

blijkt, althans in Nederland, enige onderregistratie van de vroege neonatale sterfte op te treden, onder meer doordat immature kinderen (< 28 weken) die slechts kort leven, soms als doodgeborenen worden beschouwd, zodat de ouders de plicht tot begraven wordt bespaard.¹⁶ Het is denkbaar dat ook verschillen in de mate waarin men zich aan de officiële criteria houdt, bijdragen aan de verklaring van internationale verschillen in neonatale sterfte.

Jammer genoeg hebben degenen die – terecht – hebben gewezen op de mogelijkheid dat de minder gunstige Nederlandse cijfers op een registratie-artefact berusten, nog geen concrete aanwijzingen aangedragen waaruit blijkt dat dit ook inderdaad het geval is. Men zou hiervoor aannemelijk moeten maken dat in Nederland de beschreven verschuivingen van neonatale sterfte naar doodgeboorte minder veelvuldig optreden dan elders, dus dat in Nederland de registratie van de neonatale sterfte completer is. Het feit dat in Nederland ook de late neonatale sterfte, waarbij een verschuiving naar de doodgeboorte vrijwel onmogelijk is, relatief hoog is, pleit overigens tegen een verklaring vanuit registratie-artefacten.

Het is bij dit alles uiteraard van belang de juiste verhoudingen in het oog te houden. Weliswaar is enige zorg over de ontwikkeling van de vroege neonatale sterfte op zijn plaats. Nader onderzoek lijkt geboden wanneer Nederland zijn – nog steeds – bevoorrechte positie op de wereldranglijst wil behouden. Tegelijk is echter enige tevredenheid over de ontwikkelingen in de jaren tachtig op zijn plaats. Mede dankzij een spectaculaire daling in de frequentie van wiegedood is de zuigelingensterfte opnieuw sterk gedaald.

Of een verdere daling in de jaren negentig mogelijk is? Misschien leert een bestudering van de situatie in Japan,

waarover wij op dit moment erg weinig weten, hoe een verdere daling moet worden bereikt.

LITERATUUR

- 1 World Health Organization. World Health Statistics Annual 1990. Geneva: World Health Organization, 1991.
- 2 Tas RFJ. Minder zuigelingensterfte. Maandstatistiek Bevolking (CBS) 1990; nr 11: 8-9.
- 3 Office of Population Censuses and Surveys. Occupational mortality childhood supplement. Series DS nr 8. London: Her Majesty's Stationary Office, 1988.
- 4 Pamuk ER. Social-class inequality in infant mortality in England and Wales from 1921 to 1980. Eur J Pop 1988; 4: 1-21.
- 5 Hoogenboezem J. Zuigelingensterfte 1989. Maandbericht Gezondheid (CBS) 1991; nr 5: 19-21.
- 6 Centraal Bureau voor de Statistiek. Vijfentachtig jaren statistiek in tijdreeksen. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1984.
- 7 Engelberts AC. Cot death in the Netherlands; an epidemiological study. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1991. Proefschrift.
- 8 Jonge GA de, Engelberts AC, Koomen-Liefting AJM, Kostense PJ. Cot death and prone sleeping position in the Netherlands. Br Med J 1989; 298: 722.
- 9 Jonge GA de, Engelberts AC. De slaaphouding van zuigelingen. Tijdschr Jeugdgezondheidsz 1988; 20: 53-7.
- 10 Hoogendoorn D. Indrukwekkende en tegelijk teleurstellende daling van de perinatale sterfte in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1436-40.
- 11 Hoogendoorn D. Nadere beschouwing van de perinatale sterfte in verschillende landen. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 2136-7.
- 12 Kloosterman GJ. Indrukwekkende en tegelijk teleurstellende daling van de perinatale sterfte in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1714.
- 13 Keirse MJNC. De Nederlandse perinatale sterfte in internationaal perspectief. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 905-9.
- 14 Kaminski M, Bouvier-Colle MH, Blondel B. Mortalité des jeunes dans la Communauté européenne. Paris: Doin (éditions INSERM), 1985.
- 15 Keirse MJNC. Perinatal mortality rates do not contain what they purport to contain. Lancet 1984; i: 1166-9.
- 16 Doornbos JPR, Nordbeck HJ, Treffers PE. De betrouwbaarheid van de registratie van de perinatale sterfte in Nederland, onderzocht voor de gemeente Amsterdam. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 913-7.

