

## 'ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME' IN RELATIE TOT SEPSIS: ENKELE PATHOGENETISCHE EN THERAPEUTISCHE ASPECTEN

A.E.A. Hemelaar, anesthesioloog-intensivist  
F.W. Santman, internist-intensivist  
Intensive Care, AZ Sint Radboud, Nijmegen

### Inleiding

In 1967 werd door Ashbaugh et al. (1) voor het eerst bij volwassenen een longbeeld beschreven dat gelijkenissen vertoont met het *respiratory distress syndrome* bij kinderen. In 1971 werd de naam *adult respiratory distress syndrome* (ARDS) geïntroduceerd (2). Omdat ARDS ook bij kinderen voorkomt, werd dit later veranderd in *acute respiratory distress syndrome*. Over het voorkomen van ARDS bestaan geen duidelijke cijfers, vooral doordat er in het verleden geen eenduidige definiëring van ARDS bestond. In dit korte overzicht ligt de nadruk op de pathogenese en mogelijke therapieën van ARDS bij sepsis.

### De definitie van ARDS

ARDS wordt omschreven aan de hand van algemene, klinische en fysiologische criteria zonder een specifieke pathogenese.

In 1994 werden tijdens een Amerikaans-Europese consensus-bijeenkomst criteria vastgesteld voor definiëring ten behoeve van onderzoeksdoeleinden, bestudering van de epidemiologie en van de individuele patiëntenzorg (3). Tijdens deze consensus-bijeenkomst werd overeengekomen ARDS te definiëren als een acute ontstekingsreactie in de longen met een verhoogde capillaire permeabiliteit, resulterend in een combinatie van klinische, radiologische en fysiologische afwijkingen, die niet verklaard kunnen worden door een verhoogde linker atrium- of pulmonale capillaire druk. Het beeld moet geassocieerd zijn met één van de bekende risicofactoren (tabel 1).

Het klinische beeld wordt gekarakteriseerd door hypoxemie, diffuse infiltratieve afwijkingen op de thoraxfoto en een verlaagde longcompliantie. De ernst van ARDS wordt vaak beschreven aan de hand van de *lung injury score* volgens Murray (4). De waarde van deze score is echter beperkt omdat de oorzaak van de ARDS er niet in betrokken wordt en deze score geen voorspellende waarde heeft voor de prognose.

### Predisponerende factoren van ARDS

Ondanks uiteenlopende oorzakelijke of predisponerende factoren mondt ARDS uit in een éénvormig klinisch en histologisch beeld. Oorzaken voor directe of indirecte longschade zijn:

Tabel 1: Etiologie van ARDS.

Directe longschade	Indirecte longschade
longcontusie	sepsis/sepsis syndroom
aspiratie	niet-thoracaal trauma
pneumonie	multiple bloedtransfusies
bijna-verdrinking	cardio-pulmonale bypass
toxische inhalatie	vetembolieën
	vruchtwaterembolie

Niet al deze factoren zijn in dezelfde mate geneigd ARDS te veroorzaken. Het hoogste risico op ARDS komt voor bij sepsis; de frequentie van ARDS bij sepsis varieert in de literatuur van 25 tot 43%, mede afhankelijk van de gehanteerde definitie van sepsis (5,6).

### Pathogenese van ARDS

Het is niet bekend of het ontstaansmechanisme van ARDS bij alle onderliggende factoren hetzelfde is. Het lijkt niet waarschijnlijk dat bijvoorbeeld een longcontusie of een aspiratiepneumonie met directe beschadiging van het longparenchym dezelfde reactie teweegbrengt als een septische shock waarbij de longschade het resultaat is van circulerende factoren. Vanuit pulmonaal gezichtspunt kan men ARDS zien als een verstoring van de alveolo-capillaire integriteit door alveolaire schade (bijvoorbeeld tijdens inhalatie van toxische stoffen) of door capillaire schade (bijvoorbeeld tijdens sepsis). ARDS bij sepsis wordt gekenmerkt door de activatie en sequestratie van polymorfonucleaire leukocyten in het pulmonale capillaire vaatbed. Deze neerslag van neutrofielen is het gevolg van de activatie van een complex systeem van mediators (tabel 2).

