453-2458. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02824.x.
129. Roman A, Manito N, Campistol JM, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2014;28(2):84-91. doi:10.1016/j.trre.2014.01.001.
130. Rawal BB, Shadrou S, Abubacker F, Ghahramani N. A Systematic Review and Meta-analysis of Prophylactic versus Pre-emptive Strategies for Preventing Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. *Int J Organ Transplant Med.* 2012;3(1):10-17.
131. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation.* 2012;93(1):61-68. doi:10.1097/TP.0b013e318238dab3.
132. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010;90(12):1427-1431. doi:10.1097/TP.0b013e3181ff1493.
133. Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int.* 2015;28(12):1351-1356. doi:10.1111/tri.12629.

134. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2058-2070. doi:10.2215/CJN.04410512.
135. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2134-2143. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01413.x.
136. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant*. 2008;8(5):975-983. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02133.x.
137. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(1):69-77. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02031.x.
138. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-360. doi:10.1097/TP.0b013e31829df29d.
139. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010;89(7):779-795. doi:10.1097/TP.0b013e3181cee42f.
140. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931. doi:10.1097/TP.0000000000002191.
141. Linares L, Sanclemente G, Cervera C, et al. Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2145-2148. doi:10.1016/j.transproceed.2011.05.007.

142. Stern M, Hirsch H, Cusini A, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation*. 2014;98(9):1013-1018. doi:10.1097/TP.000000000000160.
143. van Ree RM, Vries APJ de, Zelle DM, et al. Latent cytomegalovirus infection is an independent risk factor for late graft failure in renal transplant recipients. *Med Sci Monit*. 2011;17(11):CR609-617. doi:10.12659/MSM.882045.
144. Erdbruegger U, Scheffner I, Mengel M, et al. Impact of CMV infection on acute rejection and long-term renal allograft function: a systematic analysis in patients with protocol biopsies and indicated biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):435-443. doi:10.1093/ndt/gfr306.
145. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi:10.1186/cc5713.
146. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(10):1311-1354. doi:10.1007/s00103-012-1549-5.
147. Hedderich J, Sachs L. Statistische Modellbildung. In: Hedderich J, Sachs L, eds. *Angewandte Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020:815-935.
148. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *The Lancet*. 2013;381(9868):774-775. doi:10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
149. Sprung CL, Sakr Y, Vincent J-L, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill

- Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006;32(3):421-427.
doi:10.1007/s00134-005-0039-8.
150. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc.* 2011;13(3):146-150.
151. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, et al. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. *J Emerg Med.* 2017;52(5):622-631. doi:10.1016/j.jemermed.2016.10.012.
152. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017;317(3):301-308. doi:10.1001/jama.2016.20329.
153. Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017;317(3):290-300. doi:10.1001/jama.2016.20328.
154. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest.* 2017;151(3):586-596. doi:10.1016/j.chest.2016.10.057.
155. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2017;17(6):661-670. doi:10.1016/S1473-3099(17)30117-2.
156. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the

- emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26(1):56. doi:10.1186/s13049-018-0527-9.
157. Schmoch T, Bernhard M, Uhle F, Gründling M, Brenner T, Weigand MA. Neue SEPSIS-3-Definition : Müssen wir Sepsis in Zukunft behandeln, bevor wir sie diagnostizieren dürfen? *Anaesthesist*. 2017;66(8):614-621. doi:10.1007/s00101-017-0316-2.
158. Varon J, Baron RM. A current appraisal of evidence for the approach to sepsis and septic shock. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119856517. doi:10.1177/2049936119856517.
159. Song J-U, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):28. doi:10.1186/s13054-018-1952-x.
160. Franchini S, Scarallo L, Carlucci M, Cabrini L, Tresoldi M. SIRS or qSOFA? Is that the question? Clinical and methodological observations from a meta-analysis and critical review on the prognostication of patients with suspected sepsis outside the ICU. *Intern Emerg Med*. 2019;14(4):593-602. doi:10.1007/s11739-018-1965-0.
161. Liu Y-C, Luo Y-Y, Zhang X, et al. Quick Sequential Organ Failure Assessment as a prognostic factor for infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2019;14(4):603-615. doi:10.1007/s11739-019-02036-0.
162. Schneider-Lindner V, Lindner HA, Thiel M. Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016;316(4):457. doi:10.1001/jama.2016.6380.
163. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016;149(5):1117-1118. doi:10.1016/j.chest.2016.02.653.
164. Sprung CL, Reinhart K. Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016;316(4):456-457. doi:10.1001/jama.2016.6377.

