

## STAND VAN ZAKEN

# Sepsis: nieuwe inzichten in de pathogenese en behandeling

W. Joost Wiersinga en Tom van der Poll

- De incidentie van sepsis neemt wereldwijd toe, terwijl de sterftetekans per sepsispatiënt in de laatste decennia maar nauwelijks afneemt en met 20-40% onacceptabel hoog is.
- Nieuwe kennis over de interacties tussen gastheer en pathogeen hebben de inzichten in de pathogenese van sepsis ingrijpend gewijzigd. Duidelijk is geworden dat sepsis niet alleen door pro-inflammatie, maar ook door immuunsuppressie gekenmerkt wordt.
- In dit artikel behandelen wij de functionele interacties tussen bacteriën en ons immuunsysteem. Microbiële virulentiefactoren, patroonherkende receptoren, stollingsactivatie, apoptose en tal van nieuw ontdekte mediators van sepsis spelen hierin een rol.
- Implementatie van evidence-based richtlijnen voor snelle diagnostiek en adequate behandeling van sepsis heeft bewezen de overleving te kunnen verbeteren.
- Ons toenemende begrip van de pathogenese van sepsis heeft geleid tot de identificatie van een heel nieuw scala van potentiële geneesmiddelen die thans in klinische studies getest worden.

Sepsis behoort tot de top 3 van doodsoorzaken op de Intensive Care en staat op de tiende plaats van doodsoorzaken in de Westerse wereld.<sup>1</sup> Tot voor kort werd er vanuit gegaan dat sepsis de consequentie is van een ongecontroleerde hyperinflammatoire respons van de gastheer op binnendringende micro-organismen. Deels door het falen van nagenoeg alle klinische trials die de laatste 20 jaar anti-inflammatoire strategieën onderzochten bij patiënten met sepsis, en deels door de inzichten die preklinische modellen ons hebben opgeleverd, is onze kennis over gastheer-pathogeen interacties en hun consequenties enorm toegenomen.<sup>2</sup> Duidelijk is geworden dat sepsis ook gekenmerkt wordt door suppressie van het immuunsysteem. Daarnaast weten we nu beter hoe bacteriële virulentiefactoren de immunrespons beïnvloeden.

In dit artikel geven wij een overzicht van recente ontdekkingen op het gebied van gastheer-pathogeen interacties, die geresulteerd hebben in de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën. Voor dit artikel zochten wij in Medline met de zoektermen 'sepsis', 'host defense', 'pathogenesis' AND/OR 'therapy'.

## SEPSIS: DEFINITIE EN INCIDENTIE

Sepsis is de respons van de gastheer op binnendringende micro-organismen of zijn toxinen.<sup>2</sup> Meer specifiek wordt sepsis gedefinieerd als: 'een aangetoonde infectie of een sterk vermoeden daarop, plus de systemische respons op de infectie', die het systemisch inflammatoire-respons-

*Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, Center for Infection and Immunity Amsterdam, Center for Experimental Molecular Medicine, Amsterdam.*

*Dr. W. Joost Wiersinga, arts-assistent in opleiding tot internist-infectioloog; prof.dr. T. van der Poll, internist-infectioloog.*

*Contactpersoon: dr. W. Joost Wiersinga (w.j.wiersinga@amc.uva.nl).*

## UITLEG

*Fasen in geneesmiddelenonderzoek*

**Fase I: eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Er wordt gekeken naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens betreft het vaak evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.**

**Fase II: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme en van de veiligheid bij kortdurend gebruik. Onderzoek naar het gewenste doseringsschema en dosis-respons-relaties.**

**Fase III: testen van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten in de medische praktijk. Vergelijking met bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar veiligheid op korte en langere termijn. Vaak verificatie van farmacokinetische gegevens. Veelal dubbelblind en gerandomiseerd.**

**Fase IV: onderzoek nadat het middel officieel geregistreerd en op de markt gebracht is ('postmarketing surveillance'). In deze fase wordt bijvoorbeeld een specifiek aspect van het klinisch werkingsmechanisme onderzocht. Ook nader onderzoek naar bijwerkingen en het effect van langdurig gebruik.**

syndroom (SIRS) wordt genoemd. Om te voldoen aan SIRS dienen tenminste 2 van de volgende criteria aanwezig te zijn: lichaamstemperatuur  $> 38^{\circ}\text{C}$  of  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; hartfrequentie  $> 90/\text{min}$ ; tachypnoe ( $> 20$  ademhalingen/min), arteriële  $\text{PCO}_2 < 4,3$  kPa of noodzaak tot mechanische beademing; leukocyten  $> 12 \times 10^9/\text{l}$  of  $< 4 \times 10^9/\text{l}$  of 10% staafkernige granulocyten.<sup>3</sup> Ernstige sepsis wordt gedefinieerd als: 'sepsis plus sepsisgeïnduceerd orgaanfalen of weefselhypoperfusie'.<sup>3</sup>