Aanvaard op 2 december 1991

Farmacotherapie

De therapeutische mogelijkheden van cytokinen en groeifactoren bij ernstige infecties

J. W. M. VAN DER MEER EN R. S. WEENING

INLEIDING

Bij de behandeling van infecties hebben wij de beschikking over een groot arsenaal van antimicrobiële midde-

De reeds verschenen artikelen uit deze reeks zijn gepubliceerd op bl. 672, 673, 772, 860, 958 en 1050 van deze jaargang.

Academisch Ziekenhuis St. Radboud, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Prof. dr. J. W. M. van der Meer, internist.

Emma Kinderziekenhuis/Het Kinder AMC, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; Laboratorium voor Experimentele en Klinische Immunologie, Universiteit van Amsterdam; Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, Amsterdam.

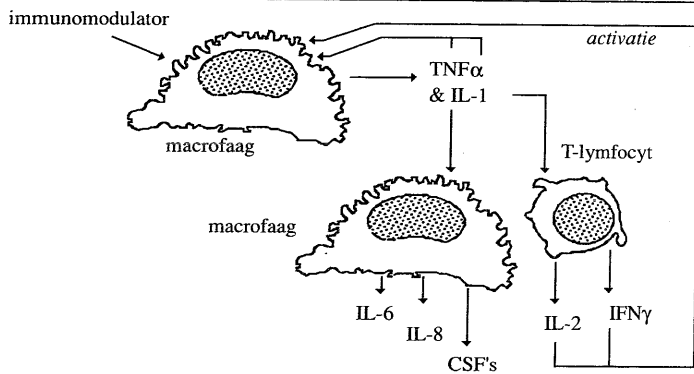
Dr. R. S. Weening, kinderarts.

len. Een deel daarvan is nieuw en zeer werkzaam, een deel oud, maar nog bruikbaar, zeker wanneer nieuwe inzichten met betrekking tot de toediening in de praktijk worden gebracht.¹ Het is mogelijk om een hoog succespercentage te bereiken bij de behandeling van bacteriële infecties bij patiënten met neutropenie.² Toch is het zo dat bij ongeveer 15% van dergelijke patiënten met een

longontsteking de behandeling nog steeds faalt.² In het artikel van Schellekens en Van Deventer in deze reeks werd er reeds op gewezen dat bij het sepsissyndroom (bij patiënten zonder neutropenie) de sterfte meer dan 50% bedraagt.³

Het ziet er niet naar uit dat deze percentages verder te verbeteren zijn door nog krachtiger antibiotica. Een mogelijkheid zou zijn te pogen de afweer te versterken. Dit is geen nieuwe gedachte. Vaak wordt in dit verband George Bernard Shaw's toneelstuk 'The Doctor's Dilemma' uit 1906 aangehaald, waarin Sir Ralph Bloomfield Bonington de uitspraak doet: 'There is at bottom only one genuinely scientific treatment for all diseases, and that is to stimulate the phagocytes. Stimulate the phagocytes'.⁴ Nu, 85 jaar later, beginnen de mogelijkheden om de afweer te versterken zich werkelijk af te tekenen. In de loop van deze eeuw is er veel onderzoek gedaan naar stoffen die de afweer kunnen stimuleren, maar vrijwel al dit onderzoek is in de dierexperimentele fase blijven steken. Veel van deze immunomodulatoren waren microbiële producten (bacterieel endotoxine, muramylpeptiden, zymosan, glucan, enzovoort), die te toxisch waren voor grootschalig gebruik bij de mens.⁵ Deze immunomodulatoren zijn zonder uitzondering in staat de productie van cytokinen te bewerkstelligen door inwerking op macrofagen en lymfocyten. Cytokinen zijn hormoonachtige stoffen, die veelal door cellen van het immuunsysteem worden geproduceerd en effecten op diverse celtypen hebben; interleukinen zijn cytokinen die – zoals oorspronkelijk gedacht – voornamelijk als boodschappermoleculen tussen leukocyten optreden.⁶ De interferonen, interleukinen en verwante stoffen, en de groeifactoren voor bindweefselcellen en bloedcellen zijn alle cytokinen. Hoe deze stoffen onder invloed van immunomodulatoren door cellen van het immuunsysteem worden geproduceerd, is schematisch weergegeven in de figuur.

