

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24382>

Please be advised that this information was generated on 2019-09-17 and may be subject to change.

## MEDIATOREN BIJ SEPSIS

M. van Deuren, internist  
J.W.M. van der Meer, internist  
Interne Geneeskunde, AZ Sint Radboud, Nijmegen

### Inleiding

Het inzicht in de pathofysiologie van sepsis is sinds het midden van de jaren '80 sterk toegenomen. In die tijd publiceerden Beutler, Cerami en Tracey hun inmiddels als klassiekers te duiden studies naar de rol van tumornecrosefactor (TNF)- $\alpha$  bij sepsis (1,2). Na het inspuiten van endotoxine of *Escherichia coli* bij proefdieren ontstond binnen 1,5 uur een piek in de plasma-TNF-concentratie, tegelijk met een "septische-shock-achtig" ziektebeeld. TNF-blokkerende antistoffen, gegeven voorafgaand aan het infectieuze insult, bleken de sterfte aanzienlijk te verminderen. Toen in 1987 Waage et al. bij kinderen met een fulminante meningokokken-sepsis ook hoge serum-TNF-concentraties vonden (3), leken de bewijzen overtuigend aanwezig dat TNF de centrale mediator was bij het ontstaan van septische shock. Kort hierop kreeg interleukine-1 (IL-1), en wel met name IL-1 $\beta$ , eenzelfde rol toebedeeld, onder meer omdat de effecten van IL-1 $\beta$  die van TNF sterk bleken te overlappen, omdat IL-1 en TNF synergistisch bleken te werken, en omdat blokkade van IL-1 bij experimentele sepsis net als blokkade van TNF, de sterfte verminderde (4-6). Aldus leek de weg geëffend voor de behandeling van sepsis met TNF- of IL-1-antagoniserende middelen. Nu, 10 jaar en verschillende teleurstellend uitgevallen *multicenter* onderzoek later, blijkt de pathofysiologie van sepsis gecompliceerder dan aanvankelijk werd gedacht.

In het hiernavolgende zullen we enkele redenen aangeven waarom de tot nu toe uitgevoerde cytokinemodulerende onderzoeken mislukten. Daarnaast zullen we in het kort de mediators bespreken die betrokken zijn bij het ontstaan van sepsis. Tot slot zullen we proberen de richting aan te geven waarin het onderzoek naar sepsis, sepsismediators en anti-sepsisstrategieën zich zal moeten ontwikkelen.

### De cytokinen TNF en IL-1 bij sepsis

Hoge TNF- en IL-1 $\beta$ -plasmaconcentraties veroorzaken een op septische shock lijkend ziektebeeld. Toch hebben niet alle septische patiënten hoge TNF- en IL-1-spiegels. De reden hiervoor is meerledig.

Hoge systemische concentraties van TNF en IL-1 zijn vaak schadelijk. Daarom bezit het lichaam meerdere mechanismen die het ontstaan van hoge plasmaconcentraties of de effecten hiervan beteugelen. Zo wordt de productie van beide cytokines al in een zeer vroeg stadium na het eerste contact met het inflammatoire agens, weer afgeremd (7). Voorts bestaat er een krachtig klaringsmechanisme voor TNF en IL-1, waardoor de plasma-

halfwaardetijd van endogeen geproduceerd TNF slechts enkele uren bedraagt (8). Beide processen zorgen ervoor dat al binnen 12 tot 24 uur na het begin van een fulminante sepsis de plasma-TNF- en IL-1-concentraties zijn genormaliseerd. Ook wordt het effect van TNF verminderd doordat cellen een deel van hun TNF-receptor loslaten en doordat TNF zich dan in de extracellulaire ruimte aan deze opgeloste TNF-receptoren bindt. Verschillende TNF-assays detecteren het zo gebonden TNF niet.

