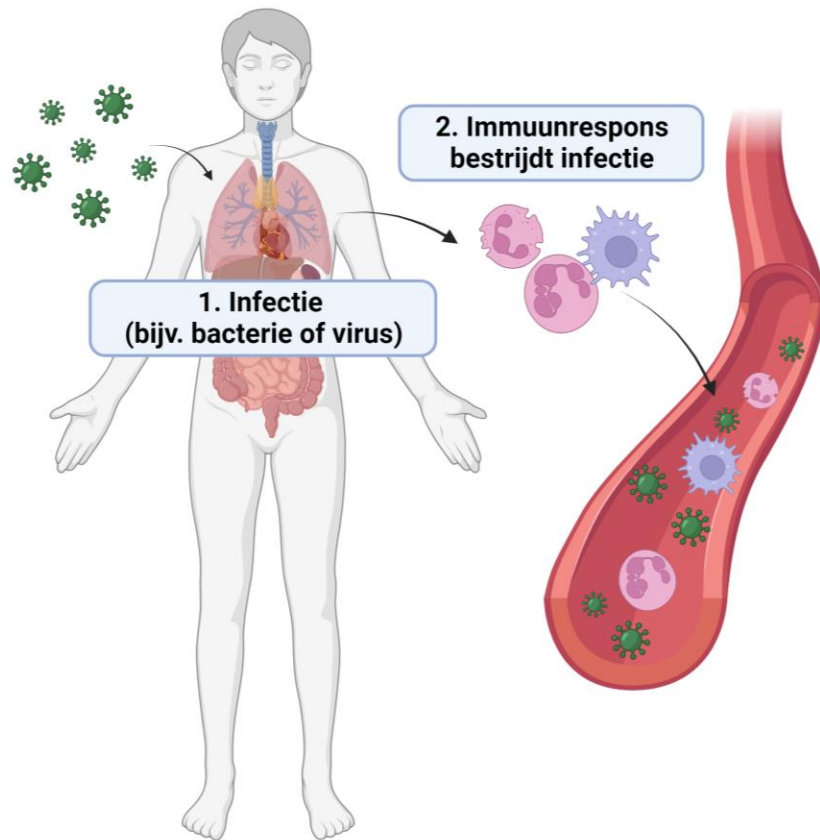


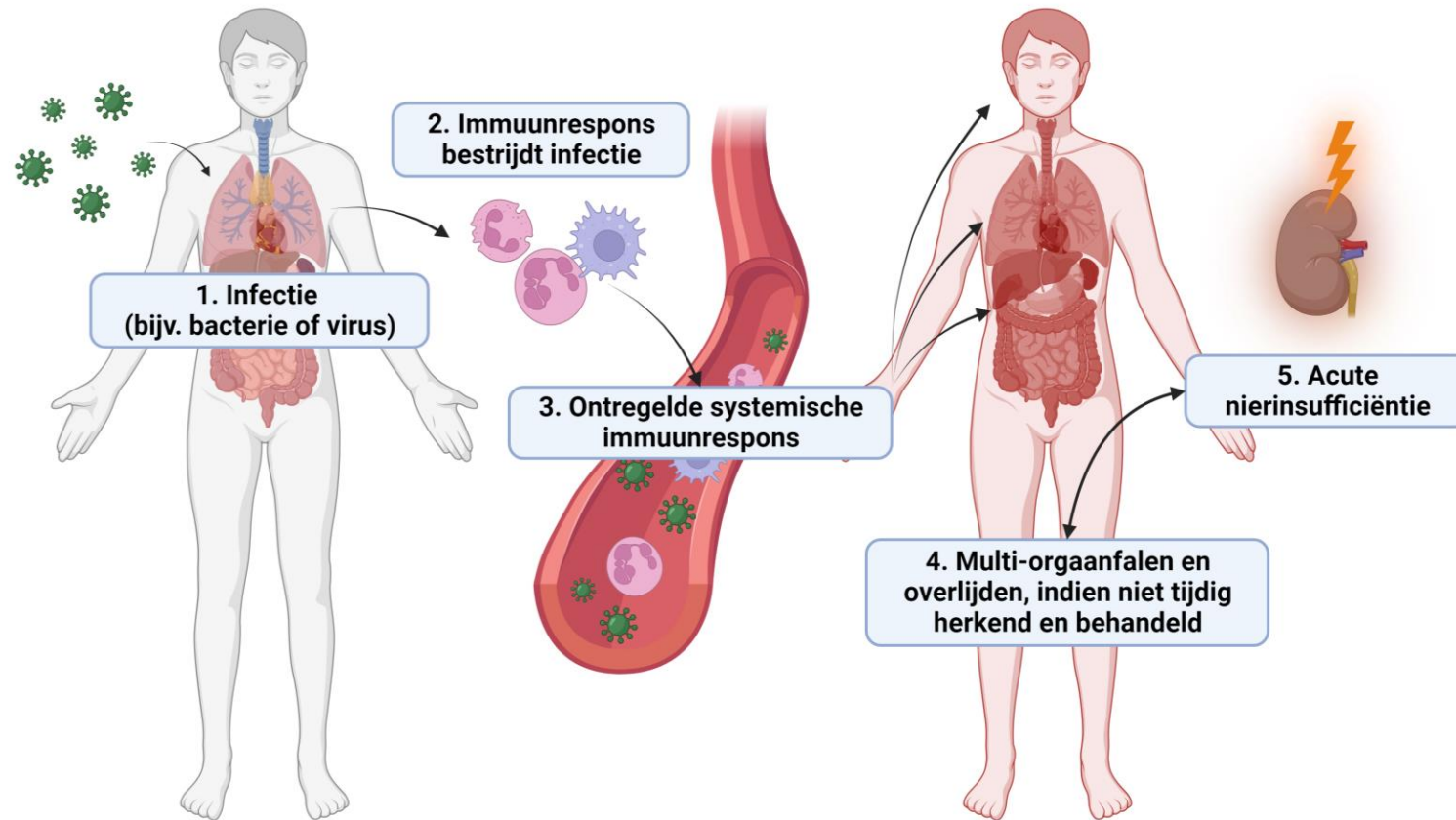


**Innovatieve behandelingen om nierschade
in sepsis te voorkomen en repareren:
wat je van beren leren kan!**

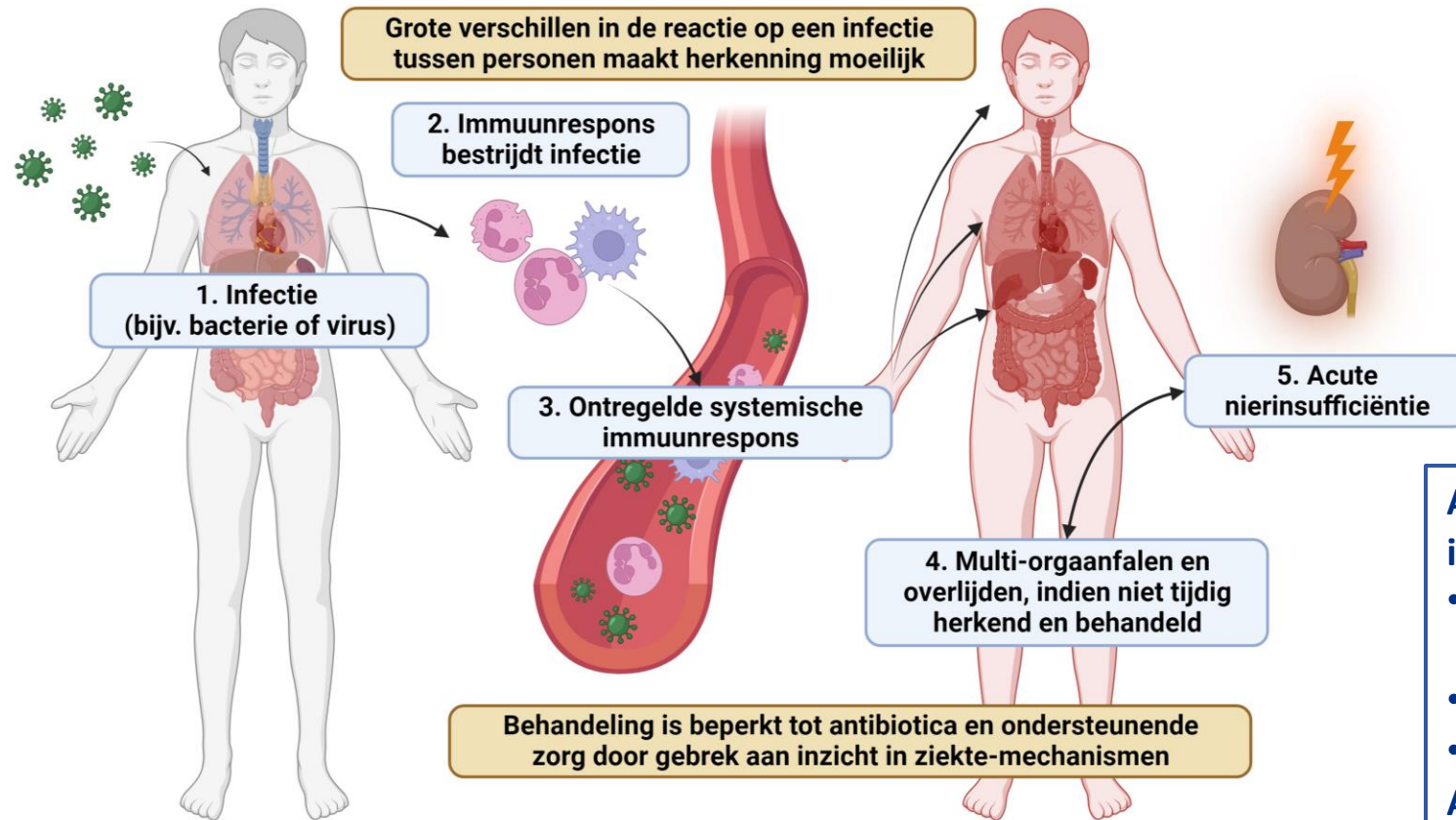
Sepsis: een potentieel dodelijke reactie op een infectie



Sepsis: een potentieel dodelijke reactie op een infectie



Sepsis: een potentieel dodelijke reactie op een infectie

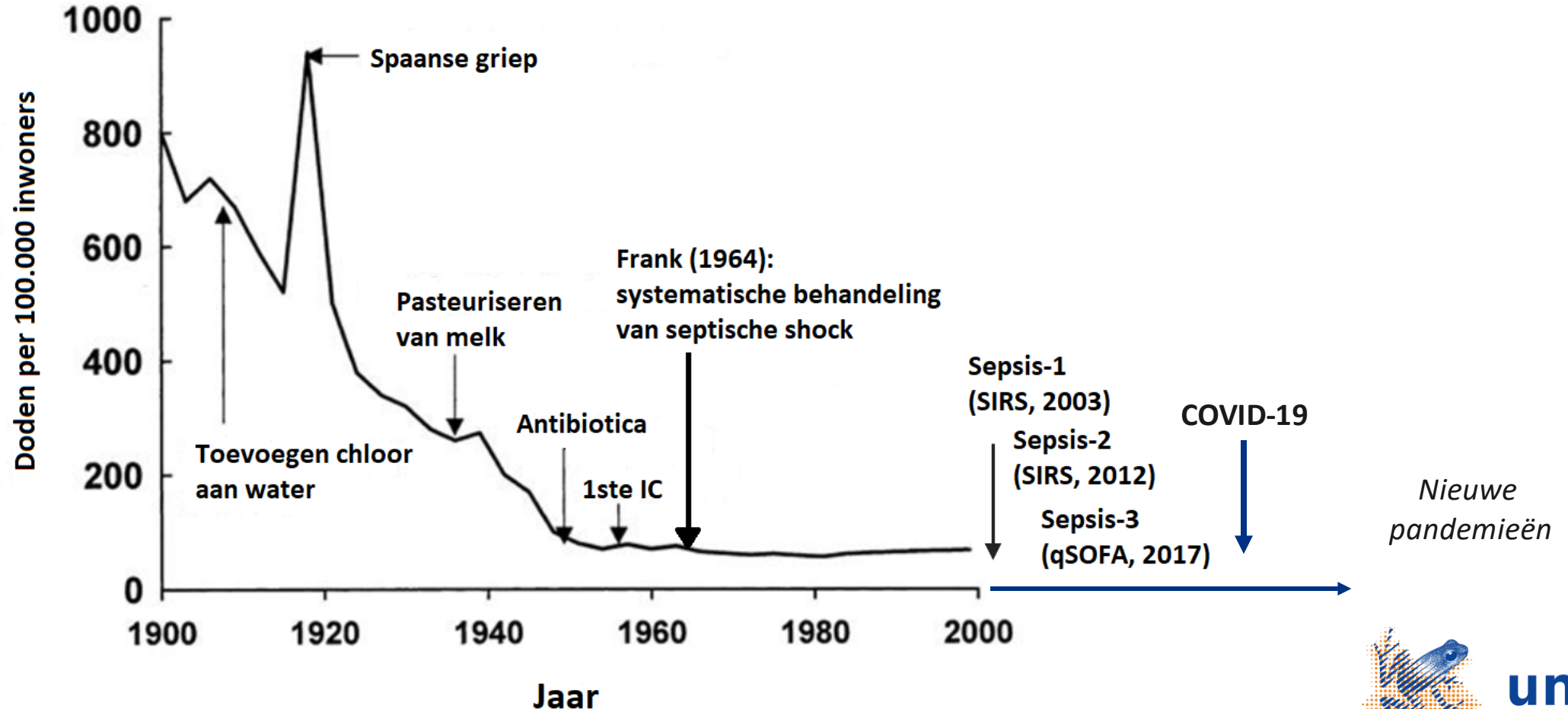


Acute nierinsufficiëntie (AKI) in sepsis:

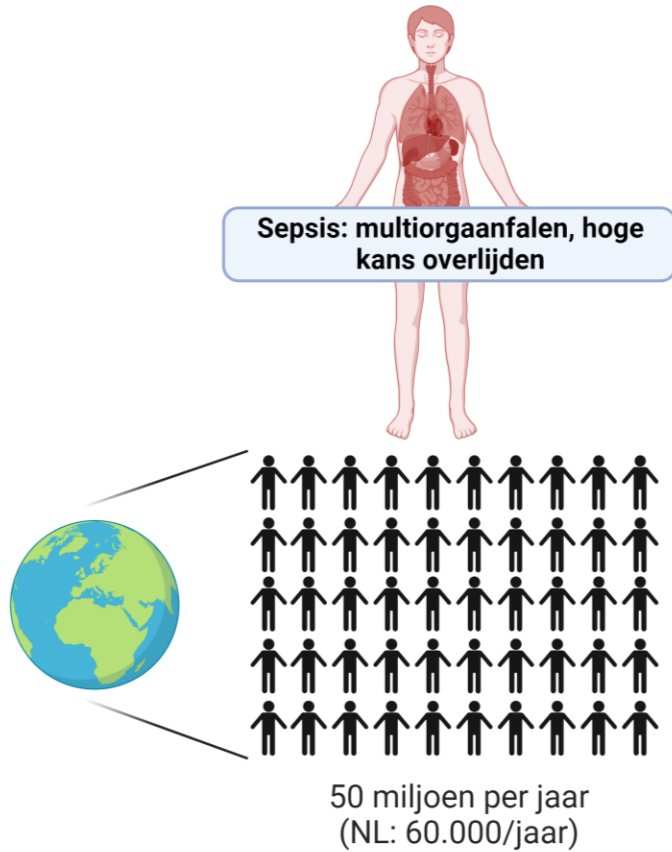
- Uitdroging (braken, diarree, weinig intake?)
- Directe schade door sepsis
- Lage bloeddruk (shock)

AKI: grotere kans multi-orgaanfalen

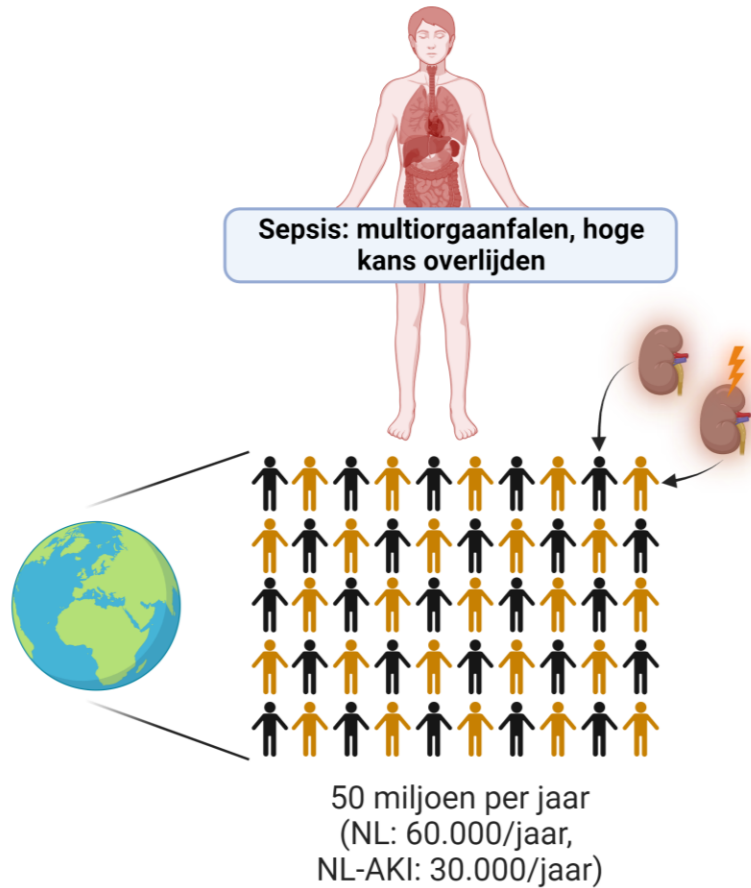
Belangrijke bijdragen aan verbetering uitkomsten voor patiënten met sepsis



Sepsis komt wereldwijd veel voor

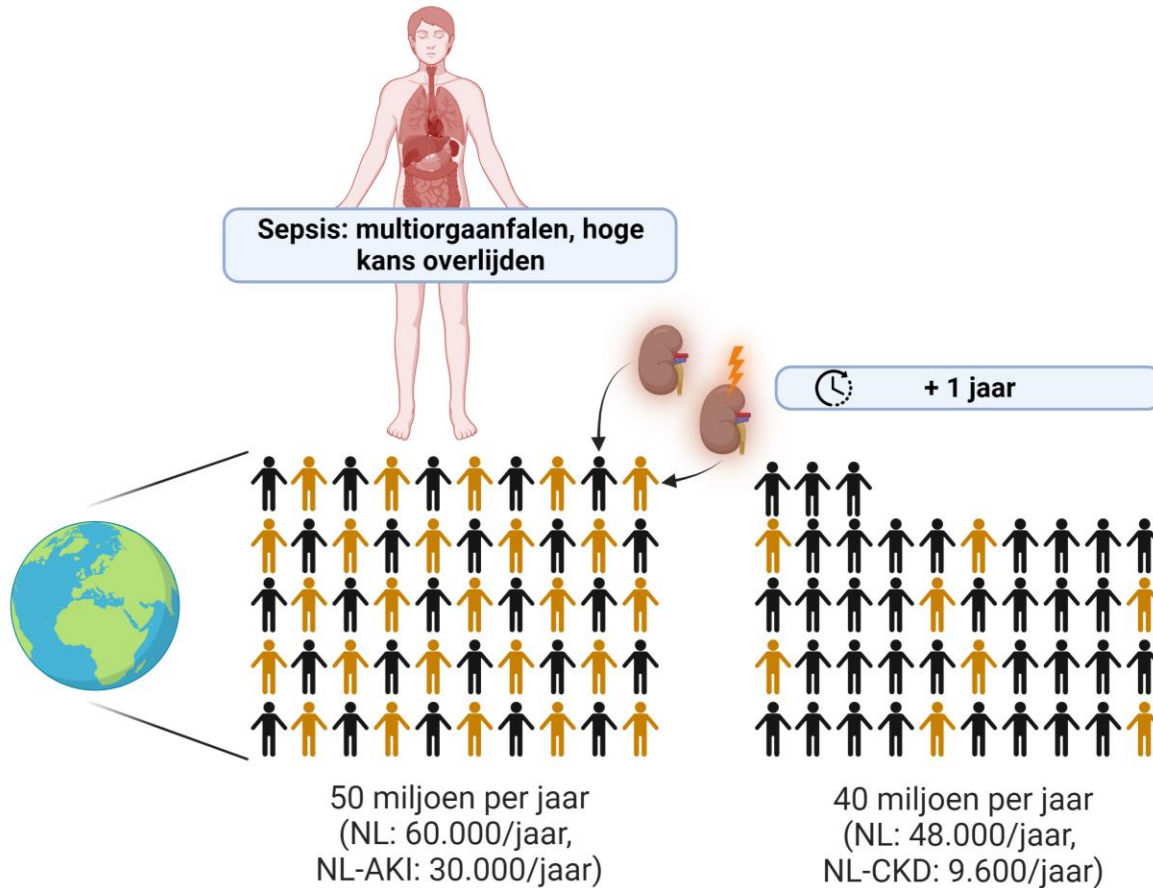


De helft van de patiënten met sepsis heeft acute nierschade



- De helft van de patiënten met sepsis heeft AKI
- Sepsis is meest voorkomende oorzaak van AKI op de IC
- Sepsis patiënten met AKI hebben grotere kans op overlijden