Tabel 2: Mediatoren bij ARDS.

Cytokines: tumor-necrosefactor- $\alpha$ , interleukine (IL)-1, IL-8
Lipide mediators: prostaglandines, leukotriënes, plaatjes-activerende factor (PAF)
Complement-systeem
Zuurstofradicalen
Proteases
Stollingssysteem

Door circulerende bacteriële afbraakproducten (lipopolysachariden bij Gram-negatieve sepsis) ontstaat onder andere een activatie van het complement-systeem en worden macrofagen gestimuleerd tot de productie van cytokines, waarvan TNF- $\alpha$ , IL-1 en IL-8 mogelijk de belangrijkste zijn (7-9). Deze mediators bevorderen activatie en adhesie van neutrofielen aan het endotheel van het pulmonale capillaire vaatbed, waarna degranulatie



van deze bloedcellen optreedt en zuurstofradicalen en proteases vrijkomen. Er ontstaat beschadiging van de endotheelcellen met als gevolg een alveolo-capillair lek. Lipide mediators (onder andere prostaglandines, PAF en leukotriënes) spelen hierbij een rol. Leukotriënes activeren neutrofielen, vergroten de vasculaire permeabiliteit en veranderen de vasculaire reactiviteit waardoor pulmonale hypertensie ontstaat. Deze pulmonale hypertensie is gedeeltelijk ook een gevolg van activatie van het stollingssysteem en een verminderde fibrinolyse, waardoor microtrombi en fibrineneerslagen ontstaan in het pulmonale capillaire vaatbed (10,11). Het resultaat van dit proces is een toename van het extravasculaire longwater, een verminderde surfactant-functie, een afname van de gaswisseling en een verandering in de longcompliantie.

### Behandeling van ARDS

De behandeling van ARDS bestaat natuurlijk uit de behandeling van het onderliggende ziektebeeld, in casu sepsis, ondersteunende behandeling (beademing, vochtbeleid, buikligging etcetera) en eventuele medicamenteuze therapie, die nog in de onderzoeksfase verkeert. Hieronder behandelen we enkele medicamenteuze aangrijpingspunten.

**Anticytokine-therapie** Aangezien cytokines een belangrijke rol spelen in de initiatie van de gebeurtenissen die leiden tot ARDS bij sepsis, zouden antagonisten van deze moleculen een remmende werking op het ontstaan van ARDS kunnen hebben. In dierexperimentele studies is de werkzaamheid van deze anticytokines (anti-TNF- $\alpha$ , IL-1-receptor-antagonist) verschillende malen aangetoond (12,13). Inmiddels zijn er meerdere klinische onderzoeken verricht met deze middelen bij sepsispatiënten, waarbij een aantoonbaar effect (een lagere frequentie van ARDS of een lagere mortaliteit) bleek te ontbreken (16,17). Vooral nog lijkt de klinische toepassing van deze middelen dan ook niet gerechtvaardigd.

**Prostaglandine-syntheseremmers** Door remming van het enzym cyclo-oxygenase kan men de productie van prostaglandines in het lichaam verminderen. In enkele studies is de werkzaamheid van ibuprofen op de longschade bij septische diermodellen aangetoond (16). Tot nu toe zijn er nog geen klinische studies gepubliceerd die deze resultaten bevestigen. Het antimycoticum ketoconazol remt de productie van leukotriëne B<sub>4</sub> en tromboxane A<sub>2</sub> door macrofagen zonder het cyclo-oxygenase te remmen. Enkele klinische, gecontroleerde studies hebben een lagere frequentie van ARDS bij risicopatiënten aangetoond na toediening van ketoconazol (17,18). Deze resultaten moeten bevestigd worden in grotere klinische studies.

**Antioxidantia** N-acetylcysteïne is een glutathion-voorloper die toegepast kan worden als vanger van vrije zuurstofradicalen. Onderzoek met dit middel bij ARDS-patiënten

toont geen overtuigende verbetering in de gaswisseling, longcompliantie of mortaliteit, zodat er momenteel geen plaats voor het middel is in de routine-behandeling van ARDS (19).

