

La sepsi: terapia farmacologica

I. Guzzo¹, S. Morabito¹, R. Stucchi², G. Poli², R. Fumagalli²

¹ U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Dipartimento Scienze Cliniche, Azienda Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma

² Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Ospedali Riuniti Bergamo, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

Pharmacotherapy of sepsis

Despite an increasingly understanding of the pathogenetic mechanisms of sepsis, its mortality remains extremely high, caused mainly by hemodynamic impairment-related alterations frequently present in severe sepsis. Currently, treatment of sepsis is based on hemodynamic support, antibiotic therapy, surgical excision of infectious foci and immunomodulatory therapy. In fact, a massive host inflammatory infection response has recently emerged to substantially contribute to the development of septic shock and multiple organ dysfunction.

Many clinical trials on various pharmacological agents have been conducted: glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antithrombin III (AT III), anti-endotoxin monoclonal antibodies, nitric oxide inhibitors, interleukin-1 receptor antagonist, anti-tumor necrosis factor (TNF) antibodies. Apart from some likely favourable findings connected to low doses of glucocorticoids, most studies yielded disappointing results. Nevertheless, the use of recombinant human activated protein C (drotrecogin-alpha) has recently proven to have a mortality reduction effect particularly in patients with severe sepsis and dysfunction of at least two organs.

Furthermore, the early treatment of hemodynamic instability with volume expanders and vasopressors (early goal-directed therapy), and a strict glycemic control represent important measures in order to significantly reduce mortality from severe sepsis and septic shock, and are fundamental guidelines recommended by most scientific societies (Surviving Sepsis Campaign). (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S79-86)

KEY WORDS: Sepsis, Septic shock, Corticosteroids, Drotrecogin-alpha

PAROLE CHIAVE: Sepsis, Shock settico, Corticosteroidi, Drotrecogin-alfa

Introduzione

L'incidenza e la mortalità della sepsi continuano ad essere elevate nonostante i progressi ottenuti nella comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti e del danno d'organo ad essi correlato. Le ragioni dell'elevata mortalità possono essere ricercate nell'interazione tra agente infettivo ed ospite. La risposta infiammatoria dell'ospite ad un insulto infettivo, infatti, può inizialmente essere appropriata ma, se eccessiva, può condurre ad un danno d'organo (1, 2). Si può immaginare che nella sede di partenza del processo infettivo avvenga il rilascio di mediatori pro-infiammatori finalizzato a limitare l'infezione, rimuovere il tessuto danneggiato e favorire i processi riparativi. Il successivo rilascio di mediatori anti-infiammatori frena la risposta infiammatoria e ristabilisce l'equilibrio; se questo

non avviene, i mediatori pro-infiammatori in eccesso si riversano nella circolazione sistemica determinando i segni clinici della sepsi (3). Finché il processo rimane localizzato ed i mediatori rilasciati determinano solamente una risposta infiammatoria generalizzata (SIRS), il processo ha ancora notevoli probabilità di essere controllato. Tuttavia, se la risposta pro-infiammatoria, probabilmente attraverso un'alterazione generalizzata dell'endotelio, provoca un danno alla perfusione dei differenti parenchimi la prognosi peggiora in modo sensibile. In uno studio condotto in 88 Terapie Intensive in Italia è stato evidenziato, infatti, che la mortalità della sepsi (focolaio infettivo + risposta infiammatoria sistemica) saliva al 46% se era presente un danno d'organo e raggiungeva il 67% se la sepsi evolveva nella sua manifestazione più drammatica (*shock settico*) (4).

Al fine di identificare uno o più agenti immunomodulan-

ti in grado di modificare la prognosi della sepsi negli ultimi venti anni sono stati condotti numerosi *trials* clinici. Nonostante alcuni risultati incoraggianti, ottenuti negli animali da esperimento, nessun *trial* effettuato nell'uomo è stato in grado di dimostrare una riduzione della mortalità (1, 5, 6). Tra le motivazioni alla base del fallimento della terapia immunomodulante vanno considerate le difficoltà metodologiche di questo tipo di studi. I pazienti con sepsi costituiscono una popolazione eterogenea difficilmente confrontabile: differenze nella gravità di malattia, nei fattori predisponenti/preesistenti, nel tipo di terapia antibiotica e di sostegno, nel microorganismo coinvolto, nel "timing" di somministrazione dell'agente farmacologico e nel *target* terapeutico da raggiungere. Nonostante tali premesse, negli ultimi anni sono state prodotte evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo di farmaci in grado di modificare la mortalità della sepsi. Scopo della presente revisione è di presentare le acquisizioni più recenti nella terapia della sepsi e delle sindromi ad essa correlate.

