

Medikamentöse Prophylaxe der Pneumonie

Wo geht die Reise hin?



K. Reppe

Die Pneumonie zählt zu den häufigsten lebensbedrohlichen Erkrankungen weltweit [1]. Die Inzidenz der Pneumonie wird durch akute und chronische Vorerkrankungen und Behandlungsstrategien zusätz-

lich erhöht, die zur Beeinträchtigung der Immunabwehr führen und dadurch die mikrobielle Besiedelung der Atemwege und Infektionen der Lunge fördern. Innovative Ansätze für Präventionsmaßnahmen sind notwendig, konstatiert Dr. Katrin Reppe, Berlin.

Eine vielversprechende präventive Strategie ist die gezielte Stimulation der unspezifischen Immunität in der Lunge mit dem Ziel, die lokale Immunantwort bei nachfolgendem Pathogenkontakt zu optimieren.

Lokale Stimulation einer angeborenen unspezifischen Immunantwort

Studien zeigen, dass der proinflammatorische Faktor GM-CSF („granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“) die angeborene zelluläre Immunabwehr in experimentellen Lungeninfektionen unterschiedlicher Genese verbessert [2–4]. Darüber hinaus wirkt GM-CSF der sepsisassoziierten Immunsuppression kritisch kranker Patienten entgegen [5]. Auch spezifische synthetische TLR-Agonisten (TLR: „toll-like receptor“) stimulieren in der gesunden Lunge eine protektive unspezifische Immunantwort in einer Vielzahl muriner Pneumoniemodelle [6–9]. Die spezifische TLR-Aktivierung verbessert auch in der Influen-

enzavirus vorgeschädigten Lunge die Immunabwehr und stärkt damit die Abwehr sekundärer bakterieller Infektionen [Reppe et al. unpubliziert], jedoch nicht nach experimentell induziertem akuten Schlaganfall [Reppe, Engel et al. unpubliziert].

Simulation einer mikrobiellen Bedrohung

Das Ausmaß einer angemessenen Immunantwort orientiert sich im Allgemeinen an der mikrobiellen Bedrohung für den Organismus. Molekulare Hinweise auf Viabilität, Virulenz und Invasionsfähigkeit eines Mikroorganismus nimmt das Immunsystem dabei als hohes Sicherheitsrisiko wahr [10]. So induziert die Applikation von vita-PAMPs („viability-associated pathogen associated molecular pattern“) [11, 12], die nur in lebenden Mikroorganismen vorkommen, sowie die Aktivierung von Inflammasom bildenden „Nodlike“-Rezeptoren (Nod: „nucleotide oligomerization domain“) als zytosolische Sensoren für invasive Pathogene und Gewebeschäden [13] in präklinischen Studien eine verstärkte Immunantwort in der Lunge. Die Simulation einer erhöhten mikrobiellen Bedrohung besitzt somit das Potenzial, bei Besiedelung der Atemwege mit avirulenten oder niedrig virulenten Mikroorganismen, lokal eine robuste Immunantwort zu induzieren [14].

„Quorum quenching“ – Eingriff in die mikrobielle Kommunikation

Bakterien kommunizieren untereinander durch sogenannte „Quorum-sensing“-Moleküle (QS-Moleküle), wie N-Acyl-Homoserin-Laktone von *Pseudomonas aeruginosa*, die bakterielle Gene zuständig für die Motilität, die Invasivität und die Replikation regulieren. Der Eingriff in die mikrobielle

Kommunikation („quorum quenching“), beispielsweise durch die Gabe einer N-Acyl-Homoserin-Laktanase reduziert die Biofilmbildung [15] sowie die Expression QS regulierter Virulenzfaktoren in vitro und verbessert zudem den akuten klinischen Verlauf der *Pseudomonas aeruginosa* bedingten Lungeninfektion [16]. Medikamentöse Eingriffe in das QS-System stehen noch am Anfang, könnten jedoch vor allem Patienten mit bakterieller Kolonisation der Atemwege eine Perspektive zur Prävention invasiver bakterieller Pneumonien bieten.

