

Immuunmodulatie voor sepsis: het roer om?

Jenneke Leentjens, Matthijs Kox en Peter Pickkers

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:B1017

Sepsis behoort tot een van de belangrijkste doodsoorzaken en de incidentie van sepsis neemt wereldwijd toe.¹ In Nederland wordt verwacht dat het aantal ziekenhuisopnamen met sepsis zal stijgen alleen al op basis van demografische ontwikkelingen zoals dubbele vergrijzing, dat wil zeggen: meer ouderen met een steeds hogere leeftijd.² Onderzoek naar aanvullende behandelingen van sepsis is dus zeer gewenst. Tot op heden is er, naast tijdige behandeling met antibiotica en ondersteunende behandelingen bij patiënten met orgaanfunctie, geen 'sepsis-specifieke' therapie voorhanden die de prognose van de septische patiënt verbetert.

Vanuit de gedachte dat orgaanfunctie en mortaliteit grotendeels vanuit een te heftige immunrespons worden veroorzaakt, lag tot voor kort de focus van klinische trials op het onderdrukken van de immunrespons bij patiënten met sepsis. Door het gebrek aan positieve resultaten van deze trials en door nieuwe inzichten in de pathofysiologie van sepsis verschuift de aandacht nu van immuunsuppressieve interventies naar immuunstimulerende therapieën. Gaat het roer om voor de aanvullende behandeling van sepsis?

HISTORISCH PERSPECTIEF

Sepsis, in de volksmond ook wel bloedvergiftiging genoemd, wordt gedefinieerd als 'systemische inflammatie die wordt veroorzaakt door een bewezen of zeer waarschijnlijke infectie'. Vanuit de gedachte dat bij sepsis een overmatige activatie van het immuunsysteem nadelig is voor de patiënt, heeft het onderzoek naar de behandeling van sepsis zich tot nu toe met name gericht op onderdrukking van het immuunsysteem. Helaas zijn de in klinische trials onderzochte ontstekingsremmende behandelingen niet effectief gebleken. Dit zijn bijvoorbeeld behandelingen gericht op het neutraliseren van signaal-

stoffen van het immuunsysteem (cytokines), het blokkeren van cytokinereceptoren, en algehele immuunsuppressie met hoge doses glucocorticoïden.

Ook de aanvankelijk positieve berichten over geactiveerd proteïne C,³ dat anti-inflammatoire en bloedverdünnende effecten heeft, zijn in een recente trial niet bevestigd;⁴ het middel is vorig jaar van de markt gehaald. De enige interventie met ontstekingsremmende effecten die momenteel nog toegepast wordt, is de toediening van lage doseringen glucocorticoïden bij patiënten met refractaire septische shock. Ook deze behandeling is echter controversieel en het mogelijk gunstige effect berust waarschijnlijk meer op het behandelen van bijnierschorsinsufficiëntie dan op de immuunsuppressieve werking.⁵

Het recentste voorbeeld in een steeds langer wordende rij van studies waarin onderdrukking van het immuunsysteem niet leidde tot een daling van de mortaliteit of morbiditeit van sepsis is de eritoran-studie.⁶ Eritoran is een antagonist van de 'toll-like'-receptor-4. Deze receptor herkent lipopolysaccharide, een bestanddeel van de wand van Gram-negatieve bacteriën, en dit leidt tot activatie van het immuunsysteem. In deze grote fase 3-trial werd geen enkel gunstig effect van de interventie gevonden.

Al deze teleurstellende resultaten hebben tot het inzicht geleid dat 'hyperinflammatie' een veel minder belangrijke rol lijkt te spelen in de mortaliteit en morbiditeit van sepsis dan vroeger werd gedacht. De laatste jaren is bovendien duidelijk geworden dat het ziektebeloop van de septische patiënt frequent gecompliceerd wordt door opportunistische of secundaire infecties. De meeste septische patiënten overleven de eerste hyperinflammatoire fase, maar de totale mortaliteit blijft hoog door een onveranderd hoge laattijdige sterfte, mogelijk gerelateerd aan het optreden van secundaire of opportunistische infecties. Onderzoek naar sepsis richt zich dan ook steeds meer op de nadelige effecten van een zogenoemde immuunparalyse die bij sepsis optreden. Recent autopsieonderzoek bij patiënten die waren overleden aan sepsis heeft de aanwezigheid van een onderdrukt immuunsysteem inderdaad voor het eerst onomstotelijk bewezen.⁷

HYPERINFLAMMATIE VERSUS IMMUUNPARALYSE

Het aangeboren ('innate') immuunsysteem is verantwoordelijk voor de initiële verdediging tegen pathogenen. Door de activatie van dit specifieke immuunsysteem

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Intensive Care en afd. Interne Geneeskunde, Nijmegen.

