



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Host response and outcome of sepsis in the critically ill

Wiewel, M.A.

**Publication date**

2017

**Document Version**

Other version

**License**

Other

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Wiewel, M. A. (2017). *Host response and outcome of sepsis in the critically ill*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

---

# Chapter 11

**Nederlandse samenvatting**

---

Maryse A. Wiewel

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Sepsis is een belangrijke oorzaak van ziekte wereldwijd, een van de belangrijkste oorzaken van overlijden, en in landen met een hoog inkomen een voortdurende uitdaging op de Intensive Care (IC). Sepsis is een zeer ernstige situatie die optreedt bij infectie, wanneer de ontstekingsreactie dusdanig escaleert, dat schade aan het eigen lichaam wordt toegebracht. Weefsels en organen worden bedreigd en kunnen hun functie verliezen, met overlijden van de patiënt als uiteindelijk gevolg. In dit proefschrift hebben wij de uitkomst en immuunrespons, ofwel afweerreactie, onderzocht van kritiek-zieke patiënten met sepsis, opgenomen op de IC afdelingen van twee grote academische ziekenhuizen in Nederland, het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Gedurende drie jaar zijn dagelijks klinische gegevens en patiëntmateriaal verzameld van een grote groep patiënten, waarmee verschillende onderzoeken zijn gedaan om meer inzicht te krijgen in de ontwikkeling van sepsis en de invloed van verschillende patiëntgebonden karakteristieken op ernst van ziekte en uitkomst. Circulerende biomarkers, die de essentiële onderdelen van de immuunrespons weergeven, zijn gemeten in bloed van een grote groep patiënten. In witte bloedcellen van sepsis patiënten hebben wij genexpressieprofielen onderzocht. Ook werd gebruik gemaakt van een humaan endotoxemie model om aspecten van de immuunrespons apart te bestuderen. In dit onderzoek werd bij gezonde vrijwilligers het bacteriebestanddeel lipopolysaccharide intraveneus toegediend. Daarnaast werd bloed van gezonde vrijwilligers en kritiek-zieke patiënten gestimuleerd met lipopolysaccharide buiten het lichaam.

### **Biomarkers van de immuunrespons bij sepsis**

Sepsis wordt gekenmerkt door een ontregelde reactie van het immuunsysteem bij infectie. Belangrijke eigenschappen van de septische immuunrespons betreffen activatie van het cytokinenetwerk, het vasculaire endotheel en het stollingssysteem. In **Hoofdstuk 3-7** en **9** hebben wij biomarkers gemeten in plasma die activatie van deze systemen weergeven. Zoals verwacht zagen we bij sepsispatiënten tekenen van systemische inflammatie/ontsteking, met activatie van cytokines, verhoogde concentraties van matrix metalloproteinase (MMP)-8 en TIMP metalloproteinase inhibitor-1 en een acute fase ontstekingsreactie (verhoogde C-reactief proteïne concentraties). Tevens was sepsis geassocieerd met activatie van het vasculaire endotheel, zich uitend in verhoogde plasma concentraties van soluble E-selectin, soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, fractalkine en angiopoietin-2, en verlaagde concentraties van angiopoietin-1. Bovendien werden tekenen gezien van een gestimuleerd stollingssysteem, met verhoogde D-dimeer spiegels en verlaagde waarden van de antistollingseiwitte proteïne C en antithrombine, en een verlengde protrombine tijd en geactiveerde partiële thromboplastine tijd.

In **Hoofdstuk 2** hebben we de potentie van fractalkine onderzocht als biomarker in kritiek-zieke patiënten met sepsis. Plasma fractalkine concentraties waren verhoogd in sepsis patiënten vergeleken met gezonde vrijwilligers en daalden niet gedurende de eerste 4 dagen van IC opname. Niet-overlevende sepsis patiënten hadden hogere fractalkine spiegels dan patiënten die wel

