

Verlag 7^e International Sepsis Symposium Nederland (2020), deel 1

Het symposium, georganiseerd door Prof. dr. A.R.H. van Zanten, Prof. dr. A.R.J. Girbes en Prof. dr. P. Pickkers, bood veel waardevolle informatie en nieuwe inzichten. Hieronder een bloemlezing van de lezingen van een aantal sprekers. Prof. dr. A.R.H. van Zanten, internist-intensivist, in het Ziekenhuis Gelderse Vallei (Ede) leidde het onlineprogramma in. Natuurlijk besteedde hij ook aandacht aan de nieuwe website SepsisNet (op 11-9-'20 gelanceerd) die met steun van het ministerie van VWS tot stand kwam. Een website waarop kennis, onderzoek en informatie rond sepsis(gevolgen) zijn gebundeld en die het bekijken waard is.

Dr. D.A. Dongelmans, ventilation practitioner, Amsterdam UMC over COVID-19 op de IC

Dongelmans is tevens bestuursvoorzitter van de NICE, dit is de stichting die de gegevens van de Intensive Cares in Nederland bijhoudt en daarvan verslag doet op de gelijknamige website. Hij gaf een update rond COVID-19, waarbij hij benadrukte dat de cijfers nog niet een 'peer-review' hadden ondergaan (dat is een definitieve beoordeling door een panel van deskundigen. Mede op verzoek van RIVM en VWS is de online registratie van COVID-19 patiënten voortvarend opgepakt door de NICE. Uit deze gegevens blijkt o.a. dat tot nu toe (november 2020) ruim 5.000 patiënten met COVID-19 de IC hebben gezien. Ondanks het feit dat COVID-19 op de IC aan velen het leven heeft gekost, heeft toch een opmerkelijk aantal oudere patiënten op de IC het overleefd. Rond de 75 jaar gaat dit wel afvlakken en afnemen van 50% overleving naar minder, maar toch. De behandelduur is in de tussentijd teruggelopen van gemiddeld **20 naar 15 dagen**, een hele stap voorwaarts dus, ook wat betreft het aantal beschikbare plekken op de IC's. Dit is hoogstwaarschijnlijk een gevolg van verbeteringen in de behandeling, o.a. wat betreft medicatie-mogelijkheden maar ook wat betreft beademingstechnieken. In de maanden september en oktober van 2020 leken de overlevingscijfers wel weer wat lager te liggen maar misschien werden er ook ziekere patiënten opgenomen naarmate er betere behandelmogelijkheden bleken te zijn. De oorzaak is niet precies bekend. Informatie wordt momenteel ingewonnen bij de ziekenhuizen naar hun behandelstrategie in de verschillende periodes.

Prof. dr. F.S. Taccone, prof. of intensive care, Erasme University Hospital, Brussel, Belgium over de optimale antibiotica-behandeling

Taccone legde uit dat de werking van antibiotica met veel factoren samenhangt, o.a. met de **timing**, het '**target**' (het doel waar de antibiotica zich op richt), het **spectrum** (zijn de antibiotica 'dekkend' voor de bacterië(n) die je wilt bestrijden), de **dosering** en de **duur** van de behandeling. Het uiteindelijke effect van de antibiotica is afhankelijk van de concentratie in het bloed maar ook van de gevoeligheid van de bacterie. Bovendien is er bij een sepsispatiënt sprake van een instabiele situatie; de omstandigheden in het lichaam wisselen (in de tijd maar ook per patiënt) qua circulatie, functioneren van de organen, etc. Dit maakt dat de uitwerking van antibiotica lang niet altijd hetzelfde is. Het gedrag van het antibiotica-geneesmiddel in het menselijk lichaam (met een moeilijk woord de 'farmacokinetiek') is daardoor niet altijd voorspelbaar. Met onderzoek probeert men erachter te komen of bijvoorbeeld de nierfunctie iets kan zeggen over het gehalte aan antibiotica in het bloed. Ook richt onderzoek zich op de vraag of het continu toedienen van antibiotica in sommige gevallen wellicht beter is? Taccone lichtte toe dat bij patiënten met een slechte nierfunctie, continu toedienen misschien juist nadelig is. Antibiotica-behandeling is dus echt maatwerk en meer onderzoek is nodig om de AB-behandeling te optimaliseren.

