

Immuuntherapie van het sepsissyndroom

J. F. P. SCHELLEKENS EN S. J. H. VAN DEVENTER

INLEIDING

Het acute sepsissyndroom is vrijwel altijd het gevolg van een invasie van de bloedbaan door micro-organismen of bestanddelen daarvan. In ons land betreft het meestal bepaalde typen Gram-positieve bacteriën (zoals *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pneumoniae*), Gram-negatieve bacilli (Enterobacteriaceae, Pseudomonaceae) of Gram-negatieve kokken (*Neisseria meningitidis*). Criteria van het sepsissyndroom staan in de tabel. De sterfte ten gevolge van het sepsissyndroom is hoog en kan in ernstige gevallen, indien ook hypotensie (shock) en een verminderde functie van vitale organen ('adult respiratory distress syndrome' (ARDS), multi-orgaanfalen) worden waargenomen, meer dan 50% bedragen. Chirurgische en antibiotische behandeling die gericht is op het verwijderen van infectiehaarden en het doden van bacteriën is een noodzakelijke voorwaarde voor de succesvolle behandeling van sepsispatiënten, maar is blijkbaar onvoldoende om de hoge sterfte te verminderen. Verschillende klinische onderzoeken hebben aangetoond dat ook behandeling met corticosteroiden, bedoeld om de ontstekingsmechanismen die ten grondslag liggen aan de klinische verschijnselen van sepsis te remmen, de sterfte door het sepsissyndroom niet vermindert.^{1,3}

De afgelopen jaren zijn de inzichten in de pathogenese van sepsis ingrijpend veranderd, waardoor het uitzicht op effectieve aanvullende behandelingsmethoden is verruimd. Tegenwoordig is het bekend dat de toxiciteit van bacteriële infecties in belangrijke mate het gevolg is van de biologische effecten van endogene ontstekingsmediatoren.^{4,9} Deze mediators, cytokinen genaamd, worden na prikkeling door bacteriële (celwand)bestanddelen door eigen immuuncompetente cellen afgescheiden. Cytokinen bezitten autocriene, paracriene en hormonale effecten,¹⁰ waardoor andere cellen in de directe omgeving of op afstand kunnen worden geactiveerd. Op deze wijze spelen cytokinen een centrale rol bij het tot stand komen van de verschillende celactivatieprocessen die leiden tot lokale en generaliseerde ontstekingsreacties.

De ontdekking van cytokinen en hun biologische effecten heeft geleid tot de herkenning van nieuwe specifieke mogelijkheden tot therapeutische interventie bij sepsis. Deze mogelijkheden betreffen vooral preven-

De reeds verschenen artikelen uit deze reeks zijn gepubliceerd op bl. 672, 673, 772, 860 en 958 van deze jaargang.

tie of beïnvloeding van de interacties tussen bacteriële toxinen en immuuncompetente cellen, neutralisatie van de biologische effecten van cytokinen door toediening van monoklonale antistoffen, blokkering van hun specifieke receptoren, en toepassing van natuurlijk voorkomende remmers van cytokinen.

In dit caput bespreken wij enkele ontwikkelingen die tot klinisch toepasbare vormen van immuuntherapie bij sepsis kunnen leiden (figuur).

REMMING VAN DE ACTIVERING VAN MACROFAGEN DOOR ENDOTOXINE

Bij Gram-negatieve bacteriële infecties speelt endotoxine een belangrijke rol bij het op gang brengen van de gastheerreactie die leidt tot het sepsissyndroom.¹¹ Endo-

Criteria voor sepsis bij recent klinisch onderzoek

criteria volgens Bone¹

klinisch bewijs van Gram-negatieve infectie
koorts ($> 38,3^{\circ}\text{C}$) of hypothermie ($< 35,6^{\circ}\text{C}$)
tachycardie ($> 90/\text{min}$)
tachypneu ($> 20/\text{min}$)

ten minste een van de volgende tekenen van verminderde orgaanperfusie of van orgaandysfunctie:
verandering in bewustzijn
hypoxemie ($\text{Po}_2 < 10 \text{ kPa}$)
verhoogd lactaatgehalte
oligurie ($< 30 \text{ ml}$ of $0,5 \text{ ml/kg}$ gedurende ten minste 1 h)