Drs. J. Leentjens, arts-onderzoeker intensive care en interne geneeskunde; dr. M. Kox, senior onderzoeker intensive care; prof.dr. P. Pickkers, internist-intensivist.

Contactpersoon: drs. J. Leentjens (j.leentjens@aig.umcn.nl).

heeft de productie van pro-inflammatoire mediators (pro-inflammatoire cytokines en chemokines) en vasoactieve stoffen in de eerste fase meestal de overhand. Deze hyperinflammatoire fase heeft als doel het klaren van de pathogene micro-organismen en leidt tot activatie van leukocyten en het complementsysteem, maar ook tot koorts, activatie van de stollingscascade en vasodilatatie. De pro-inflammatoire immunerespons leidt uiteindelijk ook tot de typische sepsissymptomen als hemodynamische instabiliteit, stollingsstoornissen en eindorgaanfunctie.

Gelijktijdig met deze pro-inflammatoire respons wordt echter ook een anti-inflammatoire reactie opgestart. Er wordt gedacht dat deze anti-inflammatoire reactie ervoor moet zorgen dat de pro-inflammatoire respons niet ontspoorde en de homeostase wordt hersteld. De laatste jaren is echter duidelijk geworden dat ook deze anti-inflammatoire respons te uitgesproken kan zijn of te lang kan aanhouden, waardoor deze de overhand krijgt en het immuunsysteem te veel onderdrukt wordt. Deze immunoparalyse wordt verantwoordelijk geacht voor het eerder genoemde ontstaan van secundaire en opportunistische infecties, waaraan patiënten na dagen tot weken alsnog kunnen overlijden.⁸

De laatste jaren vindt er een duidelijke paradigmaverschuiving plaats in het denken over sepsis: niet hyperinflammatie maar juist immunoparalyse lijkt de overheersende schadelijke immunerespons bij septische patiënten te zijn.

HOE IS IMMUNOPARALYSE AANTOONBAAR?

Om patiënten adequaat te kunnen behandelen met adjuvante immunomodulerende sepsistherapie is het noodzakelijk inzicht te krijgen in de mate van hyperinflammatie, dan wel immunoparalyse, bij de individuele sepsispatiënt. Er is echter nog geen universele biomarker gevonden die dit aangeeft. Tevens zijn de meeste onderzochte markers geïdentificeerd in het bloed of in bloedcellen, waardoor ze wellicht niet de globale immunestatus of de immunestatus van het weefselcompartiment weergeven maar vooral de immunestatus van het bloedcompartiment.⁸ Dit is van belang omdat er grote verschillen zijn aangetoond in de immunerespons van circulerende leukocyten die buiten het lichaam wordt onderzocht (ex vivo) en de immunerespons aanwezig in het lichaam zelf (in vivo).⁹ Tot op heden zijn nog geen markers geïdentificeerd die de immunestatus van het weefselcompartiment aangeven.

De tot nu meest gebruikte marker voor immunoparalyse is 'human leukocyte antigen'(HLA)-DR-expressie op monocyten (mHLA-DR). HLA-DR is een molecuul dat verantwoordelijk is voor het presenteren van antigenen aan andere leukocyten. Verschillende studies hebben

laten zien dat een daling van mHLA-DR-expressie wijst op immunoparalyse en dat deze geassocieerd is met het optreden van secundaire infecties en een verhoogde mortaliteit.¹⁰⁻¹² Andere studies laten echter zien dat vooral het gebrekkig herstel van de mHLA-DR-expressie in het verloop van de tijd een indicatie van immunoparalyse is.^{13,14} Bepaling van deze marker zou wellicht de behandeling van immunoparalyse kunnen sturen. Maar voorzichtigheid is geboden omdat ook de aanwezigheid van deze marker op monocyten vooral de immunestatus van het bloedcompartiment weergeeft.

THERAPIE

HUIDIGE BEHANDELING

Snelle identificatie en diagnostiek, behandeling met antibiotica en broncontrolen zijn essentieel voor de patiënt met sepsis. Verder is de initiële behandeling gericht op monitoring en zo nodig ondersteuning van orgaanfunctie om de nadelige effecten van de pro-inflammatoire immunerespons op te vangen. (Voor de behandeling van sepsis in het algemeen verwijzen wij naar uitgebreide reviews.^{15,16})