165. Townsend SR, Rivers E, Tefera L. Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016;316(4):457-458. doi:10.1001/jama.2016.6374.
166. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
167. Boomer JS, Shuherk-Shaffer J, Hotchkiss RS, Green JM. A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute sepsis. *Crit Care*. 2012;16(3):R112. doi:10.1186/cc11404.
168. Jiang J, Du H, Su Y, et al. Nonviral infection-related lymphocytopenia for the prediction of adult sepsis and its persistence indicates a higher mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16535. doi:10.1097/MD.00000000000016535.
169. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432-1440. doi:10.1378/chest.129.6.1432.
170. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2576-2582. doi:10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E.
171. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):15-21. doi:10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba.
172. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2013;13:346. doi:10.1186/1471-2334-13-346.
173. Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, et al. Characteristics of infectious complications associated with mortality after solid organ transplantation. *Clin*

Transplant. 2000;14(4 Pt 2):401-408. doi:10.1034/j.1399-0012.2000.14040802.x.

174. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
175. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(7):856-863. doi:10.1164/rccm.201609-1848OC.
176. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):871-881. doi:10.1007/s00134-008-1367-2.
177. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1749-1755. doi:10.1097/CCM.0000000000000330.
178. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock? *J Emerg Med.* 2017;53(4):588-595. doi:10.1016/j.jemermed.2016.12.009.
179. Ceccato A, Panagiotarakou M, Ranzani OT, et al. Lymphocytopenia as a Predictor of Mortality in Patients with ICU-Acquired Pneumonia. *J Clin Med.* 2019;8(6). doi:10.3390/jcm8060843.
180. Jiang W, Zhong W, Deng Y, et al. Evaluation of a combination "lymphocyte apoptosis model" to predict survival of sepsis patients in an intensive care unit. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):89. doi:10.1186/s12871-018-0535-3.
181. Guignant C, Lepape A, Huang X, et al. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune

- dysfunctions in septic shock patients. *Crit Care*. 2011;15(2):R99.
doi:10.1186/cc10112.
182. Monneret G, Debard A-L, Venet F, et al. Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med*. 2003;31(7):2068-2071.
doi:10.1097/01.CCM.0000069345.78884.0F.
183. Venet F, Chung C-S, Kherouf H, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)CD25 (+)CD127 (-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(4):678-686.
doi:10.1007/s00134-008-1337-8.
184. Inoue S, Suzuki-Utsunomiya K, Okada Y, et al. Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly. *Crit Care Med*. 2013;41(3):810-819.
doi:10.1097/CCM.0b013e318274645f.
185. Unsinger J, McDonough JS, Shultz LD, Ferguson TA, Hotchkiss RS. Sepsis-induced human lymphocyte apoptosis and cytokine production in "humanized" mice. *J Leukoc Biol*. 2009;86(2):219-227.
doi:10.1189/jlb.1008615.
186. Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, Wagner TH, Coopersmith CM, Karl IE. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *J Immunol*. 2005;174(8):5110-5118.
doi:10.4049/jimmunol.174.8.5110.
187. 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. doi:10.4161/viru.26516.
188. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*. 2016;274(1):330-353.
doi:10.1111/imr.12499.

