

- <sup>5</sup> Kindermans JM, Matthys F. Introductory note: the access to Essential Medicines Campaign. *Trop Med Int Health* 2001;6:955-6.
- <sup>6</sup> Etchegorry MG, Helenport JP, Pecoul B, Jannin J, Legros D. Availability and affordability of treatment for Human African Trypanosomiasis. *Trop Med Int Health* 2001;6:957-9.
- <sup>7</sup> Molyneux DH. Sterile insect release and trypanosomiasis control: a plea for realism. *Trends Parasitol* 2001;17:413-4.
- <sup>8</sup> Larkin M. Artificial cows effectively combat tsetse flies. *Lancet Infect Dis* 2001;1:218.
- <sup>9</sup> Allsopp R. Options for vector control against trypanosomiasis in Africa. *Trends Parasitol* 2001;17:15-9.
- <sup>10</sup> Vanhamme L, Pays E, McCulloch R, Barry JD. An update on antigenic variation in African trypanosomes. *Trends Parasitol* 2001;17:338-43.
- <sup>11</sup> Raadt P de. The history of sleeping sickness. In: Gilles HM, editor. *Protozoal diseases*. Londen: Arnold; 1999. p. 249-60.
- <sup>12</sup> Williams BI. African trypanosomiasis. In: Cox FEG, editor. *The Wellcome Trust Illustrated history of tropical diseases*. Londen: The Wellcome Trust; 1996. p. 178-92.
- <sup>13</sup> Livingstone D. Arsenic as a remedy for the tsetse bite. *BMJ* 1858;i:360-1. In: Kean BH, Mott KE, Russell AL, editors. *Tropical medicine and parasitology. Classical investigations*. Vol 1. Ithaca: Cornell University Press; 1978. p. 183.
- <sup>14</sup> Pépin J, Milord F. The treatment of human African trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 1994;33:1-47.
- <sup>15</sup> Brun R, Schumacher R, Schmid C, Kunz C, Burri C. The phenomenon of treatment failures in Human African Trypanosomiasis. *Trop Med Int Health* 2001;6:906-14.
- <sup>16</sup> Pépin J, Milord F, Guern C, Mpia B, Ethier L, Mansinsa D. Trial of prednisolone for prevention of melarsoprol-induced encephalopathy in Gambiense sleeping sickness. *Lancet* 1989;i:1246-50.
- <sup>17</sup> Burri C. Are there new approaches to roll back trypanosomiasis? *Trop Med Int Health* 2001;6:327-9.
- <sup>18</sup> Bhalla N. Pan African group takes lead against the tsetse fly. *Lancet* 2002;359:686.

Aanvaard op 29 april 2002

## Capita selecta

### *Immunomodulerende strategieën in de behandeling bij sepsis*

M.J.SCHULTZ EN T.VAN DER POLL

Sepsis is het gevolg van een heftige systemische ontstekingsreactie op een infectie. Dierexperimenten hebben laten zien dat tijdens een ernstige infectie de gastheer kan reageren met het activeren van verschillende ontstekingscascaden; zo kan hij proïnfammatoire cytokinen produceren en het stollingssysteem inzetten.<sup>1</sup> Een dergelijke activatie draagt in belangrijke mate bij aan de sterfte door experimentele sepsis. Vandaar dat er in de afgelopen jaren vele klinische studies zijn gedaan naar de toepassing van middelen die een dergelijke proïnfammatoire reactie kunnen afremmen.

Naast een zogenaamde proïnfammatoire treedt ook een anti-inflammatoire reactie op; deze wordt gekenmerkt door de productie van anti-inflammatoire cytokinen en een cellulair 'immunoparalyse' of anergie.<sup>2</sup> Anergie wordt gekenmerkt door een verminderde capaciteit van monocytten, granulocyten en lymfocyten om, in reactie op een adequate stimulus, proïnfammatoire cytokinen te produceren. Waarschijnlijk wordt dit voor een deel veroorzaakt door anti-inflammatoire cytokinen. Het doel van recente studies is het herstellen van de afweer van patiënten die de eerste heftige fase van sepsis hebben overleefd.