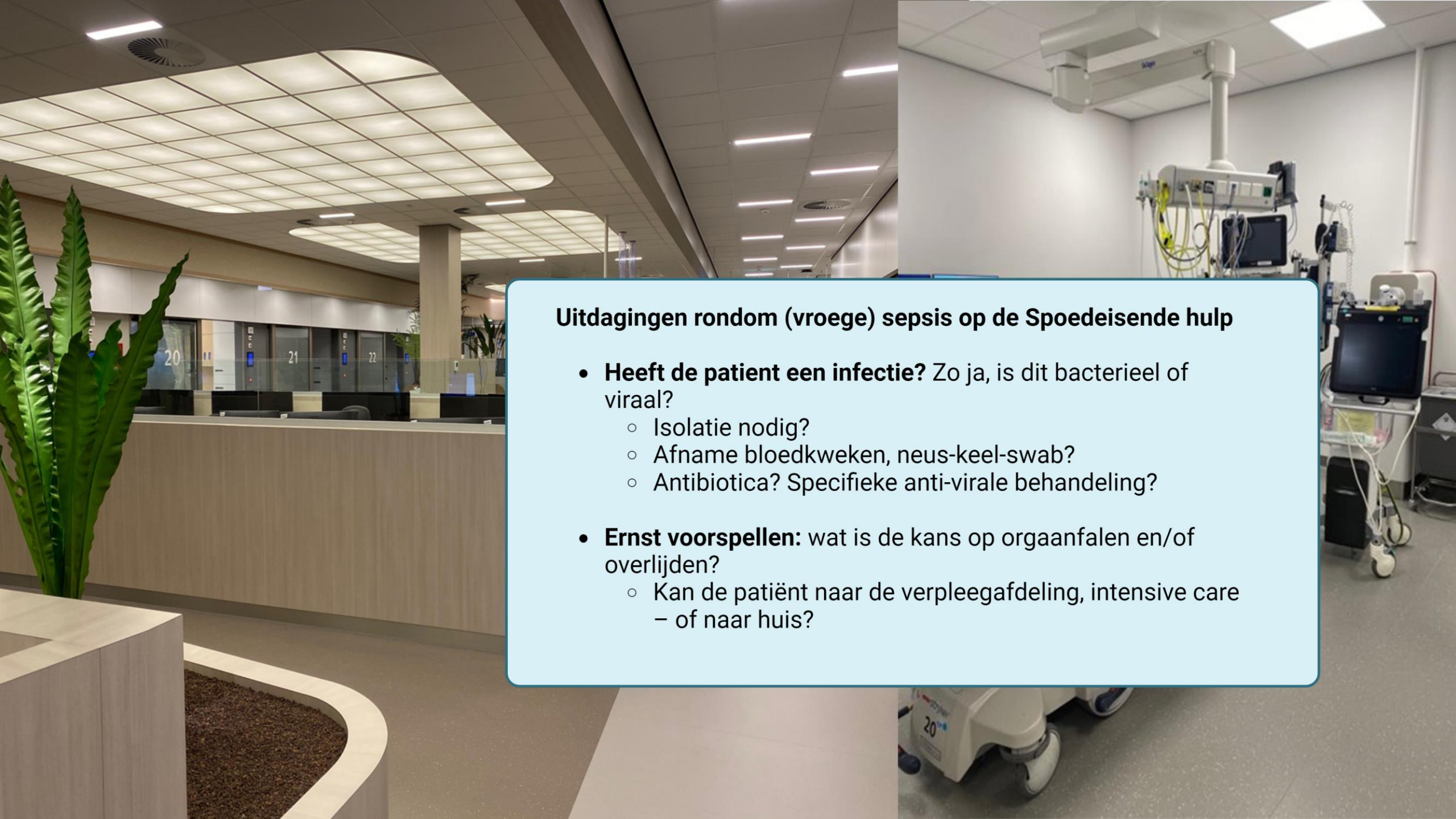
Eén op de vijf patiënten met sepsis overlijdt in het ziekenhuis (hoger risico als er sprake is van acute nierschade)





Spoeisende hulp, UMCG

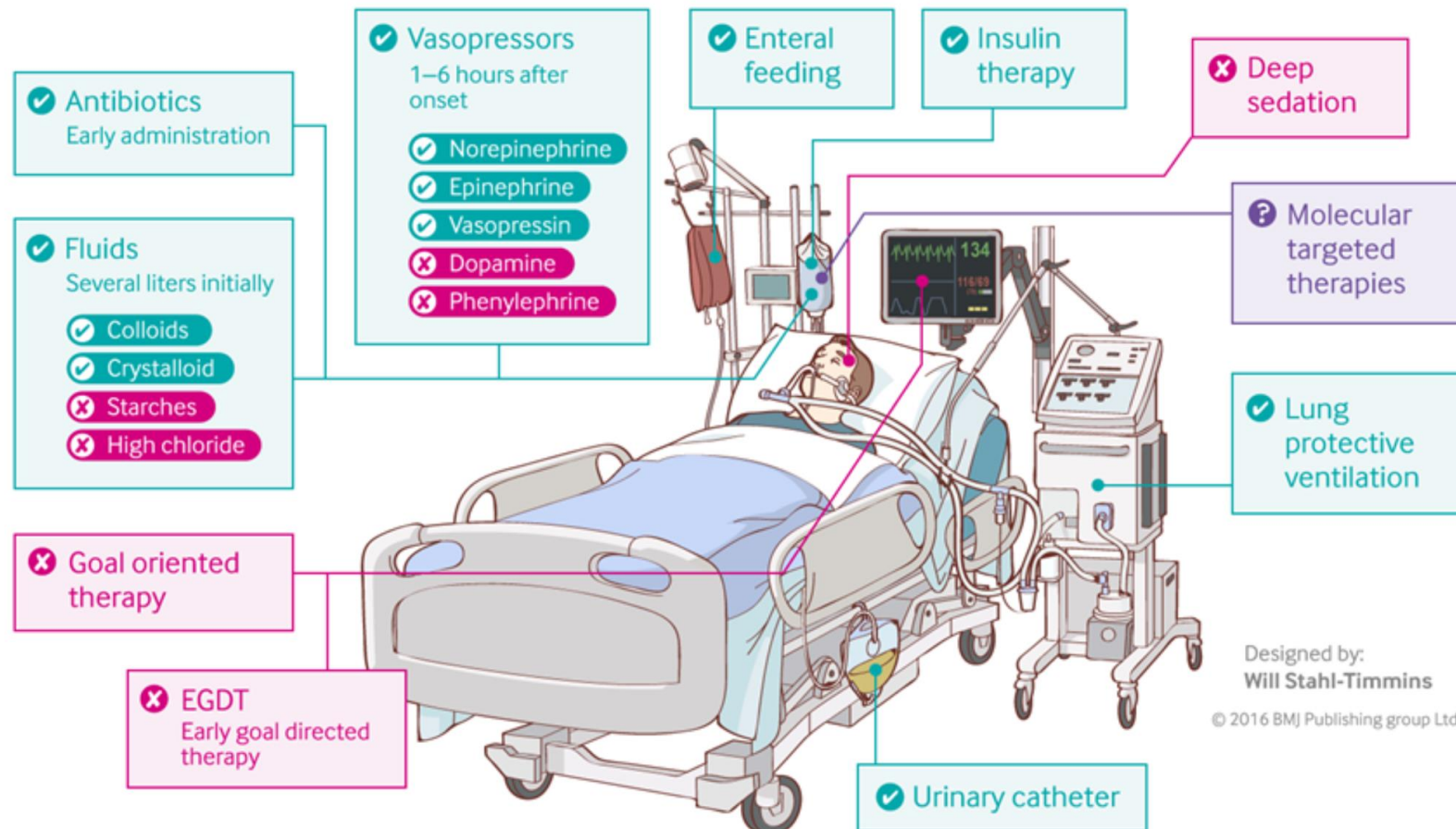




Uitdagingen rondom (vroeg) sepsis op de Spoedeisende hulp

- **Heeft de patient een infectie?** Zo ja, is dit bacterieel of viraal?
 - Isolatie nodig?
 - Afname bloedkweken, neus-keel-swab?
 - Antibiotica? Specifieke anti-virale behandeling?
- **Ernst voorspellen:** wat is de kans op orgaanfalen en/of overlijden?
 - Kan de patiënt naar de verpleegafdeling, intensive care – of naar huis?

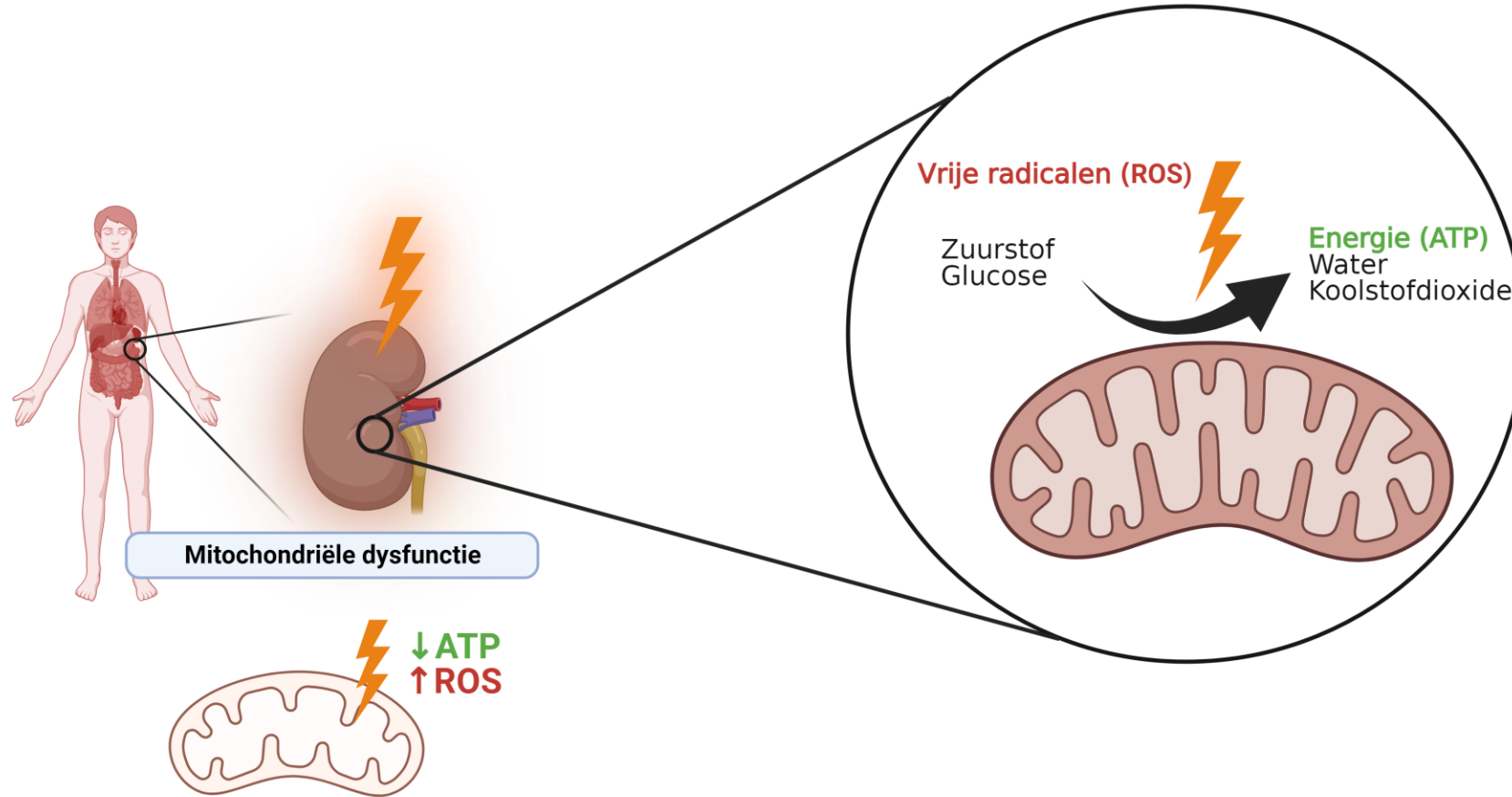
Huidige behandeling: beperkt tot antibiotica en ondersteunende zorg



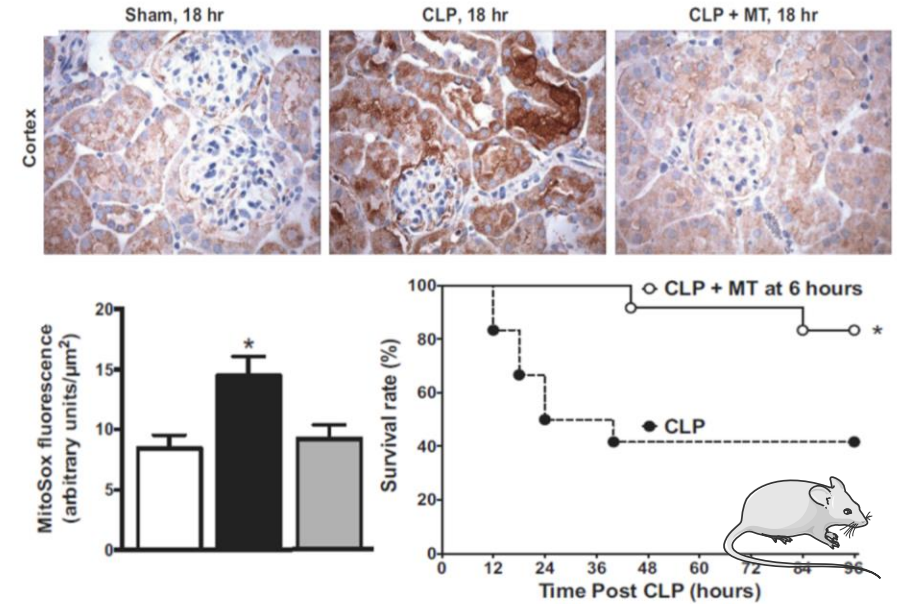
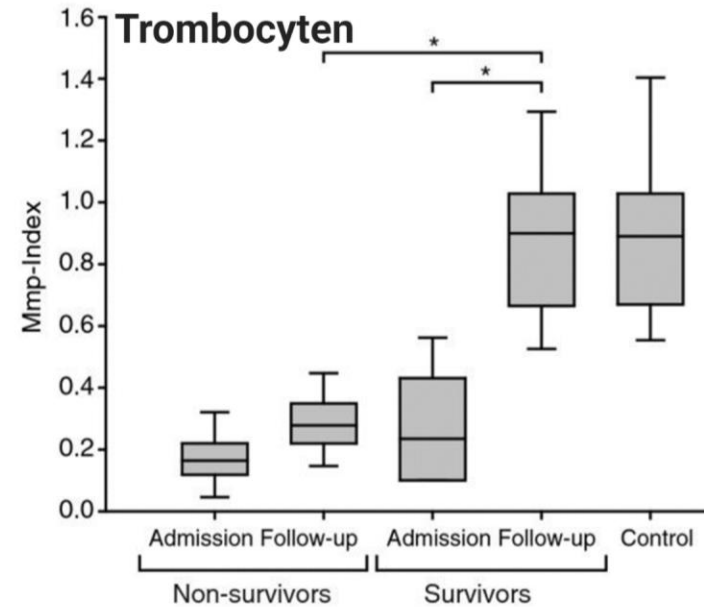
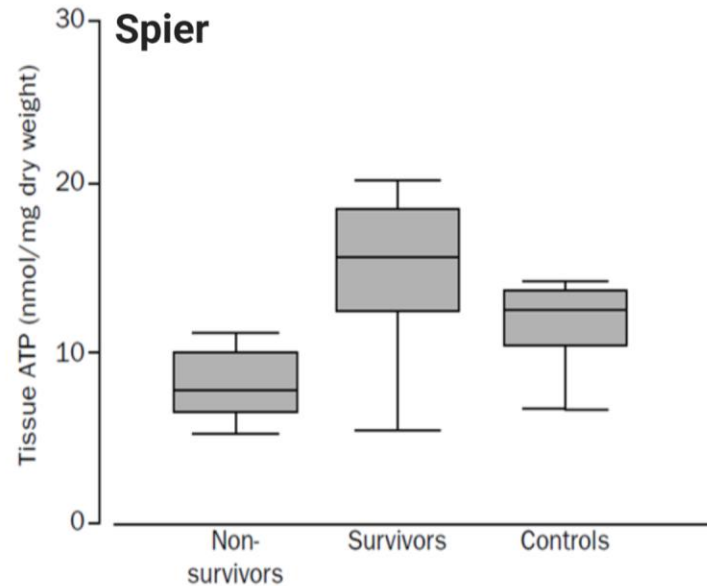
Wat weten we nog niet?