Dank zij de recombinant-DNA-technologie beschikken we thans over grote hoeveelheden gezuiverde cytoki-



Gesimplificeerde schematische weergave van de cytokineproductie door cellen van het immuunsysteem onder invloed van een immunomodulerende stimulus. Door stimulatie van macrofagen worden allereerst interleukine (IL)-1 en tumornecrosisfactor (TNFα) gevormd. Langs autocriene en paracriene weg worden vervolgens macrofagen en lymfocyten tot de productie van stoffen zoals IL-6, IL-8, 'colony stimulating factors' (CSF's), IL-2 en interferon-γ (IFNγ) aanzet.

nen. In dit artikel bespreken wij de therapeutische mogelijkheden van deze cytokinen voor versterking van de afweer. Voor uitgebreidere achtergrondinformatie over deze stoffen wordt de lezer verwezen naar de literatuur.⁷⁻¹⁰ Toepassing van cytokinen vanwege een direct antimicrobieel effect (bijvoorbeeld gebruik van interferonen bij chronische hepatitis B en C en bij condylomata acuminata) of een antineoplastisch effect valt buiten het bestek van dit artikel.

INTERLEUKINEN BIJ DE BEHANDELING VAN INFECTIES

Er zijn thans een tiental erkende interleukinen, waarvan interleukine-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4 en IL-6 naar het zich thans laat aanzien mogelijk een plaats in de behandeling van infecties zullen verwerven. Ook tumornecrosisfactor-α (TNFα, cachectine) – een qua werking op IL-1 gelijkend cytokine, en ten onrechte niet als een interleukine genummerd – heeft in dit verband potentieel therapeutische effecten.

Gebaseerd op de waarneming dat bacteriële producten zoals endotoxine en muramylpeptiden de weerstand tegen infecties in proefdieren konden vergroten,^{11,12} en de waarneming dat deze zelfde stoffen de productie van cytokinen zoals IL-1 en TNFα door macrofagen aanzetten,^{13,14} werd onderzocht in hoeverre IL-1 en TNFα in staat waren de weerstand tegen infecties te vergroten. Het bleek dat in dierexperimentele infecties met Gram-negatieve bacteriën zoals *Pseudomonas aeruginosa* en *Klebsiella pneumoniae*, Gram-positieve bacteriën zoals *Listeria monocytogenes* en schimmels zoals *Candida albicans* de overleving zeer gunstig beïnvloed werd door de dieren vroeg te behandelen met een lage dosis IL-1.¹⁵⁻²⁰ Het effect bleek ook aanwezig bij dieren met ernstige granulocytopenie. Ook bleek het mogelijk met een dergelijke behandeling cerebrale malaria bij muizen te voorkomen.²¹ Om bij dieren met een bacteriële infectie een beschermend effect te bewerkstelligen heeft men met TNFα een aanzienlijk hogere dosis nodig dan met IL-1.^{17,22} Wel blijkt TNFα een beschermend effect te hebben bij infecties met facultatief intracellulaire micro-organismen zoals *Mycobacterium avium*, *Salmonella* spp., *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* en *Leishmania major*.²³⁻²⁶

Het mechanisme van de bescherming door IL-1 in vivo is nog niet opgehelderd.²⁷ Een toename van het microbicide effect van fagocyterende cellen, zoals door sommige auteurs is gevonden, is niet zonder meer de verklaring voor de grotere overleving.²⁷ Ook het effect op de groei van hematopoëtische cellen,²⁸ en de inductie van acute-fase-eiwitten bieden geen afdoende verklaring. Wij onderzoeken thans de hypothese of er door IL-1 wellicht een ongevoeligheid voor de schadelijke effecten van cytokinen zoals TNFα en IL-1, die in de latere fase van de infectie bijdragen tot de sterfte, teweeg wordt gebracht. Het is namelijk bekend dat IL-1 in vitro in staat is de expressie van receptoren voor IL-1 en TNFα te verminderen.^{29,30} Een dergelijk mechanisme zou ook ten grondslag kunnen liggen aan andere potentieel therapeutische effecten van IL-1, zoals stralingsbescherming, bescher-

ming tegen zuurstofschade, bescherming tegen inflammatoire darmziekte en tegen toxiciteit van IL-2.³¹⁻³⁴ Wat betreft de effecten van TNF α op facultatief intracellulaire micro-organismen zoals mycobacteriën is een effect op de microbicidie van fagocyterende cellen in vitro aangehouden,³⁵ maar ook hier is de vraag of dit de effecten in vivo verklaart.³⁶

Een belangrijk probleem voor de eventuele therapeutische toepassing van IL-1 en TNF α is de sterke toxiciteit.^{7,37} Vooral koorts en hypotensie overheersen hierbij. Er moet echter worden aangegeven dat men bij zeer lage doses reeds de gunstige effecten ziet, en dat de toxische effecten grotendeels kunnen worden voorkómen door premedicatie met cyclo-oxygenaseremmers zoals ibuprofen, met behoud van het gunstige effect.¹⁷ Het zal echter nog moeten blijken of dit soort behandelingen hun weg naar de kliniek vindt. In ieder geval vergroot onderzoek naar deze effecten ons inzicht in de pathofysiologie van ernstige infecties.