Wij bespreken hier de verschillende immunomodulerende strategieën die in de afgelopen jaren zijn toege-

#### SAMENVATTING

- Bij sepsis is er niet alleen activatie van meerdere ontstekingscascaden, zoals het cytokinenetwerk en het stollingssysteem, maar ook immunoparalyse. Dit kan septische patiënten gevoeliger maken voor secundaire infecties.
- Beïnvloeding van de cytokinecascade door toediening van tumornecrosisfactor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )-receptoren of anti-TNF $\alpha$ -antichamen heeft in dierexperimenteel onderzoek wel, maar in klinische trials niet geleid tot sterftereductie. Na pooling van data was er wel een statistisch significante sterftereductie van 3-5%.
- Ook anti-endotoxinebehandelingen, corticosteroiden in hoge doses, andere anti-inflammatoire middelen en middelen ter herstel van immunoparalyse leidden in het algemeen niet overtuigend tot een sterftereductie.
- Onderzoek met antithrombotica heeft, naast teleurstellende resultaten met antitrombine III en 'tissue factor pathway inhibitor', één studie opgeleverd met een positief resultaat. Bij septische patiënten met orgaanfalen die werden behandeld met geactiveerde proteïne C, een remmer van de stolling, daalde de sterftetekans van 30,8 naar 24,7%.

past bij patiënten met sepsis. Daarnaast gaat onze aandacht uit naar studies waarbij middelen met een stollingsremmende werking werden onderzocht.

#### BEÏNVLOEDING VAN DE CYTOKINECASCADE

Cytokinen zijn kleine eiwitten met diverse biologische functies; ze spelen een belangrijke rol bij de regulatie van ontsteking.<sup>3,4</sup> Enerzijds onderscheiden wij proïnfammatoire cytokinen, met tumornecrosisfactor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) en interleukine(IL)-1 als de twee belangrijkste mediators. Anderzijds bestaan er anti-inflammatoire cytokinen, waaronder IL-10, die de productie van

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Afd. Intensive Care Volwassenen: dr.M.J.Schultz, internist-intensivist (tevens: Laboratorium Experimentele Inwendige Geneeskunde).

Afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids: dr.T.van der Poll, internist (tevens: Laboratorium Experimentele Inwendige Geneeskunde).

Correspondentieadres: dr.M.J.Schultz (m.j.schultz@amc.uva.nl).

proïnfammatoire cytokinen remmen. De werking van proïnfammatoire cytokinen wordt ook negatief beïnvloed door natuurlijk voorkomende remmers, zoals oplosbare TNF $\alpha$ -receptoren en IL-1-receptorantagonist (IL-1ra).

In meerdere preklinische studies leidde het remmen van TNF $\alpha$ - en IL-1-activiteit tot sterke reductie van de sterfte door experimentele sepsis die was geïnduceerd door intraveneuze toediening van bacteriën.<sup>5, 6</sup> Er zijn daarom vele placebogecontroleerde klinische trials gedaan naar het effect van het beïnvloeden van de cytokinecascade bij patiënten met sepsis (tabel). Echter, in geen van deze studies was er een positief effect op overleving, en in één studie met oplosbare TNF $\alpha$ -receptoren was er een verhoogde sterfte onder invloed van de interventie.<sup>7</sup> Hoewel de individuele studies naar het gebruik van anti-TNF $\alpha$ -antilichamen bij septische patiënten een teleurstellend resultaat lieten zien, toonde een recente meta-analyse van 9 verschillende studies naar het gebruik van anti-TNF $\alpha$ -antilichamen een sterftereductie aan van 3,5%.<sup>8</sup> Bovendien werd in een recente studie met anti-TNF $\alpha$ -antilichamen een sterftereductie aangetoond bij septische patiënten met een IL-6-spiegel van  $\geq 1000$  pg/ml.<sup>9</sup> Ook individuele studies naar het gebruik van IL-1ra bij septische patiënten lieten negatieve resultaten zien;<sup>10</sup> gecombineerde data van drie verschillende studies toonden wel een statistisch significante reductie in sterfte van 4,9% (zie de tabel).<sup>8</sup>