- **70%** van de Nederlandse populatie heeft **nooit van sepsis gehoord**
- **Vroege herkenning is moeilijk:** grote verschillen tussen patiënten, mogelijk presentatie zonder tekenen van infectie
- De exacte **oorzaak die leidt tot orgaanfalen is onbekend**
- Er is **geen behandeling gericht op de oorzaak van orgaanfalen**
- **Post-sepsis syndroom:** we begrijpen niet waarom sommige mensen restloos genezen en anderen lang klachten houden

Mitochondriën: een centrale speler in sepsis

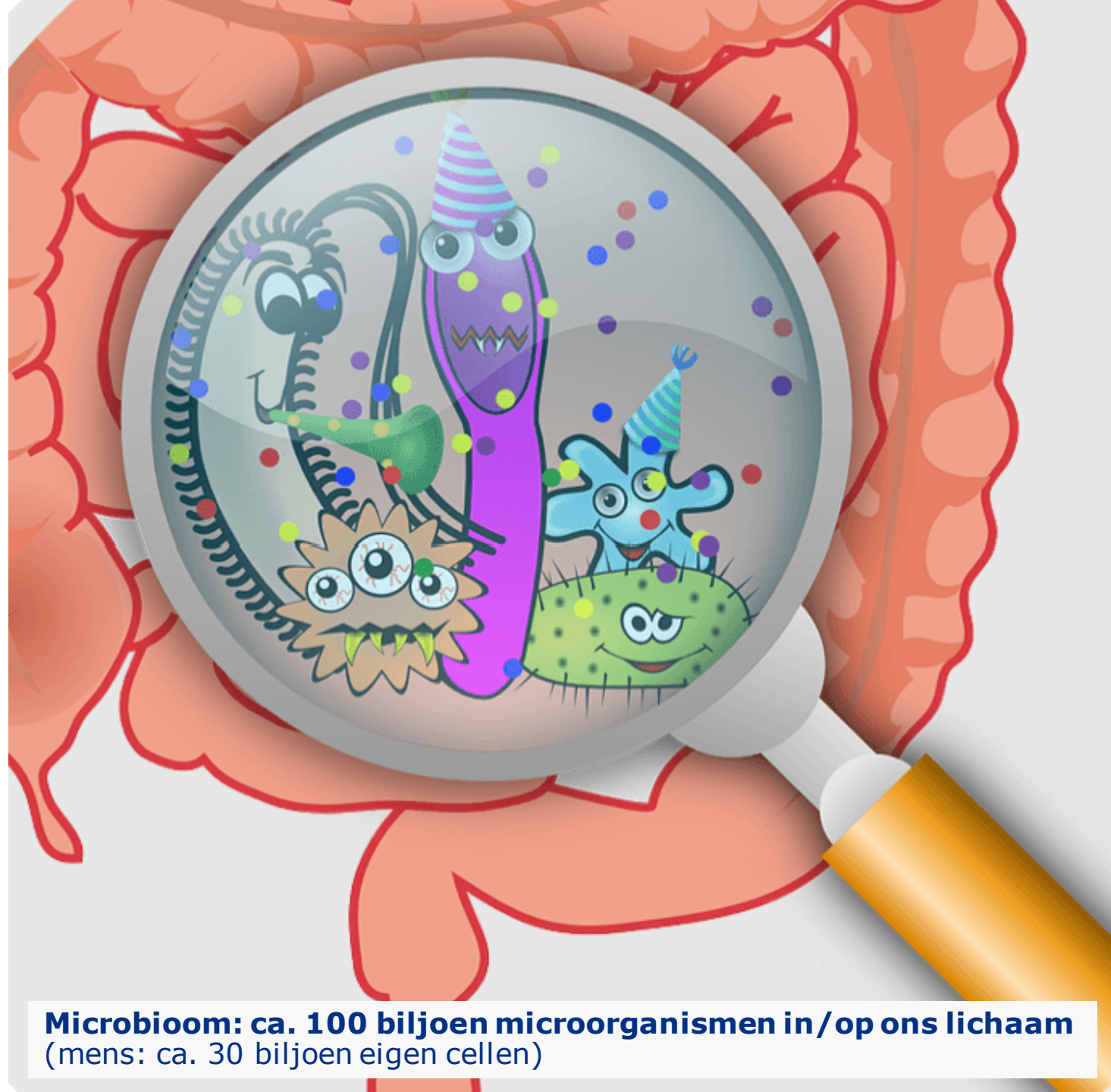


Sepsis is geassocieerd met mitochondriële dysfunctie



- **MT:** MitoTEMPO (mitochondriële anti-oxidant)
- **Sham:** controle operatie
- **CLP:** cecum ligatie en punctie (sepsis)

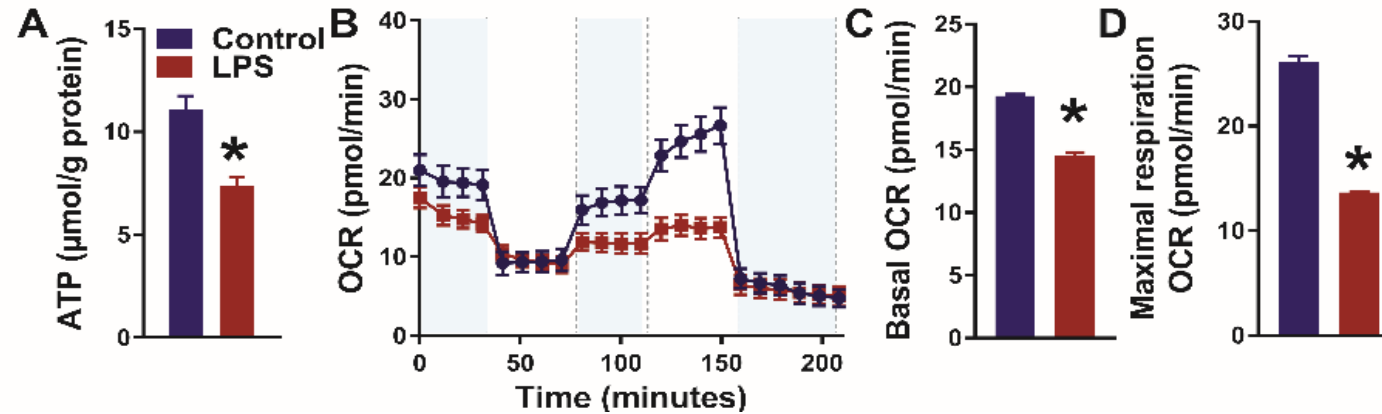
Bacteriën zijn een belangrijke oorzaak van sepsis: **tevens oorzaak van mitochondrieel falen?**



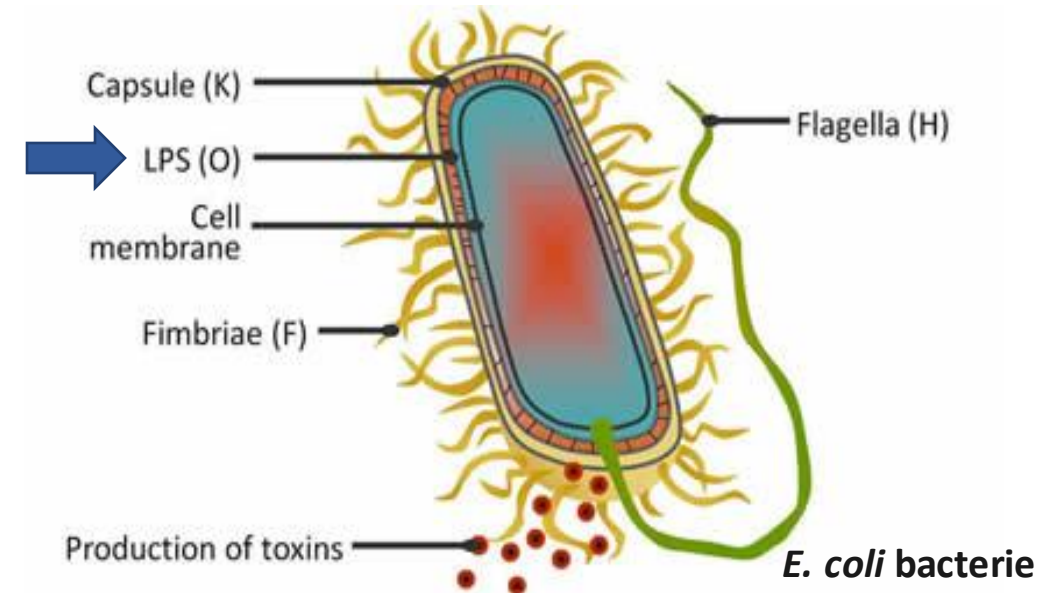
Microbioom: ca. 100 biljoen microorganismen in/op ons lichaam
(mens: ca. 30 biljoen eigen cellen)

Endotoxines geven mitochondriële dysfunctie

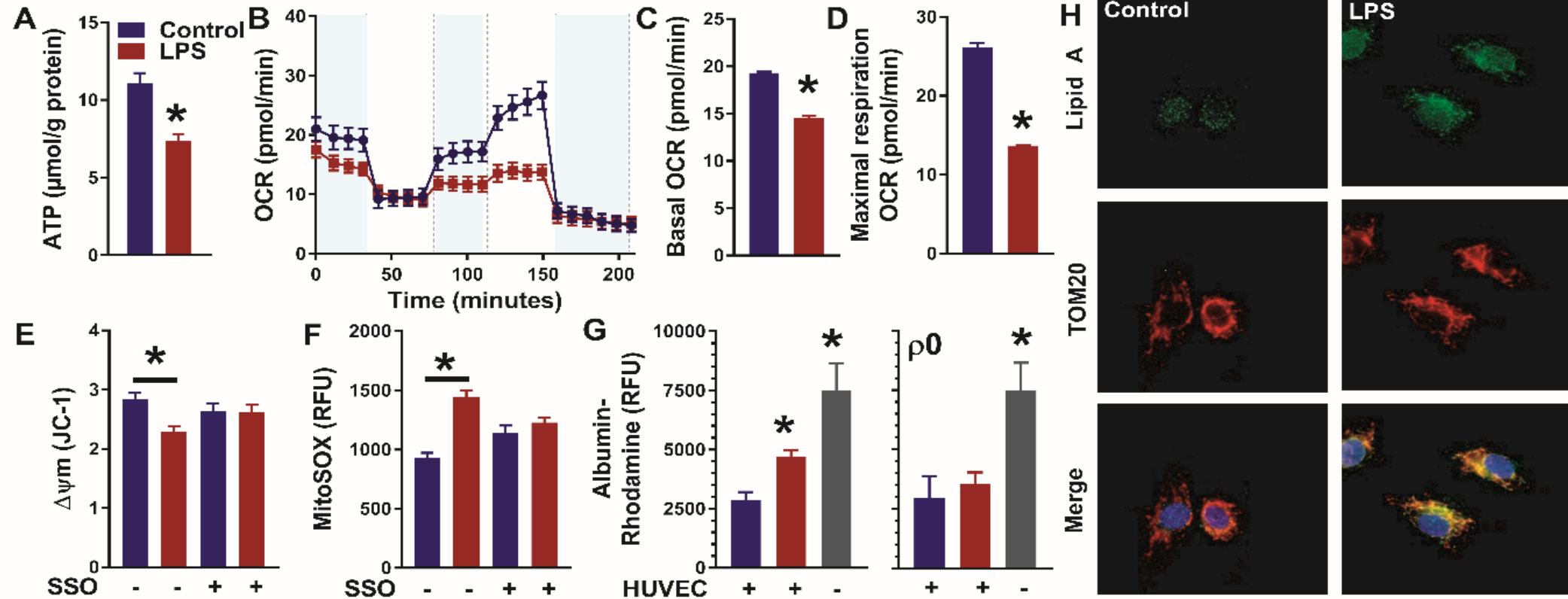
(Junior Kolff Grant, 2017-2021)



- **ATP:** energie
- **OCR:** Oxygen Consumption Rate (mitochondriële ademhaling)



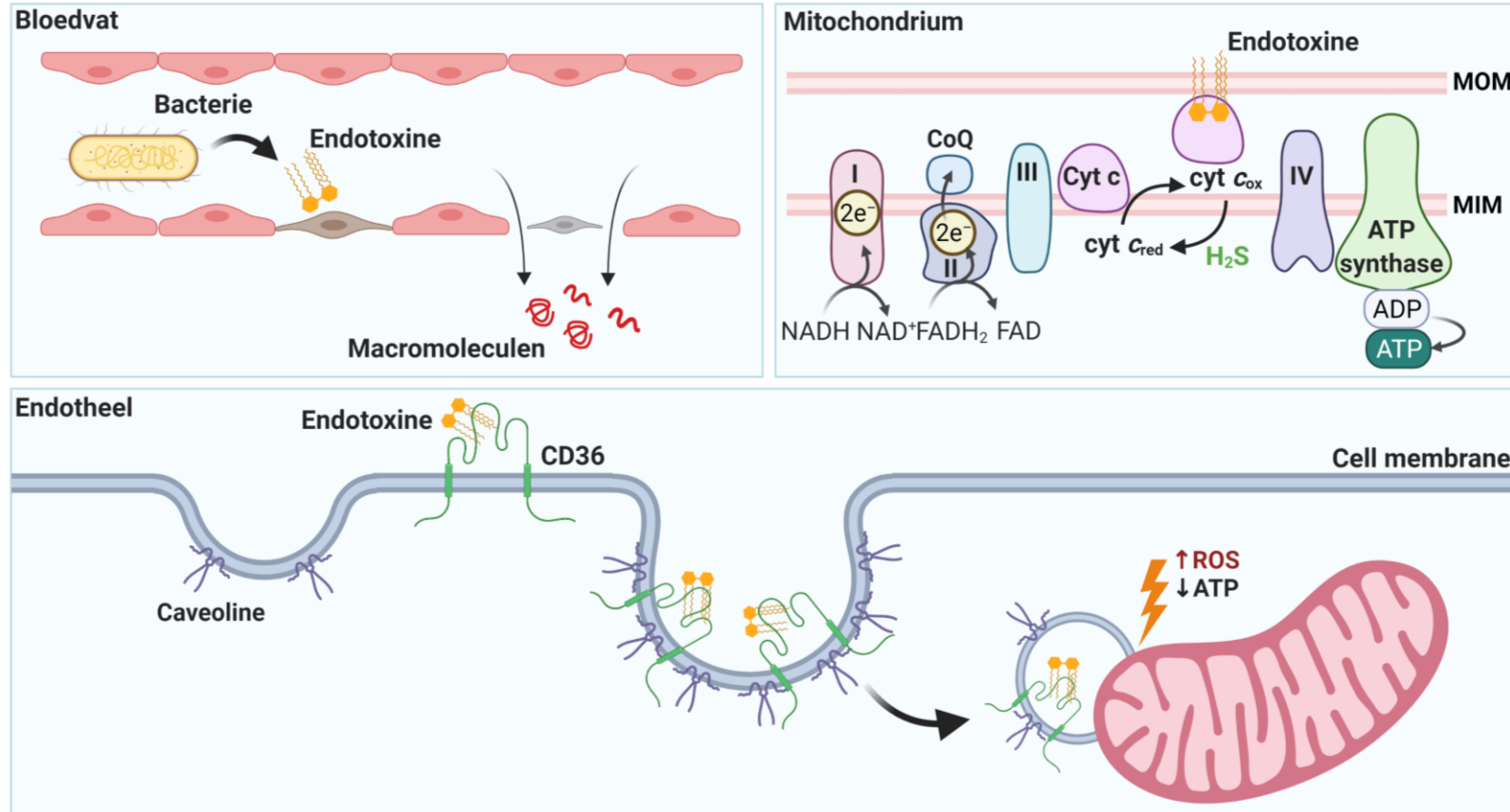
Endotoxines geven mitochondriële dysfunctie (Junior Kolff Grant, 2017-2021)



- $\Delta\psi\text{m}$: membraanpotentiaal (mitochondrieel "voltage")
- MitoSOX: vrije radicalen (ROS)

Endotoxines geven mitochondriële dysfunctie

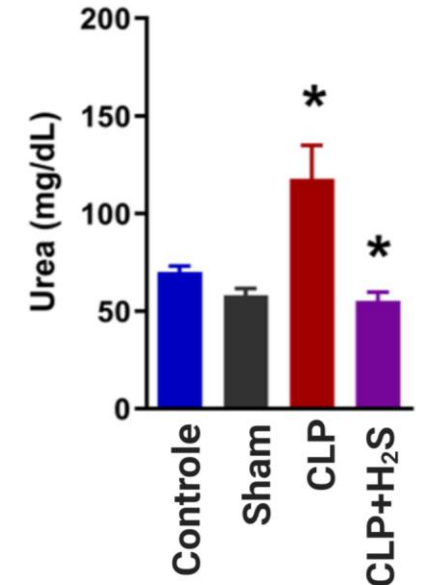
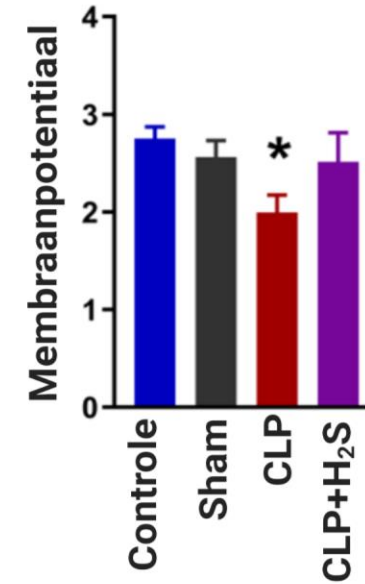
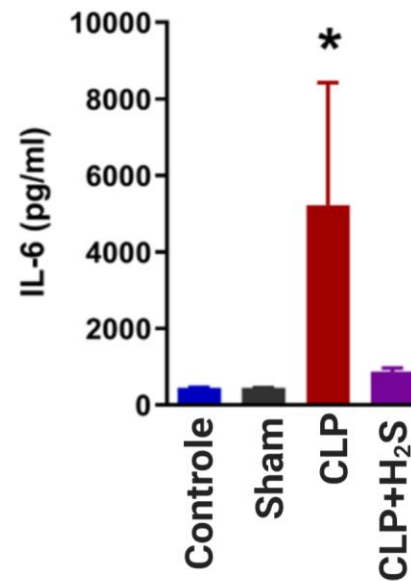
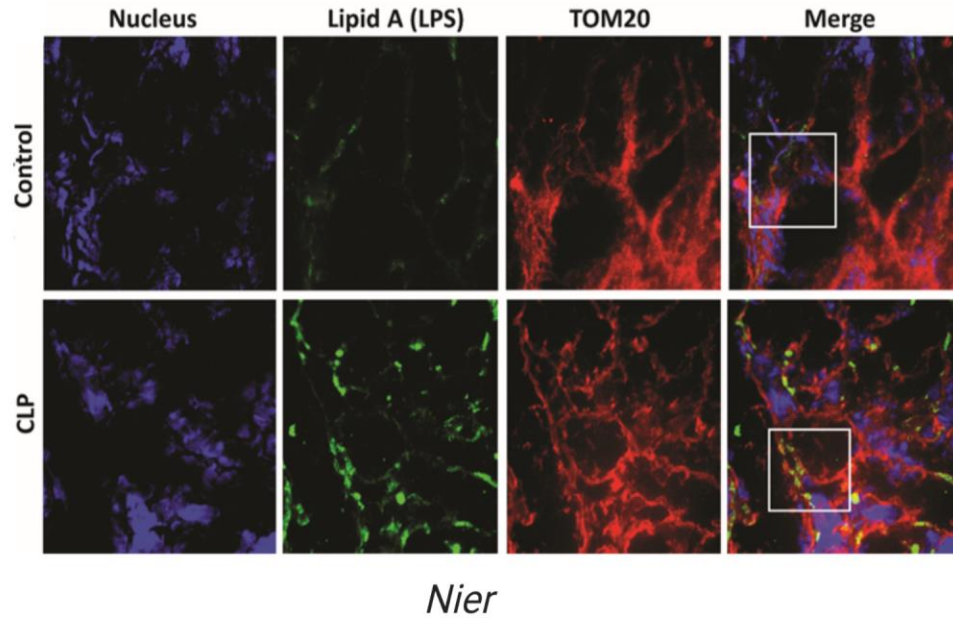
(Junior Kolff Grant, 2017-2021)

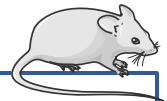


- **Endotoxine:** LPS (bacteriële toxine)
- **Endotheel:** bloedvatwand
- **CD36:** transporteiwit (o.a. voor vetzuren)
- **ATP:** energie
- **ROS:** vrije radicalen

Endotoxines geven mitochondriële dysfunctie: H₂S als therapie?

(Junior Kolff Grant, 2017-2021)



- 
- **Sham:** controle-operatie
 - **CLP:** cecum-ligatie en punctie (sepsis)
 - **IL-6:** cytokine (ontsteking)
 - **Membranepotentiaal:** mitochondrieel “voltage”
 - **Urea:** nierfunctie

Endotoxines geven mitochondriële dysfunctie: H₂S als therapie?

