

Imunomodulace v léčbě sepsí indukované imunosuprese – současné možnosti a výzvy

Tomášková V.¹, Helán M.^{1,2}

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

I přes pokroky v diagnostice a terapii zůstává sepsa celosvětově závažným problémem současného zdravotního systému. V posledních desetiletích prodělala úroveň vědění na poli sepsy výrazný posun směrem k cílené léčbě zaměřené na ovlivnění imunitní reakce, a to ve snaze tlumit časný hyperinflamační stav, ale také ovlivnit pozdější imunoparalýzu. I když tato sepsí indukovaná imunosuprese není zatím dostatečně popsána, je zřejmé, že ji charakterizují snížené funkce vrozené i získané imunity, které přímo korelují s horší prognózou pacientů. V souvislosti s tímto zjištěním se objevuje několik farmakologických možností imunostimulace, které mají za cíl znovu nastolit imunitní rovnováhu pacientů a zlepšit jejich prognózu. V následujícím textu přinášíme stručný přehled aktuálních možností léčby a zároveň největší možné výzvy, které nás v zavedení této terapie mohou potkat.

Klíčová slova: sepsa, septický šok, imunomodulace, imunostimulace, check-point inhibitory, IL-7, imunosuprese, imunoparalýza.

Immunomodulation in managing sepsis-induced immunosuppression: current options and challenges

Despite progress in diagnosis and treatment, sepsis remains a significant challenge to the health care system globally. In recent decades, the level of knowledge in the field of sepsis has undergone a significant shift towards targeted therapy influencing the immune response in an attempt to dampen the early hyperinflammatory state but also to influence later immunoparalysis. Although this sepsis-induced immunosuppression has not been fully understood yet, it is evident that reduced functions of innate and adaptive immunity are associated with a worsened patient outcome. Based on this finding, several pharmacological approaches to immunostimulation are emerging to restore the immune balance of patients and to improve their prognosis. In the following text, we aim to provide a brief overview of current treatment options while highlighting the most significant challenges that may arise during the implementation of this therapy.

Key words: sepsis, septic shock, immunomodulation, immunostimulation, check-point inhibitors, IL-7, immunosuppression, immunoparalysis.

Úvod

Sepsa zůstává i přes více než 30 let výzkumu stále jednou z častých příčin úmrtí celosvětově. Postupná implementace jednotných doporučených postupů (Surviving Sepsis Campaign) z let 2004, 2011 a 2021 [1] vedla k výraznému zrychlení diagnostiky, léčby a pravděpodobně i snížení mortality sepsy [2, 3]. V posledních zhruba 20 letech však již celková mortalita sepsy výrazněji neklesá [4] a mění se spíše její distribuce [5].

Významná část pacientů umírá na sepsi hned v počáteční hyperinflamační fázi (tzv. cytokine storm) [6]. Procento těchto pacientů se liší dle různých zdrojů na základě závažnosti sepsy/septického šoku a různého

statistického zpracování (15 až 28 %) [7–9] ze všech úmrtí na sepsi. Velká část pacientů ale přežívá tuto časnou fázi a dostává se do následné fáze stonání, která je charakterizována spíše imunosupresivním fenotypem (CARS; compensatory antiinflammatory response syndrome [10]) a má velké riziko rozvoje PICS (persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrom). Pojem PICS byl vytvořen jako patofyziologický model pro popis mechanismů vedoucích k tzv. CCI (chronic critical illness). U pacientů se mnohdy rozvíjí stav perzistující orgánové dysfunkce, katabolismu, imunosuprese, a zánětu, vedoucí k sarkopenii, metabolickým poruchám a opakovaným infekčním komplikacím [11, 12].

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Helán, Ph.D., martin.helan@fnusa.cz

Článek přijat redakcí: 14. 5. 2025; Článek přijat k tisku: 18. 8. 2025

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2025;36(3):175-181

V následujícím textu se zaměříme zejména na problém perzistentní imunosuprese. Přesný patofyziologický popis chybí, avšak známé klíčové mechanismy jsou apoptóza imunitních buněk s následnou deplecí CD4+, CD8+ lymfocytů, expanze MDSC (myeloid derived suppressor cells), snížená exprese HLA-DR (human leukocyte antigen) na monocyttech, zvýšená produkce pro- a protizánětlivých cytokinů (IL-10) [13]. Rozvoj PICS u pacientů po prodělané sepsi výrazně prodlužuje dobu hospitalizace a rekonvalescence a zvyšuje riziko rozvoje komplikací [14]. Nové možnosti imunomodulační terapie představují slibnou změnu v léčebné strategii septických pacientů a snad brzy povedou k dalšímu snížení mortality a zkrácení doby hospitalizace septických pacientů [15].

Imunoterapie je obecný pojem pro jakýkoli léčebný přístup, který cílí na imunitní systém ve smyslu jeho podpory, zesílení funkce (imunostimulační léčba) nebo tlumení (imunosupresivní léčba). Termín imunomodulační léčba pak může být synonymem pojmu imunoterapie anebo je v užším smyslu chápán jako léčba kombinující oba přístupy (imunostimulaci i imunosupresi) ve snaze obnovit imunitní homeostázu [15].

První klinické pokusy o využití imunoterapie v sepsi cílily především na primární hyperinflamační fázi (např. protilátky proti TNF- α ; tumor nekrotizující faktor alfa) [16, 17], nebo Anakinra (IL-1ra; antagonist receptoru pro IL-1 [18]). Později, ruku v ruce s novými poznatky v patofyziologii sepse, které změnily pohled na komplexnost celého syndromu, přichází snahy cílit imunoterapii komplexněji na znovunastolení imunitní homeostázy septických pacientů. Řada pacientů sice přežívá počáteční fázi sepse, ale dále se klinicky výrazně nezlepšuje, má

oslabenou imunitní odpověď (často se užívá pojem „imunoparalýza“), vyšší pravděpodobnost sekundárních infekcí a trvání orgánového selhávání [19]. Přestože existuje řada prací snažících se shrnout patofyziologii této sepsi indukované imunitní dysfunkce, zatím nebyla přijata žádná obecně platná definice či kritéria pro její hodnocení. Jedná se o velmi komplexní změny na mnoha úrovních imunitní reakce, zejména pak „vyčerpání“ lymfocytů a přeprogramování buněk vrozené imunity [20].