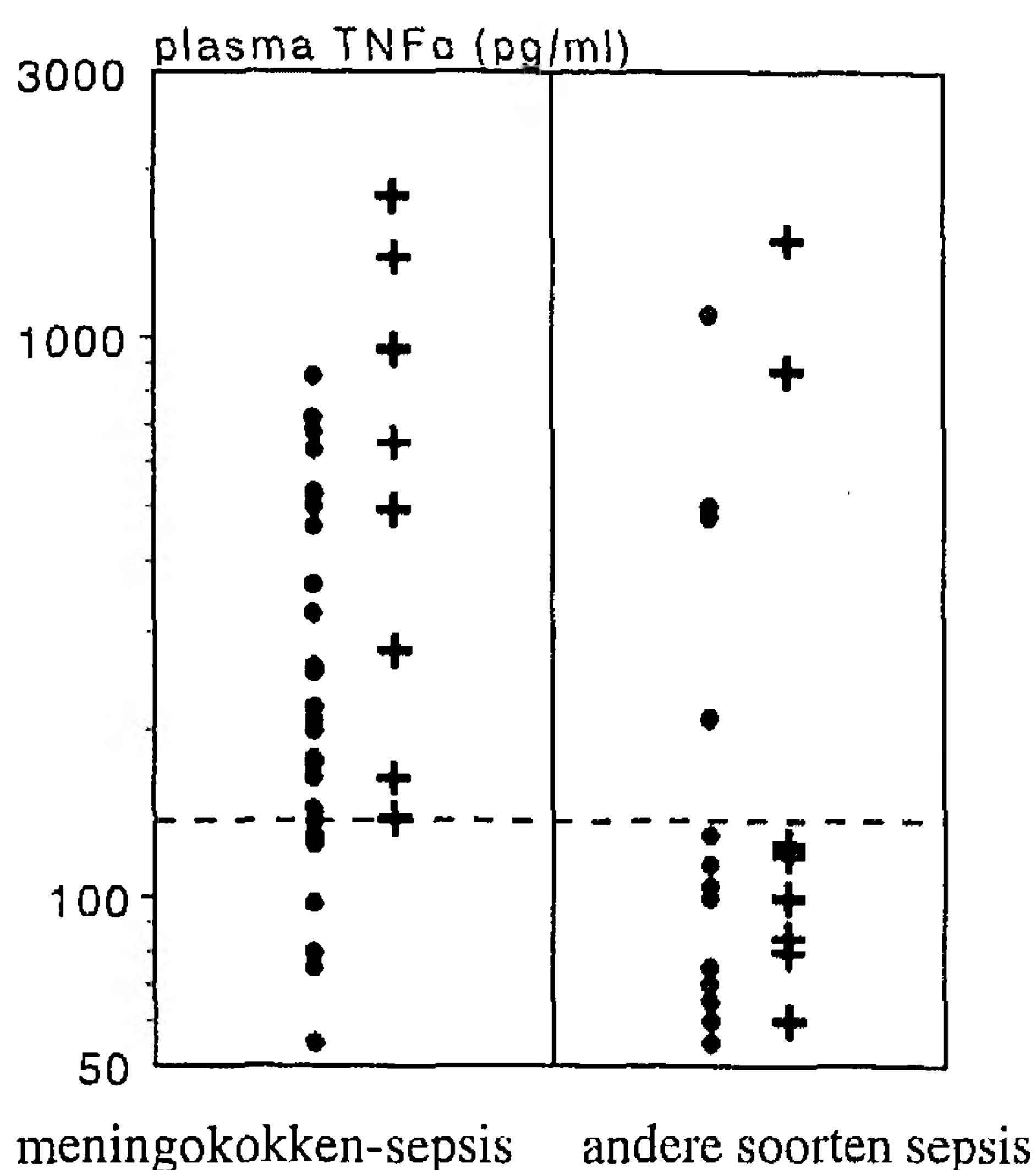
Ook het micro-organisme en de soort sepsis zijn bepalend voor de hoogte van de TNF-spiegel (9). Patiënten met een acuut ziektebeeld, zoals meningokokken-sepsis, een post-splenectomie-pneumokokkensepsis of een urosepsis, hebben bij opname in het ziekenhuis hoge TNF- en IL-1-plasmaconcentraties die snel normaliseren. Dus lijkt het cytokineprofiel bij deze patiënten sterk op het profiel dat ontstaat in het experiment na éénmalige inspuiting van endotoxine of bacteriën.