criteria volgens Ziegler²

klinisch vermoeden van een Gram-negatieve infectie
koorts ($> 38,3^{\circ}\text{C}$) of hypothermie ($< 35,6^{\circ}\text{C}$)
tachycardie ($> 90/\text{min}$) en tachypneu ($> 20/\text{min}$ of noodzaak tot beademing)
hypotensie ($< 90 \text{ mmHg}$ bij voldoende circulerend volume en zonder gebruik van antihypertensiva), of twee of meer van de volgende criteria:

onverklaarbare metabole acidose ($\text{pH} < 7,3$, of verhoogd plasma-lactaatgehalte)
hypoxemie ($\text{Po}_2 < 10 \text{ kPa}$ of $\text{Po}_2/\text{FiO}_2 < 250$)
oligurie (urineproductie $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$)
meer dan 2-voudige verlenging van de protrombinetijd of de PTT of een vermindering van het aantal bloedplaatjes tot minder dan de helft van de uitgangswaarde of tot minder dan $100 \times 10^9/\text{l}$
een plotselinge verandering van het bewustzijn
een cardiale index van meer dan 4 l/min/m^2 en een algemene vaatweerstand van minder dan $800 \text{ dyne} \times \text{s/cm}^5$

FiO_2 = zuurstoffractie in de inspiratielucht; PTT = partiële tromboplastinetijd.

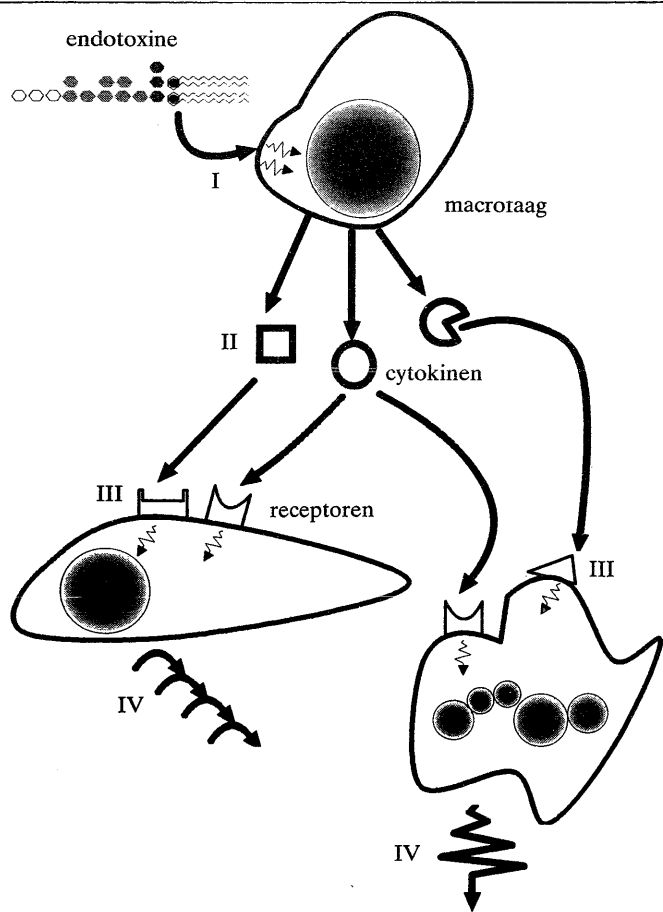
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

Dr. J. F. P. Schellekens, arts-microbioloog (tevens: Academisch Ziekenhuis, Utrecht).

Academisch Medisch Centrum, afd. Hematologie, Amsterdam.

Dr. S. J. H. van Deventer, internist.

Correspondentie-adres: dr. S. J. H. van Deventer.



