

ÚSKALÍ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY SEPSE

MUDr. Roman Zazula, Ph.D.¹, MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.²

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN, Praha

²Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Sepse je klinický syndrom, který je důsledkem systémové zánětlivé reakce hostitele na infekci. Přítomný infekční zánět představuje fyziologický kompenzační mechanismus propojující systém přirozené a adaptivní imunity se systémem neuroendokrinním, kininovým a koagulačním. Nerovnováha mezi pro- a protizánětlivými mechanismy může vyústit do selhání imunitního systému označovaného jako imunoparalýza. Tento stav s sebou nese vyšší riziko sekundárních nosokomiálních infekcí, rozvoje multiorgánového selhání a vyšší mortalitu. Modulace zánětlivé odpovědi na infekci byla studována jako další léčebný přístup k syndromu sepse v mnoha experimentálních i klinických studiích. Výsledkem je dobré poznání patogenese sepse, ale jen malý posun v terapeutických možnostech. Standardizace výzkumných protokolů omezující nekontrolovatelné proměnné je předpokladem pro správné nasměrování dalších studií ověřujících skutečný léčebný přínos nových postupů.

Klíčová slova: seps, septický šok, studie sepse, imunomodulace, cytokiny.

CONUNDRUMS IN IMMUNOTHERAPY OF SEPSIS

Sepsis is a clinical syndrome that results from a systemic host response to an infection. The outcome of sepsis is poor, and mortality rates are high. Sepsis is associated with the activation of multiple inflammatory pathways, including the cytokine network and the coagulation system. Sepsis can also result in an immunodepressed state that could leave patients more susceptible to secondary nosocomial infections. Modulations of the host response to infection has been studied as an adjunctive therapeutic approach in many preclinical investigations and clinical trials. As a result of these studies our knowledge of the pathogenesis of sepsis has increased considerably.

Key words: sepsis, septic shock, sepsis trials, immunomodulation, cytokines.

Interní Med. 2007; 9(7–8): 343–344

Sepse je klinický syndrom, který je důsledkem systémové zánětlivé reakce hostitele na infekci, přičemž primárním cílem je kontrola nad vyvolávajícím agens. Přítomný infekční zánět představuje fyziologický kompenzační mechanismus propojující systém přirozené a adaptivní imunity se systémem neuroendokrinním, kininovým a koagulačním. Patogeneze sepse je významným způsobem spojena s aktivací imunitních funkcí na úrovni humorální i buňkami zprostředkované imunity. Jedním z regulačních prvků složitější obranného systému je rozvoj protizánětlivé reakce.

Koncepci přestřelující zánětlivé odpovědi se poznání imunopatogeneze sepse posunulo k poznání imunoparalýzy a anergie imunitního systému. Odpovědnými mechanismy je přesmyk zánětlivé (T_H1) do protizánětlivé (T_H2) odpovědi, apoptózou navozená ztráta CD4⁺T buněk, B buněk, dendritických buněk, snížená exprese molekul hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) třídy II a kostimulačních molekul a imunosupresivní efekt apoptotických buněk. Od nových poznatků a od detailnějšího popisu imunopatogeneze sepse se odvíjela koncepce imunoterapie sepse. V uplynulých 20 letech bylo použito několik desítek způsobů imunoterapie sepse s úspěchem v experimentu, ale bez účinku či dokonce se škodlivým účinkem v klinické praxi. Některé studie byly předčasně ukončeny pro sledovaný nárůst mortality ve srovnání s kontrolní skupinou (Immunex Corp. – P-80 s TNF α (solubilní receptor p 80 tumor nekrotizujícího faktoru), Glaxo – neselektivní inhibi-

ce NO – syntetázy (NOS), Centocor – monoklonální protilátka (MoAb) proti endotoxinu).

Jako možné příčiny překvapivého rozporu mezi slibnými výsledky experimentálních studií a neúspěchem v klinické praxi Nasraway v roce 2003 uvádí: a) mylnou hypotézu – je možné, že snaha o potlačení systémové zánětlivé odpovědi nevede ke snížení mortality, b) špatný design studie – ve studii je zahrnuto příliš široké spektrum pacientů se syndromem sepse, u nichž nelze vždy očekávat žádaný terapeutický efekt sledované látky, a výsledky studie jsou tak devalvovány. Je prokázáno, že použití antagonisty receptoru pro interleukin 1 (IL-1ra) ve studii mělo příznivější efekt u podskupiny pacientů se závažnějším průběhem sepse, c) nevhodně zvolená látka – například protizánětlivé účinky solubilního TNF receptoru zcela selhaly ve smyslu snížení morbidity a mortality v klinické studii septických pacientů. Naproti tomu výsledky užití této látky v léčbě jiného systémového zánětu (revmatoidní artritidy) jsou velmi slibné, d) špatně zvolená cílová skupina – pokud jsou do studie zařazeni pacienti splňující nevhodně nastavená vstupní kritéria – u pacientů se systémovou zánětlivou reakcí organismu SIRS bez jednoznačně prokázané infekce, nelze očekávat žádaný výsledek léčby látkou určenou k ovlivnění infekčního zánětu (10).

