

Routinematig meten van de sepsismarkers 'lipopolysaccharide binding protein' en interleukine-6 op de intensive care

A.K. BOER¹, S. ALI², R. HULSHOF¹, H.H. SAALMANN¹ en I. VERMES¹

Inleiding

Sepsis is de belangrijkste doodsoorzaak op de intensive care. Afhankelijk van de mate van sepsis varieert de mortaliteit van 20% tot 60%. De kosten om septische IC-patiënten te behandelen beslaan ongeveer 1% van het totale Nederlandse gezondheidszorgbudget. De noodzaak om sepsis vroegtijdig op te sporen, wordt bovendien onderstreept door het feit dat de begintijd van behandeling bepalend is voor de prognose. Een serummarker om sepsis vroegtijdig op te sporen zou dus van grote klinische en financiële waarde kunnen zijn. Twee mogelijke kandidaten zijn de bacteriële infectiemarker 'lipopolysaccharide-binding protein' (LBP) en de inflammatiemarker interleukine 6 (IL-6) (1, 2).

Methode

Gedurende 120 dagen werd van alle IC-patiënten die langer dan 3 dagen op de IC verbleven de mate van sepsis gedocumenteerd en de concentratie IL-6 en LBP gemeten. De mate van sepsis hebben wij volgens de richtlijnen van de American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine onderverdeeld in 0) geen sepsis, 1) sepsis, 2) ernstige sepsis en 3) septische shock (tabel 1). Volgens deze criteria is een positieve bloedkweek overigens niet vereist. De ochtendconcentraties van LBP en IL-6 (Immulite, DPC) werden bij deze patiënten (n=45) gemeten in een reeds voor andere doeleinden afgenomen heparine-buis. In totaal waren er 521 patiëntendagen waarvoor de klinische en laboratoriumgegevens compleet waren.

Resultaat

Wanneer de LBP- en IL-6-concentraties per patiënt tegen de tijd worden uitgezet, lijken stijgende en dalende trends veelal overeen te komen met respectievelijk opkomende en afnemende sepsis. De absolute concentraties correleren echter slecht met de mate van sepsis en zijn bovendien sterk individu-afhankelijk. Wanneer de gegevens middels een ROC-curve worden geanalyseerd, blijken LBP en IL-6 voor een ernstige sepsis (categorie 2+3) de grootste oppervlaktes onder de curve te hebben; respectievelijk 0,79 en 0,63 (figuur 1B). De optimale afkapwaarden om een septische patiënt van een niet septische patiënt te onderscheiden ligt voor LBP bij 72 mg/l en voor IL-6 bij 62 ng/l. De bijbehorende positief-voorspellende waarden zijn respectievelijk 48% en 43%, terwijl de negatief-voor-

spellende waarden respectievelijk 82% en 81% zijn. Ter vergelijking heeft de lichaamstemperatuur (één van de SIRS-criteria) een positief en negatief voorspellende waarde van respectievelijk 66% en 91%.

Conclusie

Ondanks dat LBP- en IL-6-concentratieveranderingen bij individuele patiënten lijken te correleren met de mate van sepsis, blijkt uit deze retrospectieve studie dat het niet mogelijk is universele afkapwaarden te definiëren die meer informatie leveren dan de lichaamstemperatuur.

Discussie

Intensivisten in Duitsland zijn al enige jaren zeer tevreden over LBP en IL-6 om sepsis vroegtijdig op te sporen. In Nederland worden LBP en IL-6 voor deze vraagstelling echter slechts zelden aangevraagd. Een belangrijke oorzaak is het verschil in de financiering van laboratoriumdiagnostiek; in Nederland ontvangt een medicus namelijk geen vergoeding voor aangevraagde laboratoriumdiagnostiek. De vastgestelde afkapgrenzen, zoals deze in Duitsland zijn vastgesteld, blijken bovendien bij onze intensive-care-patiënten niet bruikbaar. De Duitse afkapgrenzen om bacteriële sepsis met grote zekerheid uit te sluiten zijn voor IL-6 < 10 pg/ml en voor LBP < 15 µg/ml. Slechts 1

Tabel 1. Definitie van de mate van sepsis volgens de American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. In de laatste kolom staat aangegeven hoe de mate van sepsis was verdeeld over de ligdagen binnen deze studie. SIRS-criteria: lichaamstemperatuur >38 °C of <36 °C; hartfrequentie >90 per min; tachypnoe >20 ademhalingen per min, hypocapnie, PaCO₂ <4,3 kPa of noodzaak tot mechanische beademing; leukocyten >12×10⁹/l of < 4×10⁹/l of 10% staafkernige granulocyten).