Immunmodulatorischer Effekt des intestinalen Mikrobioms

Das Mikrobiom des Darmes – essenziell für die intestinale Immunhomöostase – beeinflusst auch die Immunabwehr der Lunge. Eine veränderte Mikroflora infolge enteraler Antibiotikabehandlung, so zeigen es präklinische Studien, gehen dabei mit Beeinträchtigungen der Erregererkennung, der Inflammasomaktivierung sowie der humoralen und zellulären Immunantwort in der Lunge einher [17–19]. Orale Probiotika konnten jedoch diesem immunsuppressiven Effekt in vivo entgegenwirken und den Erkrankungsverlauf nachfolgender pulmonaler Infektionen abschwächen [17, 20]. Während bei Patienten unter maschineller Beatmung bei therapiebegleitender Gabe einer *Lactobacillus* spp. seltener pulmonale *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen zu beobachten waren [21], wird der immunmodulatorische Effekt oraler Probiotika in klinischen Publikationen insgesamt bisher kontrovers diskutiert. Weiterführende Untersuchungen zur Interaktion zwischen Mikrobiota des Darmes und dem angeborenen Immunsystem der Lunge sind erforderlich, um

klinisch effektive Strategien zur Prävention pulmonaler Infektionen zu entwickeln.

Dr. med. vet. Katrin Reppe, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie AG Witzgenstr. 10, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Literatur

- 1 WHO. The top 10 causes of death. Fact sheet No310 2011. Im Internet: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html (Stand: 07.10.2014)
- 2 Huang FF, Barnes PF, Feng Y et al. GM-CSF in the lung protects against lethal influenza infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 259–268
- 3 Steinwede K, Tempelhof O, Bolte K et al. Local delivery of GM-CSF protects mice from lethal pneumococcal pneumonia. *J Immunol* 2011; 187: 5346–5356
- 4 Ghoneim HE, Thomas PG, McCullers JA. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections. *J Immunol* 2013; 191: 1250–1259
- 5 Meisel C, Scheffold JC, Pschowski 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: 640–648
- 6 Reppe K, Tschernig T, Luhrmann A et al. Immunostimulation with macrophage-activating lipopeptide-2 increased survival in murine pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 474–481
- 7 Wong JP, Christopher ME, Viswanathan S et al. Activation of toll-like receptor signaling pathway for protection against influenza virus infection. *Vaccine* 2009; 27: 3481–3483
- 8 Duggan JM, You D, Cleaver JO et al. Synergistic interactions of TLR2/6 and TLR9 induce a high level of resistance to lung infection in mice. *J Immunol* 2011; 186: 5916–5926
- 9 Evans SE, Tuvim MJ, Fox CJ et al. Inhaled innate immune ligands to prevent pneumonia. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 195–206
- 10 Blander JM, Sander LE. Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 215–225
- 11 Sander LE, Davis MJ, Boekschoten MV et al. Detection of prokaryotic mRNA signifies microbial viability and promotes immunity. *Nature* 2011; 474: 385–389
- 12 Karaolis DKR, Newstead MW, Zeng X et al. Cyclic di-GMP stimulates protective innate immunity in bacterial pneumonia. *Infect Immun* 2007; 75: 4942–4950
- 13 Stout-Delgado HW, Vaughan SE, Shirali AC et al. Impaired NLRP3 inflammasome function in elderly mice during influenza infection is rescued by treatment with nigericin. *J Immunol* 2012; 188: 2815–2824
- 14 Helbig ET, Opitz B, Sander LE. Adjuvant immunotherapies as a novel approach to bacterial infections. *Immunotherapy* 2013; 5: 365–381
- 15 Stacy DM, Welsh MA, Rather PN et al. Attenuation of quorum sensing in the pathogen *Acinetobacter baumannii* using non-native N-Acyl homoserine lactones. *ACS Chem Biol* 2012; 7: 1719–1728
- 16 Migiyama Y, Kaneko Y, Yanagihara K et al. Efficacy of AiiM, an N-Acylhomoserine lactonase, against *Pseudomonas aeruginosa* in a mouse model of acute pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3653–3658
- 17 Wu S, Jiang Z-Y, Sun Y-F et al. Microbiota regulates the TLR7 signaling pathway against respiratory tract influenza A virus infection. *Curr Microbiol* 2013, 67(4):414–422.
- 18 Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A: Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *PNAS* 2011, 108(13):5354–5359.
- 19 Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN: Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med* 2010, 16(2):228–231.
- 20 Kawase M, He F, Kubota A, Yoda K, Miyazawa K, Hiramatsu M: Heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 protects mice against influenza virus infection by stimulating gut and respiratory immune responses. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012, 64(2):280–288.
- 21 Wang J, Liu KX, Ariani F, Tao LL, Zhang J, Qu JM: Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *PLoS One* 2013, 8(12):e83934.

Freitag, 28. März 2014

Prophylaxe der Pneumonie – heute und morgen
11:45–13:15 Uhr, Saal 2A (Halle 2)
12:51–13:13 Uhr: Medikamentöse Prophylaxe der Pneumonie 2020: Wo geht die Reise hin?