

# Meningokokkenziekte

**Auteur** T. Sprong

**Trefwoorden** complement, cytokinen, *Neisseria meningitidis*, pathofysiologie

## Samenvatting

Op 4 februari 2009 promoveerde dhr. drs. T. Sprong aan de Radboud Universiteit Nijmegen op het proefschrift getiteld 'Meningococcal disease'. Het onderzoek werd begeleid door promotor dhr. prof.

dr. J.W.M. van der Meer en copromotor dhr. dr. ir. M. van Deuren. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(*Tijdschr Infect* 2009;4:113-5)

## Inleiding

Meningokokkenziekte is een ernstige infectieziekte die wordt veroorzaakt door de gramnegatieve duplokok *Neisseria meningitidis*. Behoudens vroege antibiotische therapie en agressieve intensive-carebehandeling gericht op het ondersteunen van de circulatie en de ventilatie, zijn er geen therapieën die het beloop van het ziektebeeld positief kunnen beïnvloeden.

De ziekte kent een aantal uitingsvormen. Aan de ene kant van het spectrum is er de meningokokkenmeningitis, met een lokale ontstekingsreactie en een relatief gunstig beloop; aan de andere kant van het spectrum staat de septische shock, die wordt gekenmerkt door een ernstige gegeneraliseerde ontstekingsreactie en een hoge kans op sterfte of ernstige restverschijnselen heeft. De hevige ontstekingsreactie tijdens deze ziekte wordt veroorzaakt door de activatie van het complement- en stollingssysteem en de productie van cytokinen, en heeft primair tot doel bacteriegroei te remmen. De ontstekingsreactie leidt echter ook tot ernstige verstoring van de homeostase met hierbij shock en gedissemineerde intravasale stolling (DIS) en daardoor uitval van meerdere organen.

Betere behandeling van de ziekte door beteugeling van de ontstekingsreactie, zodanig dat de gunstige effecten van deze reactie intact blijven, vereist meer kennis over wat er precies gebeurt en hoe dit wordt veroorzaakt. Het doel van het onderzoek was meer inzicht te krijgen in de rol van de ontstekingsreactie in de pathofysiologie van meningokokkenziekte. Het proefschrift is onder-

verdeeld in 4 hoofddelen, alle met een specifieke vraagstelling.

## Inductie van de ontstekingsreactie

Het eerste deel van het proefschrift geeft antwoord op de vraag of het endotoxine (lipopolysaccharide (LPS)) van de meningokok de enige bacteriële factor is die verantwoordelijk is voor de inductie van de ontstekingsreactie. Dit kon in vitro bestudeerd worden door gebruik te maken van genetisch gemodificeerde meningokokken zonder endotoxine in de buitenmembraan. Gevonden werd dat een belangrijk deel van de tumornecrosefactor (TNF)- $\alpha$ - en interleukine (IL)-1 $\beta$ -productie en vrijwel alle interferon (IFN)- $\gamma$ -productie van humane mononucleaire bloedcellen na contact met meningokokken op rekening komt van niet-endotoxine delen van de meningokok.<sup>1,2</sup> Activatie van complement en inductie van de complementafhankelijke ontstekingsreactie in een volbloedmodel van meningokokkensepsis was zelfs volledig onafhankelijk van het endotoxine van de meningokok.<sup>3</sup> Endotoxine-deficiënte meningokokken veroorzaakten ook cytokineproductie en mortaliteit in een muismodel van meningokokkensepsis.<sup>1</sup> Hieruit kan worden geconcludeerd dat *N. meningitidis* onafhankelijk van endotoxine ziekte kan veroorzaken, door activatie van het complement- en het cytokinesysteem. Dit betekent dat een therapie gericht op het neutraliseren van alleen het endotoxine van de meningokok nooit de gehele ontstekingsreactie kan indammen, en verklaart mogelijk het falen

van eerdere therapieën die gericht waren op het neutraliseren van alleen het endotoxine van de meningokok.

### De rol van het complementsysteem

De tweede vraag die gesteld werd, was hoe het complementsysteem wordt geactiveerd tijdens meningokokken septische shock. Hierbij waren we vooral geïnteresseerd in de rol van de mannosebindend lectine (MBL)-route van complementactivatie, de recent ontdekte derde route voor activatie van het complementsysteem naast de klassieke en alternatieve route. Daarnaast werd onderzocht of er manieren zijn om deze complementactivatie te remmen.