**Corticosteroiden** In grote placebo-gecontroleerde studies naar de effectiviteit van corticosteroiden in de eerste, acute fase van ARDS werd geen positief effect aangetoond op het beloop van het syndroom (20). Inmiddels zijn er wel publicaties verschenen waarin het positieve effect van corticosteroiden in de late, fibroproliferatieve fase van ARDS wordt beschreven (21,22).

**NO-inhalatie** Stikstofoxide (NO) is een endogene vasodilatator die bij toevoeging aan de inademingslucht in zeer kleine doses (2-40 ppm), een selectieve vasodilatatie van de pulmonale vaten veroorzaakt. Hierdoor ontstaat een betere ventilatie/perfusie-verhouding in de longen (vasodilatatie in goed geventileerde longdelen) en een betere oxygenatie. NO wordt, eenmaal opgenomen in de bloedbaan, zeer snel gebonden aan hemoglobine en geïnactiveerd. Hierdoor treden er nauwelijks systemische effecten op. In verschillende klinische onderzoeken bij ARDS-patiënten is inderdaad een verlaging van de arteria pulmonalis-druk aangetoond en een verbetering van de oxygenatie tijdens toediening van NO (23,24). Er is echter nog geen effect aangetoond op de mortaliteit bij ARDS-patiënten. Momenteel zijn er enkele *multicenter*-onderzoeken met deze therapie gaande.

**Prostaglandine E<sub>1</sub>** Prostaglandine E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) is een vaatverwijdende stof met een remmende werking op ontsteking en trombocytenuitstrooming. Bij ARDS-patiënten heeft PGE<sub>1</sub> een gunstige werking op de pulmonale hypertensie en het hartminuutvolume (25). Er is echter geen effect aangetoond op het beloop van de ARDS en de mortaliteit (26). Momenteel lopen er twee *multicenter*-studies waarin een liposomale vorm van PGE<sub>1</sub> wordt getest op effectiviteit. Dit is gebaseerd op een recente humane *pilot*-studie waarbij een verbeterde oxygenatie en een verkorte beademingsduur werd gevonden (27).

**Surfactant** ARDS-patiënten hebben een verminderde functie van het surfactant door het alveolaire oedeem en door een verminderde productie door de type-2 alveolaire pneumocyten (28). Hierdoor treden er veranderingen in de fysische eigenschappen van de long op, met als gevolg een moeizame beademing en een slechtere oxygenatie. Theoretisch zou er door de toediening van exogeen surfactant een verbetering van de fysische eigenschappen van de long kunnen optreden. Bovendien zijn er aanwijzingen dat surfactant de secretie van cytokine door de alveolaire macrofagen remt, waardoor er een vertraging van de alveolaire ontstekingsreactie optreedt (29). In een onlangs verschenen studie werden echter geen verschillen in het beloop van de ARDS en in de mortaliteit aangetoond tussen een placebogroep en een met Exosurf® (synthetisch



surfactant) behandelde groep ARDS-patiënten (30). Momenteel is de toediening van exogeen surfactant bij volwassen ARDS-patiënten in de klinische praktijk nog niet gerechtvaardigd.

### Conclusie

Hoewel medicamenten kunnen aangrijpen op elk van de vele mechanismen die een rol spelen in de pulmonale ontstekingsreactie en het ontstaan van ARDS, is er met medicamenteuze therapie nog geen echte verbetering in het beloop van het syndroom aangetoond. Het is mogelijk dat een specifiek medicament slechts gedurende een bepaalde tijdsfase effectief is. Een verkeerde *timing* in de toediening van deze middelen zou een rol kunnen spelen in de teleurstellende resultaten. Bovendien is het ontstaansmechanisme van ARDS zo complex, dat het misschien niet mogelijk is om het op één bepaald punt ("*magic bullet*") tot staan te brengen. Toekomstige onderzoeken zullen moeten uitwijzen of enkel- of meervoudig medicamenteus ingrijpen het ontstaan van ARDS tijdens ernstige ziektes als sepsis voorkomt.