(Junior Kolff Grant, 2017-2021)

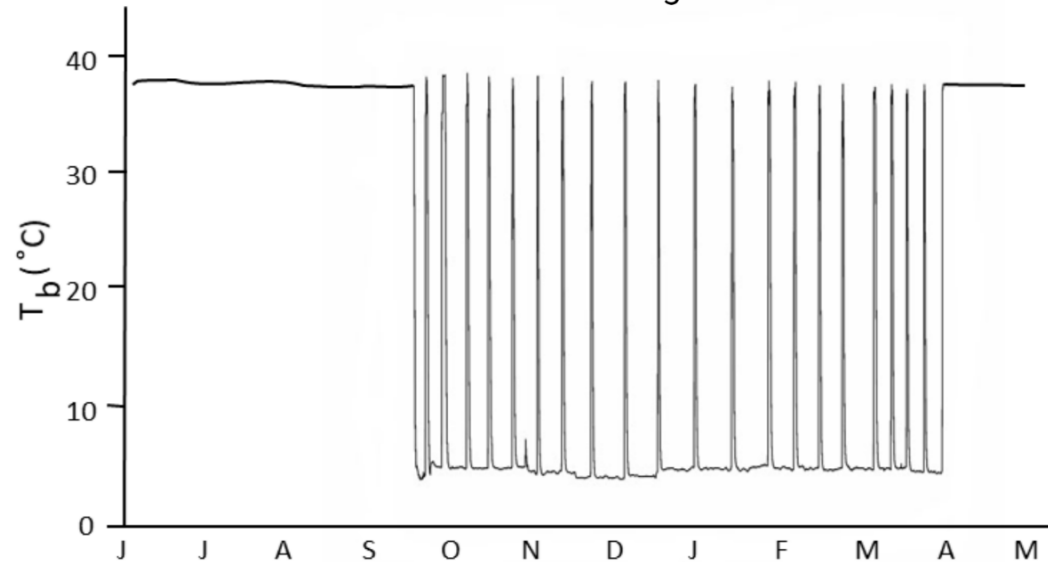




Winterslaap: overleven onder extreme omstandigheden

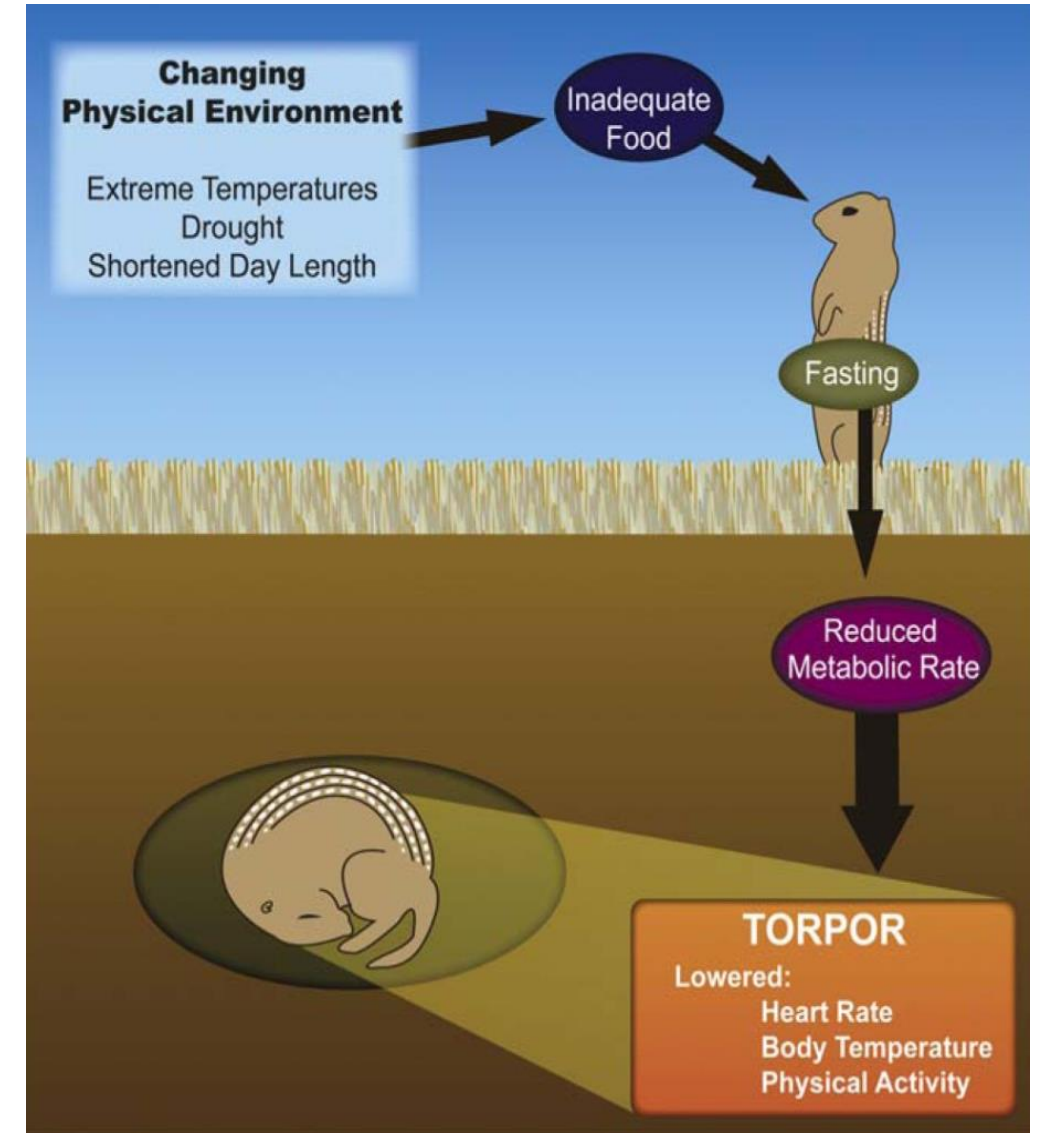
Arousal (12-24 uur)

- Herstel fysiologische parameters < 1,5 uur
- Geen tekenen van orgaanschade

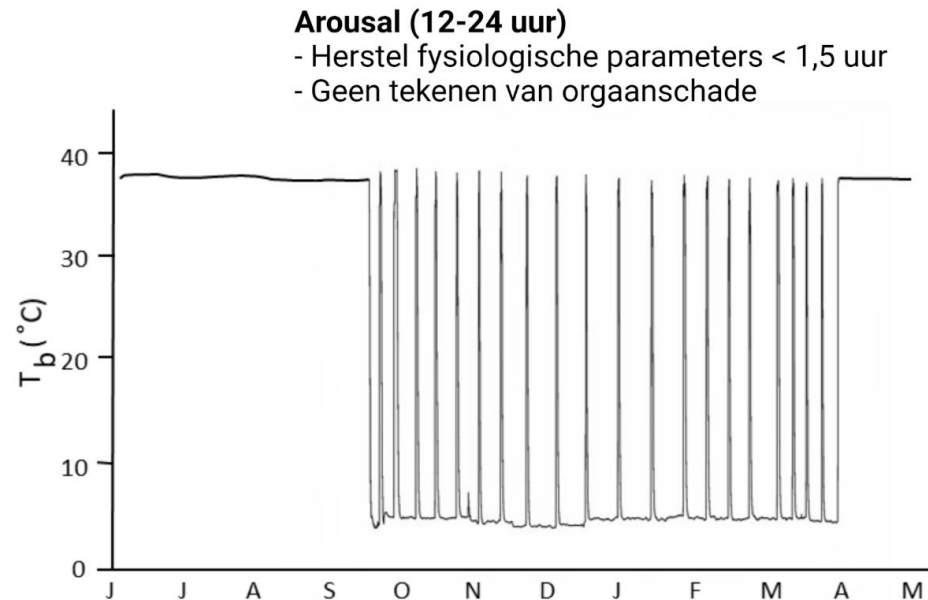


Torpor (6-30 dagen): laag metabolisme

- Minimum temperatuur -2°C
- $VO_2 < 10\%$
- Hartslag van 400/min naar 4/min
- Reversibele immuunsuppressie
- Ontstold



Winterslaap: overleven onder extreme omstandigheden



Torpor (6-30 dagen): laag metabolisme

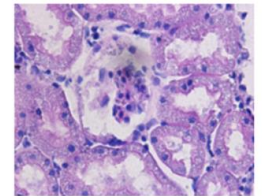
- Minimum temperatuur -2°C
- $VO_2 < 10\%$
- Hartslag van 400/min naar 4/min
- Reversibele immuunsuppressie
- Ontstold



Torpor



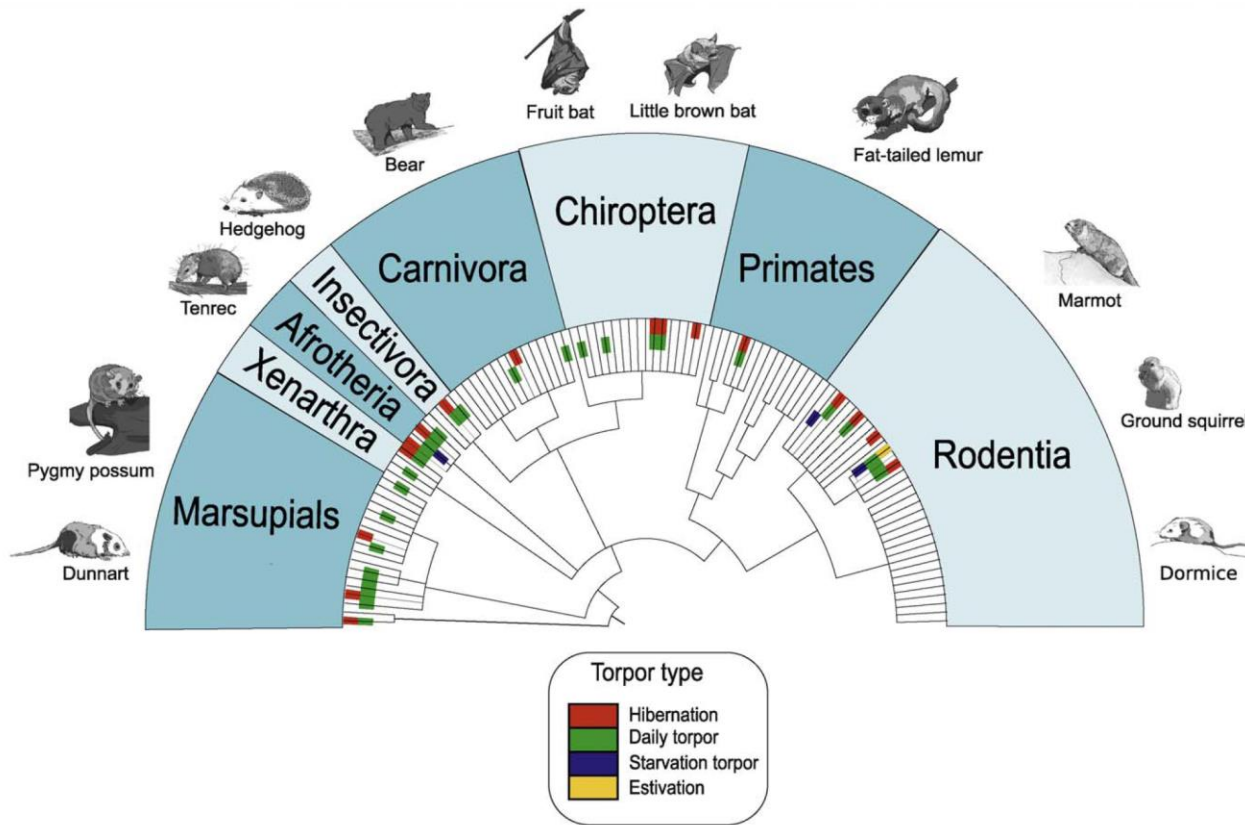
Arousal



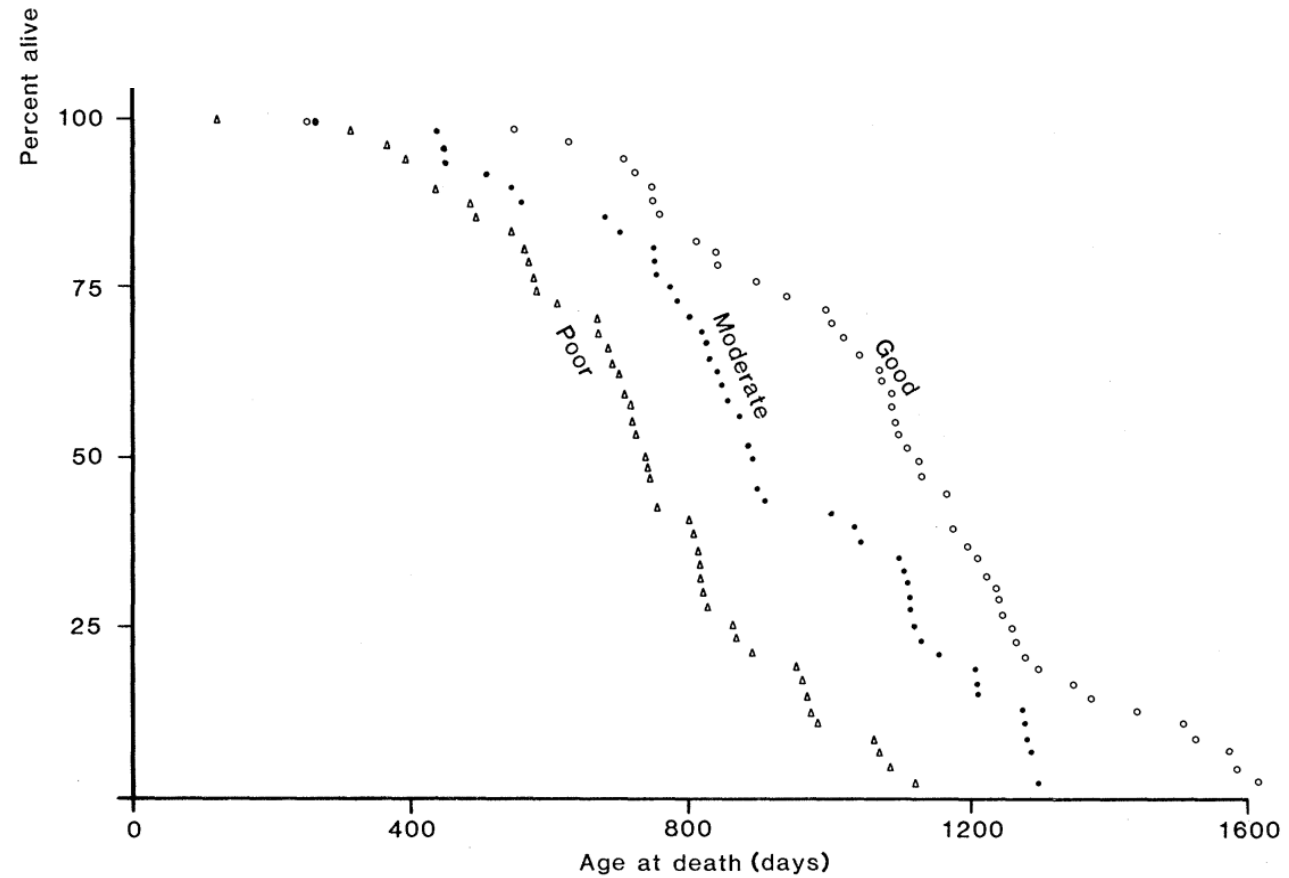
~15°C, 3 uur

Hamster: winterslaper
Rat: geen winterslaper

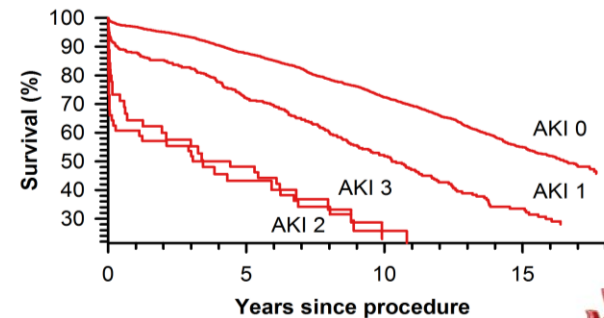
Winterslaap komt voor bij veel verschillende diersoorten



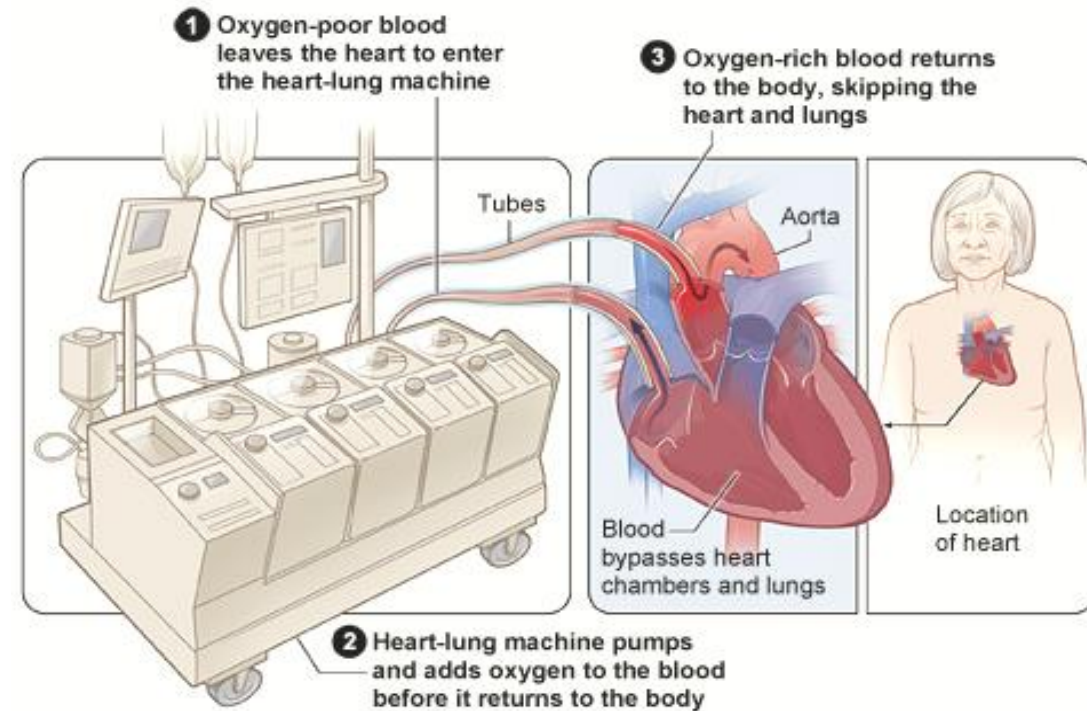
Winterslapers leven langer



Onderkoeling ≠ winterslaap

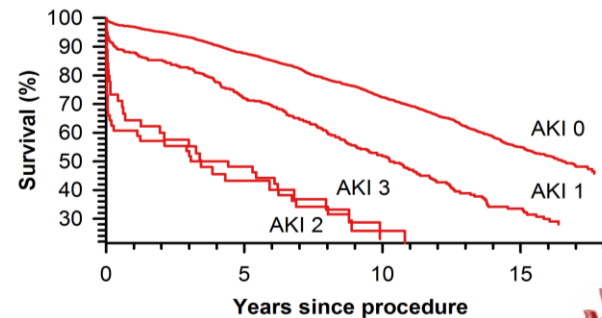


No. at risk				
AKI 0	4386 (89%)	3549	2014	589
AKI 1	451 (9%)	287	140	49
AKI 2	56 (1%)	25	4	0
AKI 3	45 (1%)	15	6	1