Opvallend is het verschil tussen de eerder beschreven dierexperimenten en de uitkomst van de klinische trials. Werd in de dierexperimentele studies een belangrijke afname van sterfte waargenomen,<sup>5, 6</sup> in de klinische studies was het resultaat van beïnvloeding van de cytokinecascade veel minder overtuigend of zelfs afwezig.<sup>7, 8</sup> Een verklaring zou kunnen zijn dat in de dierexperimentele studies veelal gebruik werd gemaakt van modellen waar bij bacteriën of bacteriebestanddelen direct in de bloedbaan werden gespoten, hetgeen bij patiënten uiteraard nooit het geval is. Bij deze sepsismodellen was er geen lokale infectie, zoals van de longen, buik of urinewegen. Juist bij dergelijke lokale infecties spelen proïnfammatoire cytokinen een essentiële rol bij de klaring van bacteriën. Zo veroorzaakt neutralisatie van TNF $\alpha$  bij een pneumonie bij muizen een toename van lokale bacteriële uitgroei en een toename van sterfte, resultaten die volledig tegengesteld zijn aan die van sepsismodellen waarbij bacteriën direct in de bloedbaan gespoten worden.<sup>1, 11</sup>

#### ANTI-ENDOTOXINESTRATEGIEËN

Endotoxine is een bestanddeel van de buitenmembraan van gramnegatieve bacteriën dat krachtige ontstekingsbevorderende eigenschappen heeft. De afgelopen decennia richtten vele onderzoekers zich op anti-endotoxinestrategieën bij sepsis (zie de tabel).<sup>12</sup> Echter, in studies naar het gebruik van anti-endotoxineantilichamen was er geen sterftereductie of zelfs oversterfte.<sup>13</sup>

Een andere benadering bestaat uit het binden en neutraliseren van endotoxine met recombinant 'bactericidal permeability-increasing protein' (BPI). Hoewel het ge-

Resultaten van onderzoeken naar immunomodulerende strategieën bij patiënten met sepsis

	aantal gepoolde studies	aantal overlevenden/totaal (%)	
		placebogroep	studiegroep
oplosbare tumornecrosis-factor- $\alpha$ (TNF $\alpha$ )-receptoren <sup>7</sup>	3	228/791 (29)	277/939 (29)
anti-TNF $\alpha$ -antilichamen <sup>8</sup>	9	738/1742 (42)	951/2445 (39)
interleukine-1-receptor-antagonist <sup>8</sup>	3	239/673 (36)	311/1015 (31)
anti-endotoxineantilichamen <sup>12</sup>	11	606/1831 (33)	579/1861 (31)
hogedosis corticosteroiden <sup>12</sup>	9	220/634 (35)	257/663 (39)
immunoglobulinen <sup>23</sup>	11	109/252 (43)	67/240 (28)

bruik van recombinant en gemodificeerd BPI bij kinderen met een meningokokkensepsis niet leidde tot een afname in de sterfte, hing gebruik ervan wel samen met een verbeterde uitkomst ten aanzien van amputaties.<sup>14</sup>

#### CORTICOSTEROÏDEN EN ANDERE ANTI-INFLAMMATOIRE MIDDELEN

Versillende onderzoekers hebben geprobeerd de inflammatoire reactie tijdens sepsis te moduleren door zo vroeg mogelijk hoge doseringen corticosteroiden toe te dienen. De in totaal 9 studies lieten echter geen gunstig effect zien (zie de tabel).<sup>12</sup>

Recent is het gebruik van corticosteroiden bij patiënten met sepsis weer meer in de belangstelling gekomen.<sup>15, 16</sup> In tegenstelling tot in de eerdere studies werden in deze studies meer fysiologische doseringen toegediend en was er een vermindering van de hemodynamische instabiliteit als uitkomst. Een recente studie toonde ook sterftereductie aan.<sup>17</sup>