In een volbloedmodel van meningokokkensepsis vonden we dat complementactivatie door meningokokken met name afhankelijk was van de alternatieve en de MBL-route van het complementsysteem.<sup>4,5</sup> Bij 22 patiënten die opgenomen waren op de kinderintensivere met meningokokken septische shock, was substantiële activatie van het complementsysteem, en deze activatie was sterk gecorreleerd met de ziekte-ernst en de mate van coagulopathie. Een opmerkelijke bevinding was dat er geen activatie van het complementsysteem was bij 2 MBL-deficiënte patiënten met meningokokken septische shock.<sup>6</sup> De in-vitro- en in-vivodata samen wijzen op een belangrijke rol van het MBL in de activatie van het complementsysteem tijdens meningokokken septische shock.

In het volbloedmodel van meningokokkensepsis kon de complementafhankelijke ontstekingsreactie (CR3-opregulatie en oxidatieve 'burst') geremd worden door een monoklonaal antilichaam specifiek gericht tegen C5a. Voordelig aan deze aanpak is dat specifieke remming van C5a het gunstige effect van complementactivatie, dat wil zeggen het remmen van de bacteriegroei via het 'membrane attack complex', intact laat.<sup>4</sup> Remming van C5a zou in de toekomst een behandelingsmogelijkheid kunnen zijn om de ontstekingsreactie tijdens meningokokken septische shock te remmen.

### Andere mediators

Als derde werd de rol van een aantal recent ontdekte mediators ('vascular endothelial growth factor' (VEGF), 'macrophage migration inhibitory factor' (MIF) en pentraxine 3 (PTX3)) tijdens meningokokkenziekte bestudeerd.

VEGF en MIF zijn 2 mediators die bij meningoko-

kokkenziekte nog niet eerder zijn bestudeerd. Het onderzoek laat zien dat beide vroeg in het ziekteproces worden geproduceerd en geassocieerd zijn met ernstige weefselschade.<sup>7,8</sup> Hieruit kan worden geconcludeerd dat VEGF en MIF wellicht een rol spelen in het ontstaan van deze weefselschade. Hierdoor vormen ze een mogelijk doel van therapie. Er zijn echter zeer vele andere mediators die een rol spelen in de pathogenese van meningokokken septische shock. Therapieën die bedoeld zijn om het dramatische beloop van meningokokken septische shock te keren, zullen gericht moeten worden op het aanpakken van verschillende van deze mediators tegelijkertijd.

PTX3 bleek een vroege marker te zijn voor het ontwikkelen van septische shock.<sup>9</sup> De pathofysiologische rol van PTX3 in het beloop van meningokokkenziekte dient verder te worden onderzocht. Uit de literatuur is bekend dat PTX3 aan het buitenmembraan proteïne OmpA van meningokokken bindt. Aldus is PTX3, naast een indicator van ziekte, mogelijk ook van belang voor de afweer tegen meningokokken.

### Genetische factoren

Als laatste vroegen we ons af of bepaalde genetische factoren in het *MBL*-gen of functionele factoren die de cytokineproductie bepalen, van belang zijn voor het beloop en de vatbaarheid voor meningokokkenziekte.

In een studie bij 120 patiënten die meningokokkenziekte hebben overleefd, werd gevonden dat polymorfismen in het *MBL2*-gen, die leiden tot lage plasmaconcentraties van MBL, niet bijdragen aan een verhoogde kans op het krijgen van ernstige invasieve meningokokkenziekte. MBL-deficiëntie is mogelijk wel een risicofactor voor meningokokkenmeningitis. Relatief veel patiënten in deze studie hadden een familieanamnese voor meningokokkenziekte, maar MBL-deficiëntie verklaarde dit familiale voorkomen van meningokokkenziekte niet.<sup>10</sup> Bij 113 patiënten die meningokokkenziekte hebben overleefd, werd gemiddeld 5 jaar na het doormaken van de infectie onderzocht of de productiecapaciteit van volbloed voor de cytokinen IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 en IL-12 de klinische ziektemanifestatie of het beloop kon verklaren. Er was geen verschil in productiecapaciteit voor deze cytokinen tussen patiënten met shock, meningitis of bacteriëmie zonder shock. In de groep van patiënten die zich hadden gepresenteerd met shock bestond echter wel een nega-

tieve correlatie van IL-1 $\beta$ -productiecapaciteit en de IL-1 $\beta$ -/ IL-10-ratio met ziekte-ernst.<sup>11</sup> Dit betekent dat wanneer de aangeboren productiecapaciteit voor IL-1 $\beta$  lager is, patiënten met septische shock veroorzaakt door de meningokok een ernstiger beloop van de ziekte hebben. Deze laatste bevinding is wellicht een verklaring voor het falen van therapieën die gericht zijn op het remmen van de IL-1 $\beta$ -productie tijdens sepsis.