Hart-long machine
(open hart chirurgie, bypass/hartklep)

Onderkoeling ≠ winterslaap



No. at risk

AKI 0 4386 (89%)
AKI 1 451 (9%)
AKI 2 56 (1%)
AKI 3 45 (1%)

3549
287
25
15

2014
140
4
6

589
49
0
1

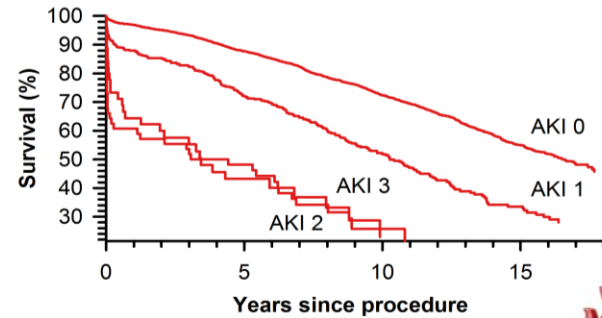


	n	AKI	Overlijden
34-37°C	398	1.0	1.0
32-34°C	1455	0.8 (0.6-1.1)	0.6 (0.5-0.7)
30-32°C	2584	0.7 (0.5-1.0) *	0.7 (0.5-0.8) *
25-30°C	447	1.0 (0.7-1.5)	0.8 (0.6-1.0)



Hart-long machine
(open hart chirurgie, bypass/hartklep)

Onderkoeling ≠ winterslaap

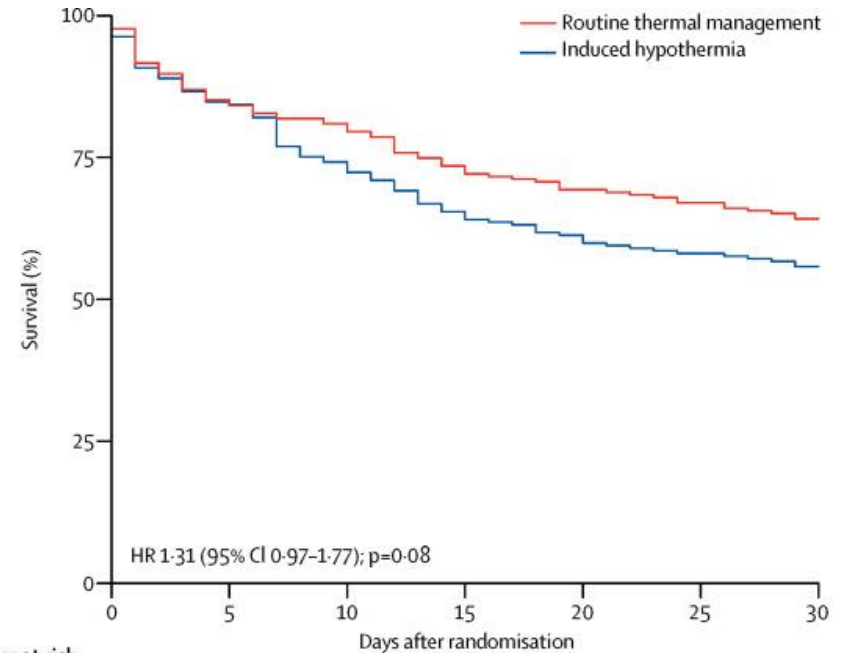


No. at risk

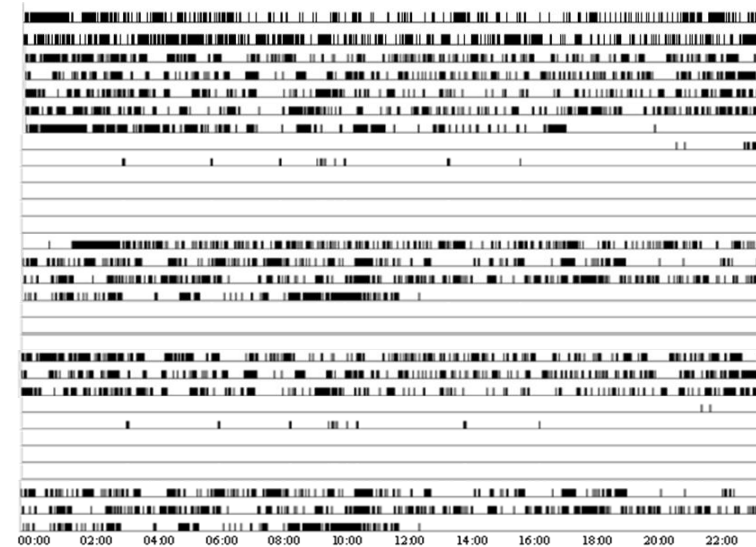
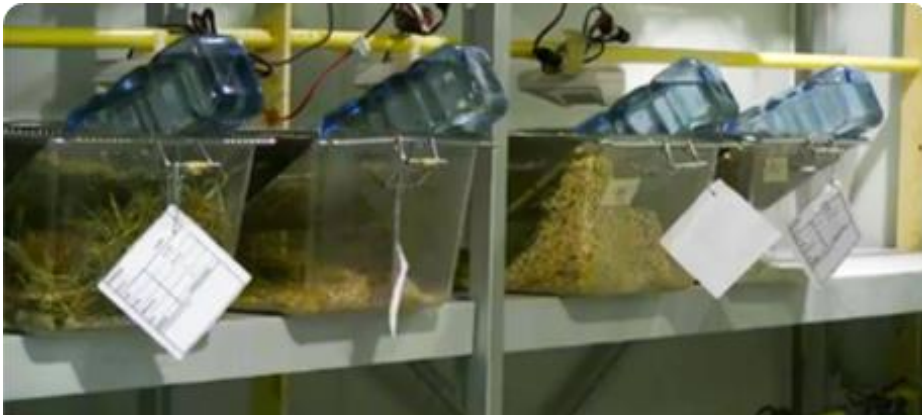
AKI 0	4386 (89%)	3549	2014	589
AKI 1	451 (9%)	287	140	49
AKI 2	56 (1%)	25	4	0
AKI 3	45 (1%)	15	6	1



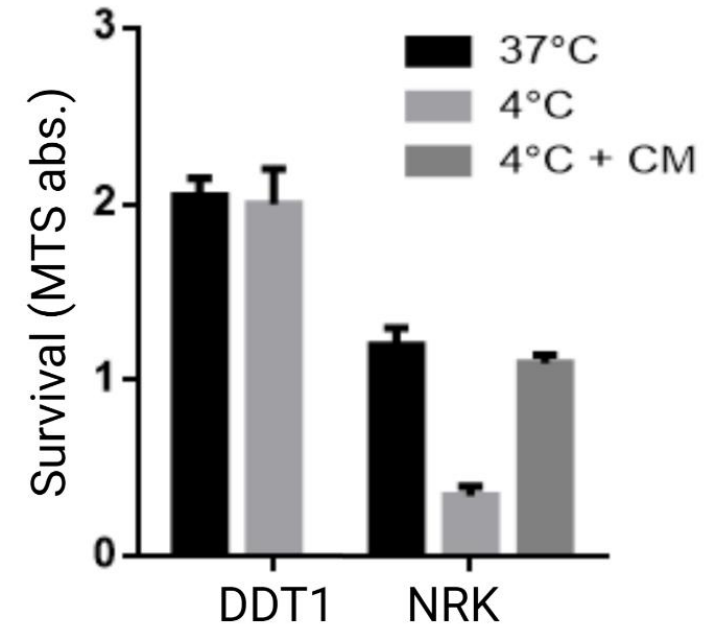
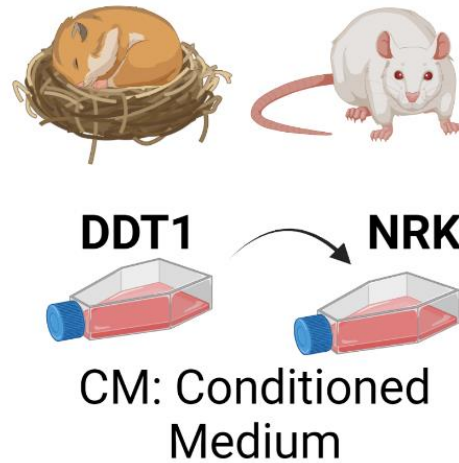
	n	AKI	Overlijden
34-37°C	398	1.0	1.0
32-34°C	1455	0.8 (0.6-1.1)	0.6 (0.5-0.7)
30-32°C	2584	0.7 (0.5-1.0) *	0.7 (0.5-0.8) *
25-30°C	447	1.0 (0.7-1.5)	0.8 (0.6-1.0)



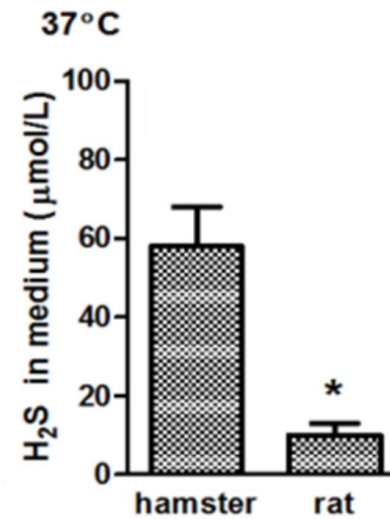
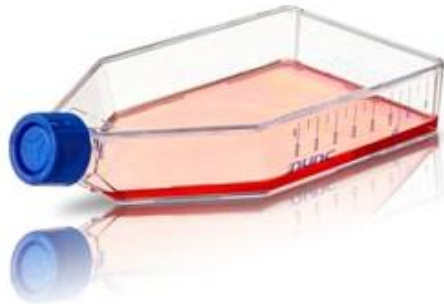
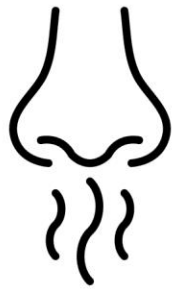
Number at risk	0	5	10	15	20	25	30
Induced hypothermia	217	184	161	142	133	126	121
Routine thermal management	215	183	174	158	149	144	138



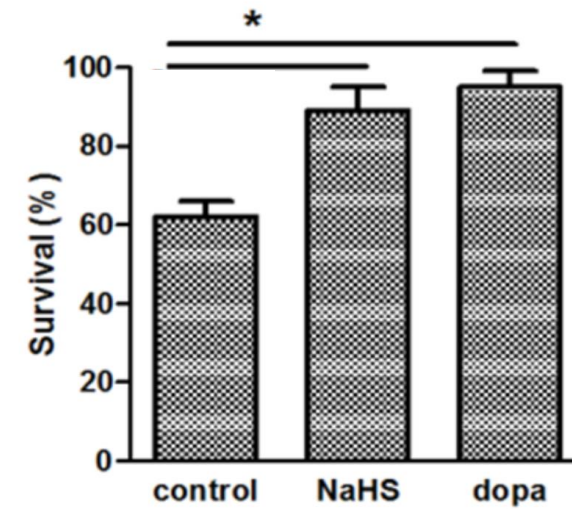
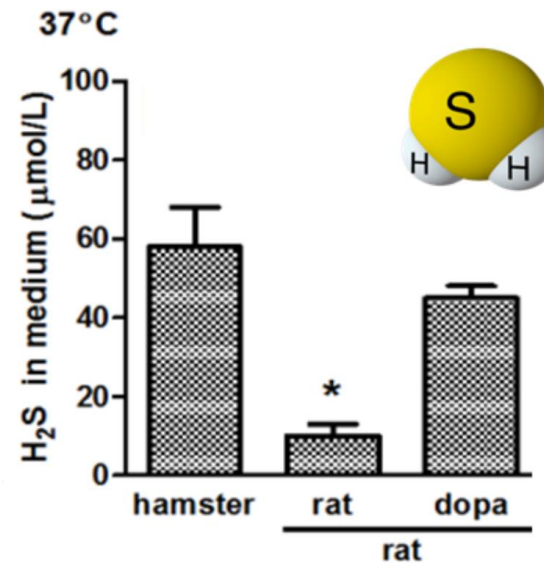
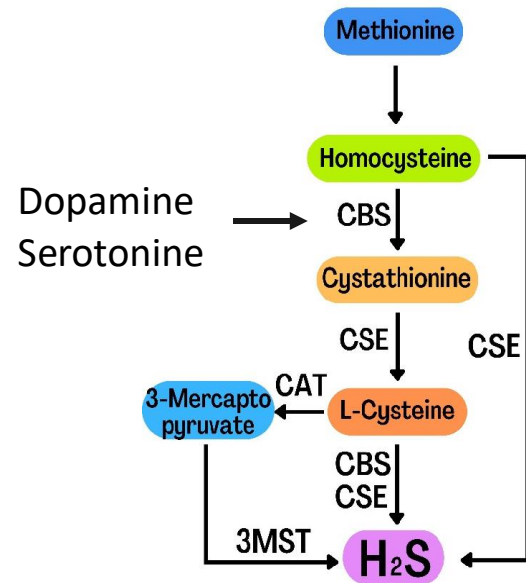
Winterslapers: cellen maken stoffen die beschermen tegen kou



Winterslaap: bescherming tegen kou door H_2S

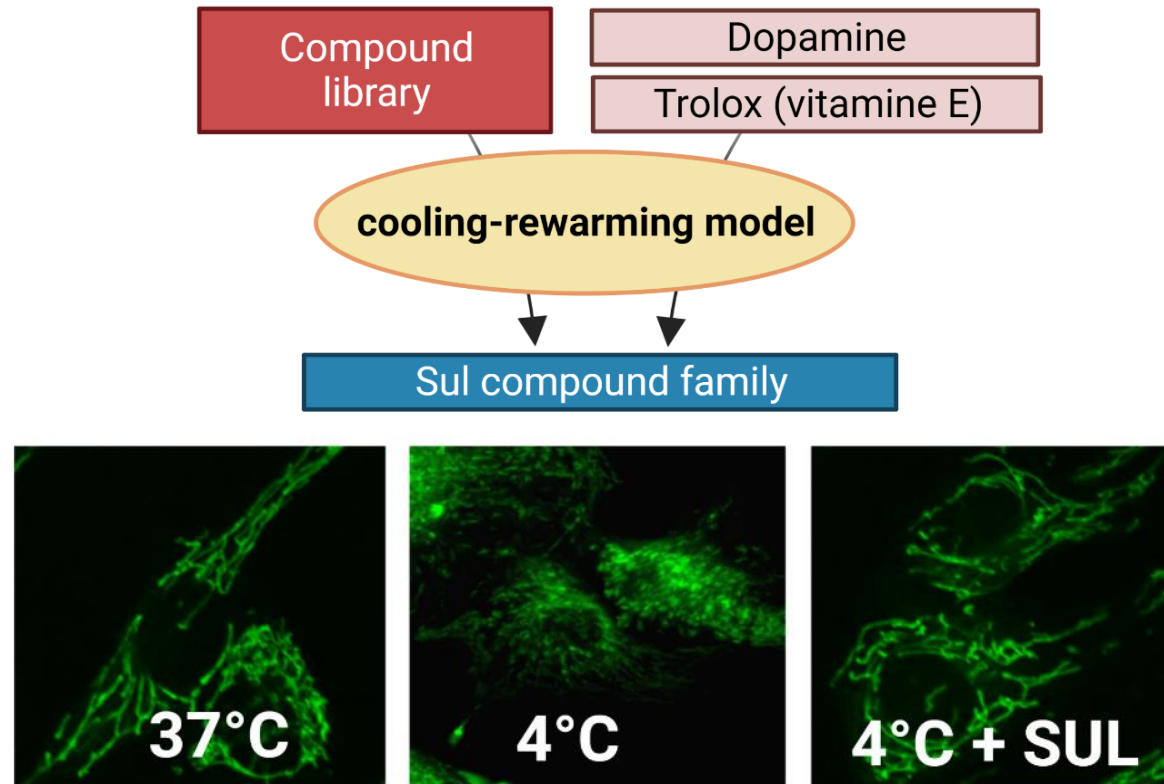


Winterslaap: bescherming tegen kou door H₂S

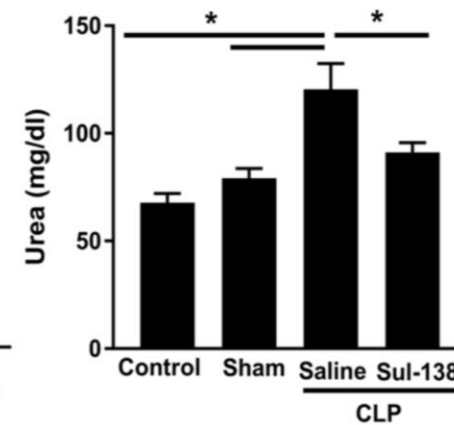
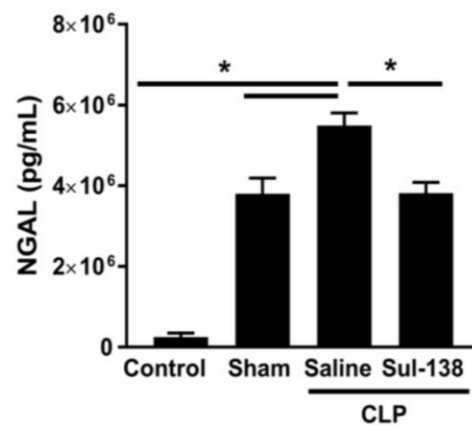
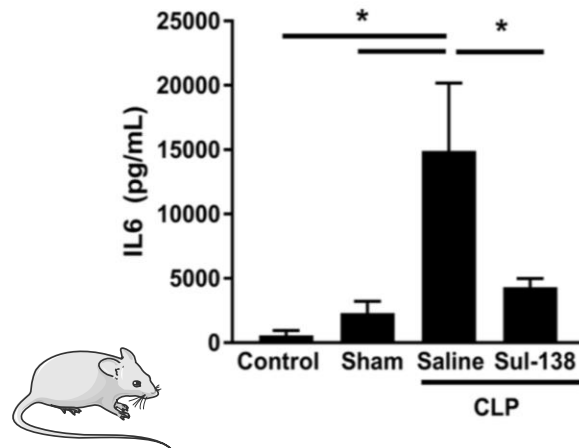
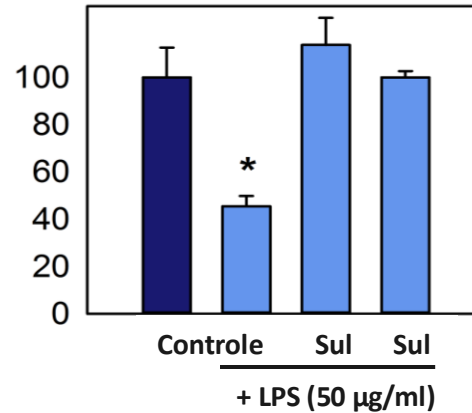
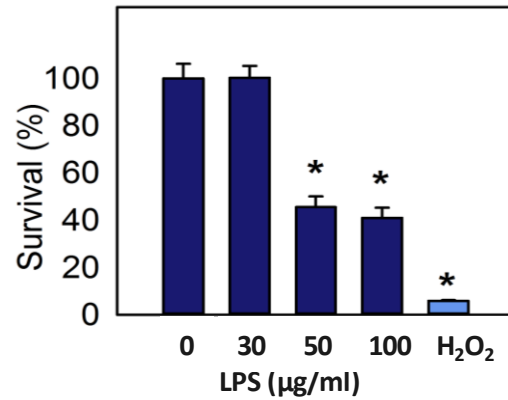