Andere anti-inflammatoire middelen die zonder resultaat zijn gebruikt in placebogecontroleerde klinische trials bij septische patiënten, zijn ibuprofen<sup>18</sup> en een plaatjesactivatorfactor-receptorantagonist.<sup>19</sup>

#### HERSTELLEN VAN DE IMMUNOPARALYSE

De veronderstelling dat immunoparalyse, die ontstaat in het verloop van sepsis, zou kunnen leiden tot een verhoogde kans op nosocomiale infecties en late sterfte van patiënten die de acute fase van sepsis hebben overleefd, heeft ertoe geleid dat verschillende strategieën die gericht zijn op herstel van immuniteit, zijn toegepast bij patiënten met sepsis.

Tot nu heeft slechts een kleine studie plaatsgevonden bij sepsispatiënten bij wie interferon gamma subcutaan werd toegediend; uit deze studie kunnen geen conclusies worden getrokken ten aanzien van sterftereductie.<sup>20</sup> Een studie waarbij granulocyt- en monocytolonie-stimulerende factor (GM-CSF) subcutaan werd toegediend aan kinderen met neutropenie bij sepsis toonde wel een daling in sterfte,<sup>21</sup> maar vervolgstudies zijn nodig om te zien of sterfte ook wordt beïnvloed bij septische patiënten zonder neutropenie. G-CSF is in placebogecontroleerde studies gegeven aan patiënten met een multilobaire pneumonie en aan patiënten met pneumonie en sepsis.<sup>22, 23</sup> In de eerste situatie had toediening van

G-CSF geen invloed op de sterfte. De tweede studie liet een afname zien in sterfte, maar de patiëntengroep was te klein om duidelijke conclusies te trekken.

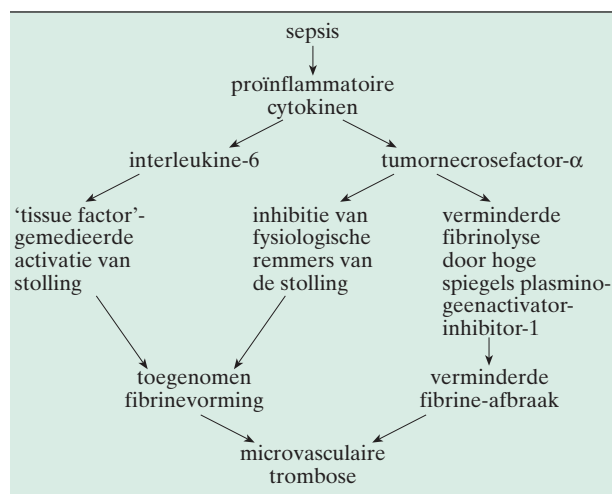
Intraveneuze immunoglobulinen worden al langer toegepast bij patiënten met sepsis, hoewel er tot nu toe geen grote studies zijn gedaan naar het effect ervan. Een meta-analyse naar het gebruik van immunoglobulinen suggereerde een voordeel van deze behandeling;<sup>24</sup> een kleine studie naar het gebruik van immunoglobulinen bij patiënten met het streptokokkenshocksyndroom liet een reductie in sterfte zien.<sup>25</sup>

#### ANTITHROMBOTICA

Bijna alle patiënten met sepsis hebben afwijkingen in het stollingssysteem, variërend van een (geringe) daling in het aantal bloedplaatjes en geringe en subklinische veranderingen in stollingstests, tot uitgebreide afwijkingen, beter bekend onder de naam 'diffuse intravasale stolling' (DIS).<sup>26</sup>