Bij patiënten met een septisch beeld dat in een langere periode ontstaat, zoals bij een abdominale sepsis of buiktyfus, ontbreken deze hoge TNF- en IL-1 $\beta$ -spiegels bij opname (figuur 1) (9,10), en is er, in tegenstelling tot bij meningokokken-sepsis, slechts een zwak verband tussen de ernst van het ziektebeeld en de TNF- en IL-1 $\beta$ -spiegel (figuur 2). Er zijn zelfs aanwijzingen dat de overleving bij abdominale sepsis toeneemt naarmate de TNF-concentratie hoger is (11).

Uitgaande van deze verschillen in cytokine-plasma-profielen is het voorstelbaar dat het effect van TNF- of IL-1-blokkade bij verschillende vormen van sepsis verschilt. Tot nu toe waren in de definitie van het begrip "sepsissyndroom" of "septische shock" zoals gehanteerd in de verschillende sepsisonderzoeken, deze verschillen niet terug te vinden.

### TNF en IL-1 vergroten de specifieke afweer

TNF en IL-1 worden geproduceerd 30 tot 60 minuten na het eerste contact met een infectieus micro-organisme of andere stimulus. Door de productie van TNF en IL-1 wordt het immuunsysteem via verschillende wegen specifiek gestimuleerd. Zo ontstaat koorts en een toegenomen lipolyse met verminderde lipogenese. Verder worden granulocyten, *natural killer*-cellen en macrofagen geactiveerd, en wordt de synthese gestimuleerd van andere cytokines zoals interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), IL-6, IL-8 en het anti-inflammatoire IL-10 en IL-1-receptor-antagonist (IL-1Ra), elk met zijn eigen specifieke effecten (12). Omdat zelfs geringe stimuli reeds een verhoging van de IL-6-serumconcentratie induceren, terwijl bij ernstige stimuli de IL-6-spiegel kan oplopen tot 10<sup>6</sup> pg/ml (13), is de serum IL-6-concentratie een goede graadmeter voor de mate van activatie van dit cytokine-netwerk (14). Overigens is IL-6, ook in hoge concentraties, niet scha-