Na blootstelling aan bacterieel endotoxine scheiden monocyt en macrofagen cytokinen af. Binding van cytokinen aan specifieke receptoren op de celmembran van andere cellen, activeert deze cellen, met zeer verschillende gevolgen die samenhangen met het sepsissyndroom: hepatocyten gaan acute-fase-eiwitten produceren, hypothalamus-cellen veranderen de lichaamstemperatuur, neutrofiële granulocyten maken proteasen en zuurstofradicalen, endotheelcellen brengen weefsel-tromboplastine en Von Willebrand-factor tot expressie, et cetera. Enkele aangrijpingspunten voor therapie van het sepsissyndroom zijn aangegeven: neutralisering van endotoxine (I), neutralisering van cytokinen (II), remming van de binding van cytokinen aan receptoren (III), belemmering van de 'postreceptor'-activeringsprocessen zoals de binding van granulocyten aan endotheelcellen en activatie van de stolling.

toxinen zijn lipopolysacchariden afkomstig uit de buitenmembran van Gram-negatieve bacteriën.¹² Het lipide A-gedeelte van het endotoxinemolecuul is een krachtige stimulus voor de synthese van cytokinen door monocyt en macrofagen, en de aanwezigheid van endotoxinen in bloed bij patiënten met koorts en bacteriële infecties geeft aan dat de kans groot is dat sepsis zal ontstaan.¹³

De herkenning van endotoxine door macrofagen in vivo is een ingewikkeld proces, waarbij verschillende factoren een rol spelen: een genetisch bepaalde gevoeligheid van de monocyt/macrofagen voor activering door endotoxine,¹⁴ veranderingen in de gevoeligheid van ontstekingscellen voor endotoxine in de loop van een bacteriële infectie,¹⁵ en de aanwezigheid van bepaalde serum-eiwitten. Het is onlangs bekend geworden dat een

acute-fase-eiwit, lipopolysaccharide-bindend proteïne (LBP)¹⁶ enerzijds aan het lipide A bindt en anderzijds aan het membraaneiwit CD14 dat aanwezig is op monocyt en macrofagen.¹⁷ Door deze interactie van het endotoxine-LBP-complex met CD14 wordt het vermogen van endotoxine om macrofagen te stimuleren in belangrijke mate versterkt.¹⁸

Er zijn verschillende strategieën om activering van monocyt en macrofagen door endotoxine te verhinderen. Hoewel het werkingsmechanisme niet precies bekend is, is het mogelijk om de toxiciteit van endotoxinen te verminderen door toediening van (monoklonale) antistoffen gericht tegen kruisreagerende epitopen op het endotoxinemolecuul. Deze strategie is in de afgelopen jaren met wisselend succes beproefd.¹⁹ Recentelijk werd aangetoond dat door toediening van humane monoklonale IgM-anti-endotoxine-antistoffen de sterfte onder sepsispatiënten met een Gram-negatieve bacteriëmie belangrijk verlaagd kan worden.²

Op grond van de kennis van de moleculaire interacties die een rol spelen bij de stimulering van monocyt en macrofagen door endotoxine is het mogelijk om een aantal nieuwe interventiestrategieën te ontwikkelen. Men denke hierbij bijvoorbeeld aan specifieke blokkering van de binding van LBP aan het lipide A-gedeelte van het endotoxinemolecuul door middel van monoklonale antistoffen gericht tegen LBP, of door toediening van oplosbaar CD14.

NEUTRALISATIE VAN TUMORNECROSEFACTOR

Tumornecrosefactor (TNF) wordt door macrofagen uitgestort onder andere na prikkeling door endotoxine,^{20 21} en wordt beschouwd als een van de belangrijkste ontstekingsmediatoren in de pathogenese van sepsis. TNF kan worden aangetoond in de circulatie van sepsispatiënten,^{22 23} en veroorzaakt na injectie bij proefdieren een klinisch syndroom dat een sterke gelijkenis vertoont met sepsis.^{24 25} Omdat TNF een belangrijke factor is in de pathogenese van zowel Gram-negatieve als Gram-positieve sepsis, heeft immunotherapie gericht tegen TNF potentieel een breder spectrum dan neutralisatie van endotoxine, dat uitsluitend in de membran van Gram-negatieve bacteriën voorkomt. De effectiviteit van behandeling met monoklonale TNF-neutraliserende antistoffen is uitgebreid beproefd bij experimentele sepsis, onder andere bij primaten.²⁶ Door het succes van deze experimenten zijn thans verschillende klinische onderzoeken met muriene en murien-humane chimere antistoffen gestart, waarvan de resultaten in het komende jaar zijn te verwachten.