189. Hoser GA, Skirecki T, Złotorowicz M, Zielińska-Borkowska U, Kawiak J. Absolute counts of peripheral blood leukocyte subpopulations in intraabdominal sepsis and pneumonia-derived sepsis: a pilot study. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012;50(3):420-426. doi:10.5603/19751.
190. Sun Q, Li L, Ji S, et al. Variation of CD4+ and CD8+ T lymphocytes as predictor of outcome in renal allograft recipients who developed acute respiratory distress syndrome caused by cytomegalovirus pneumonia. *Transplant Proc.* 2005;37(5):2118-2121. doi:10.1016/j.transproceed.2005.03.040.
191. Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Blériot JP, Cavillon JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest.* 1991;88(5):1747-1754. doi:10.1172/JC1115493.
192. Sinistro A, Almerighi C, Ciaprini C, et al. Downregulation of CD40 ligand response in monocytes from sepsis patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(12):1851-1858. doi:10.1128/CVI.00184-08.
193. Monneret G, Finck M-E, Venet F, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett.* 2004;95(2):193-198. doi:10.1016/j.imlet.2004.07.009.
194. Rigato O, Salomao R. Impaired production of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha but not of interleukin 10 in whole blood of patients with sepsis. *Shock.* 2003;19(2):113-116. doi:10.1097/00024382-200302000-00004.
195. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RGJ, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *The Lancet.* 1998;351(9107):950-953. doi:10.1016/S0140-6736(05)60606-X.
196. Zhang Y, Li J, Lou J, et al. Upregulation of programmed death-1 on T cells and programmed death ligand-1 on monocytes in septic shock patients. *Crit Care.* 2011;15(1):R70. doi:10.1186/cc10059.

197. Tai H, Xing H, Xiang D, et al. Monocyte Programmed Death Ligand-1, A Predictor for 28-Day Mortality in Septic Patients. *Am J Med Sci*. 2018;355(4):362-367. doi:10.1016/j.amjms.2017.12.008.
198. Shao R, Fang Y, Yu H, Zhao L, Jiang Z, Li C-S. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3-4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):124. doi:10.1186/s13054-016-1301-x.
199. Lukaszewicz A-C, Griénay M, Resche-Rigon M, et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2746-2752. doi:10.1097/CCM.0b013e3181ab858a.
200. Landelle C, Lepape A, Voirin N, et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med*. 2010;36(11):1859-1866. doi:10.1007/s00134-010-1962-x.
201. Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32(8):1175-1183. doi:10.1007/s00134-006-0204-8.
202. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat Med*. 2009;15(5):496-497. doi:10.1038/nm0509-496.
203. Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg*. 2009;108(6):1841-1847. doi:10.1213/ane.0b013e318195e11d.
204. Iwata A, Stevenson VM, Minard A, et al. Over-expression of Bcl-2 provides protection in septic mice by a trans effect. *J Immunol*. 2003;171(6):3136-3141. doi:10.4049/jimmunol.171.6.3136.

205. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(25):14541-14546. doi:10.1073/pnas.96.25.14541.
206. Nedeva C, Menassa J, Puthalakath H. Sepsis: Inflammation Is a Necessary Evil. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:108. doi:10.3389/fcell.2019.00108.
207. Davies R, O'Dea K, Gordon A. Immune therapy in sepsis: Are we ready to try again? *J Intensive Care Soc*. 2018;19(4):326-344. doi:10.1177/1751143718765407.
208. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(2):121-137. doi:10.1038/nrneph.2017.165.
209. Venet F, Rimmelé T, Monneret G. Management of Sepsis-Induced Immunosuppression. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):97-106. doi:10.1016/j.ccc.2017.08.007.
210. Shin J, Jin M. Potential Immunotherapeutics for Immunosuppression in Sepsis. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017;25(6):569-577. doi:10.4062/biomolther.2017.193.
211. Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, Badovinac VP. Sepsis-Induced T Cell Immunoparalysis: The Ins and Outs of Impaired T Cell Immunity. *J Immunol*. 2018;200(5):1543-1553. doi:10.4049/jimmunol.1701618.
212. Mathias B, Szpila BE, Moore FA, Efron PA, Moldawer LL. A Review of GM-CSF Therapy in Sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2044. doi:10.1097/MD.0000000000002044.
213. 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. *Crit Care*. 2011;15(1):R58. doi:10.1186/cc10031.