Prof. dr. A.R.H. van Zanten, internist-intensivist, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede Over de rol van de mitochondriën bij sepsis (de mitochondriën zijn de energiecentrales in de lichaamscellen)

Van Zanten ging in op de vraag hoe we orgaan-falen bij sepsis zouden kunnen beïnvloeden. Daarbij is de circulatie van belang; die bestaat uit de macro (=grote) circulatie maar ook uit de microcirculatie (de allerkleinste bloedvaatjes die de weefsels van zuurstof voorzien). Niet voor niets wordt getracht bij sepsis de macro- en microcirculatie op peil te brengen en te houden. Maar er is meer, aldus van Zanten. Het blijkt dat de zuurstof **in** de lichaamscellen niet (goed) wordt verbruikt, dit heet **dysoxie**, dit lijkt een groter probleem dan weefselhypoxie (de toestand waarbij de weefsels te weinig zuurstof krijgen). En die dysoxie verstoort de omzetting van glucose naar ATP (=adenosinetrifosfaat) en ATP zorgt er juist voor dat er energie vrij kan komen in de lichaamscellen. En dat gaat dus niet goed. Een signaal dat dit proces in de lichaamscellen niet goed verloopt is de stijging van het lactaatgehalte (wat bij patiënten met sepsis in het bloed wordt bepaald). Conclusie: het lijkt er nu op dat de energiecentrales in onze lichaamscellen, de zogenaamde mitochondriën, die de zuurstof normaal gesproken verbruiken, bij een sepsis minder goed werken waardoor er veel te weinig energie vrijkomt. Dit heet **mitochondriale dysfunctie** en kan in alle lichaamscellen plaatsvinden en kan ook cognitieve functies (de werking van het brein) beïnvloeden. De mitochondriën spelen dus een belangrijke rol. Aan de hand van allerlei stoffen die bij onderzoek in het bloed zijn bepaald (in onderzoek in het Gelderse Vallei ziekenhuis) blijkt dat de mitochondriën wel harder kunnen werken maar het niet doen. Het lijkt erop dat ze falen in hun werking onder invloed van de ontstekingsstoffen die bij sepsis, als gevolg van de ontspoorde reactie op een infectie, overmatig worden aangemaakt. Net alsof de mitochondriën daardoor in een soort 'winterslaap' gaan en op de waakvlam staan. Ook een maand na IC-opname is er nog een sterk verlaagde ATP-productie.

Wat betreft de invloed van voeding en voedingsstoffen op dit hele proces is van Zanten hoopvol gestemd. Alhoewel te veel voeding in de eerste paar dagen bij ernstig zieke IC-patiënten juist niet goed lijkt omdat het dan het natuurlijke 'opruimproces' in het lichaam verstoort, wordt voeding vanaf de 4e dag juist heel belangrijk. Wel moet dit dan voorzichtig opgebouwd worden maar het is essentieel voor het herstelproces. Afgezien van een grote eiwitbehoefte is namelijk ook de verhouding tussen de zgn. pro- en antioxidanten in het lichaam erg verstoord, dit heet **oxidatieve stress**, d.w.z. dat bepaalde bijproducten van de stofwisseling de lichaamscellen schade kunnen toebrengen. Het goede nieuws is dat natuurlijke voedingsstoffen, micronutriënten genoemd, dit kunnen bijsturen, zoals vitamine C. Daarnaast zijn er talloze andere micronutriënten die ieder een eigen rol vervullen in dit proces. Van Zanten denkt dan ook dat een cocktail hiervan meer effect zal sorteren dan vitamine C alleen. Het zou mooi zijn als op deze wijze de mitochondriën gestimuleerd en weer tot actie aangezet kunnen worden.

Dr. A.M.E. de Man, intensivist, hoofdonderzoeker, Amsterdam UMC over 'Oxidatieve stress: is de cocktail van vitamine C, B1 en corticosteroiden de oplossing?'

'Geen IC-therapie heeft de laatste tijd in de media zoveel aandacht gekregen als de Marik-cocktail. Wat zijn de laatste inzichten? Gewoon doen vanwege lage kosten en weinig bijwerkingen, of is het de volgende farmacotherapeutische interventie die we kunnen afstrepen?' zo luidde de intro in het programma-boekje. Op dit onderwerp ging De Man uitgebreid in. Zij lichtte allereerst de belangrijke rol van vitamine C in het lichaam toe. We maken deze stof niet zelf aan; in de evolutie hebben we het vermogen daartoe verloren.