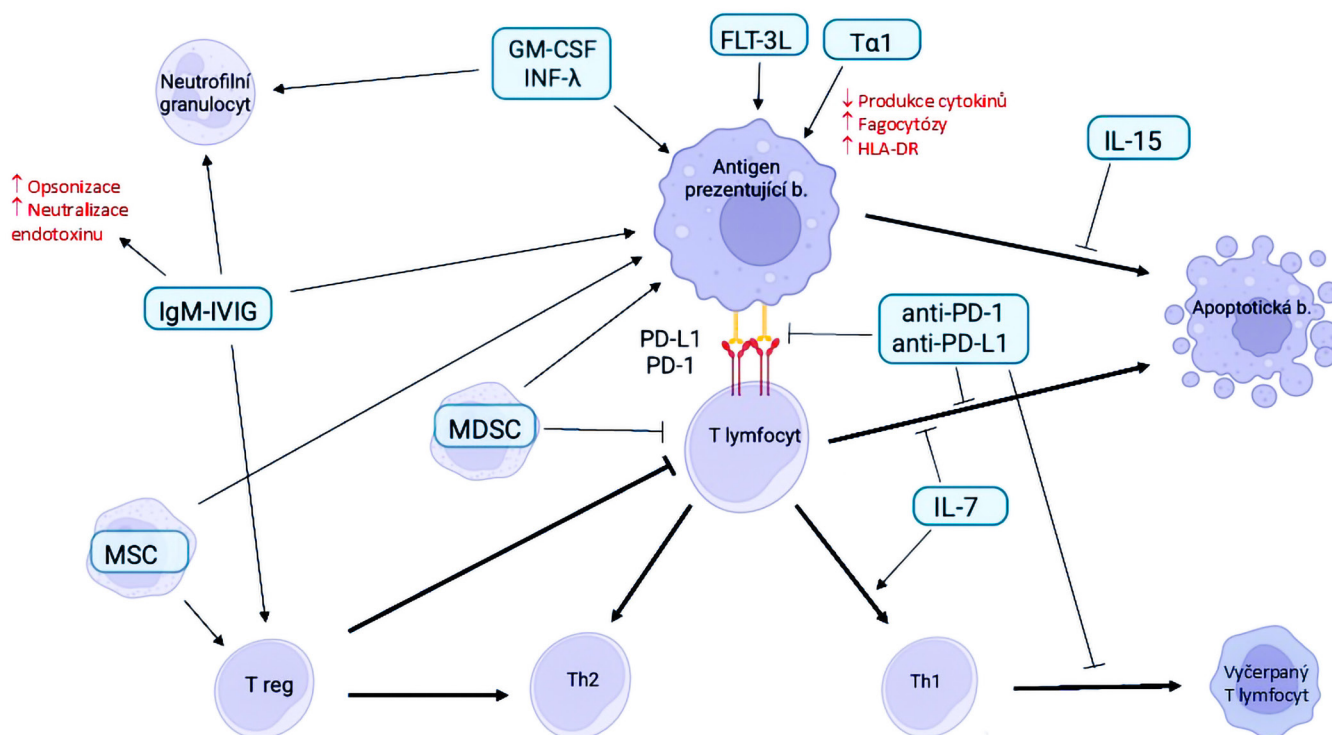
V tomto přehledovém článku chceme přinést stručný přehled aktuálních možností imunomodulační léčby sepsi indukované imunosuprese, a zároveň shrnout největší výzvy, které nás v zavedení této terapie do běžné praxe čekají. Zdrojové práce pro přípravu manu skriptu byly vyhledávány pomocí vyhledávače PubMed použitím následujících klíčových slov: „Sepsis“, „Immunotherapy“, „Immunosuppression“, „Immunostimulation“ a následně z referencí takto primárně nalezených prací.

Možnosti imunomodulační léčby

Farmak, která cílí na dílčí mechanismy imunitního systému, je spousta. Jen relativně málo z nich bylo testováno v kontextu sepse. Stejně jako u jiných nových léků, které se snaží o uvedení do praxe, také zde platí, že preklinické studie níže zmiňovaných molekul vychází velmi slibně [21–23], kdežto potvrzení kvalitními klinickými studiemi je zatím nedostatečné.

Nejvíce klinických dat je k dispozici pro tzv. check-point inhibitory (CPI), které jsou již od roku 2011 používány v léčbě nádorových onemocnění. Klinické studie [21–23] těchto molekul zatím nastínily pozitivní

Obr. 1. Přehled zmíněných možností imunomodulace a jejich působení. Adaptováno z těchto zdrojů [40, 75–77]



LEGENDA: MSC: mezenchymální kmenové buňky, MDSC: myeloidní supresorové buňky, IgM-IVIG: IgM obohacený intravenózní imunoglobulin, PD-1: programmed death receptor 1, PD-L1: programmed death ligand 1, BTLA B a T: lymfocytární atenuátor, CTLA4: cytotoxický T lymfocytární antigen, INF- γ : interferon gamma, IL-7: interleukin 7, IL-15: interleukin 15, IL-10: interleukin 10, FLT-3L: FMS ligand tyrozinkinázy 3

efekt na imunologické funkce či hladiny biomarkerů a tolerance/toxicita těchto látek se jeví jako dobrá [24], konkrétněji uvedeno dále v textu. Stále však chybí velké multicentrické randomizované studie, které by potvrdily benefit těchto léků a pomohly stanovit nový léčebný postup. I když imunoterapie sepse zatím nemá oporu v žádných doporučených postupech, na některých pracovištích v České republice i v zahraničí se ve vybraných případech pravidelně používá (zatím nepublikovaná data autora).

Přehled některých slibných léčiv a mechanismů, na které působí, jsme schematicky znázornili v obrázku (Obr. 1) a konkrétněji popsali v textu.