overleefden, en de associatie tussen fractalkine concentraties en mortaliteit bleef aanwezig na correctie voor bekende factoren die uitkomst te beïnvloeden. Deze resultaten wijzen erop dat fractalkine van waarde zou kunnen zijn in uitkomst-voorspellende modellen voor sepsis patiënten. Aangezien endotheelcellen niet eenvoudig toegankelijk zijn om de productie van inflammatoire mediators in patiënten met sepsis te onderzoeken, hebben wij het humane endotoxemie model gebruikt om indirect bewijs te verkrijgen voor het endotheel als een belangrijke bron van fractalkine. Hierbij werd het vrijkomen van fractalkine vergeleken met dat van de endotheel-specifieke marker soluble E-selectin. Het vrijkomen van fractalkine geïnduceerd door intraveneuze endotoxine volgde een vergelijkbare kinetiek als soluble E-selectin, wat suggereert dat fractalkine primair afkomstig is van geactiveerd endotheel tijdens systemische inflammatie/ontsteking. Ook hebben wij onderzocht of verhoogde fractalkine concentraties specifiek zijn voor infectie. Fractalkine spiegels in plasma van patiënten met pneumonie waren echter niet verschillend ten opzichte van de spiegels in patiënten die werden behandeld voor pneumonie bij wie de diagnose naderhand verworpen werd. Dit geeft aan dat toegenomen vrijgave van fractalkine, onafhankelijk van de aanwezigheid van infectie, een algemeen verschijnsel is in kritiek-zieke patiënten.

### **Comorbiditeit en chronische medicatie in sepsis**

De immunrespons en uitkomst van sepsis kunnen beïnvloed worden door pre-existente condities zoals comorbiditeit en chronische medicatie. Dierstudies en observationele humane studies suggereren dat diverse cardiovasculaire medicamenten anti-inflammatoire, anti-oxidante en andere immun-modulerende eigenschappen bezitten die, wanneer gebruikt tijdens infectie, de immunrespons zouden kunnen veranderen.

In ons cohort was ernst van ziekte bij ICU opname vergelijkbaar in gebruikers van antiplaatjes medicatie, vergeleken met patiënten die geen antiplaatjes medicatie gebruikten voordat zij werden opgenomen met sepsis; bovendien was het risico op overlijden niet veranderd (**Hoofdstuk 3**). Hoewel bloedplaatjes belangrijke immun functies hebben naast hun rol in de primaire bloedstolling, is kennis over het effect van antiplaatjes therapie op de immunrespons bij sepsis beperkt. Antiplaatjestherapie bleek niet geassocieerd met veranderingen in systemische inflammatie, stolling, endotheel activatie of nierschade tijdens sepsis. Deze data pleiten tegen een voordelig effect van pre-existente antiplaatjestherapie op de ernst en uitkomst van sepsis.

In **Hoofdstuk 4** laten wij zien dat gebruik van calciumantagonisten voorafgaand aan ICU-opname, geassocieerd is met verbeterde overleving in kritiek-zieke patiënten met sepsis. We onderzochten de invloed van calciumantagonisten op cytokines, endotheel activatie en het stollingssysteem door biomarkers te meten tijdens de eerste vier dagen van ICU opname. Omdat gebruikers van calciumantagonisten verschillen van niet-gebruikers op meerdere vlakken, werd analyses ook uitgevoerd in een cohort waarin niet-gebruikers van calciumantagonisten waren gematcht aan gebruikers op basis van demografie, comorbiditeiten en chronische medicatie. Hoewel de overleving van gebruikers van calciumantagonisten beter was, liet het gematchte cohort nagenoeg geen verschillen zien in biomarkers. In het ongematchte cohort was gebruik van calciumantagonisten

geassocieerd met verminderde cytokine uitscheiding en minder verlaging van de antistollingseiwitten antithrombine en proteïne C, wat een effect suggereert van calciumantagonisten in patiënten die ook andere cardioprotectieve of vasoactieve medicijnen gebruiken. Het mechanisme waarmee calciumantagonisten mogelijk sepsis uitkomst beïnvloeden is niet ontdekt in deze studie.

Gezien de overvloedige literatuur over aanvullende eigenschappen van statines, buiten de cholesterol-verlagende werking, hebben wij onderzocht of statine-gebruik geassocieerd is met een veranderde immuunrespons (**Hoofdstuk 5**). Wij hebben plasma biomarkers gemeten die inzicht geven in systemische inflammatoire reacties, activatie van het endotheel en het stollingsstelsel, en bestudeerden daarnaast genexpressieprofielen van witte bloedcellen. De resultaten tonen aan dat statinegebruik niet geassocieerd is met een veranderde immuunrespons in patiënten die worden opgenomen met sepsis.

Hoewel onze studies naar de associatie tussen chronische medicatie, ernst van ziekte, immuunrespons en uitkomst werden verricht in een groot cohort van patiënten, maakt het observationele karakter beoordeling van een eventueel oorzakelijk verband onmogelijk. Wij pasten “propensity-score matching” toe om de individuele bijdragen van de medicatie te onderzoeken. De grootte van onze studipopulatie maakte het mogelijk voor vele covariaten te controleren, echter de mogelijkheid van ongemeten versturende factoren blijft aanwezig.