Jistě lze souhlasit s tím, že mezi hlavní faktory ovlivňující výsledky těchto studií patří nesouměřitelnost modelu experimentálně navozené sepse a sepse v klinické praxi a současně heterogenost pacientů léčených v jednotlivých studiích vyplýva-

jící z definice sepse a septického šoku používané podle závěrů konsenzuální konference z roku 1991. Z důvodu této heterogenosti byla imunoterapie použita u pacientů nacházejících se v různých stadiích onemocnění. Poučnou je analýza Eichhackera a spol., kteří prokázali snižující se účinnost imunoterapie sepse vzhledem k závažnosti jejího průběhu. S klesající závažností onemocnění klesala účinnost imunoterapie (6). Nedostatečné monitorování stavu imunitního systému je příčinou použití stejného způsobu imunoterapie u naprosto rozdílných pacientů ve smyslu funkčnosti imunity. Např. blokování TNF- α nemůže být úspěšné u pacientů, kteří nejsou schopni tento mediátor produkovat ve stadiu imunoparalýzy.

Klinickými studiemi je v současnosti potvrzeno, že jediné účinné látky s prokázaným vlivem na snížení mortality septických pacientů jsou aktivovaný protein C (APC) a kortikosteroidy v substituční dávce u pacientů v septickém šoku s jejich relativní deplecí (2, 4).

Pozornost je opět věnována mimotělním eliminačním metodám. Význam kontinuální hemofiltrace a hemodiafiltrace s cílem imunoterapie sepse byl v posledních letech zpochybněn a zájem se soustřeďuje k jiným typům eliminačních technik – plazmaferéze (5), CPFA (coupled plasma filtration adsorption) (3), hemoperfuzi přes endotoxinový adsorber EN 500 (13) nebo hemoperfuzní kapsli s vázaným polymyxinem B – PMX-F (9, 14, 15). Principem léčby je vyvázání endotoxinu. V případě PMX-F se navíc jako zajímavé jeví zvýšení exprese HLA-DR na monocitech a CD

Tabulka 1. Látky s imunomodulačním účinkem a léčebné intervence v kontrolovaných klinických studiích u septických pacientů

anti – endotoxinové látky
antisérum proti endotoxinu
monoklonální protilátky proti endotoxinu
rekombinantní BPI
látky s protizánětlivým účinkem
kortikosteroidy
monoklonální protilátky proti TNF alfa
rekombinantní typ-I solubilní TNF r
rekombinantní typ-II solubilní TNF r
rekombinantní IL-1ra
PAF (destičky aktivující faktor) antagonisté
inhibitory bradykininu
ibuprofen
látky s imunostimulačním účinkem
růstové faktory
GM-CSF
G-CSF
intravenózní imunoglobuliny – IVIG
látky s antikoagulačním účinkem
AT III
APC
TFPI
jiné
TNF r p 55
analogy LPS
antioxidanty – procystein
inhibitory NOS
imunonutrice
HDL
hemoperfuze – PMX-F

16 na granulocytech po 2hodinové hemoperfuzi (11). Zhodnocení výsledků těchto „antiendotoxinových“ strategií bude vyžadovat čas a více studií.

Látky s imunostimulačním účinkem tvoří stále málo početnou skupinu. Léčebně se k ovlivnění imunoparalýzy zkouší podání gama interferonu a granulocyty-makrofágy kolonie stimulujícího faktoru – GM-CSF se slibnými výsledky. Použití těchto látek však není obecně doporučeno a zůstávají stále předmětem klinických studií (8, 12). Polyklonální intravenózní imunoglobuliny (IVIG) nelze výhradně začlenit do skupiny látek imunostimulačních. Známými mechanismy jejich působení jsou a) inaktivace toxinů (neutralizace bakteriálních endotoxinů a exotoxinů, zvýšená clearance lipopolysacharidu – LPS a zvýšení adherence bakterií), b) stimulace leukocytů a sérové baktericidní aktivity (zvýšení oxidativního vzplanutí neutrofilů navozené účinkem LPS, zvýšení sérové opsonizační aktivity) a c) modulační efekt v rámci cytokinové sítě (snížení prozánětlivého uvolnění cytokinů a jejich antagonistů, neutralizace cytokinů anti-cytokinovými protilátkami a modulace cytokinů obsaženými v IVIG – např. TGF (transforming growth factor) beta). U pacientů v sepsi není jejich léčebné podávání podpořeno velkými randomizovanými stu-

Tabulka 2. Porovnání redukce mortality v úspěšných studiích imunomodulace

	RRID	p	Abs. % RR
anti – TNF	0,90	0,049	3,6
APC	0,81	0,005	6,1
hydrokortizon	0,84	0,02	10

RRID = mortalita exper. skupiny/mortalita kontrolní skupiny

diemi. Na druhé straně poznatky účinku IVIG nejen jako léku substitučního, ale i imunomodulačního, byly v experimentu potvrzeny (1, 7, 16).