Hamster: winterslaper
Rat: geen winterslaper
Dopa: dopamine
NaHS: H₂S

Winterslaap-medicijn (Sul): bescherming tegen kou

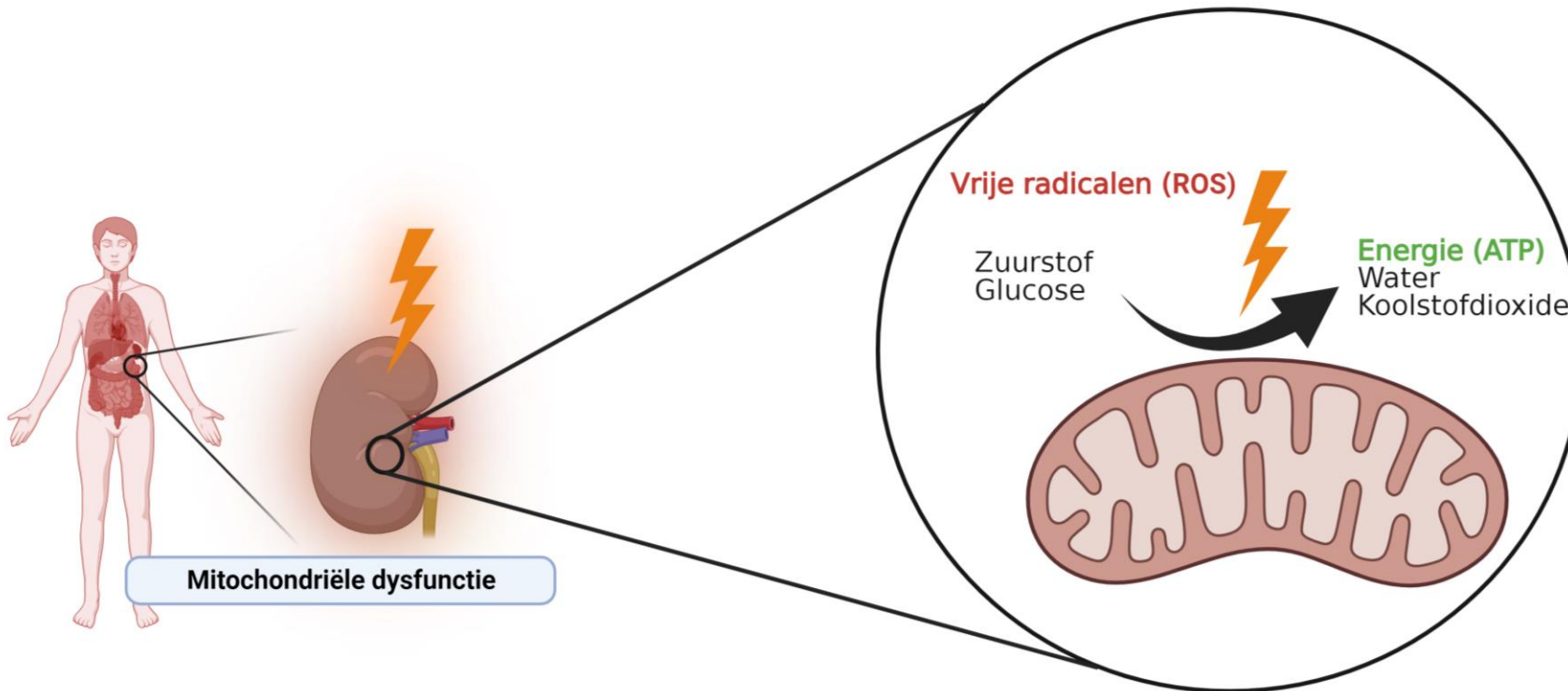


Sul-compounds beschermen in sepsis

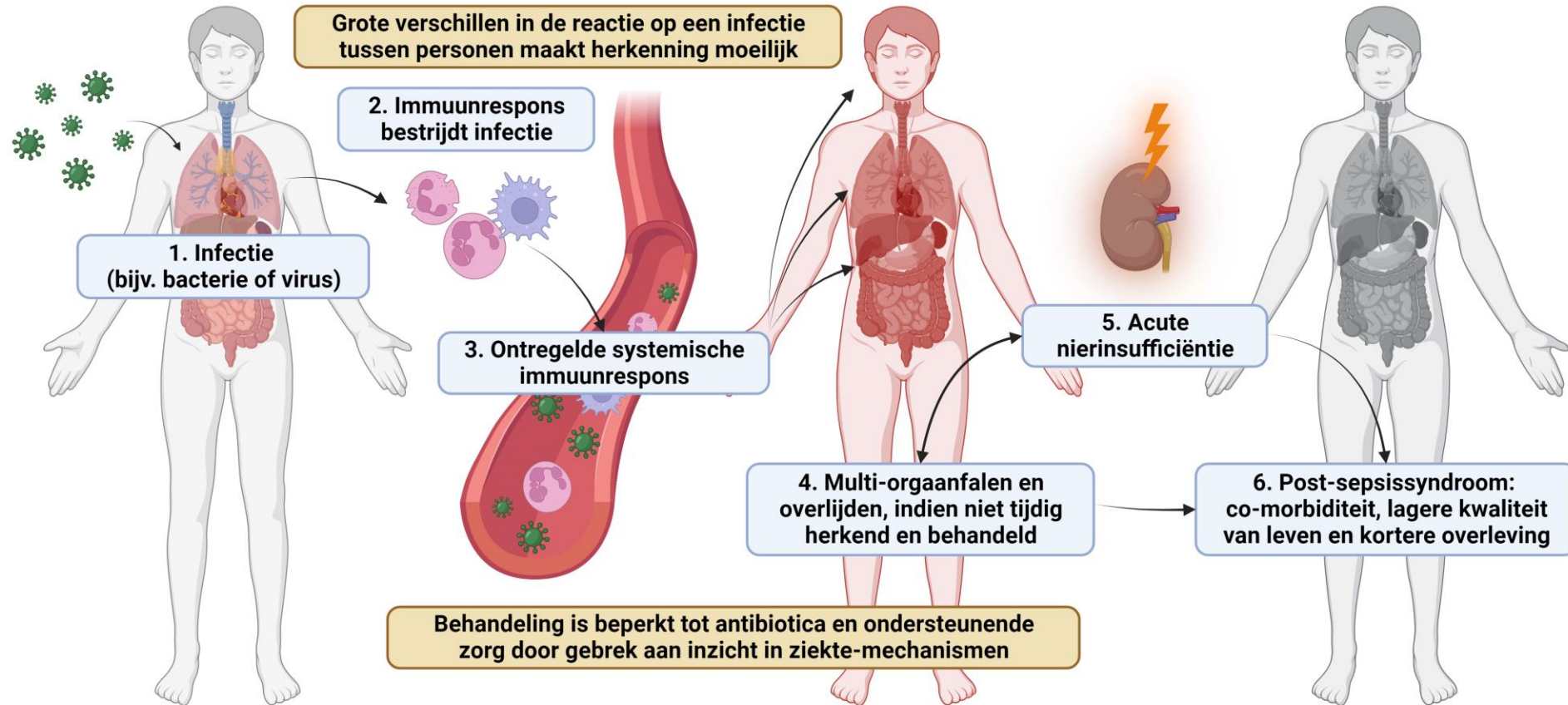


- **LPS:** bacterieel toxine
- **Sham:** controle-operatie
- **CLP:** cecum-ligatie en punctie (sepsis)

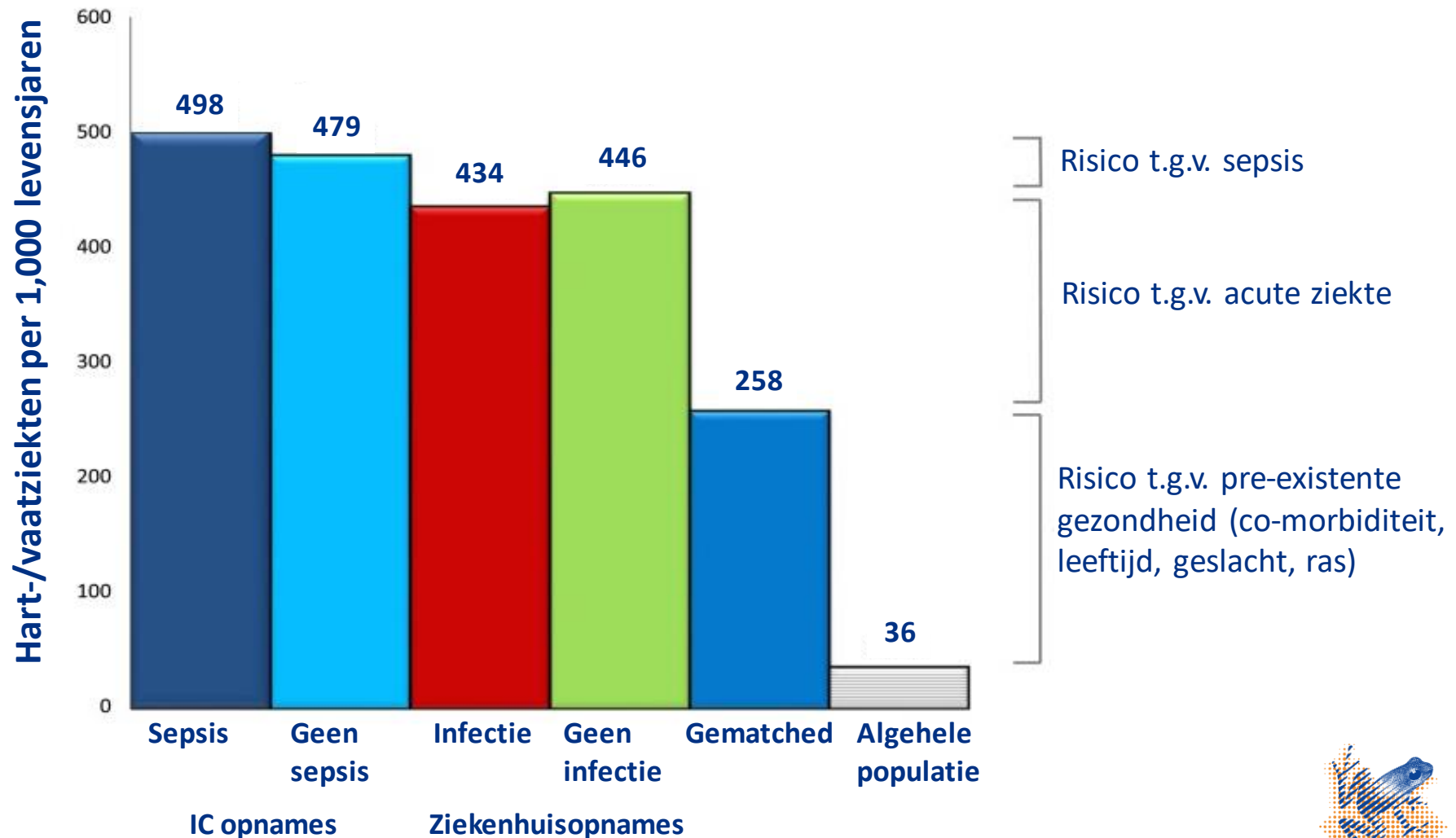
Winterslaap nabootsen: bescherming tegen acute orgaanschade



Sepsis: van infectie tot post-sepsis syndroom



Post-sepsis syndroom: hoge kans op hart-/vaatziekten



Hersenen/zenuwstelsel

PTSS, depressie,
slaapstoornissen,
geheugenproblemen,
traagheid, beroerte,
neuropathie

Slokdarm

Slikklachten

Longen

Kortademig, vermoeidheid

Hart/vaten

Verminderde conditie,
hartfalen, hartinfarct

Nieren

Chronische nierziekte

Metabolisme

Vermoeidheid, verminderde
conditie

Immuunsysteem

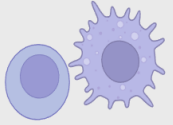
Laaggradige ontsteking,
immuunsuppressie

Spiersen/gewrichten

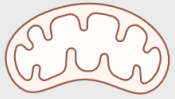
Spierverlies, spierzwakte,
vermoeidheid,
gewrichts-/spierpijn



Cerebrale ischemie en
ontsteking, schade bloed-
hersenbarrière



Epigenetische veranderingen
in leukocyten



Mitochondriële dysfunctie en
schade, mitochondriële DNA
mutaties



Pre-existerende comorbiditeit,
polyfarmacie en kwetsbaarheid

Hersenen/zenuwstelsel

PTSS, depressie,
slaapstoornissen,
geheugenproblemen,
traagheid, beroerte,
neuropathie

Longen

Kortademig, vermoeidheid

Nieren

Chronische nierziekte

Metabolisme

Vermoeidheid, verminderde
conditie

Immuunsysteem

Laaggradige ontsteking,
immuunsuppressie

Slokdarm

Slikklachten

Hart/vaten

Verminderde conditie,
hartfalen, hartinfarct

Spieren/gewrichten

Spierverlies, spierzwakte,
vermoeidheid,
gewrichts-/spierpijn

Verminderde conditie

Recidief infectie/sepsis

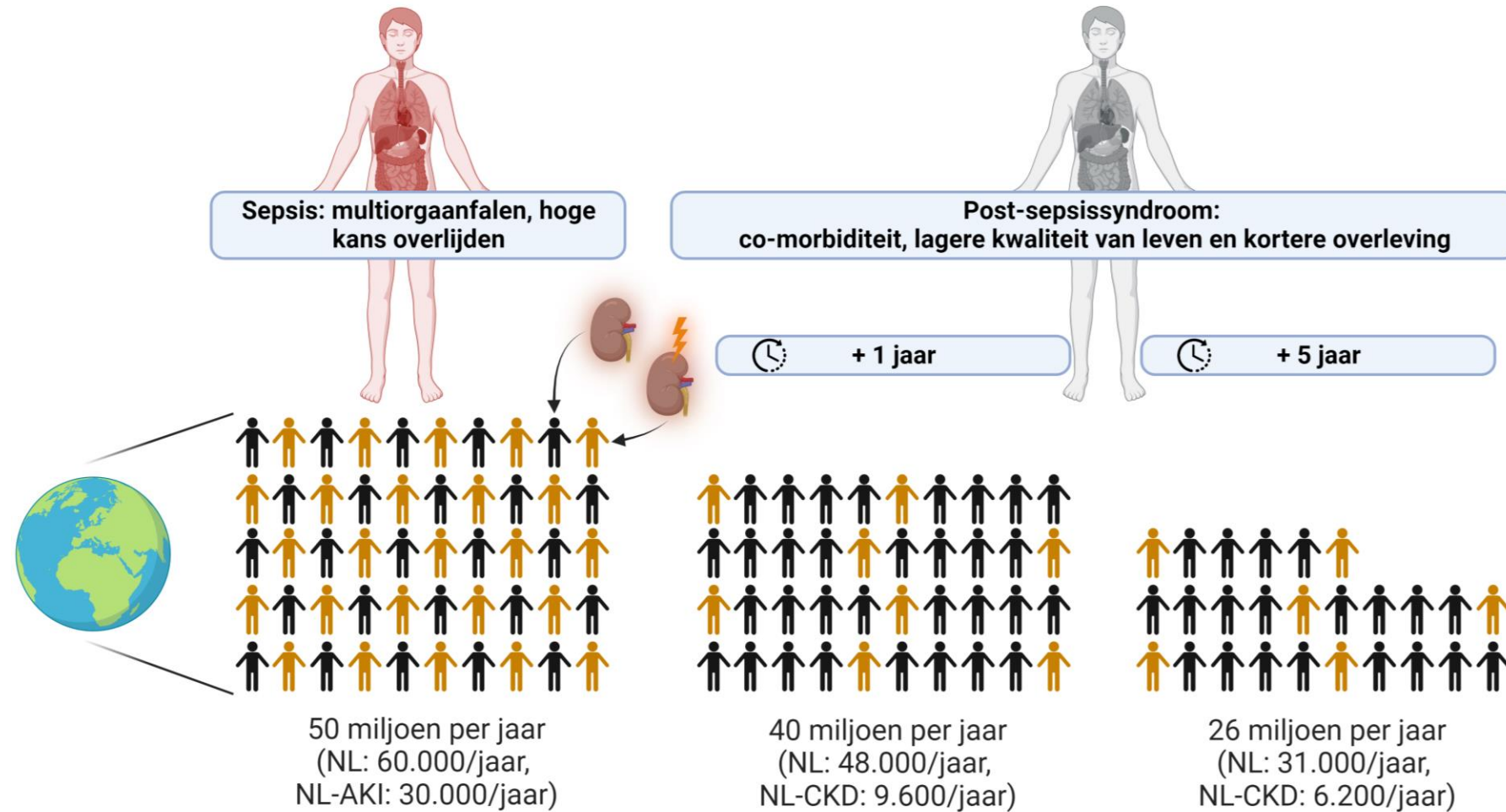
Niet kunnen werken

Verminderde cognitieve,
psychologische en
emotionele functie

Verminderde kwaliteit
van leven

Verkorte levensduur

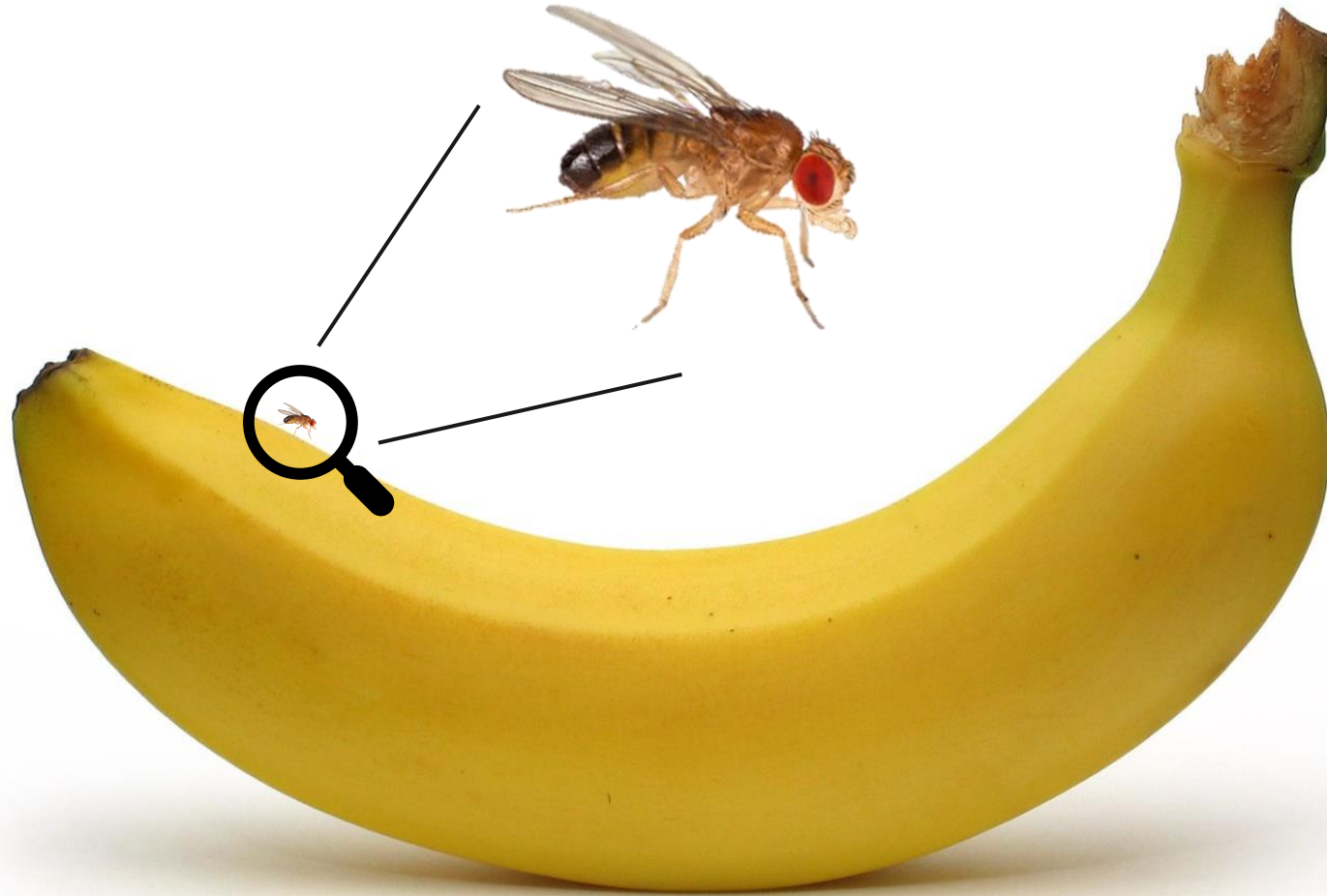
Post-sepsis syndroom: één op de vijf ontwikkelt chronische nierziekte



Schade door sepsis (of sepsis door verhoogde kwetsbaarheid)?