## Conclusie

Ondanks de grootschalige vaccinatiecampagne tegen groep C-meningokokken bestaat er nog steeds geen goed vaccin tegen groep B-meningokokken, en blijft de ziekte een significant gezondheidsprobleem met een hoge mortaliteit, maar met name ook veel morbiditeit. De ziekte heeft een enorm snel, fulminant beloop. Vroegtijdige therapie geeft dus de beste kans op overleving. Educatie van zorgverleners en ouders om vroegtijdig de ziekte te herkennen en te behandelen en de ontwikkeling van een vaccin tegen groep B-meningokokken moeten speerpunten blijven. Daarnaast zijn nieuwe ondersteunende behandelingen die gericht zijn op het voorkomen van sterfte, maar met name ook op het verminderen van restverschijnselen, hard nodig.

## Referenties

1. Sprong T, Stikkelbroeck N, Van der Ley P, Steeghs L, Van Alphen L, Klein N, et al. Contributions of *Neisseria meningitidis* LPS and non-LPS to proinflammatory cytokine response. *J Leukoc Biol* 2001;70:283-8.
2. Sprong T, Van der Ley P, Steeghs L, Taw WJ, Verver-Janssen TJ, Netea MG, et al. *Neisseria meningitidis* can induce pro-inflammatory cytokine production via pathways independent from CD14 and toll-like receptor 4. *Eur Cytokine Netw* 2002;13:411-7.
3. Sprong T, Moller AS, Bjerre A, Wedege E, Kierulf P, Van der Meer JW, et al. Complement activation and complement-dependent inflammation by *Neisseria meningitidis* are independent of lipopolysaccharide. *Infect Immun* 2004;72:3344-9.
4. Sprong T, Brandtzaeg P, Fung M, Pharo AM, Hoiby EA, Michaelsen TE, et al. Inhibition of C5a-induced inflammation with preserved C5b-9-mediated bactericidal activity in a human whole blood model of meningococcal sepsis. *Blood* 2003;102:3702-10.
5. Sprong T, Roos D, Weemaes C, Neeleman C, Geesing CL, Mollnes TE, et al. Deficient alternative complement pathway activation due to factor D deficiency by 2 novel mutations in

the complement factor D gene in a family with meningococcal infections. *Blood* 2006;107:4865-70.

6. Sprong T, Mollnes TE, Neeleman C, Swinkels DW, Van der Meer JW, Van Deuren M. Mannose-binding lectin is a critical factor in systemic complement activation during meningococcal septic shock. 2009;submitted.
7. Sprong T, Pickkers P, Geurts-Moespot A, Van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Knaup M, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in meningococcal septic shock and experimental human endotoxemia. *Shock* 2007;27:482-7.
8. Pickkers P, Sprong T, Eijk L, Hoeven H, Smits P, Deuren M. Vascular endothelial growth factor is increased during the first 48 hours of human septic shock and correlates with vascular permeability. *Shock* 2005;24:508-12.
9. Sprong T, Peri G, Neeleman C, Mantovani A, Signorini S, Van der Meer JW, et al. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock* 2009;31:28-32.
10. Sprong T, Den Heijer M, Jansen T, Jacobs L, De Kat-Angelino C, Klases I, et al. Mannose-binding lectin (MBL) and meningococcal disease, a case-parent study. 2009;submitted.
11. Sprong T, Van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Van der Meer JW, Van Deuren M. Influence of innate cytokine production capacity on clinical manifestation and severity of pediatric meningococcal disease. *Crit Care Med* 2009;in press.

Ontvangen 23 maart 2009, geaccepteerd 6 april 2009.

## Correspondentieadres

Dhr. dr. T. Sprong, internist-infectioloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud  
Afdeling Algemene Interne Geneeskunde (huispost 463)  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
E-mailadres: t.sprong@aig.umcn.nl

*De auteur is tevens werkzaam in het Canisius-Wilhelmina ziekenhuis te Nijmegen.*

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het proefschrift werd voltooid in het kader van een 'Assistent geneeskundige in Opleiding tot Klinisch Onderzoeker' (AGIKO)-constructie, gesubsidieerd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), subsidienummer 920-03-176.