### Literatuur

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB et al. Lancet 1967; 2: 319-23 Acute respiratory distress in adults
2. Petty TL and Ashbaugh DG. Chest 1971; 60: 233-9 The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principals of management
3. Bernard GB, Artigas A et al. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-24 The American-European Consensus Conference on ARDS
4. Murray JF, Matthay MA et al. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 720-3 An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome
5. Bone RC, Fisher CJ Jr et al. Crit Care Med 1989; 17: 389-93 Sepsis syndrome: a valid clinical entity
6. Hudson LD, Milberg JA et al. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 293-301 Clinical risks for the development of the acute respiratory distress syndrome
7. Idell S and Cohen AB. Clin Chest Med 1985; 6: 459-71 Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome
8. Roten R, Markert M et al. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 590-2 Plasma levels of tumor necrosis factor in the adult respiratory distress syndrome
9. Jacobs RF, Tabor DR et al. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1686-92 Elevated Interleukin-1 release by human alveolar macrophages during the adult respiratory distress syndrome
10. Donnelly SC, Strieter RM et al. Lancet 1993; 341: 643-7 Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups
11. Idell S, James KK et al. J Clin Invest 1989; 84: 695-705 Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome
12. Windsor ACJ, Walsh CJ et al. J Clin Invest 1993; 91: 1459-68 TNF- $\alpha$  blockade prevents neutrophil CD18 receptor upregulation and attenuates acute lung injury in porcine sepsis without inhibition of neutrophil oxygen radical generation
13. Ohlsson K, Bjork P et al. Nature 1990; 348: 550-2 Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock
14. Fisher CJ, Dhainaut JA et al. JAMA 1995; 271: 1414-9 Recombinant human IL-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
15. Abraham E, Wunderink R et al. JAMA 1995; 273: 934-41 Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with sepsis syndrome: a randomized controlled double-blind multicenter clinical trial
16. Jenkins JK, Carey PD et al. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 155-61 Sepsis induced lung injury and the effects of ibuprofen pretreatment
17. Yu M and Tomasa G. Crit Care Med 1993; 21: 1635-42 A double-blind, prospective, randomized trial for ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome
18. Slotman GJ, Burchard KW et al. J Trauma 1988; 28: 648-54 Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients
19. Jepsen S, Herlevsen P et al. Crit Care Med 1992; 20: 918-23 Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study
20. Bernard GR, Luce JM et al. N Engl J Med 1987; 317: 1565-70 High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome
21. Meduri GU, Belenchia JM et al. Chest 1991; 100: 943-52 Fibroproliferative phase of ARDS: clinical findings and effects of corticosteroids
22. Meduri GU, Chin AJ et al. Chest 1994; 105: 1516-27 Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome
23. Bigatello LM, Hurford WE et al. Anesthesiology 1994; 80: 761-70 Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation
24. Rossaint R, Gerlach H et al. Chest 1995; 107: 1107-15 Efficacy of severe nitric oxide in patients with severe ARDS
25. Tokioka H, Kobayashi O et al. Int Care Med 1985; 11: 61-4 The acute effects of prostaglandin E1 on the pulmonary circulation and oxygen delivery in patients with the adult respiratory distress syndrome
26. Bone RC, Slotman G et al. Chest 1989; 96: 114-9 Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome
27. Abraham E, Park YC et al. Crit Care Med 1996; 24: 10-5 Liposomal prostaglandin E1 in acute respiratory distress syndrome: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial
28. Lewis JF and Jobe AH. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1256-75 Surfactant and the adult respiratory distress syndrome
29. Thomassen MJ, Antal JM et al. Am J Respir Cell Mol Biol 1994; 10: 399-404 Characterization of Exosurf (surfactant)-mediated suppression of stimulated human alveolar macrophage cytokine responses
30. Anzueto A, Baughman R et al. N Engl J Med 1996; 334: 1417-21 Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Syndrome Sepsis Study Group.