214. Song F, Liu Y-I, Yang K-h, Ma L. Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor for the treatment of sepsis: a meta analysis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2011;23(5):294-298.
215. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2011;37(3):525-532. doi:10.1007/s00134-010-2088-x.
216. Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(7):640-648. doi:10.1164/rccm.200903-0363OC.
217. Hotchkiss RS, Moldawer LL. Parallels between cancer and infectious disease. *N Engl J Med*. 2014;371(4):380-383. doi:10.1056/NEJMcibr1404664.
218. Shindo Y, Fuchs AG, Davis CG, et al. Interleukin 7 immunotherapy improves host immunity and survival in a two-hit model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Leukoc Biol*. 2017;101(2):543-554. doi:10.1189/jlb.4A1215-581R.
219. Shindo Y, Unsinger J, Burnham C-A, Green JM, Hotchkiss RS. Interleukin-7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Shock*. 2015;43(4):334-343. doi:10.1097/SHK.0000000000000317.
220. Unsinger J, McGlynn M, Kasten KR, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis. *J Immunol*. 2010;184(7):3768-3779. doi:10.4049/jimmunol.0903151.
221. Venet F, Foray A-P, Villars-Méchin A, et al. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients. *J Immunol*. 2012;189(10):5073-5081. doi:10.4049/jimmunol.1202062.

222. Roquetaillade C de, Monneret G, Gossez M, Venet F. IL-7 and Its Beneficial Role in Sepsis-Induced T Lymphocyte Dysfunction. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(6):433-451. doi:10.1615/CritRevImmunol.2018027460.
223. Francois B, Jeannet R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight*. 2018;3(5). doi:10.1172/jci.insight.98960.
224. Inoue S, Unsinger J, Davis CG, et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. *J Immunol*. 2010;184(3):1401-1409. doi:10.4049/jimmunol.0902307.
225. Zhao X, Qi H, Zhou J, Xu S, Gao Y. Treatment with Recombinant Interleukin-15 (IL-15) Increases the Number of T Cells and Natural Killer (NK) Cells and Levels of Interferon- γ (IFN- γ) in a Rat Model of Sepsis. *Med Sci Monit*. 2019;25:4450-4456. doi:10.12659/MSM.914026.
226. Liu Q, Li C-S. Programmed Cell Death-1/Programmed Death-ligand 1 Pathway: A New Target for Sepsis. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(8):986-992. doi:10.4103/0366-6999.204113.
227. Zhang Y, Zhou Y, Lou J, et al. PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction. *Crit Care*. 2010;14(6):R220. doi:10.1186/cc9354.
228. Brahmamdam P, Inoue S, Unsinger J, Chang KC, McDunn JE, Hotchkiss RS. Delayed administration of anti-PD-1 antibody reverses immune dysfunction and improves survival during sepsis. *J Leukoc Biol*. 2010;88(2):233-240. doi:10.1189/jlb.0110037.
229. Patera AC, Drewry AM, Chang K, Beiter ER, Osborne D, Hotchkiss RS. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1. *J Leukoc Biol*. 2016;100(6):1239-1254. doi:10.1189/jlb.4HI0616-255R.