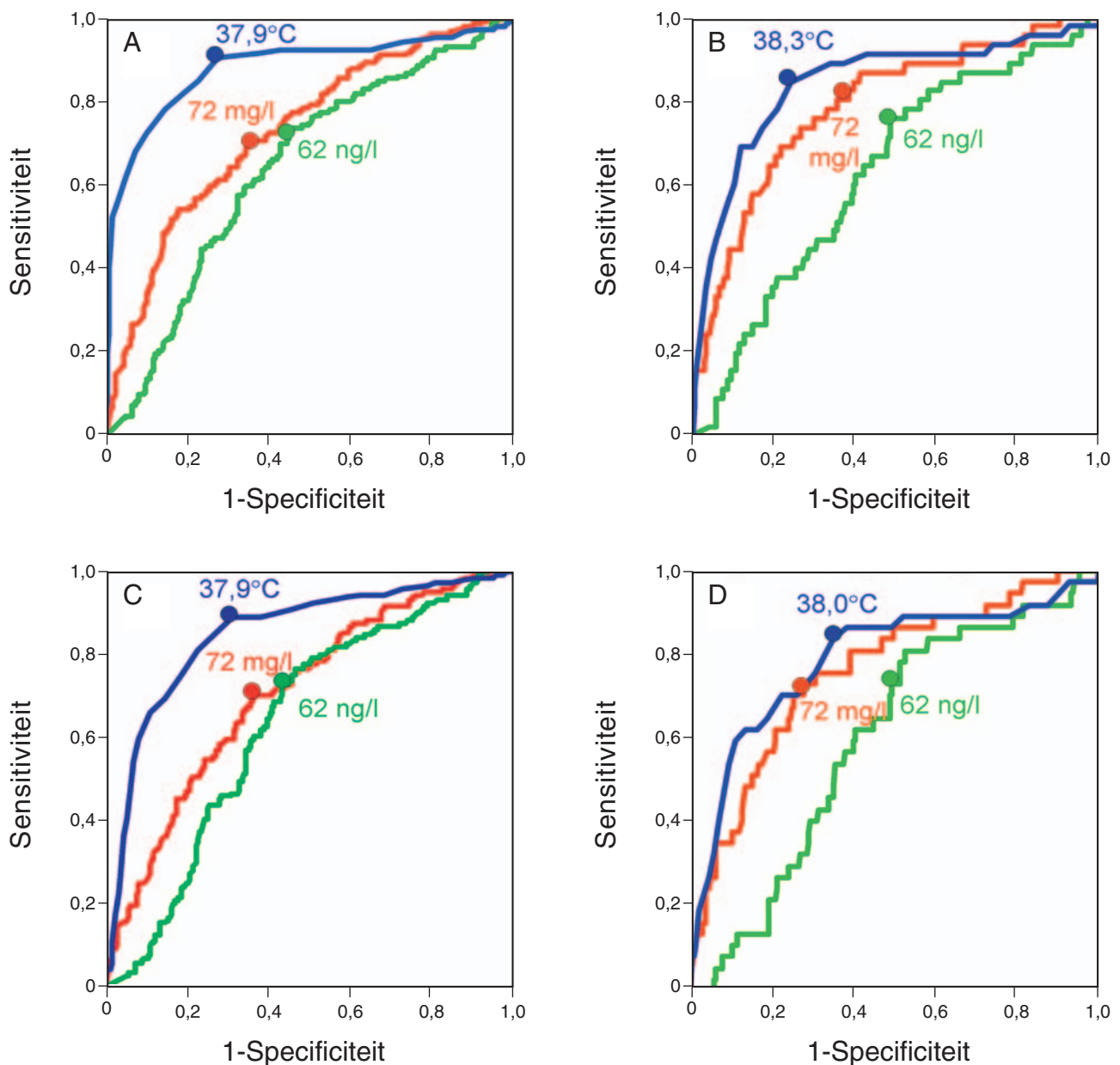
Categorie	Definitie	Verdeling
0: Geen sepsis	Maximaal 1 van bovenstaande SIRS criteria ('systemic inflammatory response syndrome')	70 %
1: Sepsis	Infectie + minimaal twee van bovenstaande SIRS-criteria	21 %
2: Ernstige sepsis	Sepsis + acute functiestoornis van één of meer organen	8 %
3: Septische shock	Als er hypoperfusie, orgaanfalen of hypotensie is, die niet herstelt na volumetoediening of wanneer voor de behandeling vasopressoren nodig zijn	1 %

patiënt had IL-6- en LBP-concentraties onder deze grenzen, waarmee in theorie een antibioticabesparing van 1,2% gerealiseerd zou kunnen worden (6 van de 512 ligdagen). Was dit echter gebeurd dan was het met de patiënt waarschijnlijk zeer slecht afgelopen, aangezien deze patiënt namelijk wél een zeer ernstige sepsis had. De afkapgrenzen die wij hebben gevonden, resulteren weliswaar in een betere scheiding tussen septische en niet-septische ligdagen, maar hebben een dermate lage negatief-voorspellende waarde dat ook deze grenzen niet tot een reductie van antibiotica zullen leiden. Aangezien de lichaamstemperatuur van de dag zelf één van de SIRS-criteria is, is het logisch dat de lichaamstemperatuur betere voorspellende waardes heeft. De lichaamstemperatuur van gisteren (strikt genomen geen SIRS-criterium) heeft echter ook een betere positief- en negatief-voorspellende waarde (zie ook figuur 1B en 1D). Op grond van deze

studie zien wij vooralsnog geen redenen om IL-6 en LBP standaard voor alle intensiverepatiënten uit te gaan voeren. Mocht echter uit toekomstige studies blijken dat IL-6 en LBP voor specifieke patiëntengroepen (bijvoorbeeld met openbuikoperaties), wél een toegevoegde waarde hebben, dan zullen we de invoering van deze bepalingen uiteraard heroverwegen.

Literatuur

1. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 271-274.
2. Pritts T, Hungness E, Wang Q, Robb B, Hershko D, Hasselgren PO. Mucosal and enterocyte IL-6 production during sepsis and endotoxemia--role of transcription factors and regulation by the stress response. *Am J Surg* 2002; 183: 372-383.



Figuur 1. ROC-analyse van ochtendconcentraties IL-6 en LBP en ochtend-lichaamstemperatuur ten opzichte van minimaal **A)** sepsis (categorie 1+2+3 versus 0) gedurende dezelfde dag, **B)** ernstige sepsis (categorie 2+3 versus 0+1) gedurende dezelfde dag, **C)** sepsis tijdens de volgende dag en **D)** ernstige sepsis tijdens de volgende dag. — LBP; — IL-6; — Temperatuur