Afwijkingen in het stollingssysteem zijn onder andere het gevolg van een interactie met het cytokinenetwerk (figuur). De activatie van de stolling bij DIS verloopt via 'tissue factor' (TF), een eiwit dat aanwezig is op het celoppervlak van endotheelcellen en monocytten, dat een complex kan vormen met factor VII/VIIa. Activatie van factor VII leidt vervolgens tot fibrinevorming via activatie van factor X, protrombine en tenslotte fibrinogeen. Bij patiënten met DIS is de fibrinedepositie in de (kleine) vaten niet alleen het gevolg van stimulatie van de stolling, maar ook van een verminderde werking van endogene anticoagulante mechanismen, zoals het fibrinolytische systeem, de productie van geactiveerde proteïne C (APC) en antitrombine (AT). Het fibrinolytische systeem lost fibrinestolsels op door de proteolytische activiteit van plasmine, AT remt de activatie van verschillende stollingsfactoren en APC inactieveert stollingsfactoren Va en VIIIa. Middelen die de balans tussen stolling en ontstolling trachten te herstellen, hadden een beschermend effect in modellen van experimentele sepsis.<sup>1</sup> Deze bevindingen betreffen zowel 'tissue factor pathway inhibitor' (TFPI), een remmer van de TF-gemedieerde activatie van de stolling, als AT en APC. Vooral APC heeft ook ontstekingsremmende eigenschappen, waaronder remming van TNF $\alpha$ -productie en van interactie tussen witte bloedcellen en de vaatwand.

Gerandomiseerde trials met TFPI, antitrombine III en APC bij patiënten met ernstige sepsis zijn recent afgesloten en (deels) gepubliceerd.<sup>1, 27, 28</sup> Ondanks positieve preklinische resultaten verbeterde noch TFPI noch AT de overleving van sepsispatiënten. Echter, APC, gedurende 4 dagen intraveneus toegediend, reduceerde de sterfte van patiënten met ernstige sepsis en orgaanfalen van 30,8 naar 24,7%.<sup>28</sup> Het gunstige effect van APC werd vooral waargenomen bij de ziekste patiënten, met het grootste risico op overlijden. Behandeling met APC ging gepaard met een verhoogde bloedingsneiging. De waarde van APC bij patiënten met een minder ernstige sepsis en bij kinderen, evenals de veiligheid van APC bij patiënten met een grote kans op bloedingen, zullen verder moeten worden onderzocht.



Schematisch overzicht van de relatie tussen de stollingssysteem en het cytokinenetwerk bij patiënten met sepsis.

#### CONCLUSIE

Sepsis wordt nog altijd gekenmerkt door een hoge sterfte. De afgelopen jaren zijn vele studies verricht naar de waarde van adjuvante immunomodulerende behandelingen bij patiënten met ernstige sepsis. Vrijwel alle studies hadden een negatieve uitkomst. Een belangrijke overweging hierbij is dat sepsis niet moet worden gezien als een ziekte, maar meer als een syndroom als het gevolg van lokale infectie, waarbij er een excessieve systemische ontsteking kan zijn, maar ook een situatie van immunoparalyse. Daarnaast bestaan er bij septische patiënten afwijkingen in het stollingssysteem. Tot nu toe heeft slechts één studie, waarbij septische patiënten met orgaanfalen werden behandeld met APC, een remmer van de stolling, een positief resultaat laten zien. Deze resultaten geven hoop dat therapieën die ingrijpen op ontstekingsmechanismen die tijdens sepsis geactiveerd worden, de prognose van deze ernstige ziekte kunnen verbeteren.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

##### *Immunomodulating strategies in the treatment of sepsis*

– Sepsis is associated with the activation of several inflammatory cascades, including the cytokine network and the coagulation system, but it can also be associated with an immunodepressed state. This can lead to a situation in which the septic patient becomes more susceptible to secondary infections.

– In animal experiments, inhibition of the cytokine cascade by administration of tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )-receptors or anti-TNF $\alpha$  antibodies has led to reduced mortality, but this has not been confirmed in clinical trials. After the data were pooled, there was a statistically significant decrease in mortality of 3-5%.

– Treatment with endotoxin antibodies, corticosteroids in high doses, other anti-inflammatory agents and agents designed to eliminate immunodepression generally also did not produce a convincing decrease in mortality.

– Research on antithrombotic agents has yielded, along with disappointing results with antithrombin III and ‘tissue factor pathway inhibitor’, one study with a positive result. In septic patients with organ failure who were treated with activated protein C, a coagulation inhibitor, the mortality decreased from 30.8 to 24.7%.