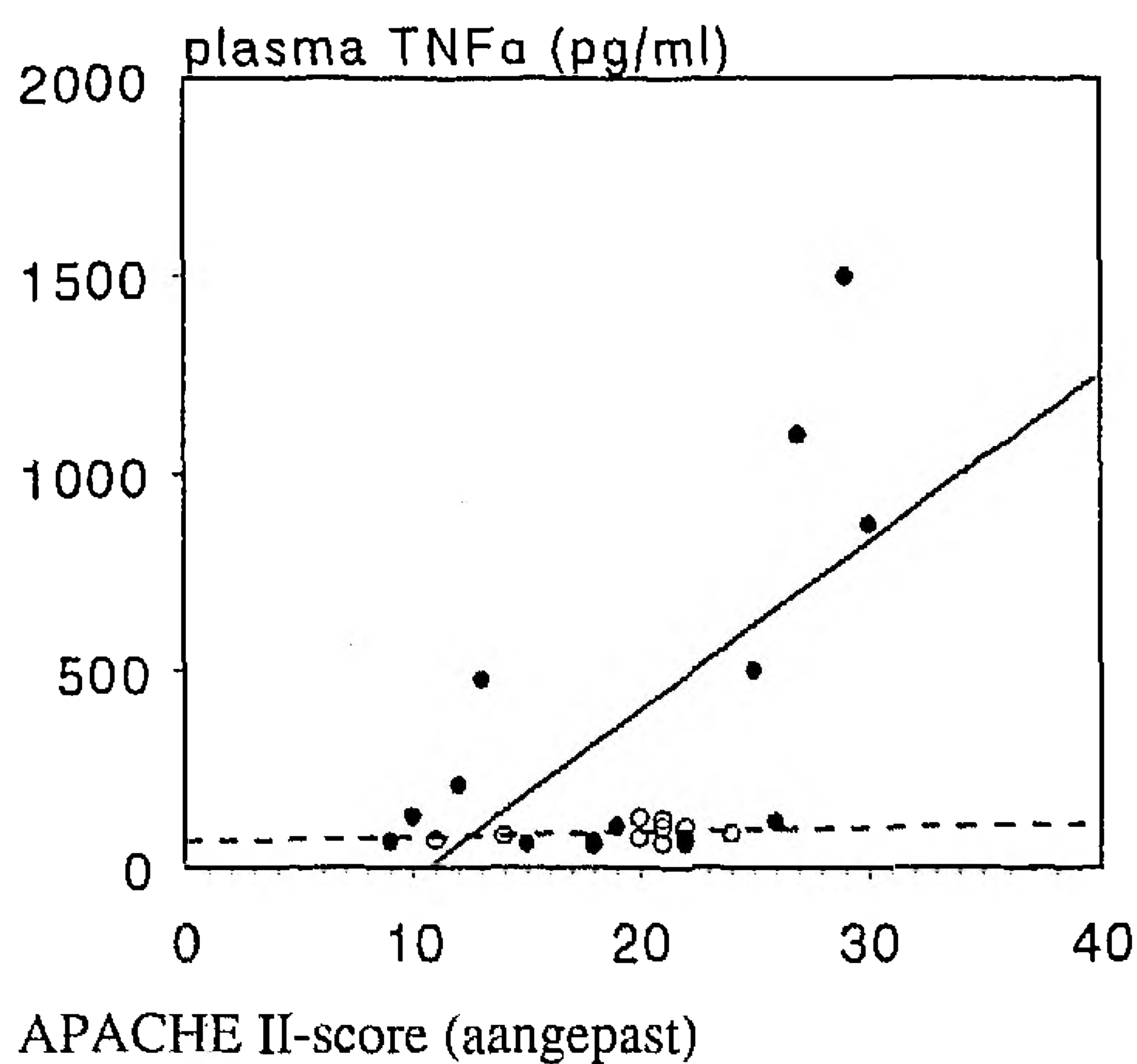
Figuur 1: De serum-TNF- $\alpha$ -concentratie bij 25 intensive care-patiënten op het moment van diagnostiseren van het sepsis-syndroom en bij 37 patiënten met een meningokokken-sepsis kort na opname in het ziekenhuis. De horizontale stippellijn geeft de bovengrens aan van de normaalwaarde. De patiënten aangegeven met een kruis zijn overleden.

delijk. Wel bevordert het de synthese van acute-fase-eiwitten en de proliferatie van B-lymfocyten. IL-8 heeft een activerende functie op met name granulocyten. IL-10 daarentegen is anti-inflammatoir en remt de productie van TNF en IL-1. IL-1Ra remt de effecten van IL-1. TNF en IL-1 stimuleren ook de expressie van adhesiemoleculen op endotheel en granulocyten, waardoor de migratie van granulocyten wordt gestuurd. Tot slot stimuleren TNF en IL-1 de expressie van weefselfactor op monoccyten en endotheelcellen, waardoor activatie van het extrinsieke stollingssysteem optreedt met als doel afkapseling van de infectie. In hoge concentraties geven TNF en IL-1 echter beschadiging van de endotheelcellen, waardoor het klinische beeld van septische shock ontstaat, gekenmerkt door vaatlekkage, vasodilatatie, cardiodepressie en stollingsactivatie (15).

Therapeutische blokkering van TNF en IL-1 zoals nagestreefd in de tot nu toe uitgevoerde anti-sepsis-onderzoeken, vermindert weliswaar de shock-inductie maar remt ook de "gunstige", de specifieke afweer stimulerende effecten van TNF en IL-1. Zo is aangetoond dat TNF-blokkade bij infecties rond een vreemd lichaam of bij abdominale infecties een verhoogde sterfte geeft. Ook is een verhoogde sterfte gerapporteerd bij infecties met micro-organismen die hoofdzakelijk intracellulair groeien (12) (tabel).