Ricerca e rimozione del focolaio infettivo, terapia antibiotica

È opportuno sottolineare che in presenza di un'infezione è necessario identificare il focolaio infettivo, ove possibile bisogna rimuoverlo ed è indispensabile cercare di ottenere campioni atti all'identificazione dell'agente eziologico responsabile dell'infezione.

È ormai dimostrato che se un paziente con un'infezione grave viene trattato precocemente con un antibiotico cui l'agente patogeno è sensibile la mortalità scende dal 60% al 38% (7).

Per poter quindi essere certi di utilizzare una terapia efficace si dovrà empiricamente scegliere una combinazione di antibiotici in grado di coprire lo spettro più vasto possibile (gram positivi, gram negativi, anaerobi). Una seconda fondamentale acquisizione è basata sulla necessità di ottenere una concentrazione tissutale adeguata. Si devono sempre considerare, pertanto, oltre il dosaggio e le modalità di somministrazione del farmaco, le caratteristiche di penetrazione e diffusione nei tessuti. È necessario, infatti, raggiungere concentrazioni efficaci nel più breve tempo possibile ed è indispensabile utilizzare dosi di attacco massimali per quegli antibiotici che, per caratteristiche farmacocinetiche, tendono a raggiungere la concentrazione efficace molto lentamente. È evidente che questo tipo di approccio implicherà l'uso di farmaci costosi ed esporrà al rischio di sviluppare più facilmente resistenze. Il beneficio, in termini di riduzione di mortalità, viene tuttavia considerato superiore al rischio. È comunque consigliabile il passaggio alla terapia mirata non appena il microorganismo responsabile dell'infezione viene identificato e la sospensione dei farmaci attivi sui microorganismi non presenti nelle colture inviate (*de-escalation therapy*) (8, 9).

Terapia immunomodulante: agenti limitanti la risposta immune

Anticorpi monoclonali antiendotossina

L'endotossina, componente della parete cellulare dei batteri gram-negativi, è in grado di attivare la cascata della coagulazione e del complemento, di stimolare il rilascio di numerose citochine e mediatori responsabili dei segni clinici della sepsi. L'efficacia di due tipi d'immunoglobuline monoclonali, una d'origine murina (E5) ed una di derivazione umana (HA-1A), dirette contro il lipide A dell'endotossina è stata valutata in diversi *trials* clinici. Due studi hanno dimostrato una riduzione della mortalità solo in gruppi selezionati di pazienti (10, 11). In particolare, è stato riportato un miglioramento della sopravvivenza a 30 giorni in pazienti trattati con E5 per sepsi da gram-negativi, non confermato da uno studio successivo (12). Analogamente è stata osservata una riduzione della mortalità a 28 giorni, anch'essa non confermata (13), in pazienti con batteriemia da gram-negativi e *shock* settico trattati con HA-1A. I costi elevati e la difficoltà di individuare i pazienti in grado di trarre beneficio da questi farmaci rappresentano un serio limite all'impiego di questo approccio terapeutico.

Anticorpi monoclonali anti-TNF

Il TNF (*tumor necrosis factor*), mediatore chiave della sepsi, è in grado di riprodurre, quando somministrato ad animali da esperimento, gli stessi effetti emodinamici che si osservano nello *shock* settico. Una possibile strategia per bloccare gli effetti del TNF è l'impiego di anticorpi monoclonali anti-TNF- α . Un primo studio (NORASEPT I) (14) non ha dimostrato differenze statisticamente significative nella mortalità a 28 giorni fra i pazienti settici trattati con 15 mg/kg o 7.5 mg/kg di anticorpo monoclonale (Mab) anti-TNF- α e quelli assegnati al placebo. Nel sottogruppo di pazienti con *shock* settico, tuttavia, è stata riscontrata una riduzione statisticamente non significativa della mortalità a 28 giorni (14). Un successivo studio (INTERSEPT) (15) ha fornito risultati simili, non mostrando differenze statisticamente significative nella mortalità a 28 giorni fra i gruppi di pazienti trattati con 15 mg/kg o 3 mg/kg di anti-TNF e il gruppo placebo. Nei pazienti in *shock* settico, sopravvissuti a 28 giorni, è stato osservato un più rapido recupero dallo *shock* e un significativo ritardo nella comparsa del danno d'organo tra i soggetti trattati con entrambi i dosaggi rispetto al placebo (15). Un terzo studio, recentemente completato (NORASEPT II) (16), non ha dimostrato una riduzione della mortalità a 28 giorni né un'associazione fra terapia con TNF- α Mab e rapidità di ripresa dallo *shock*. Nei pazienti trattati è stata tuttavia riscontrata una riduzione delle alterazioni della coagulazione non associata a riduzione del danno d'organo (16).