Jak již bylo řečeno, modulace zánětlivé odpovědi organismu na infekci jako součást léčby syndromu sepse byla východiskem četných experimentálních i klinických prací. Jen dvě z nich, užití APC, látky s kombinovaným antikoagulačním a antiinflatorem účinkem a podání kortikoidů v substitučních dávkách při jejich relativní depleci, dokázaly jednoznačně příznivý vliv na snížení mortality. Důležitým signálem neúspěšných výsledků většiny studií v oblasti imunoterapie sepse je skutečnost, že sepsis nemůže být chápána jako nemoc, ale jako syndrom, který je důsledkem řady různých onemocnění. Navíc, zatímco někteří septičtí pacienti jednoznačně vykazují známky excesivní zánětlivé reakce, jiní pacienti jsou imunosuprimováni. Proto je nutné definovat jednoduché a specifické parametry aktuálního „zánětlivého stavu“ septických pacientů. Několik takových parametrů již bylo uvedeno do laboratorní a klinické praxe. Patří k nim HLA-DR exprese na monocitech, produkce TNF alfa monocity po stimulaci lipopolysacharidem, exprese TNF receptorů na monocitech, koncentrace interleukinů IL 6, IL 10 a prokalcitoninu

(PCT). Genetické predispozice makroorganismu odpovídat jako „low“ nebo „high“ responder na infekční stimuly budou podle výsledků prvních studií hrát významnou roli a informace o individuální genetické výbavě pacientů – tj. přítomnost či absence určitého genového polymorfismu predikující nepříznivou prognózu – se může stát velmi důležitou.

Použitá imunoterapie by se měla odvíjet od zhodnocení funkčnosti imunitního systému a jeho aktuálního stavu. Možností pro imunoterapii, kterou můžeme označit jako protizánětlivou-imunosupresivní (MoAb, glukokortikosteroidy), je nepochybně více než v případě imunostimulační terapie (růstové faktory, IVIG). Neřešenou zatím byla otázka použití imunoterapie na více funkčních úrovních (např. blokády monoklonálními protilátkami na úrovni transkripce v buněčném jádru a prozánětlivých mediátorů). Přesnější definice pacientů se sepsí, jejich rozdělení do více skupin a „individuálnost“ použité imunoterapie je východiskem pro jejich lepší prognózu.

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že imunoterapie se stává nebo stane nedílnou částí intenzivní péče o pacienta se sepsí. Klinická úvaha, včasná diagnostika, sanace infekčního ložiska, adekvátní antibiotická terapie, podpůrná terapie a kvalitní ošetrovatelská péče je však v současné době stále těmi základními pilíři přístupu k pacientovi s infekcí či sepsí.

MUDr. Roman Zazula, Ph.D.

Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN
Videňská 800, 140 56 Praha
e-mail: roman.zazula@ftn.cz

Literatura

- Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulins for treating sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD001090.
- Anname 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: 862–871.
- Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. Intensive care Med., 2003; 8: 1222–1228.
- 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.
- Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: prospective, randomised, controlled trial. Intensive Care Med 2002; 10: 1434–1439.
- Eichacker PQ, Parent CH, Kalil A, et al. Risk and the efficacy of antiinflammatory agents. Retrospective and confirmatory studies of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1197–1205.
- Kox JW, Bone RC, Krausch D, et al. Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. Arch Intern Med 1997; 157: 389–394.
- Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study. Clin Infect Dis 1999; 28: 800–807.
- Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, et al. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in patients with sepsis. Dialysis and Transplantation 2003; 10: 602–607.
- Nasraway SA. The problems and challenges of immunotherapy in sepsis. Chest 2003; 5: 451–459.
- Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, et al. Modulation of human leukocyte antigen on monocytes and cd16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin b-immobilized fiber. American Journal of Surgery 2004; 8.
- Presneill JJ, Harris T, Stewart AG, et al. A randomized phase II trials granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 138–143.
- Reinhart K, Hellman MA, Beale R, et al. Open randomised phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis. Crit Care Med 2004; 8: 1662–1668.
- Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2003; 7: 108–114.
- Uriu K, Osajima A, Hiroshige K, et al. Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. American Journal of Kidney Diseases 2002; 5.
- Werdan K. Immunoglobulins in sepsis: therapeutic use of immunoglobulins. Sepsis 1999; 3: 239–245.