#### Mediatoren niet behorend tot het cytokine-netwerk

Naast cytokinen zijn ook andere mediators betrokken bij de septische respons. In de jaren '70 en '80 werd een



Figuur 2: De serum-TNF- $\alpha$ -concentratie bij 25 intensive care-patiënten op het moment van diagnostiseren van het sepsis-syndroom uitgezet tegen de acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II-score ("aangepast" omdat de bewustzijnsgraad bij het berekenen van de score niet is betrokken omdat het merendeel van de patiënten werd beademd). De patiënten aangegeven met een open stip en stippellijn hadden een abdominale sepsis, de patiënten aangegeven met een dichte stip en getrokken lijn hadden een niet-abdominale sepsis. De lijnen zijn regressielijnen.

belangrijke rol toegekend aan endorfines die onder meer een hypotensief effect zouden hebben. Blokkering van deze effecten met naloxon bewerkstelligde in sommige studies een bloeddrukstijging. In latere klinische onderzoeken, met patiënten met sepsis van verschillende oorsprong, konden deze effecten niet worden bevestigd (16). Uit dezelfde tijd stamt ook de aandacht voor de rol van prostaglandines bij sepsis. Klinische onderzoeken met prostaglandine-syntheseremmers lieten echter evenmin gunstige effecten zien (14).

Systemen die tegenwoordig meer in de onderzoeksbelangstelling staan en die, net als het cytokinen-netwerk, betrokken zijn bij de stimulering van de specifieke afweer, zijn onder meer het complementsysteem, de extrinsieke stollingscascade, het contactstelsel, het fibrinolytische systeem en het kallikreïne-bradykininesysteem. Een belangrijk verschil tussen deze humorale systemen en het cytokine-netwerk is dat deze systemen bestaan uit reeds aanwezige eiwitten ("zymogenen") die nog slechts door enzymatische klieving geactiveerd hoeven te worden, terwijl cytokines de novo geproduceerd moeten worden. Dit betekent dat deze zymogenen vaak geactiveerd worden nog voordat er cytokineproductie plaatsvindt.

Al in een vroeg stadium van de infectie vindt massale complement-activatie plaats, merendeels via de alternatieve weg, maar deels ook via de klassieke weg (18-20). De hierbij gegenereerde anafylatoxinen C3a en C5a dragen bij aan het ontstaan van hypotensie. Ook vroege activatie van de extrinsieke stolling via bijvoorbeeld de door

<b>Intracellulaire bacteriële infecties</b>	<i>Legionella pneumoniacae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Chlamydia spec.</i>
<b>Granulomateuze infecties</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i>
<b>“Chronische” bacteriële infecties</b>	Peritonitis Infecties rondom een vreemd lichaam Abscessen
<b>Schimmelinfecties</b>	<i>Candida albicans</i>
<b>Protozoale infecties</b>	<i>Leishmania spec.</i> <i>Trypanosoma spec.</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Pneumocystis carinii</i>
<b>Parasitaire infecties</b>	<i>Schistosoma mansonii</i>

Tabel: Infecties waarbij TNF- $\alpha$  beschermend werkt.

endotoxine geïnduceerde expressie van weefselfactor, kan via intravasculaire trombusvorming leiden tot verergering van de perifere hypoperfusie. Het belang hiervan blijkt uit de afname van de mortaliteit in het diermodel na het geven van weefselfactor-remmers (21). Activatie van het contactsysteem treedt ook in een vroege fase van de infectie op. De aldus ontstane geactiveerde Hageman-factor (FXIIa) stimuleert, naast complement-activatie, onder andere ook de omzetting van prekallikreïne in kallikreïne, dat op haar beurt weer hoog-moleculair kininogeen omzet in het sterk vaatverwijdende bradykinine. Ook stimuleert FXIIa de vrijmaking van elastase uit granulocyten, dat een rol speelt bij het ontstaan van het *adult respiratory distress syndrome* (ARDS). Remming van FXIIa met blokkerende antistoffen in het letale sepsismodel vermindert het ontstaan van hypotensie (22,23).

Het probleem bij de activatie van deze systemen tijdens sepsis is dat er een tekort ontstaat aan endogene remmers of modulators van deze systemen zoals bijvoorbeeld C1-esterase-remmer,  $\alpha_2$ -macroglobuline, antitrombine-III, proteïne-C en proteïne-S. Hierdoor kan ongeremde en gegeneraliseerde activatie optreden. De toediening van deze remmers lijkt zowel in het diermodel als in klinische studies een gunstig effect te hebben (24).

Van recente datum is de aandacht voor procalcitonine bij het ontstaan van sepsis (25,26). Of beïnvloeding van deze neuro-endocriene mediator therapeutisch zinvol is, is nog onderwerp van onderzoek.