De laatste twee decennia is de incidentie van sepsis jaarlijks toegenomen met 9%, tot 240 : 100.000 personen in de Verenigde Staten in 2000.<sup>4</sup> In Nederland is de incidentie van sepsis lager, namelijk 55 : 100.000 ([www.rivm.nl/vtv/object\\_document/01870n16937.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/01870n16937.html)). Registratie-artefacten en antibioticaresistentie spelen mogelijk een rol in deze discrepantie. De stijgende incidentie van sepsis lijkt het gevolg te zijn van een toename van het aantal immuungecompromiteerde patiënten, de vergrijzing en toenemende antibioticaresistentie.<sup>1,5</sup>

Sepsis gaat gepaard met een hoge mortaliteit: in een Amerikaans cohort van 192.980 patiënten met ernstige sepsis, bij wie er ook sprake was van orgaanfalen, bedroeg de mortaliteit 28,6%.<sup>1</sup>

## HET PATHOGEEN

### VEROORZAKENDE MICRO-ORGANISMEN

Grampositieve bacteriën hebben in het laatste decennium de gramnegatieve bacteriën gepasseerd als belangrijkste veroorzakers van sepsis. In een groot cohort van

sepsispatiënten in de Verenigde Staten was in 2000 de verdeling als volgt: 52,1% van de sepsisgevallen werd veroorzaakt door grampositieve bacteriën (met name *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pneumoniae*), 37,6% door gramnegatieve bacteriën (met name *Escherichia coli*, *Klebsiella*-spp., and *Pseudomonas aeruginosa*), 4,7% door polymicrobiële infecties, 1,0% door anaeroben en 4,6% door schimmels.<sup>5</sup> Deze verdeling lijkt overeen te komen met de Nederlandse situatie.<sup>6</sup> De toename van het aantal schimmelinfecties is een verontrustende trend, aangezien deze vorm van sepsis een bijzonder slechte prognose heeft.<sup>4,5</sup>

### MICROBIËLE VIRULENTIEFACTOREN

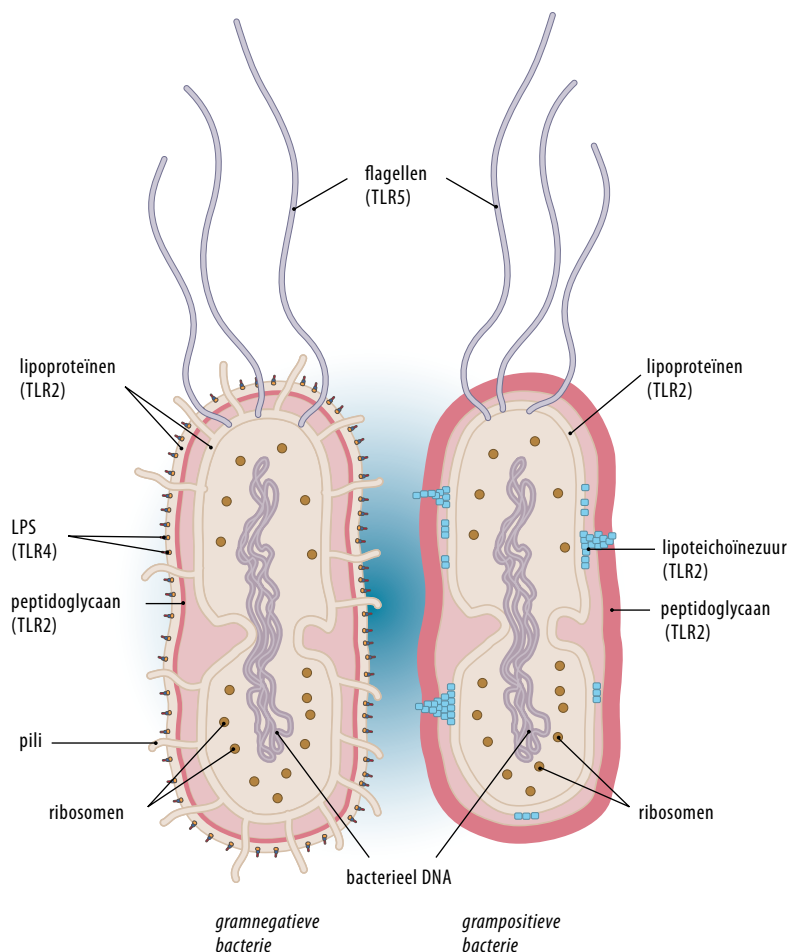
Invaderende micro-organismen beschikken over een indrukwekkend arsenaal aan virulentiefactoren om de gastheer aan te vallen.<sup>5,7</sup> Om succesvol te zijn, moeten pathogenen zich vasthechten, de mucosa passeren, zich vermenigvuldigen en zich sneller verspreiden dan de antimicrobiële verdedigingssystemen van de gastheer tegen kunnen gaan.<sup>5,7</sup>

