

RUBRICA AGGIORNAMENTI

Parole chiave:

sepsi, medicina di precisione, procalcitonina

Info Autore :

¹ Ricercatore universitario confermato in quiescenza - Facoltà di Medicina e Psicologia Università Sapienza di Roma

Roberta Di Rosa ¹

SEPSI E MEDICINA DI PRECISIONE: UNA NUOVA SFIDA

ABSTRACT

Sepsis is defined as Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) caused by an infectious agent; it involves millions of individuals yearly and it is classified as an emerging health problem.

The therapeutic focus has mainly been on early diagnosis, appropriateness of anti-infective treatment, early resuscitation and support intervention for organ failure. Despite undeniable progress, mortality remains unacceptably high.

In the era of precision medicine, the hypothesis that the lack of “personalization” of therapeutic management is the basis of clinical failures is increasingly gaining ground.

Progress towards greater clinical effectiveness in the management of sepsis passes through the implementation of precision medicine, capable of individualizing treatment based on the combination of the clinical phenotype and the immunological profile.

The application of new “omics” technologies (genomics, epigenomics, transcriptomics, metabolomics, proteomics, lipidomics and microbiomics) has brought further information on the pathophysiological complexity of sepsis.

The step still to be taken is therefore to integrate the knowledge obtained from these multi-omics approaches into clinical management to identify new diagnostic targets or effective therapeutic strategies, with the aim of treating the individual patient in a personalized way based on the etiological agent, and the specific immune response, in different clinical settings.

La sepsi è definita come *Sindrome da risposta infiammatoria sistemica* (SIRS) provocata da un'agente infettivo; le forme più gravi, associate a disfunzione d'organo e a shock settico, coinvolgono milioni di individui, e sono gravate tuttora da una mortalità compresa tra il 38% e l'80%. ^{(1) (2)}

La Sepsis si sviluppa in seguito alla interazione tra microrganismo responsabile e risposta dell'ospite ed è in ultima analisi il prodotto di una risposta immunitaria disregolata: nella sepsi grave la profonda alterazione dell'omeostasi comporta in una prima fase l'incontrollata attivazione infiammatoria (caratterizzata da elevati livelli di citochine proinfiammatorie, attivazione del complemento, incremento della coagulazione, inibizione della fibrinolisi, rilascio di allarmine per necrosi cellulare) con conseguente ridotta perfusione tissutale e danno d'organo. ⁽³⁾

Negli ultimi anni nella fisiopatologia della sepsi è emersa l'importanza di una fase di immunosoppressione secondaria, definita come *Sindrome da risposta antinfiammatoria compensatoria* (CARS), ugualmente capace di determinare danno d'organo, fino all'exitus.

Pertanto, oltre all'attivazione iperinfiammatoria, la sepsi, già dalle prime ore, procede verso l'inibizione, definita anche immunoparalisi, che coinvolge il sistema immunitario innato e adattativo (con apoptosi delle cellule effettrici, esaurimento delle cellule T, ridotta espressione HLA-DR e dei monociti, aumentata espressione delle cellule soppressorie e inibizione nella trascrizione dei geni proinfiammatori). ⁽⁴⁾

Il bilancio tra le due fasi determina la gravità; a questo riguardo oltre alla patogenicità dell'agente infettante, sono fondamentali le caratteristiche del paziente, quali genetica, età, comorbidità e stato nutrizionale.

La fase iperinflammatoria rappresenta la causa principale di exitus in soggetti giovani e iperergici, mentre la fase immunosoppressiva determina il maggior rischio di ospedalizzazione prolungata e di infezioni opportunistiche secondarie nell'anziano e nel fragile.

Nella gestione terapeutica della sepsi il focus negli ultimi anni è stato principalmente rivolto alla diagnosi precoce, all'appropriatezza del trattamento antinfettivo e alla precocità dell'intervento rianimatorio e di supporto dell'insufficienza d'organo.⁽¹⁾

Malgrado gli innegabili progressi la mortalità rimane inaccettabilmente elevata.^{(5) (6)}

Nell'epoca della medicina di precisione si fa sempre più strada la consapevolezza che alla base dei fallimenti clinici vi sia la mancata "personalizzazione" della gestione terapeutica.

Infatti la risposta disregolata dell'ospite all'infezione non progredisce e non si manifesta in modo simile in tutti i pazienti e nello stesso paziente nelle diverse fasi di malattia. A questa variabilità possiamo ricondurre i risultati controversi in termini di efficacia registrati con diversi trattamenti immunomodulanti (corticosteroidi, anti-citochine, immunoglobuline a dosaggio immunomodulante...)^{(1) (7)}

Nella sepsi vi è una rilevante eterogeneità della risposta; l'obiettivo deve essere quello di prevedere tale eterogeneità implementando lo studio delle differenze esistenti in genetica, età, microrganismi causali, tipi di focolai di sepsi e comorbidità.

I pazienti ad alto rischio di evoluzione sfavorevole possono trarre beneficio da terapie che si confrontino in maniera efficace con il loro status fisiopatologico. Nasce così l'applicazione alla sepsi della "medicina di precisione".

Una review del 2022 pubblicata da J.C. Ruiz-Rodriguez et al., dal titolo "*Precision medicine in sepsis and septic shock: From omics to clinical tools*", illustra nel dettaglio e discute le diverse strategie

per creare e implementare la medicina di precisione nella sepsi, supportando così l'individualizzazione della gestione terapeutica.⁽⁸⁾

BIOMARKERS IN SEPSI

Un campo di applicazione di particolare rilievo della medicina di precisione nella sepsi è rappresentato dai biomarcatori.