Patiënten met sepsis kunnen ernstige ondertemperatuur hebben, ofwel hypothermie, waarvan het mechanisme nog niet volledig wordt begrepen. In **Hoofdstuk 6** is getracht risicofactoren te bepalen voor het optreden van hypothermie gedurende de eerste 24 uur van IC-opname. Lagere body mass index, hypertensie en chronische cardiovasculaire insufficiëntie waren geassocieerd met een verlaagde lichaamstemperatuur bij sepsis. Hypothermie was onafhankelijk geassocieerd met sterfte in multivariaat analyse. Om inzicht te krijgen in een mogelijk mechanisme hebben wij pro- en anti-inflammatoire cytokines en endotheel activatie markers gemeten. Plasma fractalkine concentraties waren hoger in patiënten met hypothermie, terwijl overige endotheel markers en cytokines niet verschillend waren tussen de twee groepen.

In **Hoofdstuk 7** bestudeerden wij het effect van chronische HIV infectie op de presentatie en uitkomst van sepsis patiënten. Opnames van sepsis patiënten met HIV betroffen vaker een pneumonie, vergeleken met opnames van HIV-negatieve patiënten. Er waren geen significante verschillen in uitkomst tussen HIV-positieve en HIV-negatieve patiënten met sepsis. Vanwege de grote verschillen in demografie tussen HIV-positieve en HIV-negatieve patiënten hebben wij een controle cohort samengesteld, waarin elke HIV-positieve opname werd gematched aan 3 HIV-negatieve opnames, op basis van leeftijd, geslacht en ras, om vervolgens de immuunrespons te onderzoeken. De concentraties van de meeste biomarkers waren vergelijkbaar tussen HIV-positieve en HIV-negatieve admissies, met uitzondering van interferon- $\gamma$  en soluble ICAM-1, die hoger waren in HIV positieve patiënten op dag 0 en 2. Echter, andere stolling- en endotheelmarkers waren onveranderd, wat aangeeft dat het additionele effect van HIV-infectie op activatie van deze systemen in patiënten met pneumonie gering is.

### Immuunsuppressie tijdens sepsis

In de afgelopen decades zijn vele klinische studies uitgevoerd die het effect van remming van de buitensporige ontstekingsreactie, welke eerder verantwoordelijk gehouden werd voor sterfte bij sepsis, onderzochten. In recente jaren heeft immuunsuppressie meer aandacht gekregen. Deze onderdrukking van het immuunsysteem wordt gezien als een belangrijke oorzaak van secundaire infecties en late sterfte bij sepsis patiënten die opgenomen worden in het ziekenhuis. Uitputting, geprogrammeerde celdood en verminderde stimuleerbaarheid van cellen zijn kenmerken van immuunsuppressie die voorkomen bij sepsis. Tijdens HIV-infectie worden T-cel aantallen en functie aangetast, hetgeen ons resultaat van hogere interferon- $\gamma$  concentraties bij HIV patiënten opvallend maakt (**Hoofdstuk 7**). Onze studie bevat geen uitvoerig onderzoek naar immuunsuppressie, maar wij hebben geen aanwijzing dat de immunoreactie meer onderdrukt is bij sepsis patiënten met HIV dan bij sepsis patiënten zonder HIV co-infectie.

Wij vonden geen verschil in de concentraties van pro- en anti-inflammatoire cytokines tussen patiënten met hypothermie en patiënten zonder hypothermie in de eerste 24 uur van IC-opname (**Hoofdstuk 6**). In een subgroep van deze patiënten hebben wij bloed buiten het lichaam gestimuleerd met de bacteriële component lipopolysaccharide. Hoewel het bloed van sepsis patiënten verminderde cytokine spiegels uitscheidde vergeleken met gezonde vrijwilligers, was er geen verschil tussen patiënten met en zonder hypothermie. Wij concluderen dat hypothermie niet geassocieerd is met een evidente immunonderdrukking bij sepsis patiënten opgenomen op de IC.