Uit serum en urine van patiënten met kwaadaardige tumoren of sepsis kunnen eiwitten worden gezuiverd die TNF neutraliseren.^{27 28} Na klonering bleken twee van deze TNF-neutraliserende eiwitten een volledige homologie te vertonen met het extracellulaire gedeelte van de twee bekende TNF-receptoren. Deze bevinding was aanleiding tot nader onderzoek naar oplosbare vormen van de TNF-receptor.²⁹ Het is inmiddels bekend dat verschillende cellen TNF-receptoren afscheiden na stimulering met endotoxine of andere agonisten. Indien

TNF-receptoren gebonden zijn aan de membraan, zijn deze moleculen de oorzaak van de toxiciteit van TNF, maar in oplosbare vorm neutraliseren de receptoren de werking van TNF, hetgeen kan worden beschouwd als een natuurlijk anti-TNF-mechanisme. Deze opmerkelijke bevinding verklaart waarschijnlijk ook het verschil tussen de gemeten concentraties van TNF-antigeen (vrij en gebonden TNF) en biologisch actief TNF (vrij TNF) bij patiënten met sepsis. Het is mogelijk dat toediening van oplosbare TNF-receptor de sterfte van (experimentele) sepsis gunstig zal beïnvloeden.

Verscheidende onderzoekers beschikken over reeksen van monoklonale antistoffen die TNF-receptoren herkennen. Sommige antistoffen activeren de receptor, waardoor agonistische effecten ontstaan, vergelijkbaar met die na binding van TNF zelf; andere antistoffen kunnen de TNF-receptor blokkeren.³⁰

De eerste onderzoeken met monoklonale TNF-neutraliserende antistoffen bij sepsispatiënten zijn gestart. Experimenteel onderzoek richt zich thans op blokkering van de binding van TNF aan zijn specifieke membraangebonden receptoren door toepassing van monoklonale antistoffen of oplosbare vormen van de TNF-receptor.

REMMING VAN DE EFFECTEN VAN INTERLEUKINE-1

Interleukine-1 (IL-1) wordt door monocyt en macrofagen gesynthetiseerd, maar daarnaast zijn vele andere cellen eveneens daartoe in staat. De biologische activiteiten van IL-1 worden veroorzaakt door twee eiwitten, IL-1 α , dat na synthese voornamelijk aan de membraan gebonden blijft, en IL-1 β .³¹ Beide eiwitten vertonen slechts een geringe homologie, maar de regio die voor de binding aan de receptor zorgt, vertoont sterke gelijkens. IL-1 is een endogeen pyrogeen en heeft tal van biologische effecten die van belang zijn voor lokale ontsteking. De precieze rol van IL-1 bij sepsis is echter minder duidelijk omdat bij patiënten met sepsis IL-1 niet of slechts in lage concentratie in het bloed kan worden aangetoond. Het is echter mogelijk dat lokale productie van IL-1 een rol speelt bij sepsis, terwijl daarnaast IL-1 de biologische effecten van TNF in belangrijke mate potentieert.

Neutralisatie van IL-1 door monoklonale antistoffen heeft een gunstige invloed op de sterfte door experimentele sepsis. Onlangs werd een natuurlijk voorkomende remmer van IL-1 geïsoleerd, die na klonering een gedeeltelijke homologie met IL-1 bleek te bezitten. Deze IL-1-inhibitor bindt aan één van de IL-1-receptoren, maar leidt niet tot signaaltransductie.³² Hierdoor ontstaat een IL-1-antagonistisch effect, dat enigszins is te vergelijken met de werking van een β -blokker.³³ De IL-1-receptorantagonist (IL-1RA) is in vitro tot expressie gebracht, en het geproduceerde eiwit bleek de sterfte door endotoxineshock bij proefdieren aanzienlijk te verminderen.³⁴⁻³⁵ Deze bevindingen zijn niet alleen van potentieel belang voor de therapie van sepsis, maar geven daarnaast steun aan de gedachte dat IL-1 een rol speelt in de pathogenese van sepsis. Fase I-onderzoek met IL-1RA bij sepsispatiënten is inmiddels afgerond, en klinische onderzoeken naar de therapeutische effectiviteit zijn gestart.