Al fine di identificare i pazienti realmente in grado di

beneficiare del trattamento con anticorpi monoclonali anti-TNF- α , sono stati condotti studi su gruppi di pazienti stratificati in base ai livelli di IL-6. Nei pazienti con concentrazioni plasmatiche basali di IL-6 maggiori di 1000 pg/mL, trattati con anticorpi monoclonali anti-TNF- α , è stata dimostrata una riduzione della mortalità dose dipendente (17). Tuttavia, uno studio successivo, condotto su una casistica più ampia, non ha evidenziato una riduzione della mortalità, rispetto al placebo, nel sottogruppo di pazienti con livelli di IL-6 >1000 pg/mL trattati con afelimomab (18).

È stata anche valutata la possibilità di neutralizzare il TNF impiegando un recettore solubile per il TNF (TNFR). Una proteina di fusione solubile ottenuta dalla porzione extracellulare del recettore del TNF e la porzione Fc della IgG1 è in grado di legare e neutralizzare il TNF- α e di ridurre la mortalità in modelli animali di batteriemia ed endotossinemia. Tuttavia, l'impiego del TNFR: Fc in 141 pazienti affetti da *shock* settico si è associato ad un aumento della mortalità dose dipendente (19). Un trial condotto in 1342 pazienti impiegando, a dosaggi più bassi, una proteina di fusione ottenuta dalla frazione p55 del recettore del TNF e dall'immunoglobulina G1 (Lenercept) non ha dimostrato effetti significativi sulla mortalità o sull'incidenza e la risoluzione del danno d'organo (20).

Antagonista recettoriale dell'IL-1

L'antagonista recettoriale dell'IL-1 è un inibitore naturale dell'IL-1 che si lega in maniera competitiva al suo recettore. Una proteina ricombinante umana (IL-1ra) è stata sintetizzata ed impiegata in alcuni *trials* clinici. In 99 pazienti con sepsi o *shock* settico trattati con IL-1ra è stato evidenziato un miglioramento dose dipendente della sopravvivenza a 28 giorni (21). Studi successivi, condotti su casistiche più ampie, non hanno confermato l'impatto prognostico favorevole dell'infusione di IL-1ra (22, 23).

Corticosteroidi

I glucocorticoidi endogeni intervengono nella modulazione della risposta immune nel corso dei processi infettivi. In particolare, essi hanno un ruolo nel limitare la risposta infiammatoria sistemica e proteggono l'ospite dall'attivazione incontrollata del sistema immune, responsabile del danno d'organo. I corticosteroidi inibiscono in maniera dose dipendente la sintesi di citochine proinfiammatorie (ma non di quelle antiinfiammatorie) e l'immunità cellulare.

L'impiego dei corticosteroidi in pazienti con sepsi o *shock* settico ha fornito, tuttavia, risultati controversi. La maggior parte dei primi *trials* sulla terapia corticosteroidica non sono stati incoraggianti. Inoltre, la mancanza di una definizione universalmente accettata di sepsi o shock settico, l'eterogeneità dei pazienti studiati e la variabilità dei dosaggi impiegati hanno rappresentato un serio limite di

questi studi. Una meta-analisi pubblicata nel 1995, che includeva una decina di studi randomizzati e controllati, la maggior parte dei quali prevedeva l'impiego di steroidi ad alte dosi per 24 h, ha permesso di evidenziare gli effetti favorevoli della terapia con corticosteroidi solo in uno di essi (24). Una qualche evidenza di effetto prognostico favorevole è stata segnalata in pazienti con sepsi da Gram-negativi (24, 25).