Check-point inhibitory (CPI)

Imunosuprese vyvolaná sepsí zahrnuje prvky vrozené i získané imunity a je spojena se zvýšenou expresí tzv. checkpoint proteinů (PD-1; programmed death receptor 1, PD-L1; programmed death ligand 1, CTLA-4; cytotoxický T lymfocytární antigen, BTLA; B a T lymfocytární atenuátor a další). Tyto molekuly představují určité kontrolní body fyziologické imunitní reakce, regulují funkci lymfocytů (například aktivaci/inhibici apoptózy) a představují mechanismus přirozené ochrany před vznikem autoimunitních chorob. Během sepse jsou však tyto kontrolní dráhy dlouhodobě aktivovány a deregulovány, což vede k narušení správné funkce lymfocytů (snížení proliferace, zvýšení produkce zánětlivých cytokinů, nadměrná indukce apoptózy) [25]. Check-point inhibitory, tedy léky tlumící regulační vliv check-point molekul, jsou schváleny FDA pro léčbu určitých onkologických onemocnění. Aktuálně jde o 6 molekul (nivolumab a pembrolizumab (anti-PD-1), atezolizumab, durvalumab a avelumab (anti-PD-L1), ipilimumab (anti-CTLA-4)) [26]. V onkologii pomáhají ke znovunastolení schopnosti imunitních buněk napadat buňky nádorové. Existuje řada podobností mezi imunosupresivními mechanismy popsanými u onkologických nemocí a u sepse [27]. I proto jsou do CPI v léčbě sepse vkládány nemalé naděje. Přesto, že zatím není mnoho klinických dat, animální studie navrhuji jejich použití u septických pacientů, jako vhodné doplnění k antibiotické terapii. Naznačují konzistentní příznivé účinky a prodloužené přežití u myši [28].

Celá řada prací potvrdila zvýšenou expresi PD-1 a PD-L1 na T lymfocytech, NK (natural killer) buňkách a monocytech u septických pacientů, a s tím spojenou sníženou funkci T lymfocytů a NK buněk. Zvýšená exprese byla navíc spojena s častějšími nozokomiálními infekcemi a mortalitou pacientů [25, 29]. Lék nivolumab je v současnosti testován u pacientů v sepsi. Jedná se o monoklonální protilátku anti PD-1, která svou vazbou na receptor PD-1 na povrchu T lymfocytů brání interakci s ligandem PD-L1 (viz Obr. 1). Tím dochází k bloádě této inhibiční dráhy, což vede k aktivaci T lymfocytů, snížení jejich vyčerpání a omezení apoptózy. Doposud byly provedeny především fáze 1 a 2 klinických studií, které se zaměřily na hodnocení bezpečnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky nivolumabu u pacientů se sepsí nebo septickým šokem. Tyto studie naznačily, že nivolumab je v této populaci pacientů dobře tolerován a může vést k modulaci imunitní odpovědi [30]. Další fáze klinického testování ale zatím neprobíhá. Mezi nežádoucí účinky (NÚ) CPI se uvádí i takzvané imunitně zprostředkované NÚ (immune-related adverse events, irAE) [26]. Ty se liší mezi jednotlivými

molekulami a jedná se o účinky podobné autoimunitním onemocněním. U nivolumabu se mezi nejčastější uvádí pneumonitida (2,7 % [31]), kolitida, hepatitida a endokrinní poruchy, v menší míře také neuropatie, Guillain-Barré like syndrom, svalové poškození, myokarditida, pankreatitida i poškození dalších orgánů. Přestože tyto data pocházejí zejména od onkologických pacientů a u septických pacientů se přes daleko nižší dávky nemusejí rozvinout v takové míře, je třeba o nich vědět, a u pacientů cíleně sledovat [32].

Cytokiny a růstové faktory

Jeden z nejkoumanějších cytokinů v terapii imunosuprese je IL-7 (interleukin-7) [33]. Mezi hlavní znaky vedoucí ke zlepšení přežití pacientů v sepsi patří mimo jiné zvýšení počtu lymfocytů na podkladě proliferace a antiapoptotického efektu, zlepšení lymfocytárních funkcí (zejména produkce cytokinů) a zvrácení sepse indukovaných metabolických poruch [34]. Snížené hladiny tohoto cytokinu jsou spojeny se zvýšenou mortalitou septických pacientů a některé studie navrhuji stanovovat hladinu IL-7 i jako biomarker pro identifikaci rizikových pacientů [35]. Ve studii z roku 2023 Daix a kolektiv potvrdili schopnost IL-7 zvrátit sepsi nastolenou lymfopenii, která je považována za jeden z definujících znaků sepse indukované imunosuprese [36]. Tyto výsledky potvrdila i nedávná multicentrická placebem kontrolovaná studie IRIS-7 (fáze IIb klinického testování) [37]. Hladiny lymfocytů se obecně jeví jako nejlepší způsob hodnocení účinnosti léčby tímto cytokinem. Co se týká bezpečnosti, u aplikace IL-7 nedochází k hypercytokinemii [36, 38] a také nebyla nalezena žádná asociace IL-7 a hladin IL-6 [38]. Kromě tohoto, IL-7 má dobře zdokumentované působení u celé řady tumorů a infekčních onemocnění [39], je součástí klinických studií u HCV (hepatitis C virus) a HIV (human immunodeficiency virus) infekcí [40]. Prokázán byl například i benefit u pacientů se závažným onemocněním covid-19, u nichž multicentrická placebem kontrolovaná studie potvrdila vyšší počet leukocytů a významně nižší riziko komplikujících nosokomiálních infekcí [41].

IL-15 (interleukin-15) je svou potencionální strategií působení velmi podobný IL-7, a proto jsou často uváděny společně. Jde zejména o antiapoptotické působení. Oproti IL-7, který je více cílený na T lymfocyty, IL-15 má širší působení a snižuje apoptózu NK buněk, dendritických buněk, zvyšuje produkci a proliferaci B lymfocytů a celou řadu dalších popsaných imunitních funkcí [42]. K dispozici zatím máme ale pouze preklinické studie na zvířecích modelech [43, 44]. V humánní medicíně je IL-15 testován u onkologických a HIV pacientů [45].

Další ze zkoumaných cytokinů je např. FLT-3L (FMS-like tyrosine kinase-3 ligand). Jedná se o cytokin a růstový faktor spojovaný s vývojem a potencováním funkce dendritických buněk. Preklinické studie zatím přinesly slibná data ohledně zvýšeného přežití a zlepšení imunitních funkcí u zvířecích modelů se sepsí [46, 47]. Podávání FLT-3L u myši mimo jiné vedlo ke snížení exprese PD-L1 a nepřímo tak ke zlepšení funkce T lymfocytů [48]. Z dosavadních studií vyplývá, že podávání této molekuly u lidí se jeví jako bezpečné, u septických pacientů však zatím klinické testování neprobíhá.