Een zeer interessant en naar het lijkt volledig atoxisch cytokine is de interleukine-1-receptorantagonist (IL-1ra).⁷ Dit is een van de belangrijkste fysiologische remmers van IL-1; het molecuul, dat een duidelijke gelijkenis vertoont met IL-1 β , bindt zich aan de IL-1-receptoren zonder te leiden tot signaaloverdracht. Dierexperimenteel heeft IL-1ra een gunstig effect op het verloop van endotoxineshock, Gram-negatieve sepsis en malaria.³⁸⁻⁴⁰ Ook de eerste resultaten bij het sepsissyndroom bij de mens lijken gunstig.

Hoewel IL-2 tot dusver veel aandacht heeft gehad als immunomodulator bij de behandeling van tumoren,⁴¹ zal dit cytokine in lage doses toegediend wellicht ook een plaats verwerven als therapeuticum bij infecties. Steun voor deze gedachte kan worden ontleend aan de elegante onderzoeken van Cohn en Kaplan met intracutaan toegediend IL-2 bij patiënten met lepromateuze lepra; deze onderzoekers vonden met deze therapie een indrukwekkende vermindering van het aantal mycobacteriën in de huid.⁴² Dierexperimenteel is met IL-2 bovendien een gunstig effect gevonden bij mycobacteriële infecties, trypanosomiasis en toxoplasmosis.^{23,43,44}

IL-3 is meer een hematopoëtische groeifactor dan een interleukine in de ware zin. De exacte plaats van deze stof bij de behandeling van beenmerginsufficiëntie ten opzichte van groeifactoren als granulocyt-macrophage 'colony-stimulating factor' (GM-CSF) en granulocyt-CSF is op dit moment onduidelijk.

IL-4 is een cytokine met stimulerende effecten op T- en B-lymfocyten (en vooral op de productie van IgE) en een aantal remmende effecten op macrofagen. Deze effecten op macrofagen zijn als anti-inflammatoire effecten te kenschetsen: IL-4 is een remmer van de productie van de pro-inflammatoire cytokinen IL-1 en TNF α door deze cellen.⁴⁵ Van IL-4 is een gunstig effect op leishmaniasis bij muizen beschreven.⁴⁶

Ook IL-6 heeft door zijn stimulerend effect op de synthese van acute-fase-eiwitten door de lever en door remming van de productie van de pro-inflammatoire cytokinen IL-1 en TNF α belangrijke anti-inflammatoire effecten.^{9,47} Bij een bacteriële infectie bij muizen had dit

cytokine weinig effect.⁴⁸ In vitro heeft IL-6 duidelijk remmende effecten op de interactie tussen malaria-sporozoïeten en levercellen;⁴⁹ de betekenis voor de situatie in vivo is echter nog onduidelijk. Het molecuul zou bovendien als stimulerende factor voor immuunglobulinesynthese wellicht een plaats in de therapie kunnen verwerven.

Van een granulocyt-stimulerend cytokine zoals IL-8 zou men een gunstig effect op infecties verwachten. Bij dierexperimentele infecties bleek het molecuul onder de meeste omstandigheden de dood echter te versnellen.⁵⁰

INTERLEUKINEN ALS ADJUVANTIA BIJ VACCINATIE

De meeste adjuvantia voor vaccinatie die in de humane geneeskunde en dierexperimenteel worden toegepast (aluminium, Freund's adjuvans, endotoxine, monofosforyl-lipide A) zijn in staat om macrofagen en wellicht ook lymfocyten tot cytokineproductie aan te zetten. Het is dan ook logisch om de vraag te stellen of de interleukinen als adjuvantia toepasbaar zijn. Experimenteel blijkt IL-1 als zodanig bruikbaar,⁵¹ en met lage dosis IL-2 is bij de mens een verbetering van de immunogeniciteit van hepatitis B-vaccin verkregen.⁵²