REMMING VAN DOOR CYTOKINEN VEROORZAAKTE BIOLOGISCHE EFFECTEN

TNF, IL-1 en andere cytokinen veroorzaken activering van tal van biologische systemen die een rol spelen in de pathogenese van sepsis. Activering door cytokinen veroorzaakt expressie van adhesiemoleculen aan het oppervlak van endotheelcellen en van hun liganden aan het oppervlak van granulocyten, die zorgen voor binding van granulocyten aan endotheel. Deze recrutering van granulocyten is van buitengewoon groot belang voor de normale ontstekingsreactie,³⁶ maar overmatige binding van geactiveerde granulocyten aan endotheel bij septische patiënten speelt een centrale rol bij het ontstaan van een van de meest bedreigende complicaties van sepsis, het ARDS.³⁷ In experimentele diermodellen van ontsteking is reeds aangetoond dat remming van deze interactie de lokale recrutering van granulocyten kan voorkómen, en verschillende biotechnologische bedrijven hebben producten met een dergelijk werkingsmechanisme in ontwikkeling.

Een ander belangrijk mechanisme in de pathofysiologie van sepsis is stollingsactivatie. Zo wordt na inspuiting van geringe hoeveelheden endotoxine of TNF bij de mens activering waargenomen van de stollingscascade,³⁸⁻³⁹ terwijl het fibrinolytische systeem door endotoxine (of TNF) achtereenvolgens gestimuleerd en geremd wordt.³⁸⁻⁴⁰ Hierbij speelt de door endotoxine of cytokinen veroorzaakte activering van het endotheel, die onder andere leidt tot expressie van weefseltrypsinogeen op de membraan,⁴¹⁻⁴³ een belangrijke rol. Bij sepsispatiënten wordt daarnaast in de regel ook activering van het complementstelsel waargenomen. Het is niet ondenkbaar dat activering van deze systemen (stolling, complement) met monoklonale antistoffen of door middel van met recombinant-DNA-technologie verkregen (al dan niet gemodificeerde) eiwitten geblokkeerd kan worden.

BESCHOUWING

Biotechnologische ontwikkelingen hebben de kennis van de moleculaire en cellulaire interacties die aan de basis liggen van het sepsissyndroom belangrijk verdiept. Het is mogelijk om biotechnologische producten, zoals monoklonale antistoffen en recombinant-DNA-eiwitten, te ontwerpen die op specifieke wijze deze interacties blokkeren. De gebruikelijke benaming 'immunotherapie' voor dergelijke middelen is eigenlijk te beperkt. Van een aantal van deze producten is de werkzaamheid in experimenteel onderzoek vastgesteld, in gestandaardiseerde in vivo- en in vitro-modellen, maar het is nog niet zeker dat een vergelijkbare therapeutische effectiviteit ook in de zeer variable klinische situatie verkregen kan worden. Zo bleken corticosteroiden in een diermodel, indien toegediend vóór injectie van endotoxinen, de synthese en de toxiciteit van TNF te verhinderen.⁴⁴⁻⁴⁶ In klinische onderzoeken bleek behandeling met corticosteroiden niet werkzaam,³ en werd geen effect waargenomen op cytokineconcentraties in het serum.⁴⁷

Door de resultaten van in vitro-onderzoek is de onwerkzaamheid van corticosteroiden bij sepsis gedeeltelijk te verklaren. Het bleek namelijk dat voorbehande-

ling met corticosteroiden transcriptie van cytokinen- gen in door endotoxine gestimuleerde monocytën voor- komt, maar dat behandeling van reeds geactiveerde monocytën nauwelijks remmende werking heeft.⁴⁸ In het licht van dergelijke ervaringen, en ook omdat de farma- ceutische ontwikkeling die voorafgaat aan de registratie van een monoklonale antistof of een recombinant eiwit erg kostbaar is (200-400 miljoen dollar), is het noodzake- lijk om een keuze te maken uit de vele mogelijkheden tot interventie bij sepsis. Op grond van de huidige inzichten lijken endotoxinen en de cytokinen TNF en IL-1 de belangrijkste doelwitten van immuuntherapie bij sepsis. In tweede instantie kan men zich richten op mogelijkhe- den om de biologische effecten van cytokinen te neutrali- sieren, waarbij het wenselijk lijkt om pathologische pro- cessen tot doel te kiezen die leiden tot complicaties van sepsis die gepaard gaan met een grote sterfte, zoals het ARDS.