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) je další prozánětlivý cytokin s velmi širokým imunostimulačním účinkem,

a to zejména na APC (antigen prezentující buňky) a granulocyty. Patří do rodiny kolonie stimulujících faktorů (CSF). V rámci APC a granulocytů indukuje jejich proliferaci a diferenciaci, ale také například zvyšuje schopnost fagocytózy a expresi mHLA-DR (monocyte human leukocyte antigen, D-region related) [49], což by mohlo být použito k hodnocení jeho účinnosti [50]. Ačkoli je GM-CSF obecně vnímán především jako prozánětlivý marker, ve skutečnosti vykazuje duální účinek a v řadě situací vykazuje protizánětlivý vliv, a to v závislosti na dávce a aktuálním stavu imunitní odpovědi [51].

Mnoho klinických studií ukazuje potencionální přínos použití GM-CSF v sepsi. Lék Sargramostim (rhGM-CSF) byl registrován FDA (Food and Drug Administration) už v roce 1991 a od té doby byl použit u kriticky nemocných v celé řadě klinických studií [52]. Obecně léčba GM-CSF nevykazuje žádné závažné nežádoucí účinky a ani při jeho podávání nedochází ke zvýšení míry zánětlivé odpovědi. U septických pacientů vedl ke zkrácení času umělé plicní ventilace, snížení pobytu na ICU či celkového pobytu v nemocnici [50]. U pediatrických pacientů došlo k obnovení TNF- α odpovědi a snížení četnosti nozokomiálních infekcí [53]. Na druhou stranu výsledky randomizované klinické studie z roku 2023 (předčasně ukončena pro malý nábor), nepotvrdila efekt ani na nižší počet nozokomiálních infekcí ani na 28denní přežití [54]. Aktuálně stále probíhají dvě multicentrické randomizované studie (GRACE-2 a SepTIC) s použitím Sargramostimu, které snad odpoví na zbýlé otázky ohledně jeho vlivu na mortalitu pacientů.

IFN- γ (Interferon gamma) je prozánětlivý cytokin, který je produkován T lymfocyty a NK buňkami a hraje důležitou roli jak v přirozené, tak i získané imunitní odpovědi. Podání rekombinantního INF- γ má vliv zejména na aktivaci monocytů/makrofágů a takto podporu fagocytárních funkcí, zvýšenou expresi HLA-DR a s tím spojené zlepšení antigenní prezentace. Jeho produkce je u septických pacientů výrazně oslabena [55]. Jeho použití je proto zvláště vhodné u pacientů s výrazně sníženou expresí mHLA-DR a omezenou funkcí monocytů. Exogenní podávání v průběhu sepse mělo vliv na lepší přežití u animálních modelů. V malé pilotní studii z roku 2019 byl INF- γ podáván 18 dospělým a 2 dětem. U většiny z těchto pacientů došlo ke zvýšení mHLA-DR exprese, signifikantnímu poklesu IL-10 a IL-6 a zlepšení výsledného klinického stavu a nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky spojené s aplikací [56]. Randomizovaná multicentrická studie PREV-HAP [57] ale musela být předčasně ukončena, neboť u pacientů na umělé plicní ventilaci s akutním orgánovým selháním, kteří byli léčeni INF- γ 1b, ve srovnání s placebem bylo pozorováno vyšší riziko NÚ. Jednalo se zejména o vyšší výskyt komplikujících pneumonií, pankreatitid a jaterního poškození. Bylo zjištěno také vyšší riziko úmrtí do 28. dne od příjmu. V současnosti probíhá především studie ImmunoSep, která snad přinese nové poznatky o bezpečnosti a účinnosti této léčby [58]. Pravděpodobně i v tomto případě platí, že personalizovaný přístup k terapii je podmínkou k jejímu úspěchu.

Další možnosti imunostimulační léčby

Další velmi slibnou molekulou je **thymosin α 1** (T α 1). Jedná se o peptid, který funguje přirozeně jako agonista toll-like receptorů 2 a 9 na antigen prezentujících buňkách. Od roku 2009 je používán v léčbě hepatitidy B

a C, ale je testován v léčbě řady jiných infekčních nemocí. U septických pacientů proběhly dvě randomizované multicentrické studie.

Studie ETASS v roce 2013 prokázala na 361 dospělých pacientech se sepsí statisticky významný efekt na snížení 28denní mortality oproti placebo (26 vs. 35 %). Navíc došlo k významnému zvýšení exprese mHLA-DR [59]. Recentní studie TESTS (Fáze III) na 1106 dospělých pacientech se sepsí již ale přesvědčivé výsledky nepřinesla – nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v mortalitě. Ověřila ale dobrou bezpečnost léku a subanalýzy studie naznačily možný efekt T α 1 u starších pacientů a u diabetiků [60].

Intravenózní polyklonální imunoglobuliny (IVIG) se experimentálně používají ve vyšších dávkách v hyperinflamační fázi sepse, ale byly také mnohokrát testovány jako imunostimulační terapie u sepsí navozené imunosuprese. Přesný mechanismus jejich účinku je velmi komplexní a zatím ne zcela popsán. Dokáží neutralizovat bakteriální toxiny a patogeny, zvyšovat míru fagocytózy a aktivitu NK buněk, ale současně snižovat produkci prozánětlivých cytokinů [61]. Přes mnohé teoretické výhody, okolo jejich terapeutického použití panuje stále velká kontroverze [62–64] a jejich podávání není doporučeno SSC (surviving sepsis campaign) [1]. I zde bude zřejmě klíčová identifikace vhodných pacientů a vhodné dávky. Metaanalýza z roku 2023 prokázala pozitivní efekt na mortalitu [65], ale důkazy jiných studií jsou zatím nekonzistentní. O něco větší naděje jsou vkládány do **IgM (a IgA) obohacených IVIG** (např. preparáty Pentaglobin, Trimodulin) [66]. V práci Průcha a kol. z roku 2012 autoři popisují jako racionální přístup použití IVIG u pacientů s těžkou sepsí nebo septickým šokem a zjištěnou hypogamaglobulinémií [64]. Kdy jako vhodné se jeví sledovat jejich dynamiku, a pouze jedno subnormální měření pravděpodobně není schopno identifikovat rizikové pacienty [67]. Dalším možným parametrem pro hodnocení imunosuprese pro podání či nepodání IVIG se jeví nízká exprese mHLA-DR [61, 68].