AANVULLENDE BEHANDELING: NIEUWE INZICHTEN

Door de ontdekking van immunoparalyse verschuift het onderzoek naar een aanvullende sepsistherapie zich momenteel naar stimulatie van het immuunsysteem. De laatste jaren zijn er een aantal mogelijke aangrijpingspunten en bijbehorende immunostimulerende therapieën geïdentificeerd. Dit zijn onder andere het stimuleren van de productie van pro-inflammatoire cytokines door interferon(IFN)- γ , interleukine(IL)-7 en IL-15 of het onderdrukken van anti-inflammatoire cytokines door anti-IL-10-monoclonale antistoffen; het remmen van apoptose door bijvoorbeeld het Fas-receptor-fusieproteïne (FasFP); het blokkeren van de glucocorticoidreceptor of andere negatief regulatoire moleculen zoals 'programmed death'-1 (PD1) of 'cytotoxic T-lymphocyte antigen'-4 (CTLA4) door mifepriston, anti-PD1-antistoffen of anti-CTLA4-antistoffen; het stimuleren van T-cellen of het remmen van T-cel-inhibitoren door antistoffen gericht tegen de regulatoire T-cel; en het laten toenemen van het aantal witte bloedcellen door 'granulocyte-macrophage colony-stimulating factor' (GM-CSF).⁸ IFN- γ en GM-CSF zijn momenteel de best onderzochte immunostimulerende therapieën die in kleine klinische studies positieve effecten hebben laten zien bij patiënten met sepsis. In 2 van deze studies werden patiënten alleen geïncubeerd als hun mHLA-DR-expressie lager dan 30-50% was en er dus aanwijzingen waren voor immunoparalyse. Zo nam na subcutane toediening van IFN- γ de mHLA-DR-expressie toe en herstelden 8 van de 9 behan-

delde patiënten.¹⁷ In een placebo-gecontroleerde klinische studie leidde subcutane toediening van GM-CSF bij alle 19 immuunparalytische patiënten tot een normalisatie van de mHLA-DR-expressie, terwijl dit slechts bij 3 van de 19 patiënten van de controlegroep het geval was. Bovendien bleken de met GM-CSF behandelde patiënten minder lang beademd en minder lang op de IC en in het ziekenhuis opgenomen te hoeven worden.¹⁸

De studies zijn echter onvoldoende groot in omvang om een uitspraak te doen over het effect op de overleving. Het mag dan ook duidelijk zijn dat voordat immuunstimulatie routinematig aan sepsische patiënten zal worden toegediend, positieve effecten op harde klinische uitkomstmaten eerst in studieverband moeten worden aangetoond. Als immuunstimulerende therapie bij geselecteerde patiënten toch overwogen wordt, dient het tijdstip van toediening zorgvuldig gekozen te worden. Toediening tijdens de initiële pro-inflammatoire fase kan theoretisch leiden tot verdere potentiëring van de pro-inflammatoire respons en daardoor tot meer orgaanschade. Om dit te voorkomen dient immuunstimulerende therapie niet te vroeg in het ziekteproces toegepast te worden, maar het optimale tijdstip van toepassen is momenteel onderwerp van verder onderzoek.

CONCLUSIE

De laatste jaren is het steeds duidelijker geworden dat vooral een onderdrukt immuunsysteem een belangrijke rol speelt in de morbiditeit en mortaliteit van sepsische patiënten. Hoewel antibiotica, bronconterole en orgaanondersteunende therapieën zeker in het beginstadium van sepsis de hoeksteen van de behandeling zullen blijven, kan stimulatie van het immuunsysteem van meerwaarde zijn voor sepsische patiënten met immuunparalyse. Door de grote verschillen tussen patiënten wat betreft de status van het immuunsysteem (van hyperinflammatie tot immuunparalyse), is een goede biomarker essentieel om tot een passende aanvullende behandeling van de individuele sepsispatiënt te komen. Toekomstige trials zullen moeten bevestigen dat deze nieuwe benadering van sepsis resulteert in een verbetering van de prognose.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 november 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A6859

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

LITERATUUR

- 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.
- Poos MJJC, Eysink PED. Wat zijn de belangrijkste trends in incidentie? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2010.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
- Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366:2055-64.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862-71.
- Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA.* 2013;309:1154-62.
- Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306:2594-605.
- Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1287-93.
- Kox M, de Kleijn S, Pompe JC, Ramakers BP, Netea MG, van der Hoeven JG, et al. Differential ex vivo and in vivo endotoxin tolerance kinetics following human endotoxemia. *Crit Care Med.* 2011;39:1866-70.
- Landelle C, Lepape A, Voirin N, et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* 2010;36:1859-66.
- Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:1175-83.
- Caille V, Chiche JD, Nciri N, et al. Histocompatibility leukocyte antigen-D related expression is specifically altered and predicts mortality in septic shock but not in other causes of shock. *Shock.* 2004;22:521-6.
- Monneret G, Finck ME, Venet F, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett.* 2004;95:193-8.
- Wu JF, Ma J, Chen J, et al. Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis. *Crit Care.* 2011;15:R220.
- Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005;365:63-78.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-51.
- Döcke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med.* 1997;3:678-81.
- Meisel C, Schefold JC, Pischowski 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.