Bacteriële toxinen zijn belangrijke mediators van sepsis door hun vermogen natuurlijk barrières zoals de mucosa te beschadigen en zo verdere verspreiding van bacteriën mogelijk te maken. Het onder andere door toxinen van *S. aureus* en ook *S.pyogenes* veroorzaakte toxische-shocksyndroom is hier een berucht voorbeeld van. Bacteriële exotoxinen kunnen door middel van een injectienaald-achtig mechanisme, het type III-secretiesysteem genaamd, direct in het cytosol van de immuuncel van de gastheer geïnjecteerd worden.<sup>7</sup> Lipopolysaccharide (LPS), ook endotoxine genoemd, is het belangrijkste bestanddeel van de buitenmembraan van gramnegatieve bacteriën. Aangezien minimale hoeveelheden LPS bij een gezonde gastheer al een septische respons uitlokt, wordt het vaak in experimentele modellen van sepsis gebruikt.<sup>5,8</sup>

LPS is een voorbeeld van een pathogeen-geassocieerd moleculair patroon (PAMP). Dit zijn geconserveerde biochemische structuren op pathogenen, die door patroonherkende receptoren op de cellen van het aangeboren immuunsysteem herkend worden (figuur 1).<sup>8,9</sup> Andere voorbeelden van PAMP's zijn peptidoglycaan en lipoteichoïnezuur, die beide in grampositieve bacteriën voorkomen, en zymosan, een bestanddeel van schimmels.<sup>9</sup>

### SAMENWERKING TUSSEN MICRO-ORGANISMEN

Individuele bacteriën kunnen ook het gedrag van nabij gelegen bacteriën beïnvloeden en samenwerken door middel van biochemische interacties: een proces dat aangeduid wordt met 'quorum sensing'.<sup>10</sup> Wanneer de onderlinge communicatie door het 'quorum sensing'-apparaat eenmaal is geactiveerd, wordt de productie van invasie-eiwitten en vervolgens toxine geactiveerd.<sup>10</sup>



**FIGUUR 1** Herkenning van bacteriën door 'toll-like' receptoren (TLR's).<sup>5</sup> Gramnegatieve en grampositieve bacteriën worden herkend door verschillende, elkaar deels overlappende TLR's. Bacteriën die grampositief zijn, worden donkerpaars gekleurd door gramkleuring, in tegenstelling tot gramnegatieve bacteriën. Dit verschil tussen gramnegatieve en grampositieve bacteriën wordt veroorzaakt door een verschil in de structuur van de celwand. De gramnegatieve cel heeft buiten het cytoplasmamembraan een heel dunne peptidoglycaanlaag.

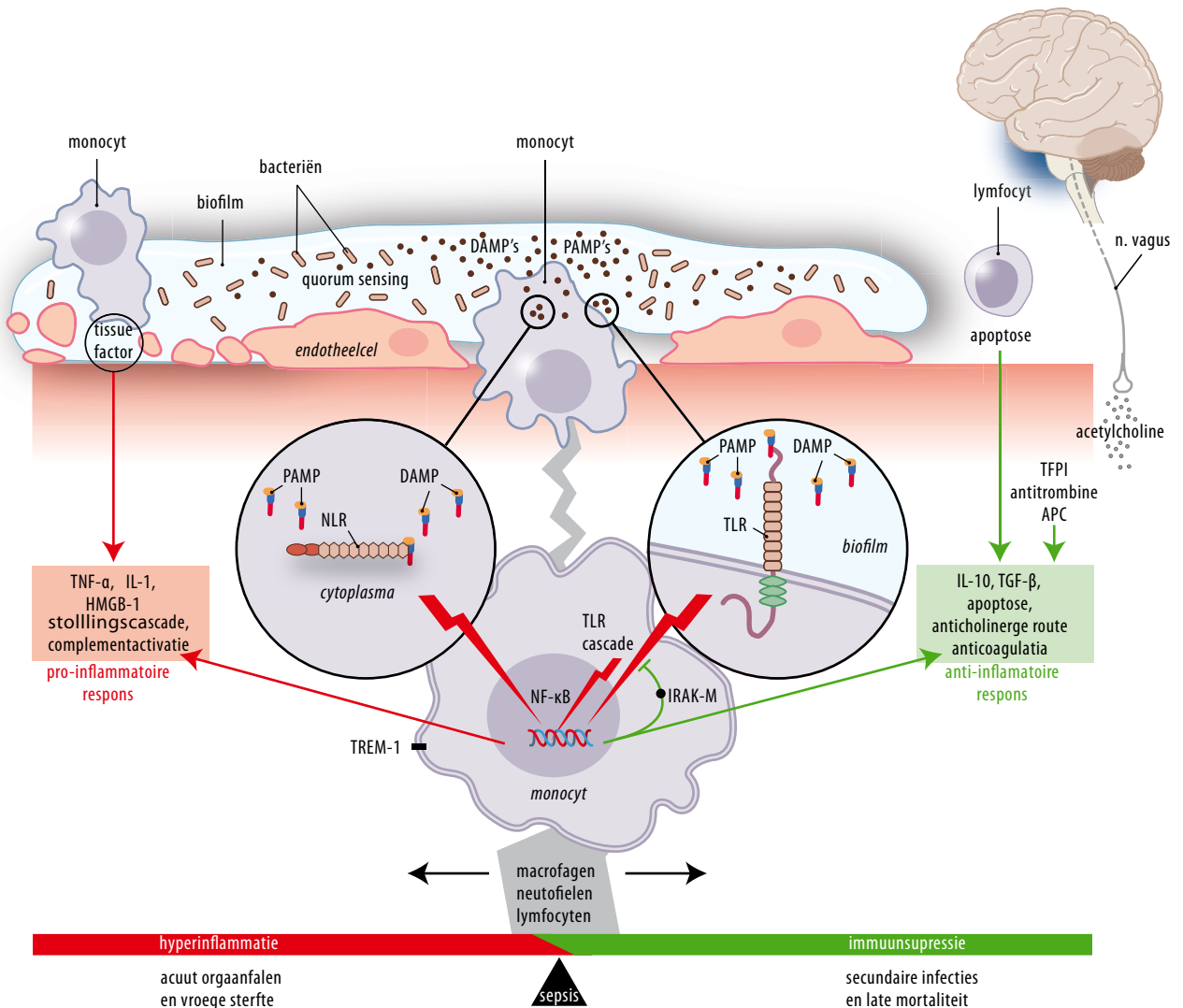
Buiten de dunne laag peptidoglycaan zit echter nog een tweede membraan dat lipopolysacchariden (LPS) bevat. TLR's en gerelateerde patroonherkende receptoren herkennen pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMP's) op bacteriën, waarna zij de immunrespons in gang zetten. Flagellen, lipoproteïnen, bacterieel DNA, lipoteichoïnezuur, lipopolysaccharide en peptidoglycaan zijn allen voorbeelden van PAMP's. Lipoteichoïnezuur zit alleen op grampositieve bacteriën.