Řada populací imunitních buněk se podílí na kontrole imunitní odpovědi (T reg lymfocyty, dendritické buňky atd.). Kromě těchto zralých kompetentních buněk jsou zmiňovány také populace buněk imunologicky nezralých, které se mohou na modulaci imunitní odpovědi také podílet a uvažuje se o jejich využití jako „buněčné terapie“ sepse. Např. mezenchymové kmenové buňky (**MSC**) mají imunomodulační, protizánětlivé a antimikrobiální vlastnosti [69, 70]. Klinické studie z posledních deseti let hodnotí podání MSC septickým pacientům jako bezpečné a dobře tolerované, a to i ve vyšších dávkovacích schématech [71, 72]. Nicméně jedná se o malé počty pacientů se zatím nejasnými závěry ohledně účinnosti na orgánové funkce či mortalitu.

Jako slibný terapeutický přístup v sepsi se jeví také ovlivnění (eliminace, inhibice) populace myeloidních supresorových buněk (**MDSC**; myeloid derived suppressor cells). MDSC jsou heterogenní populace nezralých myeloidních buněk, které se svým imunosupresivním účinkem v počátečních fázích sepse podílí na tlumení cytokinové bouře, ale později nejspíše výrazně přispívají k imunosupresivnímu fenotypu pacientů [69]. Studie prokázaly dlouhodobě zvýšené hladiny MDSC v různých časových intervalech po sepsi a septickém šoku [73] a vykazují souvislost se zvýšeným rizikem infekcí, špatného outcome nebo funkčního stavu pacientů [74]. Klinické testování terapeutického ovlivnění populace MDSC v sepsi je zatím ale na samém začátku.

Překážky a výzvy praktického použití imunostimulační léčby

Následující text se obecně zaměřuje na okolnosti, které zatím brání uvedení výše zmíněných léčiv do klinické praxe.

Heterogenita pacientů se sepsí. Výběr pacientů vhodných k léčbě. Jak již bylo zmíněno, výběr pacienta a dostatečná stratifikace je naprosto klíčová pro úspěšnost této léčby. Z klinického pohledu by se jednalo o pacienta s prolongovanou sepsí, známkami imunosuprese a nelepším klinickým stavem, nízkou hladinou prokalcitonu, stagnující hladinou CRP a vysokým presepsinem. Pro konkrétnější zhodnocení imunofenotypu pacienta se nabízejí další možnosti. Zde klíčovou úlohu hraje celá řada imunitních biomarkerů. Mezi nejvíce používané patří zatím exprese HLA-DR na monocyttech, celkový počet lymfocytů (ALC), lipopolysacharidem (LPS) indukovaná produkce TNF- α , ELISpot produkce INF- γ a exprese check-point molekul [78, 79]. Diskutována je také hladina ferritinu, který i přes své použití zejména v akutní fázi sepse má velmi komplexní roli a jeho význam je i imunosupresivní. Jeho hladiny jsou spojeny s vysokou mortalitou pacientů, a proto je doporučován jako jeden ze základních biomarkerů pro hodnocení imunitního stavu v sepsi [78, 80]. Pro hodnocení imunitního stavu existují další možnosti. Například dlouhodobě snížený poměr CD4/CD8 T lymfocytů také naznačuje probíhající imunitní dysfunkci. Dále lze sledovat funkční stav neutrofilů pomocí exprese povrchových markerů, zejména snížení CD10, CD16. Neefektivnější pravděpodobně bude začlenění těchto parametrů do komplexního skórovacího systému, například i v kombinaci s hladinami cytokinů (nejčastěji IL-6, IL-10). Žádná z těchto metod však zatím nemá standardizovanou metodiku a hranice hodnocení, což výrazně znesnadňuje využití v praxi.

Dynamika imunitní odpovědi v sepsi. Výběr konkrétní léčby, její cíle a načasování. Podobně, určení toho, v jaké fázi sepse a imunitní reakce se pacient zrovna nachází a ideální načasování specifické léčby představuje velký klinický problém. Léčba podaná v nevhodnou dobu může pacienta zřejmě snadno poškodit. Výběr konkrétní léčby i načasování se pak bude odvíjet od konkrétního cíle, který od léčby očekáváme. Může se jednat o snahu rychleji zvládnout primární infekci, snížit riziko sekundárních/nozokomiálních infekcí, snahu o snížení dlouhodobé mortality, či zlepšení orgánových funkcí, nebo prevenci rozvoje tzv. post-sepsis syndromu se snahou předejít rozvoji dlouhodobých následků sepse [81]. Vhodným pacientem tak může být stav těžké imunoreprese u akutní infekce i stabilizovaný pacient s velkým rizikem komplikací a špatného outcome. Např. probíhající studie ImmunoSep

[58] rozděluje pacienty dle biomarkerů ferritinu a HLA-DR na skupinu, která dostává imunorepresivní léčbu (lék Anakinra) a skupinu, která naopak dostává imunostimulační léčbu (INF- γ).

Dávkování, způsob podání. Dávkování je velmi individuální a často se liší mezi různými studiemi. Lze shrnout, že většinou se jedná o menší dávky ve srovnání s onkologickou terapií – např. výrazně nižší dávky používané u léčby anti-PD-1 (nivolumab; 20 vs. 240 mg) [82]. Dávka IgM-IVIG pro imunoreprimované pacienty je také více konzervativní (10 vs. 30 mg/kg/h v úvodní fázi) oproti použití v hyperinflamační fázi sepse [68]. Většina prací týkajících se tohoto tématu podporuje koncept, kde přežití v sepsi závisí na správném vybalancování mezi pro a protizánětlivým charakterem odpovědi imunitního systému [21]. I z tohoto důvodu se správné dávkování jeví jako jedna z největších výzev, protože tato terapie může mít i negativní efekt. Pro příklad uvádíme preklinickou studii [21], kde popsali na dávce závislé přežití u podávání anti-CTLA-4, kdy u nižších dávek bylo pozorováno lepší přežívání. Pro praxi je podstatné, že některé léky, např. GM-CSF nebo IVIG je nutno podávat několik dní a za hospitalizace. U CPI nebo IL-7 stačí několik podání léku s odstupem a je tak možno teoreticky pokračovat v ambulantní léčbě.