Dieren maken het wél zelf aan (met uitzondering van een paar diersoorten zoals cavia's en vleermuizen) en het is belangrijk voor de reactie van het lijf op stress. **Feitelijk is vitamine C een stresshormoon**, zo onderstreepte De Man. Als voorbeeld: een geit maakt per dag zo'n 13 gram vitamine C aan maar onder stress wordt dit een veelvoud daarvan: 100 gram. Een mens, die geen vitamine C kan produceren, krijgt bij stress een hoger cortisolniveau. Ernstig zieke patiënten op de Intensive Care verkeren in een toestand die we uit de 18^e eeuw kennen als scheurbuik, aldus De Man. Bij 88% van de patiënten met septische shock bleek bij onderzoek sprake te zijn van sterk verlaagde gehalten van vitamine C. Bij multi orgaan-falen waren de gehalten het allerlaagst. Dat geldt ook voor thiamine (=vitamine B1). Er is sprake van zgn. 'oxidatieve stress' (zie ook boven bij prof. van Zanten) waarbij schade aan cellen kan ontstaan. De vitamine C gehalten zijn waarschijnlijk verlaagd als gevolg van een toegenomen verbruik in het lichaam, verminderde opname door het niet goed functioneren van het maag-darmstelsel en de verminderde 'recycling' van vitamine C die normaal gesproken wel in het lichaam plaatsvindt. Nu is er discussie onder vakgenoten, aldus De Man, of een laag gehalte aan vitamine C slechts een reactie is van de stofwisseling of (orgaan)schade tot gevolg heeft. De Man lichtte daarna de eigenschappen van vitamine C en thiamine toe.

- Vitamine C is een immuun-modulator d.w.z. het ondersteunt het immuunsysteem en kan de reactie van het immuunsysteem helpen bijsturen.
- Vitamine C beschermt de wand tussen bloed en weefsels (het zgn. endotheel)
- Vitamine C is een belangrijke, in het bloed circulerende antioxidant die schadelijke bijproducten kan afvangen
- Vitamine B1 (Thiamine) is betrokken bij de energieproductie in de lichaamscellen

Hun werking versterkt elkaar. Verder lichtte De Man toe dat **sterk verhoogde plasmaspiegels** van vitamine C (alleen te bereiken via extra toediening per infuus) de uitwerking ervan op alle fronten verbeteren. Wat de optimale concentratie is en wat er precies gebeurt onder stressvolle omstandigheden zal in verder onderzoek nog meer inzichtelijk gemaakt moeten worden maar vitamine C monitoring is best lastig; het onderzoek is complex en vergt veel tijd. Hydrocortison zorgt voor het minder vrijkomen van ontstekingsstoffen. De Man benadrukte dat de combinatie van hydrocortison met vitamine C en thiamine, zoals in de HAT therapie van Paul Marik (Hydrocortison, Ascorbinezuur = vitamine C en Thiamine) heel gunstig is omdat deze middelen elkaars werking ondersteunen.

Wel is het onderzoek van het effect van deze therapie een hele uitdaging omdat de groep sepsis-patiënten erg gevarieerd is. Ook is tot nu toe niet het verschil in effect tussen verschillende doseringen vitamine C binnen 1 studie onderzocht en werd in elke fase dezelfde dosering toegepast. De Man liet vervolgens een overzicht van alle RCT's zien die de toepassing van hoge doseringen vitamine C of de HAT therapie hebben bestudeerd. Van de 8 onderzoeken waren er 2 positief, de CITRIS-ALI trial en de Oranges trial. De CITRIS-ALI trial bleek positief nadat achteraf werd gecorrigeerd; bij doorberekening bleek de SOFA-score in de interventiegroep na 96 uur significant verbeterd, na een direct al gebleken significant verschil in mortaliteit. Op komst zijn de resultaten van de VICTAS trial (die ook de HAT therapie onderzoekt) en de LOVIT trial (die vitamine C onderzoekt). Dergelijk onderzoek is nodig aldus De Man, willen we deze therapie breed in kunnen zetten. Zij sprak uit dat wanneer familie van patiënten vraagt om het inzetten van vitamine C therapie, er uit veiligheidsoverwegingen geen bezwaar bestaat; uit grote onderzoeken is de **veiligheid** van vitamine C naar voren gekomen. Eventuele verstoring van de glucose-meting door vitamine C-toediening kan voorkomen worden door glucose te bepalen uit bloedgasen. Tot slot beaamde De Man, desgevraagd, het belang van snelle toediening. *Idelette Nutma, 3-12-2020*