Studi recenti hanno privilegiato l'impiego di basse dosi di corticosteroidi (idrocortisone 100 mg x 3) somministrate per 5 giorni (26). Questo nuovo approccio terapeutico, pur non essendo in grado di migliorare la prognosi, sembra associarsi ad una minore durata della dipendenza dai farmaci vasopressori (26, 27).

I livelli endogeni di cortisolo e la risposta surrenalica alla stimolazione con ACTH esogeno differiscono da paziente a paziente ed è stato ipotizzato che ciò possa assumere un significato prognostico (28). Allo scopo di chiarire il possibile ruolo prognostico della funzione surrenalica endogena, uno studio controllato, condotto in 300 pazienti con *shock* settico assegnati in maniera *random* al trattamento con idrocortisone e fludrocortisone per 7 giorni o al placebo, prevedeva, al momento dell'arruolamento, l'effettuazione di un *test* con alte dosi (250 μ g) di tetracosactide ("cosyntropin challenge") (28). I risultati dello studio hanno evidenziato che l'impiego della terapia steroidea si associava ad una riduzione della mortalità a 28 giorni (53 vs 63%) e ad una maggiore probabilità di sospendere i farmaci vasopressori. Questo effetto, tuttavia, era limitato ai 229 pazienti (76%) che presentavano un'insufficienza surrenalica relativa (incremento del cortisolo plasmatico ≤ 9 μ g/dL dopo "cosyntropin challenge") (28). Questi risultati hanno portato alla conclusione che sia opportuna una valutazione della funzione surrenalica nei pazienti candidati alla terapia steroidea per *shock* settico. Anche se la definizione di insufficienza surrenalica utilizzata in questo studio non può essere considerata *standard*, è ormai accettato che i corticosteroidi debbano essere sospesi nei pazienti con incremento del cortisolo plasmatico > 9 μ g/dL dopo *test* con alte dosi (250 μ g) di tetracosactide (28). Tuttavia, studi più recenti hanno messo in discussione che l'insufficienza cortico-surrenalica sia la causa di una differente risposta alla terapia. Infatti, la modalità di dosaggio del cortisolo utilizzata da Annane non sarebbe affidabile nel paziente critico, dove l'ipoprotidemia potrebbe mascherare un valore di cortisolemia altrimenti adeguato (29). Una risposta definitiva circa l'efficacia degli steroidi a basso dosaggio potrebbe essere fornita dallo studio multicentrico COMCUS di prossima presentazione.

Antinfiammatori non steroidei

La produzione di metaboliti dell'acido arachidonico ad opera della cicloossigenasi è aumentata in molti pazienti

con sepsi. L'impiego di antinfiammatori non steroidei in modelli animali ha prodotto effetti positivi sui parametri cardiovascolari e sulla sopravvivenza. Nell'uomo, l'utilizzo di ibuprofen, in un numero limitato di pazienti, non ha dimostrato differenze statisticamente significative per quanto riguarda la sopravvivenza ed i parametri emodinamici e respiratori rispetto al gruppo di controllo (30). Uno studio più ampio condotto in 455 pazienti ha evidenziato, nel gruppo trattato con ibuprofen, una riduzione della temperatura, della tachicardia, del consumo di ossigeno e dell'acidosi lattica ma nessun effetto sulla mortalità o sul danno d'organo (31). Una riduzione significativa della mortalità è stata riscontrata, al contrario, in pazienti con sepsi e ipotermia (32).

Immunoglobuline e.v.

L'impiego delle immunoglobuline endovena nella profilassi della sepsi in pazienti a rischio ha dato risultati positivi; meno evidenti sono i vantaggi del loro utilizzo nel trattamento della sepsi (33). Lo studio Cochrane ha valutato l'efficacia delle immunoglobuline monoclonali e policlonali nel trattamento della sepsi o dello *shock* settico dimostrando una significativa riduzione della mortalità solo nei pazienti che avevano ricevuto immunoglobuline policlonali (34, 35). Tuttavia, l'analisi è stata condotta valutando *trials* clinici con gruppi di pazienti difficilmente confrontabili ed impiegando, a dosaggi molto variabili, differenti preparazioni di immunoglobuline.

Pentossifillina

La pentossifillina è un inibitore delle fosfodiesterasi che inibisce il rilascio del TNF e l'attivazione, adesione e degranolazione dei neutrofili. In uno studio condotto in 51 pazienti con sepsi la somministrazione endovenosa continua di pentossifillina, pur non avendo ridotto la mortalità, ha influenzato positivamente la funzione cardiopolmonare senza determinare effetti collaterali rilevanti (36).