Quorum-sensing speelt ook een belangrijke rol bij het in stand houden van biofilms. Dit zijn slijmerige bacterielagen, die zich dikwijls vasthechten op de mucosa of op een vreemd oppervlak zoals katheters. Biofilms zijn goed gereguleerde bacteriële gemeenschappen, waarin bacteriën zich kunnen beschermen tegen ons immuunsysteem, maar ook tegen antibiotica. Het de laatste jaren toenemende begrip van deze fascinerende mechanismen heeft nieuwe aangrijpingspunten opgeleverd voor de behandeling van sepsis; aangrijpingspunten die momenteel in preklinische onderzoeken geëvalueerd worden.<sup>5,10</sup>

## DE GASTHEER

### PATROONHERKENNENDE RECEPTOREN

De 'toll-like' receptoren (TLR's) staan centraal in het complexe verdedigingsmechanisme tegen micro-organismen. Hierover rapporteerden wij eerder in het Tijdschrift.<sup>9</sup> Deze receptoren op cellen van het aangeboren immuunsysteem herkennen PAMP's van potentiële pathogenen, initiëren de immunrespons en vormen cruciale links tussen het aangeboren en het verworven afweersysteem (figuur 2). Sommige TLR's, namelijk TLR3, TLR7 en TLR9, zitten intracellulair. Zoogdieren hebben 11 nauw samenwerkende TLR's.<sup>8</sup>



**FIGUUR 2** De pro- en anti-inflammatoire immuunrespons tijdens sepsis.<sup>5</sup> Invaderende bacteriën communiceren onderling door middel van 'quorum sensing'. Biofilms zijn slijmerige lagen van met elkaar samenwerkende bacteriën. Pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (PAMP's) zijn geconserveerde biochemische structuren op pathogenen (zie figuur 1), die ons immuunsysteem herkent met behulp van patroonherkende receptoren, zoals de 'toll-like' receptoren (TLR's) en de intracellulair gelegen 'NOD'-achtige receptoren (NLR's), waarbij 'NOD' staat voor nucleotidebindend-oligomerisatiedomeineiwit. Deze receptoren kunnen ook endogene signalen van gevaar herkennen, zogenaamde gevaar-geassocieerde moleculaire patronen (DAMP's). 'High-mobility-group-box-1'-proteïne (HMGB-1) is een voorbeeld van een DAMP die tot een sterke pro-inflammatoire reactie leidt. Activatie van de TLR's en NLR's leidt via 'nuclear factor' (NF)-κB tot de activatie van de immuunrespons. Door vrijkomen van onder andere de pro-inflammatoire

cytokines tumornecrosisfactor (TNF)-α en interleukine (IL)-1, wordt ook de stollingscascade geactiveerd, waarbij 'tissue factor' (TF) een centrale rol speelt. 'Triggering receptor expressed on myeloid cells' (TREM)-1 is een belangrijke versterker van de TLR-geïnitieerde pro-inflammatoire respons. De ook snel geactiveerde anti-inflammatoire respons wordt onder andere gekarakteriseerd door up-regulatie van de remmers van de TLR-cascade, zoals interleukinereceptor-geassocieerde kinase (IRAK)-M, het vrijkomen van anti-inflammatoire cytokines, zoals IL-10 en transformerende groeifactor (TGF)-β, apoptose van lymfocyten, activatie van de cholinerge anti-inflammatoire respons en het vrijkomen van anticoagulante eiwitten. Uiteindelijk zal de balans tussen de pro-inflammatie en anti-inflammatie de uitkomst van de septische respons bepalen. Hyperinflammatie is gerelateerd aan orgaanfalen en vroege sterfte; immuunsuppressie aan nosocomiale infecties en late mortaliteit. APC = geactiveerd proteïne C; TFPI = 'tissue factor pathway inhibitor'.