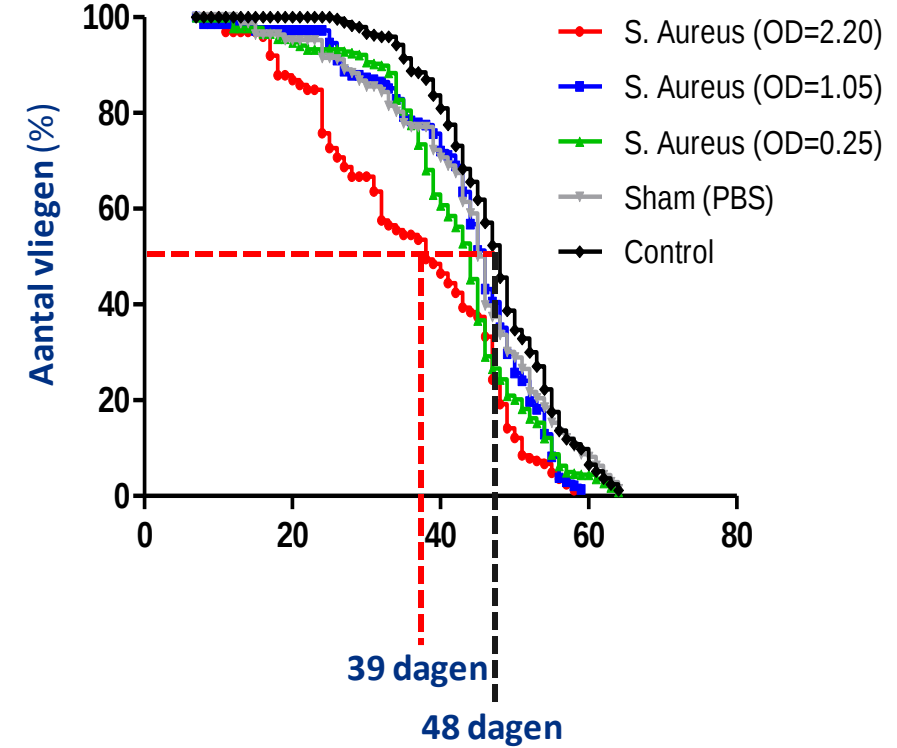
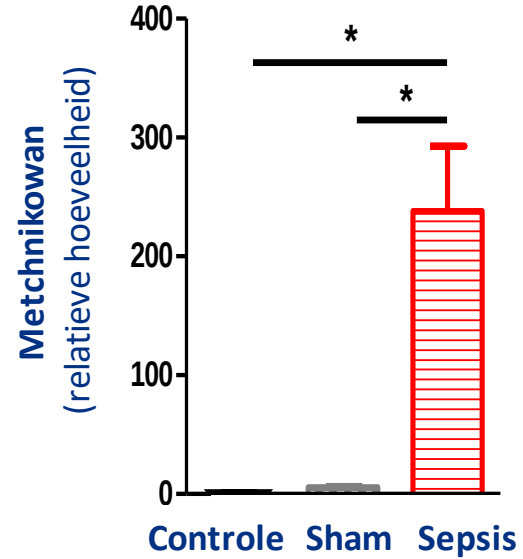
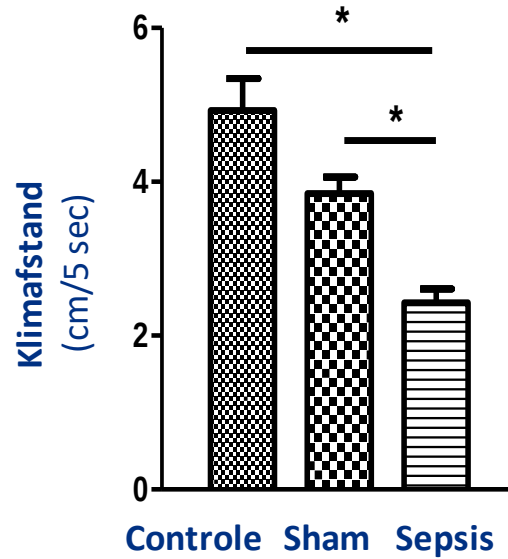
Schade door sepsis (of sepsis door verhoogde kwetsbaarheid)?



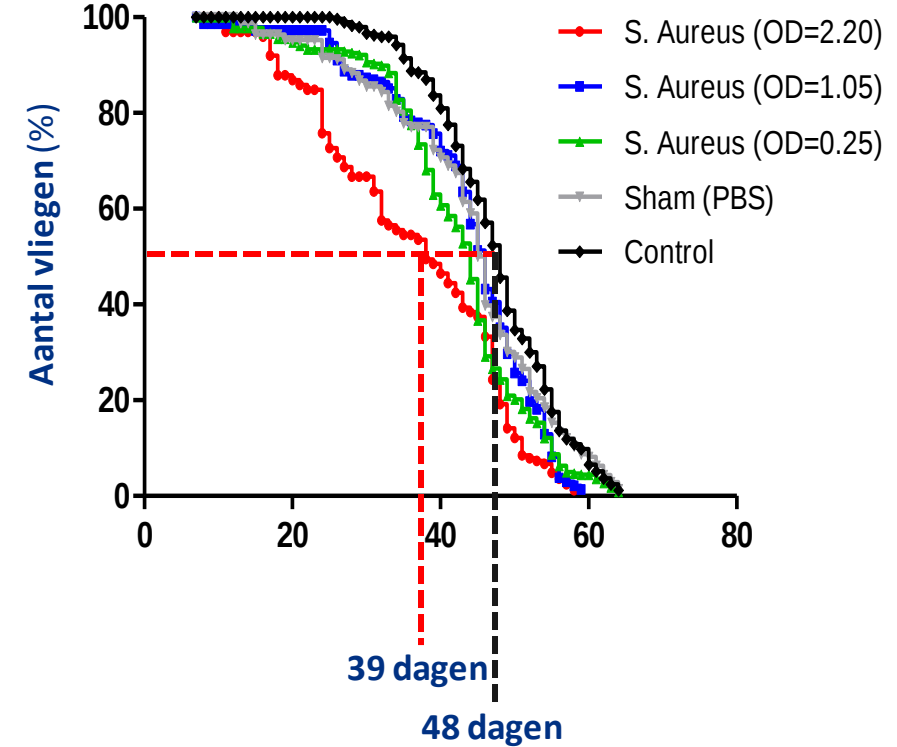
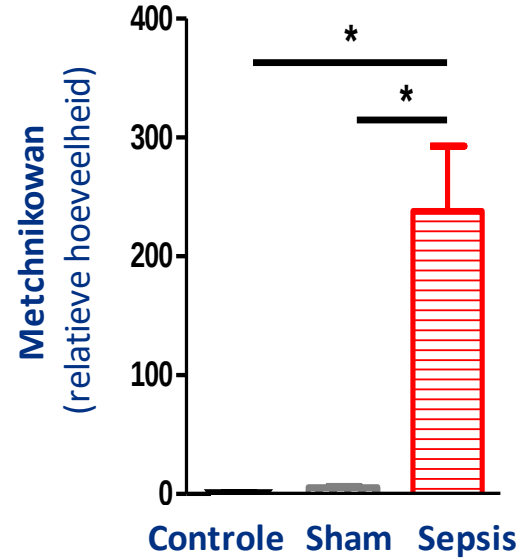
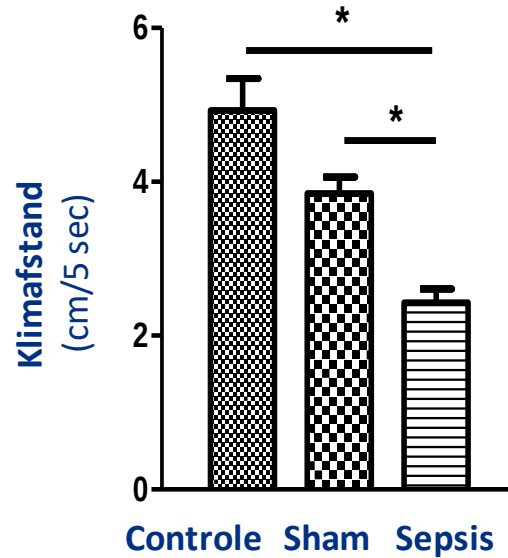
Sepsis in fruitvliegen



Sepsis in fruitvliegen: verkorte levensduur



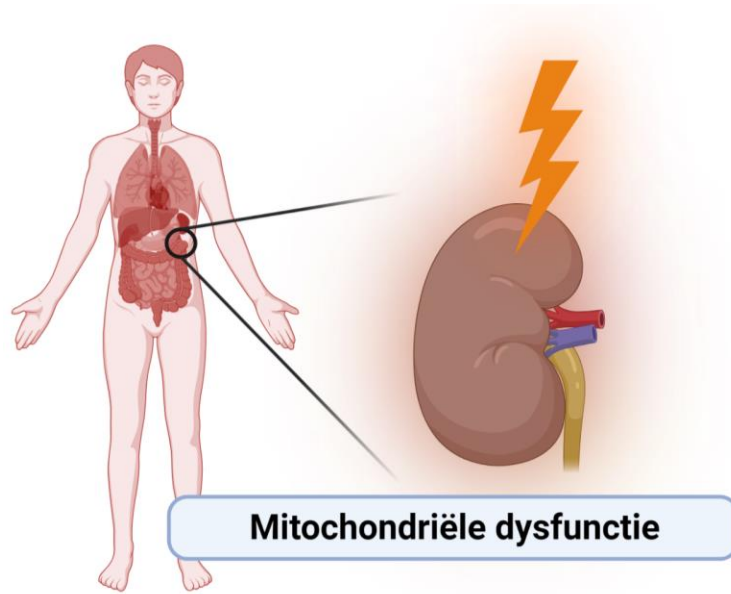
Sepsis in fruitvliegen: verkorte levensduur



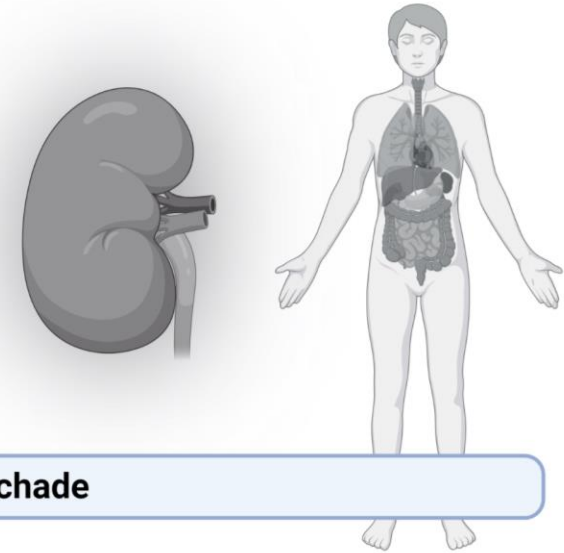
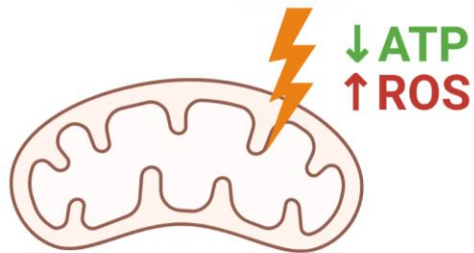
**18% kortere levensduur in de mens:
gemiddeld 15 jaar korter leven!**



Post-sepsis syndroom: persisterende mitochondriële schade?



Mitochondriële dysfunctie



Mitochondriële schade

Ontregelde DNA reparatie



Oxidatieve mtDNA schade

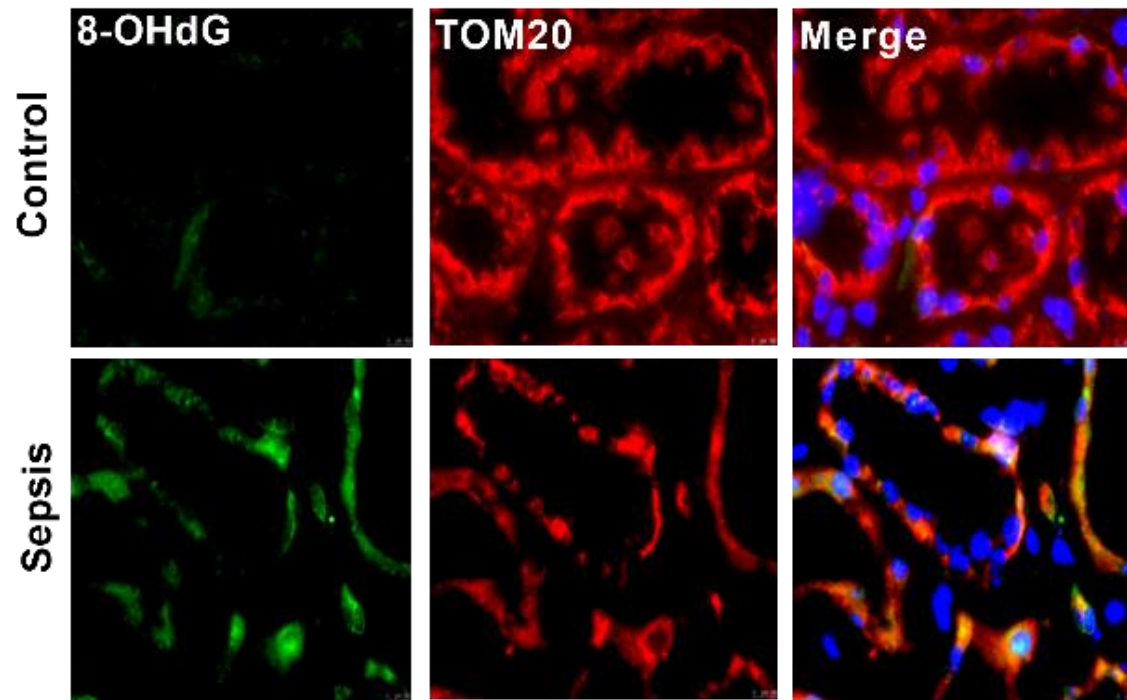
Ontregelde mitogenese

Ontregelde mitofagie



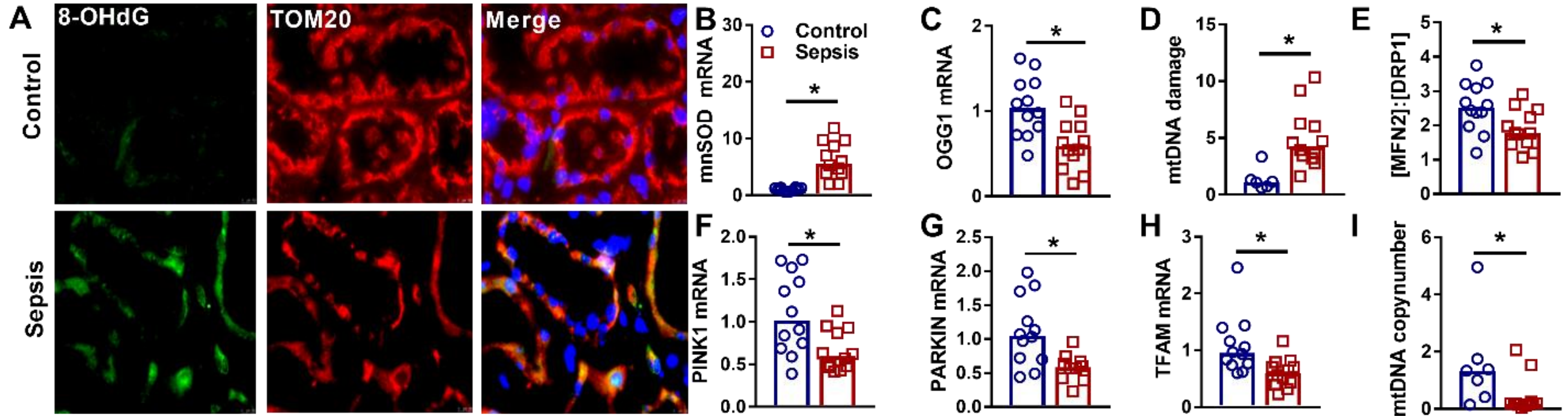
Afname aantal mitochondriën
Celdood

Sepsis: geen reparatie mitochondriële nierschade (Junior Kolff Grant, 2017-2021)



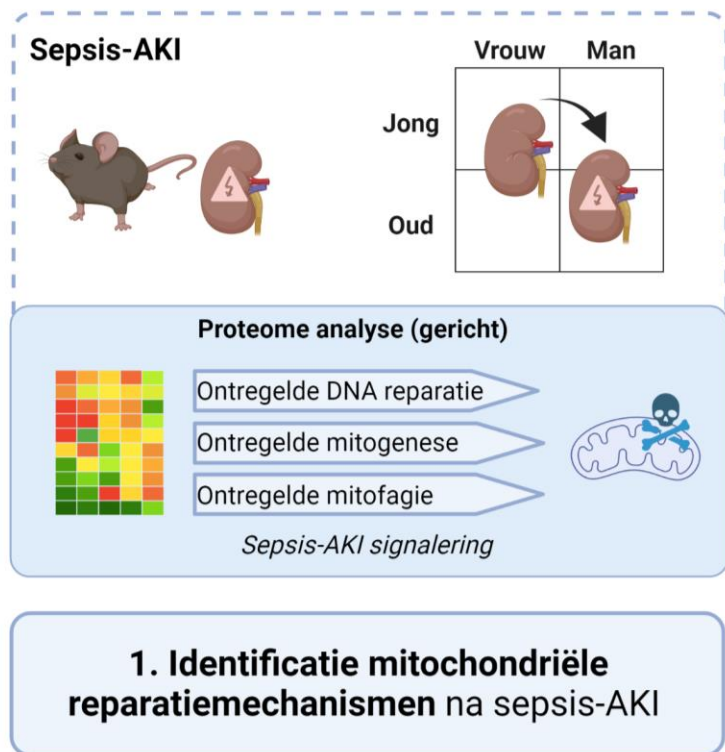
- **8-OHdG:** DNA schade (oxidatie)
- **Tom20:** mitochondriën

Sepsis: geen reparatie mitochondriële nierschade (Junior Kolff Grant, 2017-2021)