230. Chang KC, Burnham C-A, Compton SM, et al. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis. *Crit Care*. 2013;17(3):R85. doi:10.1186/cc12711.
231. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, et al. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care*. 2014;18(1):R3. doi:10.1186/cc13176.
232. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med*. 2019;45(10):1360-1371. doi:10.1007/s00134-019-05704-z.
233. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Antiprogrammed Cell Death-Ligand 1 Antibody (BMS-936559). *Crit Care Med*. 2019;47(5):632-642. doi:10.1097/CCM.0000000000003685.
234. Watanabe E, Nishida O, Kakihana Y, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Nivolumab in Patients With Sepsis-Induced Immunosuppression: A Multicenter, Open-Label Phase 1/2 Study. *Shock*. 2020;53(6):686-694. doi:10.1097/SHK.0000000000001443.
235. Inoue S, Bo L, Bian J, Unsinger J, Chang K, Hotchkiss RS. Dose-dependent effect of anti-CTLA-4 on survival in sepsis. *Shock*. 2011;36(1):38-44. doi:10.1097/SHK.0b013e3182168cce.
236. Shubin NJ, Chung CS, Heffernan DS, Irwin LR, Monaghan SF, Ayala A. BTLA expression contributes to septic morbidity and mortality by inducing innate inflammatory cell dysfunction. *J Leukoc Biol*. 2012;92(3):593-603. doi:10.1189/jlb.1211641.
237. Shubin NJ, Monaghan SF, Heffernan DS, Chung C-S, Ayala A. B and T lymphocyte attenuator expression on CD4+ T-cells associates with sepsis

- and subsequent infections in ICU patients. *Crit Care*. 2013;17(6):R276.
doi:10.1186/cc13131.
238. Shao R, Li C-S, Fang Y, Zhao L, Hang C. Low B and T lymphocyte attenuator expression on CD4+ T cells in the early stage of sepsis is associated with the severity and mortality of septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2015;19:308. doi:10.1186/s13054-015-1024-4.
239. Chou NK, Ko WJ, Chi NH, et al. Sparring immunosuppression in heart transplant recipients with severe sepsis. *Transplant Proc*. 2006;38(7):2145-2146. doi:10.1016/j.transproceed.2006.06.009.
240. Gu W-J, Wang F, Bakker J, Tang L, Liu J-C. The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis - earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18(5):570.
doi:10.1186/s13054-014-0570-5.
241. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(12):919-924.
doi:10.1016/S1473-3099(12)70239-6.
242. Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, et al. Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte. *Nat Immunol*. 2000;1(6):496-501. doi:10.1038/82741.
243. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Karl IE. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(9):585-592. doi:10.1080/00365540310015692.
244. Linder A, Guh D, Boyd JH, Walley KR, Anis AH, Russell JA. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population. *Crit Care Med*. 2014;42(10):2211-2218.
doi:10.1097/CCM.0000000000000503.
245. Wang HE, Szychowski JM, Griffin R, Safford MM, Shapiro NI, Howard G. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal

- population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004283.
doi:10.1136/bmjopen-2013-004283.
246. Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettilä V. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1268-1274. doi:10.1097/CCM.0b013e31819c13ac.
247. Shepshelovich D, Tau N, Green H, et al. Immunosuppression reduction in liver and kidney transplant recipients with suspected bacterial infection: A multinational survey. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(5):e13134.
doi:10.1111/tid.13134.
248. Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, et al. Post-renal transplant cytomegalovirus infection: study of risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44(3):706-709.
doi:10.1016/j.transproceed.2011.12.025.
249. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD003774.
doi:10.1002/14651858.CD003774.pub4.
250. Witzke O, Nitschke M, Bartels M, Hauser I et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*. 2018;102(5):876-882.
doi:10.1097/TP.0000000000002024.
251. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44(3):694-700. doi:10.1016/j.transproceed.2011.11.053.
252. Hill P, Cross NB, Barnett ANR, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004759.
doi:10.1002/14651858.CD004759.pub2.