TLR's kunnen ook endogene signalen herkennen. De eiwitten die hierbij een rol spelen worden alarmines genoemd of gevaar-geassocieerde moleculaire patronen (DAMP's).<sup>8</sup> Heat-shock-proteïnen, fibrinogeen, hyaluronzuur en het pro-inflammatoire cytokine 'High-mobility-group-box-1'-proteïne (HMGB-1) zijn allen DAMP's die vrijkomen bij een ernstige ontstekingsreactie en via herkenning door onder andere TLR<sub>4</sub> zorgen voor verdere amplificatie van de immuunrespons.

Meer recent zijn ook intracellulaire sensoren van micro-organismen geïdentificeerd, die 'NOD'-achtige receptoren (NLR's) worden genoemd, waarbij 'NOD' staat voor nucleotidebindend-oligomerisatiedomeineiwit. Een aantal NLR's bij elkaar vormen een groot complex in het cytoplasma, inflammasoom genoemd. In reactie op zowel PAMP's als DAMP's kan het inflammasoom, door middel van activatie van het proteolytische enzym caspase 1, de pro-inflammatoire cytokines interleukine (IL)-1 $\beta$  en IL-18 vormen.<sup>11</sup> Dit zijn potente aanjagers van de pro-inflammatoire immuunrespons, die ook kunnen bijdragen aan de pathogenese van sepsis.<sup>5,11</sup>

Het is duidelijk dat de aangeboren afweer strak gereguleerd dient te zijn: enerzijds dient de gastheer beschermd te worden door activatie van antimicrobiële defensiemechanismen, anderzijds kan hetzelfde systeem door overmatige activatie van de pathogeenherkende TLR's en NLR's ook bijdragen aan schadelijke systemische inflammatie, weefselschade en intravasculaire stollingsactivatie.

### STOLLING EN ANTISTOLLING

Een belangrijk kenmerk van sepsis is activatie van de stollingscascade.<sup>5,12</sup> Deze procoagulante status draagt in belangrijke mate bij aan de mortaliteit van sepsispatiënten.<sup>12,13</sup> Er bestaat een innige en elkaar aanjagende wisselwerking tussen enerzijds inflammatie en anderzijds stollingsactivatie.<sup>5,12</sup>

Löwenberg et al. rapporteerden recent in het Tijdschrift over de essentiële rol van weefseltromboplastine, internationaal aangeduid als 'tissue factor' (TF). Deze stof komt bij het in gang zetten van de stollingsactivatie tot expressie op zowel endotheel, als – tijdens sepsis – op geactiveerde mononucleaire cellen.<sup>14</sup> Bij experimentele LPS-toediening en bacteriëmie zorgde blokkade van TF-activiteit voor remming van de stollingsactivatie met daarbij volledige remming van de trombinevorming.<sup>14</sup>

Tijdens ernstige sepsis is de activiteit van de fysiologische stollingsremmers 'tissue factor pathway inhibitor' (TFPI), antitrombine en het proteïne C-systeem onderdrukt.<sup>14</sup> Uit grote klinische trials waarin de effecten van toediening van TFPI, antitrombine of geactiveerd proteïne C bij sepsis onderzocht werden, bleek alleen geactiveerd proteïne C de mortaliteit na 28 dagen significant te verla-

gen.<sup>14,15</sup> De precieze indicatie voor dit geneesmiddel staat echter ter discussie, ook nadat bij kinderen met sepsis geen effect werd gevonden.<sup>14</sup> Inmiddels lopen er nieuwe studies waarin het effect van toediening van geactiveerd proteïne C bij sepsis nogmaals onderzocht wordt.

### IMMUUNSUPPRESSIE, APOPTOSE EN HET COMPLEMENTSISTEEM

Patiënten die de initiële pro-inflammatoire fase van sepsis overleven, tonen daarna vaak kenmerken van immuunsuppressie, gedefinieerd als: 'een verminderd vermogen van circulerende leukocyten om proinflammatoire cytokines vrij te maken'.<sup>16,17</sup> Immuunsuppressie is gerelateerd aan een verhoogd risico op nosocomiale infecties en late mortaliteit gedurende sepsis.<sup>16,18</sup> Het

