

## Waarom slaagt de immunotherapie van sepsis niet?

S.J.H. VAN DEVENTER

Sepsis is de belangrijkste doodsoorzaak van intensive care-patiënten: de sterfte is 30-40%. Het is waarschijnlijk dat zonder behandeling de meeste patiënten met sepsis zouden overlijden. Maar ook ondanks de huidige behandeling, die bestaat uit het vergroten van het intravasculaire volume, het toedienen van antibiotica en vasopressoren, en het ondersteunen van de functie van organen, blijft de sterfte hoog. Daarom is er behoefte aan nieuwe vormen van behandeling. De kennis van de pathogenese van sepsis is gedurende de afgelopen 10 jaar aanzienlijk toegenomen en er bestaat weinig twijfel dat de orgaanschade ten gevolge van sepsis grotendeels het gevolg is van een ontstekingsreactie waarbij cytokinen zoals interleukine-1 (IL-1) en tumornecrosefactor (TNF) betrokken zijn.

Als gevolg van snelle ontwikkelingen in de biotechnologie is er in korte tijd een groot aantal vormen van therapeutische interventie ter beschikking gekomen, die thans in verschillende fasen van klinisch onderzoek zijn (tabel). Het preklinische onderzoek met deze nieuwe immunomodulators is in het algemeen van hoge kwaliteit en door middel van experimenten met proefdieren en onderzoek bij vrijwilligers werd van vrijwel al deze onderzochte antistoffen, eiwitten of chemische verbindingen aangetoond dat ze de gewenste biologische activiteit hadden; deze veroorzaakte weer een vermindering van de septische ontstekingsreactie. Interleukine-1-receptorantagonist (IL-1ra) is een recombinant humaan eiwit dat binding van IL-1 aan zijn receptor voorkomt, waardoor de biologische activiteit van IL-1 wordt geblokkeerd. Toediening van IL-1ra had een indrukwekkend effect op de sterfte ten gevolge van experimentele endotoxemie.<sup>1</sup> Ook bij sepsispatiënten remde IL-1ra de ontstekingsreactie en dit leidde tot een verminderde activering van het stollingsstelsel en van granulocyten.<sup>2,3</sup>

In dit nummer van het Tijdschrift beschrijven Meijer et al. de uitkomst van een groot prospectief gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van IL-1ra bij patiënten met sepsis. Hoewel de behandeling met IL-1ra een daling van de sterfte tot gevolg had ten opzichte van placebobehandeling, was deze kleiner dan verwacht en werd geen statistische significantie gevonden. Op grond van een post hoc-analyse van dit onderzoek werd de hypothese ontwikkeld dat er wel een effect zou zijn van be-

Zie ook het artikel op bl. 559.

handeling van patiënten met de ernstigste vorm van sepsis (namelijk met een verwachte sterfte  $\geq 24\%$  binnen 28 dagen), en dat door 'verdunding' van de resultaten door inclusie van minder zieke patiënten dit effect in de hele onderzochte populatie gemaskeerd zou zijn. Deze hypothese is inmiddels in een 2e klinisch onderzoek met IL-1ra getoetst. Dit onderzoek werd echter na een interimanalyse gestaakt, omdat bleek dat het zeer onwaarschijnlijk was dat de verwachte vermindering van de sterfte in de doelgroep gehaald zou worden. Gezien deze bevindingen is het vrijwel uitgesloten dat de klinische ontwikkeling van IL-1ra voor de indicatie sepsis voortgezet zal worden.

Ook de resultaten met therapieën die gericht zijn op neutralisering van TNF zijn niet erg hoopgevend. Analyse van het onlangs afgesloten INTERSEPT-onderzoek toonde aan dat door behandeling van patiënten met sepsische shock met een neutraliserende anti-TNF-antistof de sterfte niet significant verminderde.<sup>4</sup> Wel suggereerden de uitkomsten van onderzoeken met monoklonale anti-TNF-antistoffen een gunstig effect van de behandeling in de subgroep van ernstig zieke patiënten (evenals bij het IL-1ra-onderzoek). Hoewel de ontwikkeling van anti-TNF-antistoffen voor de behandeling van sepsis door sommige biotechnologische bedrijven wordt voortgezet, hebben andere aangekondigd hiervan te zullen afzien.

Klinisch-therapeutische onderzoeken bij sepsis: aangrijppingspunten en interventiemiddelen

doelwit	interventie
endotoxine	endotoxinebindende eiwitten endotoxine-analoga
tumornecrosefactor (TNF)	anti-TNF-antistoffen TNF-bindende 'designer'-eiwitten* pentoxifylline
interleukine-1 (IL-1)	IL-1-receptorantagonist
'platelet-activating factor' (PAF) contactstelsel†	PAF-antagonisten C1-esterase-remmer
NO	NO-synthetaseremmers
stolling	antitrombine III geactiveerd proteïne C
'breed spectrum'	IL-10

NO = stikstofoxyde, 'endothelium-derived relaxing factor'.

\*'Designer'-eiwitten zijn door moleculair-biologische technieken vervaardigde eiwitten met een specifieke biologische activiteit.

†Het contactstelsel is de intrinsieke route van de bloedstolling.

Academisch Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.  
Dr.S.J.H.van Deventer, internist.