COLONY STIMULATING FACTORS

CSF's zijn hematopoëtische groeifactoren die in staat zijn klonale groei en differentiatie van voorlopercellen van bloedcellen te stimuleren.⁵³ Een van deze groeifactoren, IL-3, werd reeds kort besproken. Drie andere, (GM-CSF), granulocyt-CSF (G-CSF) and macrofaag-CSF (M-CSF) zijn als recombinant molecuul beschikbaar en worden klinisch toegepast. GM-CSF is in vitro bij gebruik van toenemende concentraties in staat de groei van respectievelijk mononucleaire fagocyten (monocyten en macrofagen), neutrofiële granulocyten, eosinofiele granulocyten en megakaryocyten te stimuleren.⁵³ Bovendien induceert het de differentiatie van macrofagen en granulocyten, en in hoge concentraties versterkt het de microbicide activiteit van deze cellen.^{54,55}

In vivo wordt GM-CSF gebruikt om neutropenie bij AIDS en bij bloedziekten te bestrijden en om beenmergherstel te versnellen bij kankerchemotherapie en beenmergtransplantatie.^{53,56,57} Hoewel verbetering van granulocytfunctie bij mensen is waargenomen tijdens behandeling met GM-CSF,^{55,56} moet de klinische betekenis van deze bevindingen nog worden vastgesteld. Het lijkt echter gezien deze bevindingen zeer de moeite waard nader onderzoek te verrichten naar de bruikbaarheid van deze weinig toxische stof voor moeilijk behandelbare infecties bij de mens.

G-CSF is hoofdzakelijk werkzaam als een terminale-differentiatiefactor en een activator voor neutrofiële granulocyten. Het is in staat het zuurstofmetabolisme aan te zetten in deze cellen en is voorts van belang voor de overleving van de granulocyt. Bij de mens is G-CSF voor dezelfde indicaties gebruikt als GM-CSF.

M-CSF stimuleert de groei van mononucleaire fagocyten en versterkt de functie van deze cellen. De klinische ervaring met dit molecuul is nog zeer beperkt.

INTERFERONEN

Interferonen zijn oorspronkelijk beschreven als een groep stoffen die geproduceerd worden door met virus geïnfecteerde cellen en die in staat zijn niet-geïnfecteerde cellen te beschermen tegen het binnendringen van virussen. Er is een aantal interferonen bekend, die door verschillende cellen kunnen worden geproduceerd. Zo kunnen wij interferon- α (IFN α ; leukocyten-interferon), IFN β (fibroblasten-interferon) en IFN γ (immuun-interferon) onderscheiden. Dank zij de recombinant-DNA-technologie kunnen deze interferonen thans eveneens in grote hoeveelheden worden geproduceerd en worden verschillende klinische trials uitgevoerd.

IFN γ wordt geproduceerd door T-lymfocyten na antigenestimulatie (en ook door 'natural killer'-cellen na stimulatie met IL-2). Hoewel IFN γ verschillende biologische eigenschappen, zoals antivirale en antitumoractiviteit, deelt met die van IFN α en IFN β , zijn er belangrijke verschillen in de immunomodulatorische eigenschappen van dit molecuul. Zo is IFN γ een belangrijke, zo niet de belangrijkste activator van mononucleaire fagocyten. Naast hun fagocyterende functie hebben deze cellen een cruciale rol bij de presentatie van lichaamsvreemd materiaal aan T-lymfocyten:⁵⁸ IFN γ reguleert daartoe de expressie van een aantal membraangebonden moleculen, zoals de klasse 2-moleculen van het 'major histocompatibility complex' (MHC).

Ook de capaciteit om intracellulaire pathogenen (zoals mycobacteriën, salmonellae, legionellae, *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans*) te doden neemt toe onder invloed van IFN γ , doordat een toename van de productie van microbicide stoffen wordt bewerkstelligd. In een dergelijke activatie van macrofagen spelen overigens ook cytokinen zoals IL-2 en TNF α een belangrijke rol.^{55, 59}

Toepassingen van IFN γ bij infecties. Effecten van lokale zowel als algemene toediening van IFN γ bij lepromateuze lepra,⁶⁰ en leishmaniasis,⁶¹ zijn beschreven. Ook bij andere facultatief intracellulaire pathogenen zoals *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes* en *Mycobacterium intracellulare* zou het intracellulair dodend vermogen van macrofagen althans in dierexperimenteel onderzoek worden vergroot. Toepassing bij de mens voor dit soort infecties is nog in hoge mate experimenteel.