**TABEL 1** Richtlijn voor de behandeling van sepsis: de 'sepsisbundel'<sup>13</sup>

#### resuscitatiebundel (zo snel mogelijk, binnen eerste 6 h)

serumlactaatwaarde meten

bloedkweken afnemen vóór toediening van breed spectrum antibiotica  
breed spectrum antibiotica zo snel mogelijk toedienen:

binnen 3 h als patiënt via de SEH naar de afdeling komt;

binnen 1 h bij directe IC-opname

bij hypotensie en/of een verhoogd lactaat (> 4 mmol/l):

20 ml/kg kristalloïd bolus toedienen;

indien geen effect: toediening van vasopressoren om een MAP  $\geq$  65 mmHg te krijgen

bij persisterende hypotensie, ondanks vochtresuscitatie, en/of bij persisterend hoog lactaat:

streven naar een CVD  $\geq$  8 mmHg en een  $S_{v}O_2 \geq 70\%$  (of  $S_{a}O_2 \geq 65\%$ )

#### sepsis-managementbundel (binnen 24 h)

bij septische shock: een lage dosering steroïden toedienen, volgens lokaal protocol\*

bij ernstige sepsis: geactiveerd proteïne C (drotrecogin alfa) toedienen, volgens lokaal protocol\*

scherpe glucoseregulatie (4,4-8,2 mmol/l), volgens lokaal protocol\*†

bij mechanisch beademde patiënten: gemiddelde inspiratoire plateau druk < 30 cm H<sub>2</sub>O

#### overige aandachtspunten

toedienen van bloedproducten; sedatie; analgesie en neuromusculaire blokkade; beademing bij acute longbeschadiging of ARDS; glucosecontrole; bicarbonaatcontrole; nierfunctievervangende therapie; tromboseprofylaxe; stress-ulcusprofylaxe en familiebegeleiding

SEH = afdeling Spoedeisende Hulp; MAP = 'mean arterial blood pressure', de som van de diastolische druk en 1/3 van de polsdruk; CVD = centraal veneuze druk;  $S_{v}O_2$  = centraal veneuze zuurstofsaturatie;  $S_{a}O_2$  = gemengd veneuze zuurstofsaturatie; ARDS = 'adult respiratory-distress syndrome'.

\* Over de precieze invulling van deze interventies bestaan verschillen van inzicht (zie ook de discussie in de tekst); er wordt aangeraden het lokale ziekenhuisprotocol te volgen.

† Hoewel scherpe glucoseregulatie vermeld staat in de meest recente versie van aanbevelingen voor de behandeling van sepsis, is dit advies volgens de huidige inzichten niet meer actueel (zie tekst).

wordt waarschijnlijk onder andere veroorzaakt door het vrijkomen van anti-inflammatoire cytokines, met name IL-10 en transformerende groeifactor (TGF)- $\beta$ , activatie van remmers van de TLR-cascade, zoals interleukinreceptorgeassocieerde kinase (IRAK)-M, en apoptose van immuuncellen.<sup>5,16,18</sup> Apoptotische cellen produceren anti-inflammatoire cytokines en dragen zo bij aan een staat van immuunsuppressie. Het belang hiervan is aangetoond in diermodellen van sepsis, waarbij de preventie van apoptose van lymfocyten een overlevingsvoordeel gaf.<sup>16</sup>

Er zijn meerdere therapeutische strategieën aangevoerd om immuunsuppressie tegen te gaan. Aangezien apoptose één van de kenmerken is van immuunsuppressie, zouden apoptoseremmers mogelijk nuttig kunnen zijn voor de behandeling hiervan. Apoptoseremmers zijn echter nog niet getest bij sepsispatiënten.

Een andere strategie om de immunofunctie te herstellen, is de toediening van immuunstimulerende cytokines. Bekend is dat granulocytykoloniestimulerende factor (G-CSF) immuunsuppressie tegen kan gaan. In een recente kleine studie onder 38 sepsispatiënten werd inderdaad een gunstig effect op het klinische beloop gezien bij die patiënten wier immuunsysteem gestimuleerd werd met G-CSF.<sup>19</sup>

Het complementsysteem is mogelijk het oudste verdedigingssystemen van ons lichaam en speelt een zeer belangrijke rol bij de afweer tegen micro-organismen. Het bestaat uit meer dan 30 plasma-eiwitten en receptoren die een kettingreactie initiëren, waarop immuuncellen geactiveerd worden. Sepsis is onder andere gerelateerd aan verhoogde waarden van de complementfactor 5a

(C5a). Te hoge C5a-waarden kunnen schadelijk zijn, onder meer door het remmen van apoptose van neutrofielen.<sup>5</sup> Anti-C5a-behandeling verbeterde de overleving in zowel ratten als primaten met experimentele sepsis.<sup>5</sup>