253. Bataille S, Moal V, Gaudart J, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(6):480-488. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00533.x.
254. Keyzer K de, van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):118-126. doi:10.1053/j.ajkd.2011.04.010.
255. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):840-846. doi:10.1086/528718.
256. Natori Y, Humar A, Husain S, et al. Recurrence of CMV Infection and the Effect of Prolonged Antivirals in Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101(6):1449-1454. doi:10.1097/TP.0000000000001338.
257. Nierenberg NE, Poutsiaka DD, Chow JK, et al. Pretransplant lymphopenia is a novel prognostic factor in cytomegalovirus and noncytomegalovirus invasive infections after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(12):1497-1507. doi:10.1002/lt.23991.
258. Tang B, Liu D, Wu J-J, Zhou J-X, Li C, Meng S-D. CD4(+) T lymphocyte detection in renal transplant recipients and its clinical value for cytomegalovirus pneumonia treatment. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(6):1176-1178.
259. Gardiner BJ, Nierenberg NE, Chow JK, Ruthazer R, Kent DM, Snyderman DR. Absolute Lymphocyte Count: A Predictor of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1395-1402. doi:10.1093/cid/ciy295.
260. Wu X, Dong Y, Liu Y, et al. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2016;44(11):1261-1268. doi:10.1016/j.ajic.2016.04.222.

261. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2414-2415. doi:10.1016/j.transproceed.2006.08.018.
262. Wu S-W, Liu K-S, Lin C-K, et al. Community-acquired urinary tract infection in kidney transplantation: risk factors for bacteremia and recurrent infection. *J Formos Med Assoc.* 2013;112(3):138-143. doi:10.1016/j.jfma.2012.01.010.
263. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant.* 2015;15(4):1021-1027. doi:10.1111/ajt.13075.
264. Korth J, Kukalla J, Rath P-M, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):164. doi:10.1186/s12882-017-0580-z.
265. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010;78(8):774-781. doi:10.1038/ki.2010.286.
266. Gołębiwska J, Dębska-Ślizień A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011;43(8):2985-2990. doi:10.1016/j.transproceed.2011.07.010.
267. Chen Y-X, Li R, Gu L, Xu K-Y, Liu Y-Z, Zhang R-W. Risk factors and etiology of repeat infection in kidney transplant recipients. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(38):e17312. doi:10.1097/MD.00000000000017312.
268. Shendi AM, Wallis G, Painter H, Harber M, Collier S. Epidemiology and impact of bloodstream infections among kidney transplant recipients: A retrospective single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(1). doi:10.1111/tid.12815.
269. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation

- Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13507. doi:10.1111/ctr.13507.
270. Shao M, Wan Q, Xie W, Ye Q. Bloodstream infections among solid organ transplant recipients: epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28(4):176-181. doi:10.1016/j.trre.2014.02.001.
271. Cervera C, van Delden C, Gavaldà J, Welte T, Akova M, Carratalà J. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:49-73. doi:10.1111/1469-0691.12687.
272. Kawecki D, Kwiatkowski A, Sawicka-Grzelak A, et al. Urinary tract infections in the early posttransplant period after kidney transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc*. 2011;43(8):2991-2993. doi:10.1016/j.transproceed.2011.09.002.
273. Delmas-Frenette C, Dorais M, Tavares-Brum A, et al. Epidemiology and outcome of antimicrobial resistance to gram-negative pathogens in bacteriuric kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(4). doi:10.1111/tid.12722.
274. Gołębiewska J, Tarasewicz A, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Klebsiella spp urinary tract infections during first year after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(8):2748-2751. doi:10.1016/j.transproceed.2014.09.074.
275. Papatotiriou M, Savvidaki E, Kalliakmani P, et al. Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function. *Ren Fail*. 2011;33(4):405-410. doi:10.3109/0886022X.2011.568137.