Opmerkelijke resultaten van IFN γ zijn recentelijk gepubliceerd bij patiënten met chronische granulomateuze ziekte, een aangeboren stoornis in het intracellulair dodend vermogen van fagocyten. Bij deze patiënten werd profylactisch IFN γ toegediend, waarna een aanmerkelijke reductie van het aantal ernstige infecties kon worden aangetoond.⁶² Alhoewel in dit onderzoek de hieraan ten grondslag liggende mechanismen nog onduidelijk zijn, suggereren de resultaten dat dit cytokine bij verschillende infectieziekten als adjuvans bij conventionele antimicrobiële middelen een rol kan spelen.

Het is het onze stellige verwachting dat door het beschikbaar komen van deze recombinante stoffen in de komende jaren nieuwe effectieve ondersteunende behandelingen voor infecties zullen worden gevonden.

Een belangrijke opgave naast het vinden van de juiste toepassing is het vermijden van toxiciteit. Aangezien het ontwikkelen van dit soort moleculen voor de biofarmaceutische industrie een zeer kostbare aangelegenheid is, zal de prijs van de behandelingen ermee hoog zijn. Om die redenen zullen ook kosten-batenanalyses een essentieel onderdeel moeten zijn van de plaatsbepaling van deze stoffen in de behandeling van patiënten met ernstige infecties.

LITERATUUR

- 1 Mattie H, Bakker-Woudenberg IAJM, Koopmans PP. Betekenis van farmacokinetiek, farmacodynamiek en toedieningsvorm van antibiotica voor een effectieve behandeling van infecties. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 772-5.
- 2 Pauw BE de, Donnelly JP, Elves A, et al. Towards individually tailored empiric antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. Neth J Med 1990; 37: 111-9.
- 3 Schellekens JJP, Deventer SJH van. Immuuntherapie van het sepsissyndroom. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1050-4.
- 4 Shaw GB. The doctor's dilemma. A tragedy. Harmondsworth: Penguin, 1979.
- 5 Shilo M. Non-specific resistance to infection. Ann Rev Microbiol 1959; 13: 255.
- 6 Aarden LA, Brunner TK, Cerotini JC, et al. Revised nomenclature for antigen-non-specific T cell proliferation and helper factors. J Immunol 1979; 123: 2928-9.
- 7 Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 1991; 77: 1627-52.
- 8 Grunfeld C, Palladino MAJ. Tumor necrosis factor: immunologic, antitumor, metabolic, and cardiovascular activities. Adv Intern Med 1990; 35: 45-71.
- 9 Snick J van. Interleukin-6: an overview. Annu Rev Immunol 1990; 8: 253.
- 10 Blok WL, Meer JWM van der. Cytokinen. In: Het Medisch Jaar 1991. Houten: Bohn Scheltema Van Loghum, 1991: 1-12.
- 11 Kimball HR, Williams TW, Wolff SM. Effect of bacterial endotoxin on experimental fungal infections. J Immunol 1968; 100: 24.
- 12 Chedid L, Parant M, Lefrancie P, et al. Enhancement of non-specific immunity to *Klebsiella pneumoniae* infection by a synthetic immunoadjuvant (N-acetyl-muramyl-L-alanyl-Disoglutamine) and several analogs. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 2089.
- 13 Dinarello CA. Interleukin-1. Rev Infect Dis 1984; 6: 51-95.
- 14 Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. N Engl J Med 1987; 316: 379-85.
- 15 Meer JWM van der, Barza M, Wolff SM, Dinarello CA. A low dose recombinant interleukin 1 protects granulocytopenic mice from lethal Gram-negative infection. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 1620-3.
- 16 Ozaki Y, Ohashi T, Minami A, Nakamura S. Enhanced resistance of mice to bacterial infection induced by recombinant human interleukin-1 α . Infect Immun 1987; 55: 1436-40.
- 17 Meer JWM van der. The effects of recombinant interleukin-1 and recombinant tumor necrosis factor on non-specific resistance to infection. Biotherapy 1988; 1: 19-25.
- 18 Czuprynski CJ, Brown JF. Recombinant interleukin-1 α enhancement of nonspecific antibacterial resistance. Infect Immun 1987; 55: 2061-7.
- 19 Wout JW van't, Meer JWM van der, Barza M, Dinarello CA, et al. Protection of neutropenic mice from lethal *Candida albicans* infection by recombinant interleukin 1. Eur J Immunol 1988; 18: 1143-6.
- 20 Kullberg BJ, Wout JW van't, Furth R van. Role of granulocytes in increased host resistance against *Candida albicans* induced by interleukin 1. Infect Immun 1990; 58: 3319-24.
- 21 Curfs JHAJ, Meer JWM van der, Sauerwein R, et al. Low dosages of interleukin 1 protect mice against lethal cerebral malaria. J Exp Med 1990; 172: 1287-91.
- 22 Vogels MTE, Meer JWM van der. Comparison of the capacity of murine tumor necrosis factor, human tumor necrosis factor and human interleukin 1 to prolong survival in lethal bacterial infection (abstract). Eur Cytokine Network 1992; 3: 221.