#### NIEUWE MEDIATOREN IN DE PATHOGENESE VAN SEPSIS

De laatste jaren zijn tal van nieuwe mediators die een rol spelen in de pathogenese van sepsis beschreven. Eén hiervan is de factor 'Triggering receptor expressed on myeloid cells' (TREM)-1, die de TLR-gemedieerde immuunrespons op binnendringende micro-organismen amplificeert.<sup>20</sup> Het eerste enthousiasme over het mogelijk gebruik van TREM-1 als biomarker in sepsis lijkt voorbarig te zijn geweest. Nadat in eerste instantie werd aangetoond dat hoge TREM-1 waarden in de bronchoalveolaire lavagevloeistof en in plasma bij patiënten met SIRS wezen op de aanwezigheid van een infectie, konden dit vooralsnog niet in andere centra bevestigd worden. Belangrijker dan als biomarker, lijkt TREM-1 een mogelijk nieuw aangrijpingspunt in de strijd tegen sepsis: modulatie van TREM-1 werkte beschermend in diversen diermodellen van sepsis.<sup>20</sup>

Macrofaagremmende factor (MIF) en HMGB-1 zijn 2 andere TLR-gemedieerde pro-inflammatoire eiwitten, die – mede gezien het feit dat ze late mediators in de septische respons zijn – aantrekkelijke aangrijpingspunten vormen voor therapieën.<sup>5,21</sup> Bij diermodellen van sepsis leidde remming van zowel MIF als HMGB-1 tot een overlevingsvoordeel.<sup>5,21</sup>

Tot slot noemen wij de cholinerge anti-inflammatoire route. Het cholinerge systeem, en dan met name de N. vagus, speelt een belangrijke rol bij het remmen van de

**TABEL 2** Belangrijke nieuwe potentiële anti-sepsis-therapieën die getest worden in klinische studies<sup>5</sup> (bron: www.clinicaltrials.gov)

| stelsel                | onderzoeksfase* | commentaar   |
|------------------------|-----------------|--|
| 'toll-like' receptoren | III             | het effect van verschillende TLR4-inhibitoren wordt geëvalueerd bij patiënten met sepsis.  |
| stollingsstelsel       | III/IV          | momenteel lopen er studies bij sepsis en/of pneumonie met ongefractioneerde heparine, recombinant antithrombine, recombinant geactiveerde proteïne C en 'tissue factor pathway inhibitor' (TFPI).  |
| corticosteroiden       | III/IV          | nieuwe studies met verschillende preparaten en doseringen zullen hopelijk nieuwe inzichten geven in het al lang voortdurende debat over de plaats van corticosteroiden bij de behandeling van sepsis.  |
| glucosemetabolisme     | III             | het gaat hier om studies die strikte glucoseregulatie bij kritisch zieke patiënten onderzoeken, als ook strikte glucoseregulatie in combinatie met hydrocortisontherapie.  |
| statines               | II              | statines bezitten mogelijk ook klinisch relevante anti-inflammatoire eigenschappen. Er bestaan aanwijzingen dat er een verminderd risico is op het ontwikkelen van sepsis bij patiënten die al een statine gebruiken.                          |
| overig                 | II-IV           | onder andere: G-CSF bij immuunsuppressie; albuminesuppletie bij ernstige sepsis; anti-C5a-therapie. Naar ons weten wordt therapeutische modulatie van TREM-1, MIF of HMGB-1 bij patiënten met sepsis nog niet in klinische studies onderzocht. |

C5a = complementfactor 5a; TLR = 'toll-like' receptoren; GCS-F = granulocytenkolonie-stimulerende factor; HMGB-1 = 'high-mobility-group-box-1'-proteïne; MIF = macrofaagremmende factor; TREM-1 = 'triggering receptor expressed on myeloid cells'-1.

\* Zie uitlegkader.

## LEERPUNTEN

inflammatoire response. Bij een verhoogde efferente activiteit van parasympathische zenuwuiteinden komt acetylcholine vrij, dat de productie van pro-inflammatoire cytokines remt.<sup>22</sup> Opzienbarend zijn de resultaten van proefdieronderzoek bij muizen met abdominale sepsis, waarbij elektrische activering of chemische – en dus potentieel medicamenteuze – stimulatie van de cholinerge receptoren leidde tot een verminderde systemische inflammatie en een veelal verbeterde overleving.<sup>5,22</sup>

## NIEUWE THERAPIËËN

Ondanks de nieuwe inzichten in de pathogenese van sepsis en de daaruit voortvloeiende behandelmogelijkheden, is de vooruitgang die de laatste decennia behaald is waarschijnlijk vooral te danken aan de verbetering van de basale zorg aan kritisch zieke patiënten: het snel herkennen van sepsis, adequate en vlotte resuscitatie en toediening van antibiotica. Implementatie van een richtlijn voor het beleid bij patiënten met sepsis, de zogenaamde sepsisbundel, waarin eenvoudige, evidence-based aanbevelingen worden gedaan,<sup>3</sup> heeft geleid tot een verlaging van de mortaliteit (tabel 1).<sup>23</sup> De 'Surviving sepsis'-campagne, die tot doel heeft om de sterfte aan ernstige sepsis fors te doen verminderen door snelle diagnostiek en adequate behandeling, is instrumenteel in de succesvolle wereldwijde implementatie van deze behandelrichtlijn.<sup>3</sup>