### “Rien n'est simple” en “Tout se complique”

Het eerste album van de Franse cartoonist Sempé, uit 1961, heette “Rien n'est simple”. Het hierop volgende album kreeg de naam “Tout se complique”. Hetzelfde lijkt op te gaan voor ons begrip van de pathofysiologie van sepsis.

Hoewel voor de clinicus practicus de behandeling van sepsische shock in principe eenduidig is en bestaat uit toediening van antibiotica, vloeistof en zonodig vasopressiva en andere ondersteunende middelen, blijken er op basis van verschillen in aard en kinetiek van cytokine-activatie verschillende soorten sepsis te onderscheiden. Onderzoek naar één uniforme immunomodulerende therapie is dan ook een ontkenning van deze diversiteit en daarmee onzes inziens tot mislukken gedoemd. Eerst is meer inzicht nodig in de aard, de mate en de kinetiek van mediators-activatie bij verschillende soorten sepsis. Tevens zal onderzoek nodig zijn naar snelle diagnostiek van onder meer het oorzakelijk micro-organisme. Pas daarna zal de ontwikkeling van een op maat gesneden immunomodulerende therapie mogelijk zijn. Gezien de complexe en meervoudige activatie van verschillende mediators is het zeer wel mogelijk dat deze nieuwe therapieën niet primair de modulatie van het cytokine-netwerk beogen, maar dat andere mediatorsystemen zoals het complementsysteem of het contactsysteem, een meer centrale plaats krijgen in anti-sepsisstrategieën.

### Literatuur

1. Beutler B, Milsark IW et al. Science 1985; 229: 869-71  
Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin
2. Tracey KJ, Fong Y et al. Nature 1987; 330: 662-5  
Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia
3. Waage A, Halstensen A et al. Lancet 1987; I: 355-7  
Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease
4. Okusawa S, Gelfand JA et al. J Clin Invest 1988; 81: 1162-72  
Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effects of cyclooxygenase inhibition
5. Dinarello CA. Blood 1991; 8: 1627-52  
Interleukin-1 and interleukin-1 antagonist
6. Dinarello CA. J Infect Dis 1991; 163: 1177-84  
The pro-inflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and the treatment of the septic shock syndrome
7. Van Deuren M, Van der Ven-Jongekrijg J et al. J Infect Dis 1994; 169: 157-61  
Differential expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of meningococcal infections
8. Van Deuren M and Van der Meer JWM. Extracorporeal techniques to accelerate clearance of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in septic patients. In: JL Vincent (ed) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, 1997. Springer, Berlin 1997: 140-8
9. Waage A and Aasen AO. Immunol Rev 1992; 127: 221-30  
Different role of tumor necrosis factor in septic shock in relation to meningococcal disease and surgery/polytrauma