- ²³ Bermudez LEM, Stevens P, Kolonski P, et al. Treatment of experimental disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in mice with recombinant IL-2 and tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989; 143: 2996-3000.
- ²⁴ Nakano Y, Onuzuka K, Terada Y, et al. Protective effect of recombinant tumor necrosis factor α in murine salmonellosis. *J Immunol* 1990; 144: 1935-41.
- ²⁵ Black CM, Israelski DM, Suzuki Y, et al. Effect of recombinant tumour necrosis factor on acute infection in mice with *Toxoplasma gondii* or *Trypanosoma cruzi*. *Immunology* 1989; 68: 570-4.
- ²⁶ Titus RG, Sherry B, Cerami A. Tumor necrosis factor plays a protective role in experimental murine cutaneous leishmaniasis. *J Exp Med* 1989; 170: 2097-2104.
- ²⁷ Vogels MTE, Meer JWM van der. The use of immune modulators in the non-specific therapy of bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1-5.
- ²⁸ Fibbe WE, Meer JWM van der, Falkenburg JH, Hamilton MS, Kluin PM, Dinarello CA. A single low dose of human recombinant interleukin 1 accelerates the recovery of neutrophils in mice with cyclophosphamide-induced neutropenia. *Exp Hematol* 1989; 17: 805-8.
- ²⁹ Holtmann H, Wallach D. Downregulation of the receptors for tumor necrosis factor by interleukin 1 and β -phorbol-12-myristate-13-acetate. *J Immunol* 1987; 139: 1161-6.
- ³⁰ Ye K, Clark BD, Dinarello CA. Interleukin-1 β downregulates gene and surface expression of interleukin-1 receptor type I by destabilizing its messenger RNA, whereas interleukin-2 increases its expression. *Immunology* 1992 (ter perse).
- ³¹ Vogel SN, Douches SD, Kaufman EN, Neta R. Induction of colony stimulating factor in vivo by recombinant interleukin 1 alpha and recombinant tumor necrosis factor alpha 1. *J Immunol* 1987; 138: 2143-8.
- ³² White CW, Ghezzi P. Protection against pulmonary oxygen toxicity by interleukin 1 and tumor necrosis factor: role of antioxidant enzymes and effect of cyclooxygenase inhibitors. *Biotherapy* 1989; 1: 361-6.
- ³³ Cominelli F, Nast CC, Llerena R, et al. Interleukin 1 suppresses inflammation in rabbit colitis: mediation by endogenous prostaglandins. *J Clin Invest* 1990; 85: 582-8.
- ³⁴ Puri RK, Travis WD, Rosenberg SA. Decrease in interleukin 2-induced leakage in the lungs of mice by administration of recombinant interleukin 1 alpha in vivo. *Cancer Res* 1989; 49: 969-76.
- ³⁵ Bermudez LEM, Young LS. Tumor necrosis factor, alone or in combination with IL-2, but not IFN-gamma, is associated with macrophage killing of *Mycobacterium avium* complex. *J Immunol* 1988; 140: 3006-13.
- ³⁶ Rook GAW, Taverne J, Playfair JHL. Evaluation of TNF as antiviral, antibacterial and antiparasitic agent. *Biotherapy* 1991; 3: 167-75.
- ³⁷ Taguchi T, Sohmura Y. Clinical studies with TNF. *Biotherapy* 3:177-186, 1991.
- ³⁸ Ohlsson K, Björk P, Bergenfeldt M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990; 348: 550-2.
- ³⁹ Wakabayashi G, Gelfand JG, Burke JF, et al. A specific receptor antagonist for interleukin-1 prevents *E. coli*-induced shock in rabbits. *FASEB J* 1991; 5: 338-43.
- ⁴⁰ Curfs JHAJ, Vogels MTE, Eling WMC, et al. IL-1 receptor antagonist prevents cerebral malaria in *Plasmodium berghei*-infected mice. In: Mantovani A, Ghezzi P, eds. *The pathophysiology and pharmacology of cytokines*. New York: Biomedical Press, 1992 (ter perse).
- ⁴¹ Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 316: 889-97.
- ⁴² Cohn ZA, Kaplan G. Hansen's disease, cell-mediated immunity and recombinant lymphokines. *J Infect Dis* 1991; 163: 1195-1200.
- ⁴³ Choromanski L, Kuhn R. Interleukin-2 enhances specific and non-specific immune responses in experimental Chagas' disease. *Infect Immun* 1985; 50: 354-7.