### KANTTEKENINGEN

Bij enkele aspecten van de sepsisbundel dienen echter enige kanttekeningen geplaatst te worden. Hierboven wezen wij al op de wisselende resultaten van therapie met geactiveerd proteïne C. Ten aanzien van het gebruik van corticosteroiden voor de behandeling van sepsis dient gezegd te worden dat de indicatiestelling, dosering en duur van de behandeling punt van discussie blijft. De meest recente meta-analyse wees uit dat een lage dosering steroiden gepaard ging met een voordelig effect op de overleving bij ernstige sepsis.<sup>24</sup>

Een grotere controverse bestaat er over de wenselijkheid van strikte glucoseregulatie bij patiënten met sepsis.<sup>25,26</sup> In tegenstelling tot eerdere studies, toonde een recente meta-analyse aan dat strakke glucoseregulatie bij kritisch zieke patiënten niet gerelateerd is aan een verminderde sterfte, maar wel gepaard gaat met een verhoogd risico op hypoglycaëmiën.<sup>25</sup>

- De incidentie van sepsis neemt wereldwijd toe, bij vrijwel gelijkblijvende mortaliteit.
- Niet alleen pro-inflammatie en stollingsactivatie, maar ook immuunsuppressie zijn kenmerken van sepsis.
- 'Toll-like' receptoren, pathogeenherkende receptoren op cellen van het aangeboren immuunsysteem, spelen een grote rol bij pathogenese van sepsis. Zij mediëren de ontregeling van ons immuunsysteem op binnendringende micro-organismen.
- Tal van recent ontdekte mediators die een rol spelen in de pathogenese van sepsis, bieden aangrijpingspunten voor nieuwe therapieën, die momenteel getest worden in klinische studies.

### TOEKOMSPERSPECTIEF

Momenteel lopen er wereldwijd meer dan 350 therapeutische klinische studies bij patiënten met sepsis (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sepsis>, 9 augustus 2009). Hierbij gaat het zowel om nieuwe studies die de precieze plaats van geactiveerd proteïne C, prednison en glucoseregulatie in de behandeling van sepsis onderzoeken, als om de evaluatie van nieuwe geneesmiddelen die aangrijpen op recent ontdekte mediators (tabel 2).

### CONCLUSIE

Het is duidelijk dat de hypothese dat excessieve inflammatie de grondslag van sepsis is, heroverwogen dient te worden: de afweer van de gastheer bestaat uit vele opeenvolgende en ook zich gelijktijdig afspelende processen, die zowel tot pro-inflammatie als immunosuppressie leiden. Sepsis kan gezien worden als een door TLR's-gemedieerde ontregeling van het immuunsysteem op binnendringende micro-organismen. Ons toenemende begrip van de pathogenese van sepsis heeft geleid tot de identificatie van een heel nieuw scala aan potentiële geneesmiddelen, waarvan de waarde thans onderzocht wordt in klinische studies.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 september 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1130

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
- 2 Carlet J, Cohen J, Calandra T, Opal SM, Masur H. Sepsis: time to reconsider the concept. *Crit Care Med* 2008; 36:964-6.
- 3 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
- 4 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54.
- 5 van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:32-43.
- 6 Schellekens JFP, Verbrugh HA. Sepsis samengevat. In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM, 2004.
- 7 Merrell DS, Falkow S. Frontal and stealth attack strategies in microbial pathogenesis. *Nature* 2004; 430:250-6.
- 8 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124:783-801.
- 9 Wiersinga WJ, van der Poll T. 'Toll-like' receptoren en de betekenis voor de kliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149:1150-5.
- 10 Keller L, Surette MG. Communication in bacteria: an ecological and evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4:249-58.
- 11 Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome--a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006; 355:730-2.
- 12 Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2008; 83:536-45.
- 13 Wiersinga WJ, Meijers JC, Levi M, et al. Activation of coagulation with concurrent impairment of anticoagulant mechanisms correlates with a poor outcome in severe melioidosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6:32-9.
- 14 Lowenberg EC, Dielis AW, Meijers JC, ten Cate H, Levi M. Voortschrijdend inzicht in de werking van de bloedstolling in vivo. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153:B5.
- 15 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PE, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
- 16 Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-50.
- 17 Netea MG, van der Meer JW, van Deuren M, Kullberg BJ. Proinflammatory cytokines and sepsis syndrome: not enough, or too much of a good thing? *Trends Immunol* 2003; 24:254-8.
- 18 Wiersinga WJ, van't Veer C, van den Pangaart PS, et al. Immunosuppression associated with interleukin-1R-associated-kinase-M upregulation predicts mortality in Gram-negative sepsis (melioidosis). *Crit Care Med* 2009; 37:569-76.
- 19 Meisel C, Schefold JC, Pchowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:640-8.
- 20 Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol* 2006; 7:1266-73.
- 21 Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:331-42.
- 22 Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117:289-96.
- 23 Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105-12.
- 24 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *Jama* 2009; 301:2362-75.
- 25 Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *Cmaj* 2009; 180:821-7.
- 26 Girbes AR, Beishuizen A. Insulintherapie op de IC: niet te intensief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153:1556-7.