8. Anhang

8.1 Erweiterte Darstellung des Verlaufes der CD4 Lymphozyten

Im Ergebnisteil wurde in Kapitel 5.3 der Verlauf der CD4 Lymphozytenzahl dargestellt. In Tabelle 6 wurde der Vergleich der Werte vor und während der Infektionsepisode dargestellt, aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine Darstellung der Werte nach der Infektionsepisode verzichtet. Eine ausführliche Darstellung mit Einbezug der Werte nach der Infektionsepisode findet sich in Tabelle 27.

	vor Infektion	während Infektion	nach Infektion	p-Werte			
				Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	1
CD4 Lymphozyten	gesamte Gruppe	711 (456/955)	344 (209/562)	709 (512/991,5)	*	*	0,07
	Urosepsis	679,5 (434/888,25)	293 (152/472)	708 (485,5/1011,5)	*	*	0,24
	HWI	784 (507/1023)	440,5 (271/764)	715,5 (535/970)	*	*	0,17

Tabelle 27: Verlauf der CD4 Lymphozytenzahl

Angegeben sind die Ergebnisse vor, während und nach der Infektionsepisode jeweils als Median mit 25%- und 75%-Quartil (1./3. Quartil) in der Einheit Zellen/ μ l, jeweils für die gesamte Patientengruppe, sowie für die Gruppen Urosepsis und Harnwegsinfektion. In der rechten Spalte p-Werte ist der Vergleich der Werte der Untergruppe zwischen den einzelnen Messzeitpunkten angegeben, in Unterspalte 1 der Vergleich der Werte vor und während, in Unterspalte 2 der Werte während und nach, sowie in Unterspalte 3 der Werte vor und nach der Infektionsepisode.

8.2 Erweiterte Darstellung des Verlaufes der CD8 Lymphozyten

Im Ergebnisteil wurde in Kapitel 5.4 der Verlauf der CD8 Lymphozytenzahl dargestellt. In Tabelle 8 wurde der Vergleich der Werte vor und während der Infektionsepisode dargestellt, aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine Darstellung der Werte nach der Infektionsepisode verzichtet. Eine ausführliche Darstellung mit Einbezug der Werte nach der Infektionsepisode findet sich in Tabelle 28.

		vor Infektion	während Infektion	nach Infektion	p-Werte		
		Median (1./3.Quartil)	Median (1./3.Quartil)	Median (1./3.Quartil)	1	2	3
CD8 Lymphozyten	gesamte Gruppe	504 (356/660)	288 (182/490,25)	596,5 (401,5/739,5)	*	*	*
	Urosepsis	484,5 (341,5/590,5)	257 (162/460)	596,5 (412,75/744,75)	*	*	*
	HWI	525 (399/736)	413 (219/558)	589 (393,25/743,75)	0,23	*	0,23

Tabelle 28: Verlauf der CD8 Lymphozytenzahl

Der Aufbau der Tabelle entspricht Tabelle 27. CD8 Lymphozytenzahl angegeben in Zellen/ μ l.

8.3 Erweiterte Darstellung der Gesamtlymphozytenzahl sowie der Mono- und Thrombozytenzahl im Verlauf der Infektions-episode

Im Ergebnisteil wurde in Kapitel 5.5 der Verlauf der Gesamtlymphozytenzahl, der Mono- und der Thrombozytenzahl dargestellt. In Tabelle 10 wurde der Vergleich der Werte vor und während der Infektionsepisode dargestellt, aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine Darstellung der Werte nach der Infektionsepisode verzichtet. Eine ausführliche Darstellung mit Einbezug der Werte nach der Infektionsepisode findet sich in Tabelle 29.

		vor Infekt	während Infekt	nach Infekt	p-Werte		
		Median (1./3.Quartil)	Median (1./3.Quartil)	Median (1./3.Quartil)	1	2	3
Lymphozyten	Urosepsis	1,45 (0,99/1,8)	0,91 (0,56/1,3)	1,6 (1,13/2,1)	*	*	*
	HWI	1,5 (1,1/2)	1,1 (0,85/1,6)	1,5 (1,1/2,2)	0,06	*	0,06
	p-Wert	0,44	*	0,82			
Monozyten	Urosepsis	0,47 (0,39/0,65)	0,69 (0,44/0,97)	0,69 (0,48/0,88)	0,09	0,61	*
	HWI	0,51 (0,43/0,65)	0,57 (0,46/0,7)	0,59 (0,46/0,78)		(0,77)	
	p-Wert	0,58	*	0,18			
Thrombozyten	Urosepsis	174,5 (136,25/213,5)	137,5 (118,75/177,5)	279,5 (213,5/328,25)	*	*	*
	HWI	204 (173/249)	184,5 (152,75/212,25)	244 (192/302,5)	*	*	*
	p-Wert	*	*	0,19			