- ⁴⁴ Sharma SD, Hofflin JM, Remington JS. In vivo recombinant interleukin-2 administration enhances survival against a lethal challenge with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 1985; 135: 4160-3.
- ⁴⁵ Banchereau J, ed. Interleukin-4. In: Thomson A, ed. *The cytokine handbook*. London: San Diego Academic Press, 1991: 119-48.
- ⁴⁶ Carter KC, Gallagher G, Baillie AJ, Alexander J. The induction of protective immunity to *Leishmania major* in the BALB/c mouse by interleukin 4 treatment. *Eur J Immunol* 1989; 19: 779-82.
- ⁴⁷ Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40-7.
- ⁴⁸ Meer JWM van der, Helle M, Aarden LA. Comparison of the effects of recombinant interleukin 6 and recombinant interleukin 1 on nonspecific resistance to infection. *Eur J Immunol* 1989; 19: 413-6.
- ⁴⁹ Pied S, Rénia L, Nüssler A, et al. Inhibitory activity of IL-6 on malaria hepatic stages. *Parasite Immunol* 1991; 13: 211-7.
- ⁵⁰ Vogels MTE, Lindley I, Meer JWM van der. Interleukin-8 accelerates death of infected neutropenic mice. 30th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Atlanta, 1990. Abstract 140.
- ⁵¹ Staruch MJ, Wood DD. The adjuvanticity of interleukin-1 in vivo. *J Immunol* 1983; 130: 2191-6.
- ⁵² Meuer SC, Dumann H, Meyer zum Büschenfelde KH, Köhler H. Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989; i: 15-8.
- ⁵³ Groopman JE, Molina JM, Scadden DT. Hematopoietic growth factors, biology and clinical applications. *N Engl J Med* 1989; 321: 1449-59.
- ⁵⁴ Nathan CF. Respiratory burst in adherent human neutrophils: triggering by colony stimulating factors CSF-GM and CSF-G. *Blood* 1989; 73: 301-6.
- ⁵⁵ Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, et al. Granulocyte colony stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective neutrophils. *J Infect Dis* 1991; 163: 579-83.
- ⁵⁶ Baldwin GC, Gasson JC, Quan SG. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor enhances neutrophil function in acquired immunodeficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2763-6.
- ⁵⁷ Witte T de, Grathwohl A, Lely N van der, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) accelerates neutrophil and monocyte recovery after allogeneic T-cell depleted bone marrow transplantation. *Blood* 1992; 79: 1359-65.
- ⁵⁸ Unanue ER. Antigen presenting function of the macrophage. *Annu Rev Immunol* 1984; 2: 395-428.
- ⁵⁹ Langermans JAM, Hulst MEB van der, Nibbering PH, et al. Interferon gamma induced l-arginine-dependent toxoplasmatatic activity in murine peritoneal macrophages is mediated by endogenous TNF alpha. *J Immunol* 1992; 148: 568-74.
- ⁶⁰ Nathan CF, Kaplan G, Levis WR, et al. Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon-gamma in patients with lepromatous leprosy. *N Engl J Med* 1986; 315: 6-15.
- ⁶¹ Badaro R, Falcoff E, Badaro F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J Med* 1990; 322: 16-20.
- ⁶² International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. Controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 509-16.

Aanvaard op 13 april 1992

Bladvulling

Dokter en rechter

Wat zij voor het oogenblik verlangt is zeker scherp door Prof. VAN HAMEL uitgedrukt. Laat de juristen er toch dikwijls den geneesheer bij halen, opdat zij beginnen te leeren, wanneer zij twifelen moeten. Misschien zal de twijfel dan wel hand over hand toenemen, en grooter en grooter zal het aantal worden, over wien eerst getwijfeld, en van wien dan aangenomen wordt, dat hij ziek is.

(Particuliere Correspondentie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1892; 36 II: 351.)