Van één biotechnologisch produkt, het humane monoklonale IgM-anti-lipid A (HA-1A), is de gunstige werking bij sepsispatiënten met een Gram-negatieve bacteriëmie aangetoond.² Noodzakelijk vervolgonder- zoek ter bevestiging van de werkzaamheid en ter ophel- dering van het werkingsmechanisme is in gang gezet.⁴⁹⁻⁵⁰ HA-1A is inmiddels in Nederland beschikbaar voor de behandeling van patiënten met Gram-negatieve sepsis. Een belangrijk praktisch probleem betreft de indicatië- stelling voor toediening van HA-1A. Het is immers niet altijd mogelijk om met zekerheid onmiddellijk de aard van de sepsis (Gram-positief of Gram-negatief) te onder- kennen. Hoewel vooralsnog geen belangrijke bijwerking- en van HA-1A zijn gemeld, lijkt het gezien de betrekke- lijk geringe ervaring met immuuntherapie en de hoge kosten die ermee zijn verbonden, van belang om overbe- handeling te voorkomen. Daarom dienen methoden te worden ontwikkeld die ons in staat stellen om een snelle diagnose van de aard van het sepsissyndroom betrouw- baar te stellen.

Met twee andere biotechnologische produkten (mo- noklonale anti-TNF-antistoffen, en een recombinante IL-1-receptor-antagonist) zijn de eerste klinische onder- zoeken begonnen. Bij toepassing van dergelijke immuun- therapeutische interventie bij sepsis dient men zich te realiseren dat cytokinen een belangrijke schakel zijn in de cellulaire interacties die een effectieve immuunafweer mogelijk maken. De gevolgen van manipulatie van dit systeem zijn niet altijd voorspelbaar, en er bestaat daar- om steeds de mogelijkheid dat een al te rigoureuze remming leidt tot een ongewenste paralyse van de immuunafweer. Dergelijke bijwerkingen van immuun- therapie zijn tot op heden nog niet waargenomen, waar- schijnlijk omdat ook zeer effectieve immuuntherapie de biologische effecten van cytokinen bij sepsis niet volledig kan neutraliseren.

LITERATUUR

¹ Bone RC, Fisher Jr CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.

- ² Ziegler EJ, Fisher Jr CJ, Sprung CL, et al. Treatment of Gram-nega- tive bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, pla- cebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
- ³ The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
- ⁴ Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB J* 1990; 4: 2860-7.
- ⁵ Beutler B. The tumor necrosis factors: cachectin and lymphotoxin. *Hosp Pract (Off)* 1990; 25: 45-56.
- ⁶ Fong Y, Lowry SF. Tumor necrosis factor in the pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 55: 157-70.
- ⁷ Grunfeld C, Palladino Jr MA. Tumor necrosis factor: immunologic, antitumor, metabolic, and cardiovascular activities. *Adv Intern Med* 1990; 35: 45-71.
- ⁸ Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-36.
- ⁹ Tracey KJ, Lowry SF. The role of cytokine mediators in septic shock. *Adv Surg* 1990; 23: 21-56.
- ¹⁰ Sherry B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor exerts endo- crine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *J Cell Biol* 1988; 107: 1269-77.
- ¹¹ Morrison DC, Ryan JC. Endotoxin and disease mechanisms. *Ann Rev Med* 1987; 38: 417-32.
- ¹² Rietschel ET, Wollenweber HW, Brade H, et al. Structure and conformation of the lipid A component of lipopolysaccharides. In: Rietschel ET, ed. *Chemistry of endotoxin*. Amsterdam: Elsevier, 1984: 187-220.
- ¹³ Deventer SJH van, Buller HR, Cate JW ten, Sturk A, Pauw W. Endotoxaemia: an early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* 1988; i: 605-9.
- ¹⁴ Watson J, Kelly K, Whitlock C. Genetic control of endotoxin sensitivity. In: Schlesinger D, ed. *Microbiology* 1980. Washington DC: American Society for Microbiology, 1980: 4-10.
- ¹⁵ Vogel SN, Kaufman EN, Tate ED, Neta R. Recombinant interleu- kin-1 alpha and recombinant tumor necrosis factor synergize in vivo to induce early endotoxin tolerance and associated hematopoietic changes. *Infect Immun* 1988; 56: 2650-7.
- ¹⁶ Schumann RR, Leong SR, Flagg GW, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249: 1429-31.
- ¹⁷ Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-3.
- ¹⁸ Mathison J, Tobias P, Wolfson E, Ulevitch R. Regulatory mechan- isms of host responsiveness to endotoxin (lipopolysaccharide). *Pathobiology* 1991; 59: 185-8.
- ¹⁹ Deventer SJH van, Cate JW ten, Appelmelk BJ. Nieuwe ontwikke- lingen op het gebied van sepsis door Gram-negatieve micro-organis- men: passieve immunisatie met antistoffen gericht tegen endotoxi- nen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1907-10.
- ²⁰ Deventer SJH van, Debets JMH, Büller HR, Cate JW ten, Linden CJ van der, Burman WA. Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van sepsis: tumornecrosisfactor (cachectine). *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 17-9.
- ²¹ Tracey K, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989; i: 1122-5.
- ²² Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988; 319: 397-400.
- ²³ Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis* 1990; 161: 982-7.
- ²⁴ Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury in- duced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470-4.
- ²⁵ Tracey KJ, Lowry SF, Fahey III TJ, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces lethal shock and stress hormone responses in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 415-22.
- ²⁶ Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al. Anti-cachectin/TNF monoclo- nal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330: 662-4.