N-acetilcisteina

Durante la sepsi, l'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno può disattivare diversi fattori rilasciati dall'endotelio contribuendo alle alterazioni del microcircolo responsabili del danno d'organo. L'N-acetilcisteina è un agente antiossidante in grado di migliorare, nell'animale da esperimento, l'estrazione tissutale di ossigeno e la funzione cardiaca in corso di sepsi. In un *trial* clinico condotto in 58 pazienti con sepsi, la somministrazione endovenosa di N-acetilcisteina non ha dimostrato, tuttavia, un significativo miglioramento della prognosi rispetto al placebo. In circa la metà dei pazienti trattati è stato comunque osservato un aumento dell'ossigenazione tissutale e del pH gastrico (37).

Inibitori dell'ossido nitrico

L'ossido nitrico sembra assumere un ruolo importante nelle alterazioni emodinamiche che caratterizzano lo *shock* settico (riduzione delle resistenze vascolari periferiche, ipotensione) (38). Analoghi della L-arginina possono inibire competitivamente la produzione di ossido nitrico e ristabilire i valori pressori. Tuttavia, non essendo stato dimostrato alcun effetto positivo sulla sopravvivenza, l'impiego di questo approccio farmacologico è al momento sconsigliato (39).

Drotrecogin-alfa

La proteina C è una *serin* proteasi endogena vitamina K dipendente che nel soggetto normale rimane inattiva fino all'esposizione con il complesso trombina-trombomodulina. La proteina C attivata agisce insieme alla proteina S come agente anticoagulante, inattiva i fattori V e VIII e limita l'ulteriore generazione di trombina. Inoltre, aumenta l'attività fibrinolitica endogena, modula la risposta infiammatoria, riducendo la produzione di citochine proinfiammatorie da parte dei monociti, e agisce come fattore antiapoptotico (40).

In corso di sepsi aumenta l'attivazione della coagulazione, mentre si riduce l'attività fibrinolitica con conseguente deposizione di trombina e fibrina nei piccoli vasi, riduzione del flusso ematico e dell'apporto di ossigeno ai tessuti e danno d'organo. La risposta naturale dell'ospite, al fine di ristabilire il bilancio omeostatico, è di attivare la proteina C tramite il complesso trombina-trombomodulina. Tuttavia, durante la sepsi è stata dimostrata una riduzione del *pool* circolante di proteina C inattiva, della sua attivazione (diretta conseguenza del danno endoteliale) e dell'emivita. Bassi livelli di proteina C si correlano negativamente con la prognosi dei pazienti affetti da sepsi (41). Lo studio multicentrico PROWESS, pubblicato nel 2001, sembra supportare l'efficacia del Drotrecogin-alfa, proteina C attivata ricombinante umana, in pazienti con sepsi grave associata a instabilità emodinamica (42). Sono stati selezionati 1690 pazienti, assegnati in maniera *random* al trattamento con infusione di Drotrecogin-alfa per 96 h o al placebo. L'inizio del trattamento era previsto entro le prime 24 h dalla diagnosi di sepsi grave. Nel gruppo trattato con Drotrecogin-alfa è stata osservata una riduzione significativa della mortalità a 28 giorni (24.7 vs 30.8%). All'analisi statistica secondaria (*post-hoc*) sembrava emergere una maggiore probabilità di impatto prognostico favorevole nei pazienti con punteggio APACHE II ≥ 25 . È da segnalare, tuttavia, un incremento dell'incidenza di complicanze emorragiche gravi che richiede un'accurata selezione dei pazienti candidati alla terapia (42). Ulteriori studi multicentrici che utilizzano la Proteina C attivata sono stati recentemente pubblicati. Nello studio ENHANCE sono stati reclutati 2378 pazienti con sepsi grave ed è stata confermata la percentua-

le di mortalità osservata nello studio PROWESS, a parziale supporto che l'uso del farmaco riduce la mortalità dei pazienti trattati; tuttavia, è stato confermato un aumento del rischio emorragico (6.5%) (43). Altri studi in cui è stata utilizzata la proteina C attivata sono stati interrotti per futilità: uno in pazienti di età pediatrica con sepsi grave ed uno in pazienti adulti con sepsi grave ed una sola disfunzione d'organo. Quindi, sulla base degli studi pubblicati, l'utilizzo della proteina C attivata è indicata nei pazienti di età superiore a 18 anni con sepsi grave ed almeno due disfunzioni d'organo.