Inmiddels hebben de verschillende biotechnologische bedrijven honderden miljoenen dollars in het sepsisonderzoek geïnvesteerd en het is de verwachting dat er grote verliezen geleden zullen worden.<sup>5</sup> Het is waarschijnlijk dat het hierdoor moeilijk zal worden om investeerders ervan te overtuigen kapitaal te verschaffen voor nieuwe onderzoeken. Deze investeringen zijn noodzakelijk vanwege de eisen die van overheidswege worden gesteld in verband met de registratie van geneesmiddelen voor de behandeling van sepsis.

Wat is er mis met de immunotherapie van sepsis? In de eerste plaats is het duidelijk dat geen van de gebruikte proefdiermodellen, zelfs niet in geval van Gram-negatieve bacteriëmie bij primaten, een voorspellende waarde heeft voor de klinische effectiviteit van een bepaalde interventie. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn dat, in tegenstelling tot de meeste proefdiermodellen, bij sepsispatiënten de acute-fasereactie meestal al sterk geactiveerd is en dat zij vaak een verminderde immunologische reactiviteit hebben. Ten tweede zijn er inmiddels overtuigende aanwijzingen dat sepsis een heterogeen ziektebeeld is. De ongespecificeerde definitie van het 'sepsissyndroom' heeft tot gevolg gehad dat in klinische interventieonderzoeken zowel een jonge patiënt met meningokokkensepsis opgenomen kon worden als een bejaarde patiënt met een perforatieperitonitis ten gevolge van een coloncarcinoom. Remming van de ontstekingsreactie kan in het eerste geval gunstig zijn, maar in het tweede geval tot ongewenste onderdrukking van de immunologische afweerreactie leiden. Ook in het proefdieronderzoek blijkt sepsis heterogeen te zijn. Anti-TNF-antistoffen verminderen de sterfte ten gevolge van infusie van grote hoeveelheden Gram-negatieve bacteriën, maar verhogen de sterfte ten gevolge van Gram-negatieve peritonitis.

Het is daarom noodzakelijk tot een meer gedifferentieerde behandeling van sepsis te komen. Het grote pro-

bleem hierbij is dat bij de diagnostiek van sepsis slechts weinig vorderingen zijn gemaakt. Het is in de meeste gevallen niet mogelijk om een Gram-negatieve bacteriëmie onmiddellijk aan te tonen, terwijl deze kennis voor de keuze uit verschillende behandelingen van groot belang is. Het is volstrekt onduidelijk of IL-1 of TNF in een bepaalde klinische situatie schade aanricht of juist van essentieel belang is voor de immunologische afweer.

Het concept dat één immunotherapeutische interventie de sterfte bij alle patiënten met 'sepsis' kan verminderen, is niet werkzaam gebleken. Het succes van de verdere ontwikkeling van immunotherapie van sepsis zal in belangrijke mate afhangen van het definiëren van de juiste doelgroep voor de verschillende interventies; het initiatief is daarbij nu aan de klinische onderzoekers.

#### LITERATUUR

- 1 Ohlsson K, Bjørk P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson RC. Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990;348:550-2.
- 2 Boermeester MA, Leeuwen PAM van, Coyle SM, Houdijk APJ, Eerenberg AJM, Wolbink GJ, et al. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) attenuates activation of the complement, coagulation, and fibrinolytic systems in patients with sepsis. *Surg Forum* 1994;45:23-5.
- 3 Boermeester MA, Leeuwen PAM van, Coyle SM, Houdijk APJ, Eerenberg AJM, Wolbink GJ, et al. IL-1 receptor antagonist attenuates neutrophil and complement activation and reduces release of IL-6 in patients with sepsis syndrome. *Eur Cytokine Netw* 1994;5:236.
- 4 Carlet J, Cohen J, Andersson J, Bihari D, Dhainaut JF, Gardlund B, et al. INTERSEPT: an international efficacy and safety study of monoclonal antibody (Mab) to human tumor necrosis factor (hTNF) in patients with the sepsis syndrome. Nr B/I. Abstracts of the 34th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 1994. Washington: American Society for Microbiology, 1994.
- 5 Gibbs WW. State of shock. Sepsis can be fatal to firms as well as patients. *Sci Am* 1994;270:107-8.

Aanvaard op 14 november 1994

## Capita selecta

# *Nieuwe inzichten in de pathogenese van de ziekte van Kawasaki*

C.W.BOLLEN, G.T.RIJKERS, B.J.M.ZEGERS EN E.R.DE GRAEFF-MEEDER

#### INLEIDING

In 1967 beschreef T.Kawasaki een acute systemische vasculitis onder de naam 'mucocutaneous lymph node syndrome', nu beter bekend als de ziekte van Kawasaki.<sup>1</sup> De diagnose wordt gesteld op grond van een typische combinatie van klinische kenmerken zoals aanhoudende

Zie ook het artikel op bl. 545.

koorts e.c.i., ontstoken lippen en mondholte, bilaterale vaatinjectie van de conjunctivae, induratie en erytheem van handen en voeten, een polymorfe huiduitslag en cervicale lymfadenopathie.<sup>2</sup>

Hoewel de ziekte aanvankelijk als benigne en 'self-limiting' werd beschreven, bleek al snel dat in 15-20% van onbehandelde gevallen cardiale complicaties in de vorm van coronaire aneurysma's optreden met een sterf-

Wilhelmina Kinderziekenhuis, afd. Immunologie, Postbus 18.009, 3501 CA Utrecht.

C.W.Bollen, co-assistent; dr.G.T.Rijkers en prof.dr.B.J.M.Zegers, immunologen; mw.dr.E.R.de Graeff-Meeder, kinderarts.

Correspondentie-adres: mw.dr.E.R.de Graeff-Meeder.