- 27 Gatanaga T, Hwang C, Kohr W, et al. Purification and characterization of an inhibitor (soluble tumor necrosis factor receptor) for tumor necrosis factor and lymphotoxin obtained from the serum ultrafiltrates of human cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8781-4.
- 28 Engelmann H, Novick D, Wallach D. Two tumor necrosis factor-binding proteins purified from human urine. Evidence for immunological cross-reactivity with cell surface tumor necrosis factor receptors. *J Biol Chem* 1990; 265: 1531-6.
- 29 Heller RA, Song K, Onasch MA, Fischer WH, Chang D, Ringold GM. Complementary DNA cloning of a receptor for tumor necrosis factor and demonstration of a shed form of the receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6151-5.
- 30 Espevik T, Brockhaus M, Loetscher H, Nonstad U, Shalaby R. Characterization of binding and biological effects of monoclonal antibodies against a human tumor necrosis factor receptor. *J Exp Med* 1990; 171: 415-26.
- 31 Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 1989; 44: 153-205.
- 32 Dripps DJ, Brandhuber BJ, Thompson RC, Eisenberg SP. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist binds to the 80 kDa IL-1 receptor but does not initiate IL-1 signal transduction. *J Biol Chem* 1991; 266: 10331-6.
- 33 McIntyre KW, Stepan GJ, Kolinsky KD, et al. Inhibition of interleukin 1 (IL-1) binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation in vivo by IL-1 receptor antagonist and anti-IL-1 receptor monoclonal antibody. *J Exp Med* 1991; 173: 931-9.
- 34 Wakabayashi G, Gelfand JA, Burke JF, Thompson RC, Dinarello CA. A specific receptor antagonist for interleukin 1 prevents Escherichia coli-induced shock in rabbits. *FASEB J* 1991; 5: 338-43.
- 35 Alexander HR, Doherty GM, Buresh CM, Venzon DJ, Norton JA. A recombinant human receptor antagonist to interleukin 1 improves survival after lethal endotoxemia in mice. *J Exp Med* 1991; 173: 1029-32.
- 36 Munro JM, Pober JS, Cotran RS. Recruitment of neutrophils in the local endotoxin response: association with de novo endothelial expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1. *Lab Invest* 1991; 64: 295-8.
- 37 Walsh CJ, Leeper-Woodford SK, Carey PD, et al. CD18 adhesion receptors, tumor necrosis factor, and neutropenia during septic lung injury. *J Surg Res* 1991; 50: 323-9.
- 38 Deventer SJH van, Büller HR, Cate JW ten, Aarden LA, Hack E, Sturk A. Experimental endotoxaemia in humans. Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood* 1990; 76: 2520-6.
- 39 Poil T van der, Büller HR, Cate H ten, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322: 1622-7.
- 40 Poil T van der, Levi M, Deventer SJH van. Tumor necrosis factor and the hemostatic balance in septicemia. In: Vincent JL, ed. *Update in intensive care medicine*. Vol 11. Berlin: Springer, 1991.
- 41 Wharram BL, Fitting K, Kunkel SL, Remick DG, Merritt SE, Wiggins RC. Tissue factor expression in endothelial cell/monocyte cocultures stimulated by lipopolysaccharide and/or aggregated IgG. Mechanisms of cell: cell communication. *J Immunol* 1991; 146: 1437-45.
- 42 Conway EM, Bach R, Rosenberg RD, Konigsberg WH. Tumor necrosis factor enhances expression of tissue factor mRNA in endothelial cells. *Thromb Res* 1989; 53: 231-41.
- 43 Scarpati EM, Sadler JE. Regulation of endothelial cell coagulant properties. Modulation of tissue factor, plasminogen activator inhibitors, and thrombomodulin by phorbol 12-myristate 13-acetate and tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 1989; 264: 20705-13.
- 44 Brigham KL, Bowers RE, McKeen CR. Methylprednisolone prevention of increased lung vascular permeability following endotoxemia in sheep. *J Clin Invest* 1981; 67: 1103-10.
- 45 Beutler B, Krochin N, Milsark IW, Luedke C, Cerami A. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science* 1986; 232: 977-80.
- 46 Waage A, Bakke O. Glucocorticoids suppress the production of tumor necrosis factor by lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *Immunology* 1988; 63: 299-302.
- 47 Marks JD, Berman Marks C, Luce JM, et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respirator distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 94-7.
- 48 Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and the treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991; 163: 1177-84.
- 49 Speelman P, Deventer SJH van. Behandeling van patiënten met een door Gram-negatieve bacteriën veroorzaakte sepsis met monoklonale anti-endotoxine-antistoffen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 877-8.
- 50 Cornelissen JJ, Schellekens JFP, Kraaijeveld CA, Verhoef J. Life-saving immunotherapy with cross-reactive monoclonal antibodies against endotoxin: a critical evaluation of experimental and clinical studies. *Neth J Med* 1991; 39: 170-6.