#### LITERATUUR

- Poll T van der. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:165-74.
- Volk HD, Reinke P, Docke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to ‘immunoparalysis’. *Chem Immunol* 2000;74:162-77.
- Meer JW van der, Netea MG, Kullberg BJ. Cytokinen and immunotherapie bij infectieziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143: 2252-5.
- Poll T van der, Speelman P, Deventer SJ van. Immunologie in de medische praktijk. VIII. De rol van cytokinen in de pathogenese van bacteriële infectieziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:14-7.
- Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662-4.
- Fischer E, Marano MA, Zee KJ van, Rock CS, Hawes AS, Thompson WA, et al. Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in *Escherichia coli* septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia. *J Clin Invest* 1992;89:1551-7.
- Arndt P, Abraham E. Immunological therapy of sepsis: experimental therapies. *Intensive Care Med* 2001;27:S104-15.
- Marshall JC. Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: what have we learned? *Intensive Care Med* 2000;26:S75-83.
- Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm Zwaveling J, Smithes M, Vincent JL, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyper-inflammatory response during severe sepsis: the RAMSES study. *Crit Care Med* 2001;29:765-9.
- Opal SM, Fisher jr CJ, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997;25:1115-24.
- Schultz MJ, Knapp S, Poll T van der. Regulatory role of alveolar macrophages and cytokines in pulmonary host defense. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2002. Berlijn: Springer; 2002.
- Freeman BD, Natanson C. Anti-inflammatory therapies in sepsis and septic shock. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:1651-63.
- Lynn WA. Anti-endotoxin therapeutic options for the treatment of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:71-80.
- Levin M, Quint PA, Goldstein B, Barton P, Bradley JS, Shemie SD, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. Lancet* 2000;356:961-7.
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
- Briegleb J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;282:862-71.
- Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8.
- Dhainaut JF, Tenailon A, Hemmer M, Damas P, Le Tulzo Y, Radermacher P, et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *BN 52021 Sepsis Investigator Group. Crit Care Med* 1998;26:1963-71.
- Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997;3:678-81.
- Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas MA, Gunbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107:36-41.
- Nelson S, Heyder AM, Stone J, Bergeron MG, Daugherty S, Peterson G, et al. A randomized controlled trial of filgrastim for the treatment of hospitalized patients with multilobar pneumonia. *J Infect Dis* 2000;182:970-3.
- Wunderink R, Leeper jr K, Schein R, Nelson S, DeBoisblanc B, Fotheringham N, et al. Filgrastim in patients with pneumonia and severe sepsis or septic shock. *Chest* 2001;119:523-9.
- Alejandro MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD001090.
- Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28:800-7.
- Levi M, Cate H ten. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
- Deventer SJ van, Pajkrt D. Geactiveerd proteïne C, stolling, ontsteking en de behandeling van ernstige sepsis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:613-6.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.

Aanvaard op 17 juli 2002

## Bladvulling

### *Nog geen paradijs op aarde*

Ook het publiek wordt door den schrijver trouwens niet gespaard. Wie de verhalen leest van den vreeselijken haat waarmee hij overladen werd door patiënten die hij, ondanks zijn beste pogingen, niet genezen kon, van de meedoogenloosheid waarmee van den geneeskundige rusteloze arbeid gevorderd wordt tegen onvoldoend loon, kan ook daardoor zich wel tot verontwaardiging laten medeslepen. Maar de meesten zullen toch wel inzien, dat men zich door al die jammerklachten niet van streek moet laten brengen. Het is even nutteloos als onbil-

lijk, in verontwaardiging los te barsten omdat het paradijs nog niet op aarde gekomen is. Er valt waarlijk te veel te doen voor ieder die medewerken wil tot hetgeen uitvoerbaar is om verbetering te brengen in de onvolkomenheden waaraan onze maatschappij lijdt, dan dat men het recht zou hebben tijd en kracht te verspillen met jammeren, omdat de volmaaktheid nog zoo ver weg is.

(Boekaankondigingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1902;46II: 513.)