Bezpečnost, nežádoucí účinky. V kontextu výše zmíněných imunostimulačních agens nebyly uvedeny žádné závažné nežádoucí účinky, které by znemožňovaly jejich klinické užití a jsou obecně považovány za bezpečné. Protože jednotlivé skupiny se liší mechanismem účinku, liší se i nežádoucí účinky, které u pacientů můžeme čekat. Nežádoucí účinky jednotlivých léčiv jsou uvedeny v tabulce 1 (Tab. 1).

Hodnocení efektu léčby, dispenzarizace pacientů. Chybějící spolehlivé biomarkery. V tabulce 2 jsou shrnuty nejčastější biomarkery a jejich teoretická vhodnost pro hodnocení efektu dané léčby. Jen pro doplnění existují další možnosti pro hodnocení efektu, například hladiny jednotlivých cytokinů [83]. Eventuální dispenzarizace pacientů je komplikována zejména rozdílnou délkou účinku imunoterapie. Pro GM-CSF či IVIG, kdy účinek nastává v rámci dní, lze dispenzarizovat

Tab. 2. Možnost použití biomarkerů k monitoraci efektu imunostimulační léčby

	mHLA-DR	ALC	TNF- α	INF- γ	PD-1	
anti-PD-1		✓			✓	[30]
IL-7		✓		✓	✓	[36, 37, 87]
GM-CSF	✓		✓			[49, 53]
INF- γ	✓		✓	✓		[56, 86]
IgM-IVIG	✓					[61, 68]

Tab. 1. Přehled v literatuře uvedených nežádoucích účinků a toxicity zmíněných molekul

	Toxicita, nežádoucí účinky (NÚ)	Doporučení	
anti-PD-1	Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE). Liší se mezi jednotlivými molekulami. Pro nivolumab pneumonitida, kolitida, hepatitida, endokrinní poruchy, neuromuskulární poškození, myokarditida, meningitida a další. Pro anti-CTLA je nejzávažnější kolitida.	Vhodná monitorace, ev. screening NÚ během léčby	[26, 31, 32]
IL-7	Potencionálně se může jednat o projevy hyperinflamace/lymfoproliferace. Kožní projevy u i.m. podání, horečka, dyspnoe u i.v. podání.	Vhodná monitorace symptomů	[36, 37]
GM-CSF	Přehnaná stimulace monocytů/neutrofilů. Současné studie u septických pacientů bez závažných NÚ.	Monitorace krevního obrazu	[84]
INF- γ	Projevy hyperzánětlivého stavu, flu-like symptom, bolest hlavy, únava, myalgie, deprese. Studie PREV-HAP předčasně ukončena z důvodu vyšší četnosti NÚ (pneumonie, pankreatitida, zvýšené jaterní enzymy a další).	Vhodná monitorace symptomů	[57, 85, 86]
IgM-IVIG	Anafylaxe, hyperviskózní syndrom, renální dysfunkce/selhání. Horečky, zimnice, bolesti hlavy a beder.	Pomalá infuze, dostatečná hydratace	[61, 64, 68]

za hospitalizace. Při použití CPI je pravděpodobně vhodné dispenzarizovat po delší dobu. Je důležité zmínit, že při použití CPI se irAE mohou objevit s odstupem, nejčastěji v řádu týdnů, výjimečně měsíci [32]. Je potřeba o nich vědět, informovat pacienta a časně je diagnostikovat. Například v případě endokrinních poruch mají často celoživotní charakter.

Komplexita klinických studií. Negativní dosavadní výsledky imunoterapie. Ekonomické překážky. Provádění randomizovaných klinických studií v akutní, život ohrožující situaci, jako je sepsis, je komplikované z etických i organizačních důvodů. Z důvodu vysoké variability septických pacientů vychází řada multicentrických studií s negativními výsledky. Dosavadní pokusy o imunoterapii sepse zatím nevedly k uvedení žádného nového léčiva do klinické praxe s každodenním použitím. Z těchto důvodů je pro farmaceutické firmy investice do vývoje takovéto léčby sepse značně riskantní.

Závěr

Studie posledních let ukazují potenciál imunomodulační terapie u pacientů se sepsí. Téměř všechny však vyzdvihují potřebu personalizovaného přístupu [72]. Jako největší cíl tedy vnímáme nalézt co nejvhodnější parametry pro jednoduchou stratifikaci pacientů a identifikaci skupin, které budou z imunologické intervence profitovat. Zatím lze těžko odhadnout o jak velké procento septických pacientů by se mohlo jednat. Parametrů, které do tohoto rozhodování mohou do budoucna vstoupit, je řada, a fenotypizace pacientů je zatím velmi složitá a pro praxi nepřehledná. Nezbyvá než opět konstatovat, že k rutinnímu používání imunoterapie sepse chybí stále data z kvalitních randomizovaných studií a samozřejmě také klinické zkušenosti. Přestože přes dlouhodobý neúspěšný vývoj v hledání nových léků na sepsi zatím přetrvává jistá skepse, výzkum pokračuje a imunoterapie se stále jeví jako slibná metoda léčby a nová šance pro budoucí pacienty se sepsí.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o použití AI: Autoři prohlašují, že při psaní tohoto odborného článku nepoužili žádnou formu umělé inteligence. Všechny informace a analýzy jsou výsledkem jejich vlastního výzkumu, zkušeností a úsudku s důrazem na relevantní literaturu, primární zdroje a konzultace s odborníky v oboru. **Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** VT – editace manuskriptu, MH – editace a revize manuskriptu.