L'uso dei biomarcatori si è dimostrato utile perché valuta, in base a parametri oggettivi, prognosi e gravità e consente di implementare la terapia medica nei pazienti ad alto rischio.

Il biomarker più conosciuto è la *procalcitonina* (PCT), estremamente utile nelle previsioni prognostiche.⁽⁹⁾

Livelli iniziali di PCT > 6 ng/mL sono indicativi di progressione a danno d'organo e rischio elevato di mortalità⁽¹⁰⁾.

Analogamente la mancata clearance della PCT o la mancata riduzione di oltre l'80% rispetto al livello sierico all'esordio è fattore predittivo indipendente di mortalità.⁽¹¹⁾

Algoritmi guidati dai livelli di PCT per la gestione antimicrobica hanno dimostrato un beneficio in termini di mortalità.⁽¹²⁾

Altro biomarker utilizzato è il *frammento della regione centrale della pro-adrenomedullina* (MR-proADM), prodotto dalle cellule endoteliali, utile nella precoce identificazione dei pazienti a più alto rischio di disfunzione d'organo e di ricovero in terapia intensiva⁽¹³⁾; rappresenta un fattore predittivo di mortalità più accurato rispetto a lattati, PCT, PCR e SOFA score.^{(14) (15)}

Da quanto esposto si evince come l'uso dei biomarcatori rappresenti già una importante applicazione della medicina di precisione nella sepsi. Sono necessari ulteriori studi per una più accurata validazione o per l'identificazione di nuove molecole nei diversi setting (pazienti politraumatizzati, in trattamento dialitico continuo...)

CONCLUSIONI

Il progresso verso una maggiore efficacia clinica nella gestione della sepsi passa attraverso l'implementazione della medicina di precisione, capace di individualizzare il trattamento in base alla combinazione del fenotipo clinico e del profilo immunologico.

L'applicazione delle nuove tecnologie "omiche" (genomica, epigenomica, trascrittomica, metabolomica, proteomica, lipidomica e microbiomica) ha portato ulteriori informazioni sulla complessità fisiopatologica della sepsi.

Il passo ancora da compiere e pertanto quello di integrare nella gestione clinica le conoscenze ottenute da questi approcci multi-omici per identificare nuovi bersagli diagnostici o efficaci strategie terapeutiche, con l'obiettivo di trattare in maniera personalizzata il singolo paziente in base all'agente eziologico, e alla risposta immunitaria specifica, nei diversi setting clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Guarino, M.; Perna, B.; Cesaro, A.E.; Maritati, M.; Spampinato, M.D.; Contini, C.; De Giorgio, R. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 3188.
2. de Grooth, H.-J.; Postema, J.; Loer, S.A.; Parienti, J.-J.; Oudemans-van Straaten, H.M.; Girbes, A.R. Unexplained Mortality Differences between Septic Shock Trials: A Systematic Analysis of Population Characteristics and Control-Group Mortality Rates. *Intensive Care Med.* 2018, 44, 311.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801.
4. Hotchkiss, R.S.; Monneret, G.; Payen, D. Sepsis-Induced Immunosuppression: From Cellular Dysfunctions to Immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2013, 13, 862.
5. Cavallion, JM; Singer, M.; Skirecki, T. Sepsis Therapies: Learning from 30 Years of Failure of Translational Research to Propose New Leads. *EMBO Mol. Med.* 2020, 12, e10128.
6. Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, Lorencio C, Rodríguez A, Nuvials X, Martín-Loeches I, Artigas A; SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 19.
7. Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current Evidence, Identifying Gaps and Future Directions—WorldReliefWeb. Available online: <https://reliefweb.int/report/world/global-report-epidemiology-and-burden-sepsiscurrent-evidence-identifying-gaps-and> (accessed on 9 January 2024).
8. Ruiz-Rodríguez JC, Plata-Menchaca EP, Chiscano-Camón L, Sanmartín AR, Pérez-Carrasco M, Palmada C, Ribas V, Martínez-Gallo M, Hernández-González M, González-López JJ, Larrosa N, Ferrer R. Precision medicine in sepsis and septic shock: from omics to clinical tools. *World J Crit Care Med.* 2022 Jan 9; 11(1): 1.
9. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166.
10. Patnaik R, Azim A, Mishra P. Should serial monitoring of procalcitonin be done routinely in critically ill patients of ICU: A systematic review and metaanalysis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2020; 36: 458.
11. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, Runyon MS, Self WH, Courtney DM, Nowak RM, Gaieski DF, Ebmeyer S, Johannes S, Wiemer JC, Schwabe A, Shapiro NI. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med* 2017; 45: 781.
12. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Schroeder S, Nobre V, Annane D, Reinhart K, Damas P, Nijsten M, Shajiei A, deLange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Shehabi Y, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Mueller B, Schuetz P. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2018; 22: 191.
13. Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana KE, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MRproADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. *Healthcare (Basel)* 2018; 6.
14. Schuetz P, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Faessler L, Kutz A, Conca A, Reutlinger B, Canavaggio P, Sauvin G, Bernard M, Huber A, Mueller B; TRIAGE Study group. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: the multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Crit Care* 2015; 19: 377.
15. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, Barraud D, De Carvalho Bittencourt M, Quenot JP, Bollaert PE, Faure G, Charles PE. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 65.