Aanvaard op 6 maart 1992

Capita selecta

Samenwerking van artsen bij werkhervatting

J.J.F.M. CUIJPERS, A.J.B. VAN EIJNDHOVEN EN P.H.M. THELOESEN

Het hoge ziekteverzuim en het nog steeds groeiende aantal arbeidsongeschikten in Nederland worden in brede kring ervaren als een belangrijk maatschappelijk

probleem. De medische beroepsgroep heeft laten blijken zich hierbij sterk betrokken te voelen.¹⁻⁴ Een verbetering van de sociaal-medische begeleiding van zieken en arbeidsongeschikten kan een bijdrage leveren aan de oplossing van het probleem. Het doel van sociaal-medische begeleiding is het (weer) in gezondheid functioneren van de cliënt in zijn totale maatschappelijke context.

Gemeenschappelijke Medische Dienst, Postbus 42, 6500 DB Nijmegen.

J.J.F.M. Cuijpers, verzekeringsgeneeskundige.
Bedrijfsvereniging voor Detailhandel, Ambachten en Huisvrouwen, Utrecht.

A.J.B. van Eijndhoven, adviserend geneeskundige.
Bedrijfsvereniging voor Gezondheid, Maatschappelijke en Geestelijke Belangen (BVG), Zeist.

P.H.M. Theloesen, verzekeringsgeneeskundige.

Correspondentie-adres: J.J.F.M. Cuijpers.

Sociaal-medische begeleiding gaat alle artsen aan.⁵ Huisartsen benaderen hun patiënten integraal.⁶ Verzekeringsgeneeskundigen beschouwen het als hun opdracht om mensen die door gezondheidsproblemen niet meer in staat zijn hun omgevingseisen te hanteren, daarvoor oplossingen te bieden.⁷ Bedrijfsartsen stellen