Om inzicht te krijgen in pathofysiologische mechanismen die bijdragen aan de ontwikkeling van IC-verworven infecties, hebben wij de immunrespons vergeleken tussen patiënten die wel en die geen infectie verkregen tijdens opname in **Hoofdstuk 8 en 9**. Er was geen relatie tussen cytokine uitscheiding in volbloed dat buiten het lichaam gestimuleerd was met de bacteriecomponent lipopolysaccharide en ontwikkeling van IC-verworven infecties (**Hoofdstuk 8**). Deze resultaten pleiten tegen het gebruik van volbloedstimulatie als functionele test vroeg na IC-opname om nosocomiale infectie te voorspellen. In **Hoofdstuk 9** veronderstelden wij dat sepsis patiënten die een secundaire infectie krijgen tijdens IC-opname, naast immuunsuppressieve kenmerken ook duidelijke “hyperinflammatoire” reacties laten zien, vergeleken met patiënten die geen secundaire infectie ontwikkelen. Sepsis patiënten die een IC-verworven infectie ontwikkelden hadden inderdaad hogere plasma cytokine en MMP-8 concentraties en toegenomen endotheelactivatie en stolling ten opzichte van patiënten die geen secundaire infectie ontwikkelden. Deze verschillen bleven bestaan wanneer de groepen werden gematcht op ernst van ziekte en infectiebron. The hyperinflammatoire respons gemeten op moment van IC-verworven infectie was niet anders dan de respons gemeten op moment van een niet-infectieuze complicatie (acuut long- of nierfalen). Onze analyses van de immunrespons in patiënten met sepsis laten zowel immuunsuppressie (**Hoofdstuk 8**) als hyperinflammatie (**Hoofdstuk 9**) zien, waarin hyperinflammatoire reacties, maar niet de verminderde volbloed stimuleerbaarheid, meer op de voorgrond staan bij patiënten die een IC-verworven infectie ontwikkelen.

**CONCLUSIE**

De toekomstverwachting is dat het aantal patiënten dat sepsis krijgt toeneemt, als gevolg van veroudering, agressieve therapieën voor chronische ziekten (met name kanker) en de opkomst van meervoudige antibioticumresistente ziekteverwekkers. Als gevolg hiervan, zal management van sepsis een belangrijke kwestie blijven in de komende jaren. In dit proefschrift hebben wij verschillende “externe” en patiëntgebonden factoren onderzocht die de uitkomst van sepsis, en de bijbehorende immuunrespons, mogelijk beïnvloeden, in het bijzonder chronische medicatie (antiplaatjesmedicatie, calciumantagonisten, statines) en comorbiditeit (HIV infectie). Geen van deze factoren had een grote impact op de immuunrespons, terwijl enkel het gebruik van calciumantagonisten was geassocieerd met een veranderde (verbeterde) uitkomst. Tevens onderzochten wij de invloed van hypothermie, een acute manifestatie van ernstige infectie, op sepsis uitkomst en de immuunrespons, welke een onafhankelijke associatie liet zien tussen hypothermie en mortaliteit, zonder bewijs van een veranderde immuunrespons. Ten slotte, het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift suggereert dat een ontregeling van immuunrespons naar een meer hyperinflammatoir fenotype patiënten meer kwetsbaar maakt voor het ontwikkelen van een secundaire infectie op de IC.

De huidige behandeling van sepsis kent voornamelijk een “one size fits all” benadering, onafhankelijk van specifieke kenmerken van individuele patiënten. Gezien het feit dat sepsis gekarakteriseerd wordt door niet-specifieke symptomen, en het feit dat de immuunrespons en ernst beïnvloed kunnen worden door vele factoren, inclusief de virulentie van de ziekteverwekker, bron van infectie, genetica van de patiënt en behandelinterventies, zullen aanvullende therapieën voor sepsis waarschijnlijk aangepast moeten worden per individuele patiënt. In recente jaren heeft grote vooruitgang plaatsgevonden in het begrip van sepsis, en de toepassing van deze kennis in de klinische praktijk zal waarschijnlijk bijdragen aan geïndividualiseerde behandeling van patiënten met sepsis. De uitdaging is om de immuunrespons van de individuele patiënt te karakteriseren, mogelijk door het meten van biomarkers aan het bed van de patiënt, die, samen met klinische gegevens, informatie kan verschaffen over de aan- of afwezigheid van infectie, het vooropstaande type van immuunrespons en inschatting van het risico op complicaties en sterfte. Dit maakt gerichte therapie mogelijk, bijvoorbeeld het remmen van de pro-inflammatoire reactie in sommige patiënten, en het stimuleren van bepaalde immuunfuncties in andere patiënten.