LITERATURA

- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49:1063-143.
- McKinley BA, Moore LJ, Sucher JF, Todd SR, Turner KL, Valdivia A, et al. Computer protocol facilitates evidence-based care of sepsis in the surgical intensive care unit. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care.* 2011;70:1153-67.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine.* 2003;348:1546-54.
- Brakenridge SC, Efron PA, Cox MC, Stortz JA, Hawkins RB, Ghita G, et al. Current Epidemiology of Surgical Sepsis: Discordance Between Inpatient Mortality and 1-year Outcomes. *Ann Surg.* 2019;270:502-10.
- Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest.* 2016;126:23.
- Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo.* 2013;27:669-84.
- Machado FR, Salomão R, Rigato O, Ferreira EM, Schettino G, Mohovic T, et al. Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients. *Clinics.* 2013;68:586-91.
- Driessen RGH, Heijnen NFL, Hulsewe RPMG, Holtkamp JWM, Winkens B, van de Poll MCG, et al. Early ICU-mortality in sepsis—causes, influencing factors and variability in clinical judgement: a retrospective cohort study. *Infect Dis.* 2021;53:61-8.
- Tomášková V, Mytníková A, Hortová Kohoutková M, Mrkva O, Skotáková M, Šitina M, et al. Prognostic value of soluble endoglin in patients with septic shock and severe COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:972040.
- Adib-Conquy M, Cavaillon J-M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101:36-47.
- Chadda KR, Puthucherry Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a review of definitions, potential therapies, and research priorities. *Br J Anaesth.* 2024;132:507-18.
- Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Horiguchi H, Brakenridge SC, Gardner A, et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9.
- Voiriot G, Oualha M, Pierre A, Salmon-Gandonnière C, Gaudet A, Jouan Y, et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care.* 2022;12.
- Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA.* 2018;319:62-75.
- Průcha M, Černý V. Imunoterapie sepse. *Anest. intenziv. Med.* 2010;21(1):23-30.
- Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet.* 1998;351:929-33.
- Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med.* 1996;24:1431-40.
- Opal SM, Fisher CJJ, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med.* 1997;25:1115-24.
- Van Der Poll T, Van De Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:407-20.
- Zhang W, Fang X, Gao C, Song C, He Y, Zhou T, et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2023;69:90-103.
- 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;36:38-44.
- Chang KC, Burnham CA, Compton SM, Rasche DP, Mazuski RJ, McDonough J, 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.
- 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;92:593-603.
- Rienzo M, Skirecki T, Monneret G, Timsit JF. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of sepsis: insights from preclinical and clinical development. *Expert Opin Investig Drugs.* 2022;31:885-94.
- Patil NK, Guo Y, Luan L, Sherwood ER. Targeting Immune Cell Checkpoints during Sepsis. *Int J Mol Sci.* 2017;18.
- Alturki NA. Review of the Immune Checkpoint Inhibitors in the Context of Cancer Treatment. *J Clin Med.* 2023;12.
- Hotchkiss RS, Moldawer LL. Parallels between cancer and infectious disease. *N Engl J Med.* 2014;371:380-3.
- Busch LM, Sun J, Cui X, Eichacker PQ, Torabi-Parizi P. Checkpoint inhibitor therapy in preclinical sepsis models: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2020;8.
- Guignant C, Lepape A, Huang X, Kherouf H, Denis L, Poitevin F, et al. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit Care.* 2011;15.
- Watanabe E, Nishida O, Kakiyama Y, Odani M, Okamura T, Harada T, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: A multicenter, open-label phase 1/2 study. *Shock.* 2020;53:686-94.
- Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Aoshima S. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;2:351-8.
- Kopecký J, Kubeček O. How to manage side effects of immunotherapy. *Onkologie.* 2020;14:6-12. <https://doi.org/10.36290/oxon.2020.049>.