10. Keuter M, Dharmana E et al. J Infect Dis 1994; 169: 1306-11  
Pattern of proinflammatory cytokines and their inhibitors during typhoid fever
11. Riche F, Panis Y et al. Surgery 1996; 120: 801-7 High tumor necrosis factor serum level is associated with increased survival in patients with abdominal septic shock: a prospective study in 59 patients
12. Van Deuren M, Dofferhoff ASM et al. J Pathol 1992; 168: 349-56 Cytokines and the response to infection
13. Van Deuren, Van der Ven-Jongekrijg J et al. J Infect Dis 1995; 172: 433-9 Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections
14. Damas P, Ledoux D et al. Ann Surg 1992; 215: 356-62 Cytokine serum level during severe sepsis in human, IL-6 as a marker of severity
15. Van der Poll T and Lowry SF. Shock 1995; 3: 1-12 Tumor necrosis factor in sepsis: Mediator of multiple organ failure or essential part of host defense?
16. DeMaria A, Craven DE et al. Lancet 1985; i: 1363-5 Naloxone versus placebo in treatment of septic shock
17. Bernard GR, Wheeler AP et al. N Engl J Med 1997; 336: 912-8 The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis
18. Brandtzaeg P, Mollnes TE et al. J Infect Dis 1989; 160: 58-65 Complement activation and endotoxin levels in systemic meningococcal disease
19. Brandtzaeg P, Høgåsen K et al. J Infect Dis 1996; 173: 647-55 The excessive complement activation in fulminant meningococcal septicemia is predominantly caused by alternative pathway activation
20. Hack CE, Wolbink G-J et al. Clin Immunol Immunopathol 1994; 72: 150-1 Pathway of complement activation in sepsis (letter)
21. Creasey AA, Chang AC et al. J Clin Invest 1993; 91: 2850-6 Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock
22. Pixley RA, De La Cadena R et al. J Clin Invest 1993; 91: 61-8 The contact system contributes to hypotension but not disseminated intravascular coagulation in lethal bacteremia. In vivo use of a monoclonal anti-factor XII antibody to block contact activation in baboons
23. Jansen PM, Pixley RA et al. Blood 1996; 87: 2337-44 Inhibition of factor XII in septic baboons attenuates the activation of complement and fibrinolytic systems and reduces the release of interleukin-6 and neutrophil elastase
24. Fourrier F, Jourdain M et al. Int Care Med 1995; 21: S264-8 Coagulation inhibitor substitution during sepsis
25. Assicot M, Gendrel D et al. Lancet 1993; 341: 515-8 High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection
26. Dandona P, Nix D et al. J Endocrinol Metab 1994; 79: 1605-8 Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects

## SPOEDEISENDE INFECTIES

P.H.P. Groeneveld, internist-infectioloog  
Infectieziekten, AZ Leiden

### Inleiding

Bacteriële infecties kunnen op verschillende plaatsen van het lichaam ontstaan en worden meestal snel en effectief behandeld met antimicrobiële middelen. Een aantal bacteriële infecties kunnen, als zij niet in een vroeg stadium adequaat worden behandeld, systemische verschijnselen en complicaties veroorzaken zoals septische shock en multipel-orgaanfalen, die uiteindelijk tot de dood kunnen leiden. Spoedeisende infecties onderscheiden zich van de hierboven beschreven infecties doordat zij in een zeer korte tijd gecompliceerd en fataal kunnen verlopen. Deze spoedeisende infecties dienen uiteraard direct bij aanvang te worden herkend en behandeld. Een aantal van deze spoedeisende infecties zullen hieronder nader worden toegelicht (1).

### Meningokokken-sepsis

De Gram-negatieve diplokok *Neisseria meningitidis* kan de bovenste luchtwegen van mensen koloniseren en door speeksel worden overgedragen van de ene persoon op de andere. Dit resulteert meestal in een tijdelijke en asymptomatische kolonisatie, maar wordt soms gevolgd door meningokokken-ziekten zoals meningokokken-meningitis of meningokokken-sepsis. Dit laatste ziektebeeld is een medische noodtoestand, omdat irreversibele shock en de dood binnen enkele uren na het ontstaan kunnen optreden. Meningokokken-sepsis komt als een endemische ziekte voor, maar vertoont ook epidemische verheffingen. De belangrijkste risicogroepen voor deze ziekte zijn schoolgaande kinderen, jonge volwassenen, en patiënten met een deficiëntie van één van de terminale complementfactoren. Er is tevens een verhoogd risico op het krijgen van een meningokokken-ziekte bij de familieleden van de patiënt, omdat de meningokok via speeksel kan worden overgedragen. Hetzelfde geldt voor dichtbevolkte gemeenschappen zoals militaire kampen. De initiële klinische symptomen van meningokokken-sepsis zijn specifiek en bestaan uit koorts, koude rillingen, malaise, spierpijn, gewrichtspijnen, misselijkheid en braken. Bij de meeste patiënten ontstaan kleine of grotere huidafwijkingen (petechiën, purpura of ecchymosen), die zeer karakteristiek zijn voor de ziekte. De huidafwijkingen ontstaan meestal aan de extremiteiten en kunnen over het gehele lichaam optreden, met uitzondering van de handpalmen, voetzolen en het hoofd. De diagnose kan gesteld worden op het klinische beeld en worden bevestigd door de isolatie van de meningokok uit bloedkweken. Ook kan de Gram-negatieve diplokok worden aangetoond in een Gram-preparaat van een biopt