Tabelle 29: Verlauf der Lympho-, Mono-, und Thrombozytenzahl

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Tabelle 27. Lympho-, Mono- und Thrombozytenzahlen angegeben in Zellen/nl. . In der rechten Spalte p-Werte ist der Vergleich der Werte der Untergruppe zwischen den einzelnen Messzeitpunkten angegeben, in Unterspalte 1 der Vergleich der Werte vor und während, in Unterspalte 2 der Werte während und nach, sowie in Unterspalte 3 der Werte vor und nach der Infektionsepisode In der Gruppe HWI ist beim Vergleich der Monozytenzahl zwischen den einzelnen Messzeitpunkten das Friedman's Chi². Der nicht signifikante Werte spricht gegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. In der Zeile p-Wert findet sich der Vergleich der jeweiligen Zellzahl zwischen den beiden Untergruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt.

8.4 Erweiterte Darstellung von CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Verlauf der Infektionsepisode

Im Ergebnisteil wurde in Kapitel 5.6 der Verlauf des CRP, der Leukozytenzahl sowie des Kreatinins dargestellt. In Tabelle 11 wurde der Vergleich der Werte vor und während der Infektionsepisode dargestellt, aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine Darstellung der Werte nach der Infektionsepisode verzichtet. Eine ausführliche Darstellung mit Einbezug der Werte nach der Infektionsepisode findet sich in Tabelle 30.

		Aufnahme	maximal	Entlassung	p-Werte		
		Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	Median (1./3. Quartil)	1	2	3
CRP	Urosepsis	9,36 (2,74/22,75)	18,66 (11,64/28,21)	0,76 (0,44/1,58)	*	*	*
	HWI	2,72 (0,41/8,12)	5,2 (2,34/11,19)	0,56 (0,12/1,3)	*	*	*
	p-Wert	*	*	*			
Leukozyten	Urosepsis	9,64 (7,28/14,45)	12,57 (8,17/17,98)	6,75 (5,61/9,11)	*	*	*
	HWI	8,49 (6,92/10,97)	9,6 (7,96/11,73)	7,13 (5,56/8,82)	*	*	*
	p-Wert	0,13	*	0,84			
Kreatinin	Urosepsis	2,21 (1,47/3,43)	2,33 (1,69/3,76)	1,5 (1,11/2,24)	*	*	*
	HWI	1,99 (1,62/2,65)	2,48 (1,81/3,11)	1,72 (1,48/2,33)	*	*	*
	p-Wert	0,48	0,72	0,07			

Tabelle 30: CRP, Leukozytenzahl und Kreatinin im Infektionsverlauf

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Tabelle 27. Angegebene Einheiten: CRP in mg/dl, Leukozyten in Zellen/nl, Kreatinin in mg/dl.. In der rechten Spalte p-Werte ist der Vergleich der Werte der Untergruppe zwischen den einzelnen Messzeitpunkten angegeben, in Unterspalte 1 der Vergleich der Werte vor und während, in Unterspalte 2 der Werte während und nach, sowie in Unterspalte 3 der Werte vor und nach der Infektionsepisode. In der Zeile p-Wert findet sich der Vergleich der jeweiligen Zellzahl zwischen den beiden Untergruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt.

9. Danksagung

10. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Wertigkeit der CD4-Zellzahlbestimmung in Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen und Urosepsis nach Nierentransplantation

in dem Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik 4 (Nephrologie) unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Ingeborg A. Hauser mit Unterstützung durch Dr. Stefan Büttner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)