33. Filipe Oto Cunha de Moraes, Guilherme Tetsuo Yokoyama, Larissa Tami Hokama FGS. Effects of IL-7 on sepsis: a systematic review. *Rev Med (São Paulo)*. 2021.
34. Lešník PL, Janc J, Mierzchala-Pasierb M, Tański WT, Wierciński JW, Łysenko L. Interleukin-7 and interleukin-15 as prognostic biomarkers in sepsis and septic shock: Correlation with inflammatory markers and mortality. 2023;169
35. Daix T, Mathonnet A, Brakenridge S, Dequin PF, Mira JP, Berbille F, et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intensive Care*. 2023;13.
36. Francois B, Jeannet R, Daix T, Walton AH, Shotwell MS, Unsinger J, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight*. 2018. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>.
37. Laterre PF, François B, Collienne C, Hantson P, Jeannet R, Remy KE, et al. Association of Interleukin 7 Immuno-therapy With Lymphocyte Counts Among Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020;3:2016485-2016485.
38. Barata JT, Durum SK, Seddon B. Flip the coin: IL-7 and IL-7R in health and disease. *Nat Immunol*. 2019;20:1584-93.
39. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for Sepsis – A New Approach against an Ancient Foe. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:87-9.
40. Shankar-Hari M, Francois B, Remy KE, Gutierrez C, Pastores S, Daix T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of IL-7 in critically ill patients with COVID-19. *JCI Insight*. 2025;10.
41. Hutchins NA, Unsinger J, Hotchkiss RS, Ayala A. The new normal: Immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends in Molecular Medicine*. 2014;20:224-33.
42. Inoue S, Unsinger J, Davis CG, Muenzer JT, Ferguson TA, Chang K, et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. *J Immunol*. 2010;184:1401-9.
43. 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;25:4450-6.
44. Romee R, Cooley S, Berrien-Elliott MM, Westervelt P, Verneris MR, Wagner JE, et al. First-in-human phase 1 clinical study of the IL-15 superagonist complex ALT-803 to treat relapse after transplantation. *Blood*. 2018;131:2515-27.
45. Patil NK, Bohannon JK, Luan L, Guo Y, Fensterheim B, Hernandez A, et al. Flt3 Ligand Treatment Attenuates T Cell Dysfunction and Improves Survival in a Murine Model of Burn Wound Sepsis. *Shock*. 2017;47:40-51.
46. Hundeshagen G, Cui W, Musgrove L, Cherry A, Lee S-J, Cox RA, et al. Fms-Like Tyrosine Kinase-3 Ligand Attenuates Local and Systemic Infection in a Model of Post-Burn Pneumonia. *Shock*. 2018;49:721-7.
47. Patil NK, Bohannon JK, Luan L, Guo Y, Sherwood ER. Preclinical Evaluation of Flt3 Ligand to Improve T Cell Adaptive Immune Response During Sepsis. *The FASEB Journal*. 2016;30:1202.3-1202.3.
48. Joshi I, Carney WP, Rock EP. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis. *Front Immunol*. 2023;14:1-15.
49. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, 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;180:640-8.
50. Bhattacharya P, Budnick I, Singh M, Thirupathi M, Alharshawy K, Elshabrawy H, et al. Dual Role of GM-CSF as a Pro-Inflammatory and a Regulatory Cytokine: Implications for Immune Therapy. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2015;35:585-99.
51. Mu X, Liu K, Li H, Wang FS, Xu R. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: an immunotarget for sepsis and COVID-19. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18:2057-8.
52. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2011;37:525.
53. Vacheron CH, Lepape A, Venet F, Monneret G, Gueyffier F, Boutitie F, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients presenting sepsis-induced immunosuppression: The GRID randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2023;78:154330.
54. Souza-Fonseca-Guimaraes F, Parlato M, Philippart F, Misset B, Cavaillon JM, Adib-Conquy M, et al. Toll-like receptors expression and interferon- γ production by NK cells in human sepsis. *Crit Care*. 2012;16:R206.
55. Payen D, Faivre V, Miatello J, Leentjens J, Brumpt C, Tissières P, et al. Multicentric experience with interferon gamma therapy in sepsis induced immunosuppression. A case series. *BMC Infect Dis*. 2019;19:10.
56. Roquilly A, Francois B, Huet O, Launey Y, Lasocki S, Weiss E, et al. Interferon gamma-1b for the prevention of hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: a phase 2, placebo-controlled randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2023;49:530-44.
57. Kotsaki A, Pickkers P, Bauer M, Calandra T, Lupse M, Wiersinga WJ, et al. ImmunoSep (Personalised Immunotherapy in Sepsis) international double-blind, double-dummy, placebo-controlled randomised clinical trial: study protocol. *BMJ Open*. 2022;12:e067251.
58. Wu J, Zhou L, Liu J, Ma G, Kou Q, He Z, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial. *Crit Care*. 2013;17.
59. Wu J, Pei F, Zhou L, Li W, Sun R, Li Y, et al. The efficacy and safety of thymosin α 1 for sepsis (TESTS): multicentre, double blinded, randomised, placebo controlled, phase 3 trial. 2017;13
60. Jarczok D, Kluge S, Nierhaus A. Use of intravenous immunoglobulins in sepsis therapy—a clinical view. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1-17.
61. Werdan K, Pilz G, Bujdosó O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med*. 2007;35:2693-701.
62. Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2011;365:1201-11.
63. Průcha M, Zazula R, Sedláčková L. Aktuální postavení používání intravenózních imunoglobulinů nejen v intenzivní medicíně. *Anest. Intenziv. Med*. 2012;23:300-6.
64. Pan B, Sun P, Pei R, Lin F, Cao H. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2023;21:1-13.
65. Cui J, Wei X, Lv H, Li Y, Li P, Chen Z, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2019;9:27.
66. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Bermejo-Martin JF, et al. Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41:1393-401.
67. Nierhaus A, Berlot G, Kindgen-Milles D, Müller E, Girardis M. Best-practice IgM- and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. *Ann Intensive Care*. 2020;10:1-19.
68. Vladimirova IL, Sosunova E, Nikolaev A, Nenashva T. Mesenchymal Stem Cells and Myeloid Derived Suppressor Cells: Common Traits in Immune Regulation. *J Immunol*. 2016;171:1580.
69. Khosrojerdi A, Soudi S, Hosseini AZ, Eshghi F, Shafiee A, Hashemi SM. Immunomodulatory and Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells on Organ Dysfunction in Sepsis. *Shock*. 2021;55:423-40.
70. Sun J, Ding X, Sun T. Mesenchymal Stem Cells in Sepsis: From Basic Research to Clinical Application. *Intensive Care Research*. 2021;1:2.
71. McIntyre LA, Stewart DJ, Mei SHJ, Courtman D, Watpool I, Granton J, et al. Cellular Immunotherapy for Septic Shock. A Phase I Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:337-47.
72. De Zuani M, Hortová-Kohoutková M, Andrejčinová I, Tomášková V, Šrámek V, Helán M, et al. Human myeloid-derived suppressor cell expansion during sepsis is revealed by unperturbed clustering of flow cytometric data. *Eur J Immunol*. 2021;51:1785-91.
73. Schrijver IT, Théroude C, Roger T. Myeloid derived suppressor cells in sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
74. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Schefold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2017;5.
75. Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res*. 2022;9.
76. Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Aosasa S. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2:351-8.
77. Kyriazopoulou E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Monitoring immunomodulation in patients with sepsis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21:17-29.
78. Gao X, Cai S, Li X, Wu G. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, biomarkers and immunotherapy. *Front Immunol*. 2025;16:1577105.
79. He L, Guo C, Su Y, Ding N. The relationship between serum ferritin level and clinical outcomes in sepsis based on a large public database. *Sci Rep*. 2023;13:1-12.
80. Fischer J, Hortová Kohoutková M, Frič J, Šrámek V, Helán M. Postsepsis syndrom. *Anest. intenziv. Med*. 2025;36(1):15-21. doi: 10.36290/aim.2024.064.
81. van den Haak DAC, Otten LS, Koenen HJPM, Smeets RL, Piet B, Pickkers P, et al. Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression. *Clin Transl Sci*. 2023;16:978-86.
82. Kasi AFUD, Nagi MI, Kasi BA. Nivolumab-Induced Pneumonitis in a Patient With Urothelial Cancer. *Cureus*. 2023;15:e39511.
83. Mathias B, Szpila BE, Moore FA, Efron PA, Moldawer LL. A review of GM-CSF therapy in sepsis. *Medicine (United States)*. 2015;94:1-10.
84. Riddell LA, Pinching AJ, Hill S, Ng TT, Arbe E, Lapham GP, et al. A phase III study of recombinant human interferon gamma to prevent opportunistic infections in advanced HIV disease. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17:789-97.
85. Delsing CE, Gresnigt MS, Leentjens J, Preijers F, Frager FA, Kox M, et al. Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series. *BMC Infect Dis*. 2014;14:166.
86. Keegan A, Ricciuti B, Garden P, Cohen L, Nishihara R, Adeni A, et al. Plasma IL-6 changes correlate to PD-1 inhibitor responses in NSCLC. *J Immunother Cancer*. 2020;8.
87. Venet F, Foray A-P, Villars-Méchin A, Malcus C, Poitevin-Later F, Lepape A, et al. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients. *J Immunol*. 2012;189:5073-81.