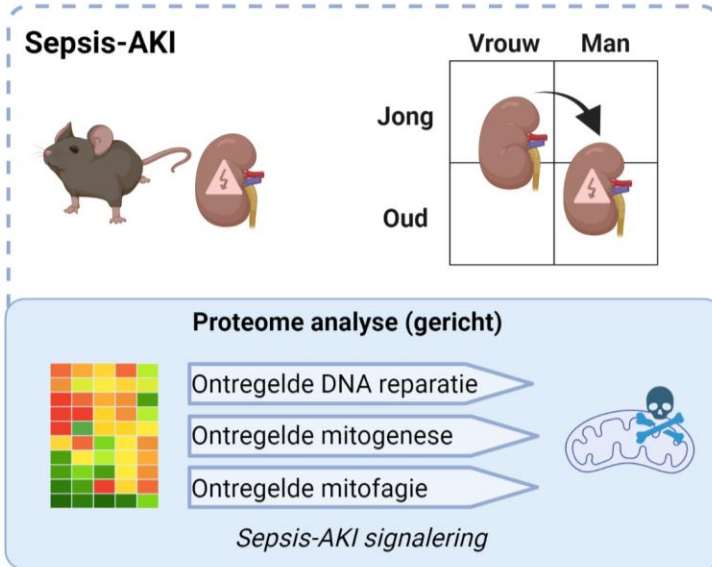


- **mnSOD**: oxidatieve stress
- **OGG1**: mitochondrieel DNA (mtDNA) reparatie
- **MFN2/DRP1**: mitochondriële fragmentatie
- **PINK1, PARKIN**: mitofagie
- **TFAM**: biogenese

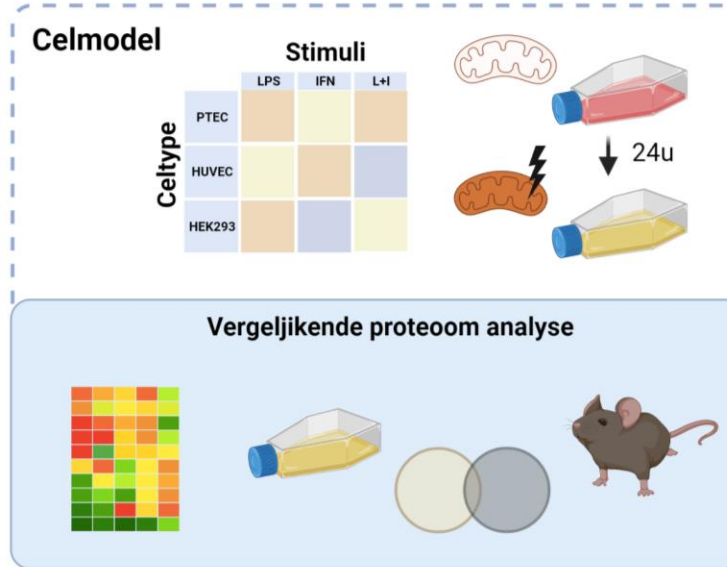
Doelstelling Senior Talent Grant:
identificatie mechanismen die **herstel mitochondriële schade na sepsis-AKI**
belemmeren om **CKD na sepsis te voorkomen** en overleving te verbeteren



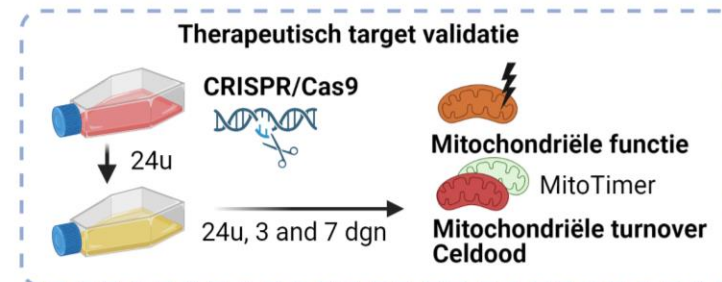
Doelstelling Senior Talent Grant: identificatie mechanismen die **herstel mitochondriële schade na sepsis-AKI** belemmeren om **CKD na sepsis te voorkomen** en overleving te verbeteren



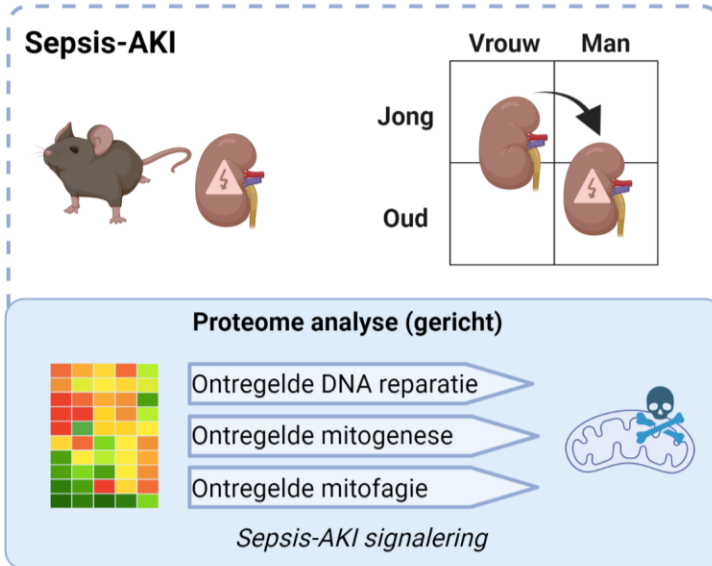
1. Identificatie mitochondriële reparatiemechanismen na sepsis-AKI



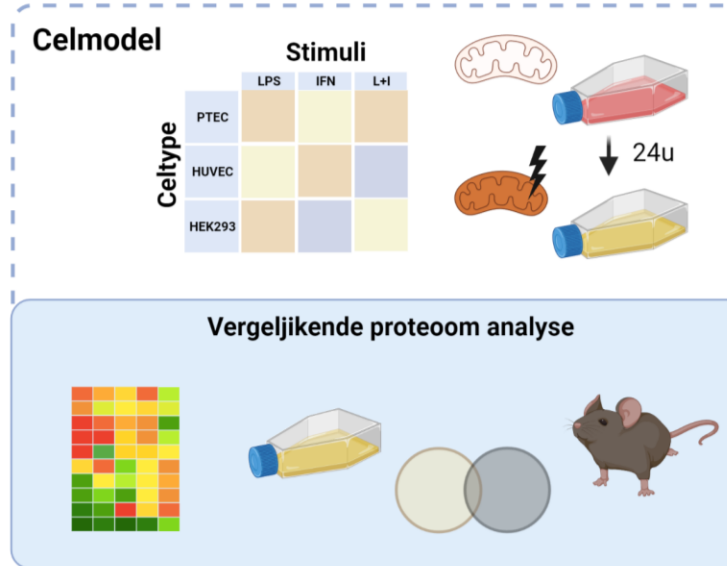
2. Validatie mitochondriële reparatiemechanismen na sepsis-AKI



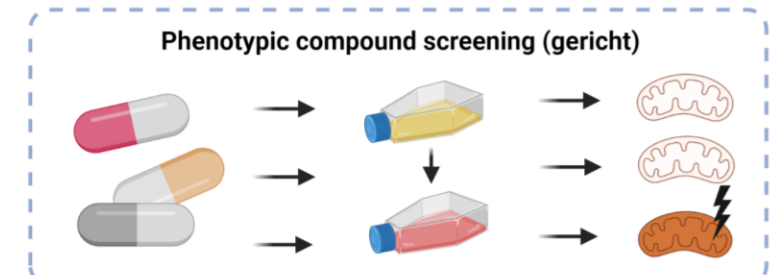
Doelstelling Senior Talent Grant: identificatie mechanismen die **herstel mitochondriële schade na sepsis-AKI** belemmeren om **CKD na sepsis te voorkomen** en overleving te verbeteren



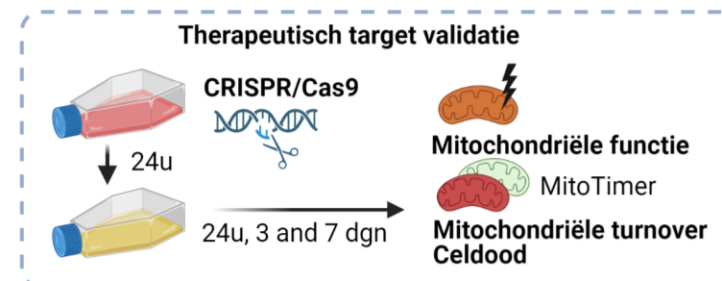
1. Identificatie mitochondriële reparatiemechanismen na sepsis-AKI



2. Validatie mitochondriële reparatiemechanismen na sepsis-AKI



3. Ontwikkeling nieuwe therapie om mitochondriële reparatie te induceren

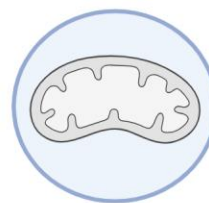




Personalised acute medicine: leren van verschillen tussen mensen om vroegherkenning te verbeteren, schade te voorkomen en te herstellen



Diagnostiek



Ziektemechanisme



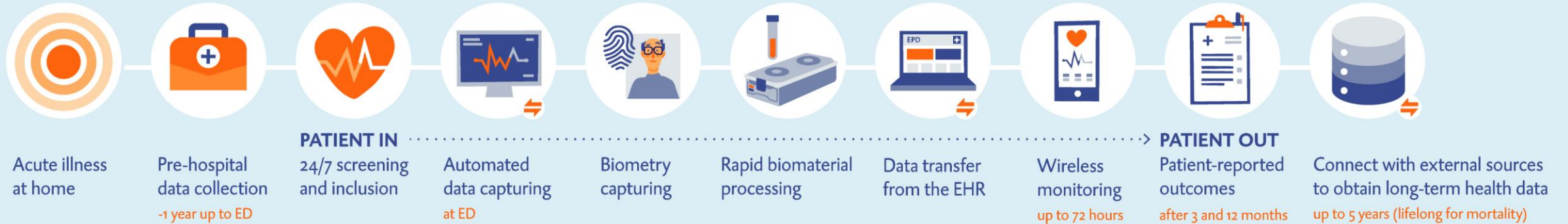
Innovatieve behandeling

Acutelines

Hospital-based biobank to facilitate acute care and emergency research

 The Personal Health Train (PHT) enables working with health data from various sources. Allowing controlled access to data, while ensuring privacy protection and optimal engagement of individual patients.

We follow the complete acute patient journey



Extensive data collection and deeply phenotyped participants



Automated data capturing - Why Acutelines?



Data- and biobank for acute and emergency medicine



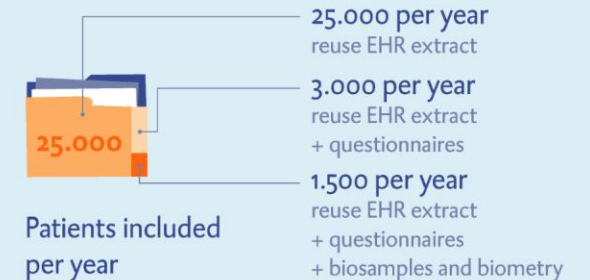
Screening and inclusion



Inclusion not only by type of illness but also by degree of illness



Deferred consent procedure (by proxy)

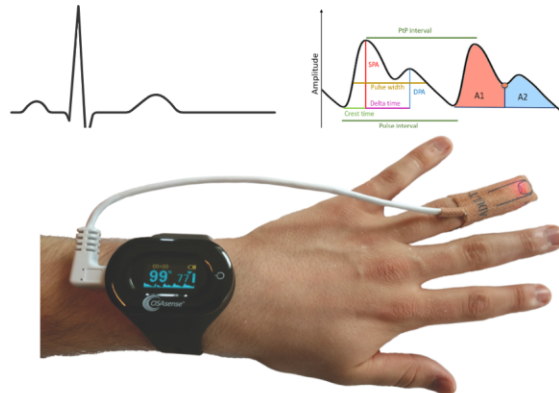


 acutelines@umcg.nl
acutelines.nl

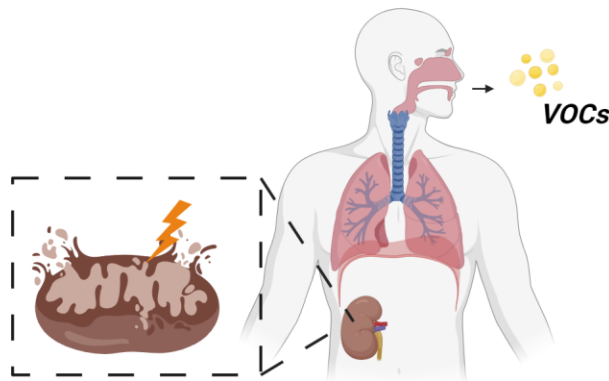
Acutelines: ontwikkeling personalised acute medicine



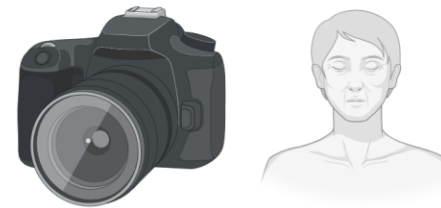
Cardiorespiratoire waveforms



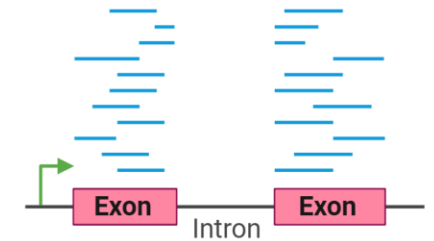
Mitochondriële dysfunctie



Klinische blik



Moleculaire biomarkers



Integratie van
beschikbare informatie,
zoals leeftijd/geslacht,
voorgeschiedenis, vitale
parameters, digitale data
(o.a. ECG) en biomarkers

*(kunstmatige intelligentie/
slimme software)*

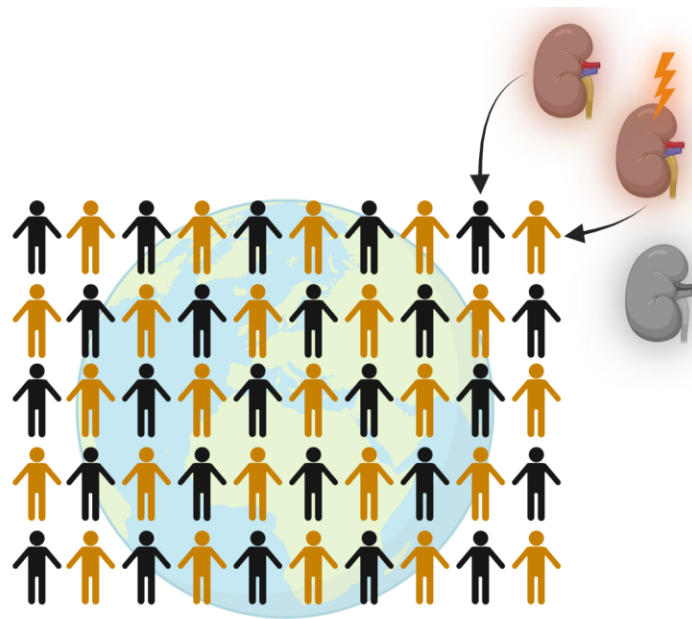


Uitdagingen rondom (vroeg) sepsis op de Spoedeisende hulp

- **Heeft de patient een infectie?** Zo ja, is dit bacterieel of
viraal?
 - Isolatie nodig?
 - Afname bloedkweken, neus-keel-swab?
 - Antibiotica? Specifieke anti-virale behandeling?
- **Ernst voorspellen:** wat is de kans op orgaanfalen en/of
overlijden?
 - Kan de patiënt naar de verpleegafdeling, intensive care
– of naar huis?

Kunnen we persoonlijke, behandelbare afwijkingen identificeren?

Innovatieve behandelingen om nierschade in sepsis te voorkomen en repareren: **wat je van beren leren kan!**

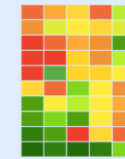


50 miljoen per jaar
(NL: 60.000/jaar,
NL-AKI: 30.000/jaar)

Identificatie en validatie van mitochondriële reparatiemechanismen voor ontwikkeling innovatieve behandeling

Preventie van (verdere) nierschade

Herstel van schade (regeneratieve geneeskunde)



Ontregelde DNA reparatie

Ontregelde mitogenese

Ontregelde mitofagie



Ziektemechanisme



Innovatieve behandeling (en diagnostiek)

- Herkenning van sepsis moeilijk (met name in vroege fase)
- Sepsis survivors: hoog risico hart/ vaatziekten (inclusief chronische nierziekte), lagere kwaliteit van leven en kortere overleving
- Nabootsen van winterslaap kan mitochondriële schade voorkomen in sepsis.
- Kunnen we innovatieve behandelingen ontwikkelen om mitochondriële schade te repareren?

Meer informatie: www.sepsisnet.nl, www.sepsisonderzoek.nl of h.r.bouma@umcg.nl

Early Sepsis Research UMCG



Diagnostiek



Mechanisme



Innovatieve
therapie

Prof. Hjalmar Bouma, MD, PhD, EuCP
internist-acute geneeskunde/farmacoloog

✉ h.r.bouma@umcg.nl

🌐 www.sepsisresearch.nl
www.acutelines.nl
www.sepsisnet.nl

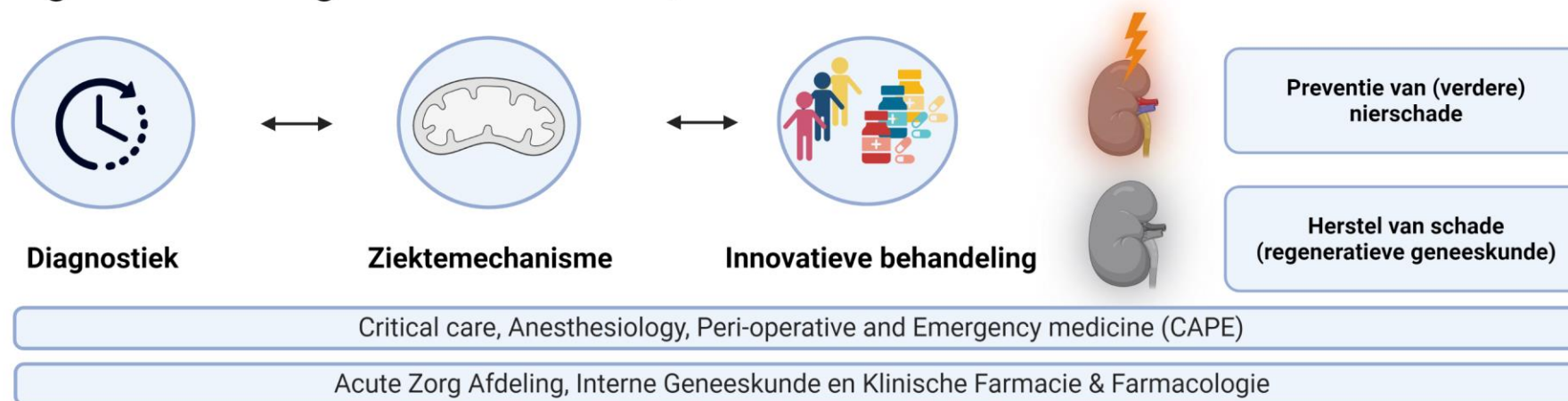


European Group on
Immunology of Sepsis



umcg

Personalised acute medicine: leren van verschillen tussen mensen om vroegherkenning te verbeteren, schade te voorkomen en te herstellen



- **Electrofysiologische waveforms**
- **Moleculaire markers**
- **Relevante uitkomsten** (orgaanfalen, kwaliteit van leven, heropnames, mortaliteit)

- **Winterslaapmodel**
- **Sepsismodellen** (cel, muis, fruitvlieg)

Translationeel onderzoek:
wetenschappelijke impact



Klinische impact:
biomarkers, monitoring en therapie



Slimme (tele)monitoring



Point-of-care (moleculaire) diagnostiek



Winterslaapmedicijn sulfateq

Maatschappelijke impact:
communicatie en kennisbenutting

Klinische beslissingsondersteuning



Interactie met stakeholders