Antitrombina III

Durante la sepsi si riscontra frequentemente un'attivazione della cascata della coagulazione e una deplezione di fattori anticoagulanti endogeni. L'antitrombina III è un inibitore naturale della coagulazione, i cui livelli sono precocemente ridotti durante la sepsi come conseguenza di una ridotta sintesi e di un'umentata distruzione e correlano con la mortalità. L'impiego della supplementazione con antitrombina III, proposto nei pazienti con sepsi, potrebbe proteggere dal danno d'organo e migliorare la sopravvivenza. Inoltre, l'antitrombina III aumenta il rilascio di prostaciclina dalle cellule endoteliali svolgendo attività antiinfiammatoria (44).

Una valutazione dell'efficacia dell'antitrombina III sulla mortalità è stata effettuata in pazienti con sepsi e livelli di ATIII < 70%, ammessi in unità di terapia intensiva, senza riscontrare un impatto prognostico significativo rispetto al placebo (45). Tuttavia, la presenza di *shock* settico e la necessità di supporto emodinamico non erano bilanciati fra i due gruppi. Una successiva analisi statistica, che prendeva in considerazione questi fattori, ha permesso di dimostrare una riduzione della mortalità nei pazienti con *shock* settico trattati con ATIII (45).

Una meta-analisi di studi condotti per valutare l'efficacia dell'antitrombina III nei pazienti affetti da sepsi ha riportato una riduzione non significativa della mortalità a 30 giorni e una diminuzione del tempo di permanenza nelle unità di terapia intensiva (46).

Al contrario, uno studio condotto in 2314 pazienti con sepsi o *shock* settico ha dimostrato come alte dosi di antitrombina III non abbiano effetti sulla mortalità a 28 giorni. L'antitrombina III si associava ad un aumentato rischio di sanguinamento quando somministrata insieme all'eparina (47). L'analisi "post-hoc" (48) ha evidenziato, tuttavia, che l'uso di antitrombina III nella popolazione più grave si associava ad una riduzione della mortalità. I dati ricavati dalle analisi dei sottogruppi devono essere interpretati con estrema cautela, anche se queste osservazioni potranno essere utilizzate per disegnare studi che includano una popolazione meglio selezionata.

Terapia Immunomodulante: Agenti stimolanti la risposta immune

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)

Il GM-CSF può essere utile nel ristabilire la risposta immune, depressa nelle fasi finali della sepsi, attraverso uno stimolo dell'emopoiesi e un miglioramento delle funzioni dei granulociti e dei macrofagi (49). In uno studio condotto in 18 pazienti, l'impiego in 10 di essi di basse dosi di GM-CSF per 5 giorni ha indotto un miglioramento dei parametri emogasanalitici, un incremento del numero di neutrofili nel sangue periferico (e una riduzione dei neutrofili alveolari) senza significativi effetti sulla mortalità (50). Un *trial* condotto in 60 neonati con sepsi e neutropenia ha dimostrato, nel gruppo trattato con GM-CSF, un incremento del numero assoluto di neutrofili, eosinofili, monociti, linfociti e piastrine e una riduzione della mortalità (51).

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)

Il G-CSF aumenta la produzione ed il rilascio di precursori dei neutrofili e attiva diverse funzioni dei polimorfonucleati neutrofili circolanti. In questo modo può ristabilire i meccanismi difensivi dell'ospite (52). In 18 pazienti con polmonite e sepsi o *shock* settico è stata dimostrata una riduzione della mortalità nel gruppo di soggetti trattati con G-CSF (filgrastim) (53).

Interferon-gamma

Una riduzione delle capacità funzionali dei monociti è stata osservata nelle fasi finali della sepsi e può predisporre i pazienti a pericolose infezioni opportunistiche secondarie. È stata descritta, dopo esposizione al lipopolisaccaride di membrana (LPS), una temporanea alterazione della risposta dei monociti in grado di modificare la produzione di immunomodulatori solubili. L'esposizione al LPS, infatti, può indurre una riduzione dell'espressione di HLA-DR sulla superficie dei monociti e diminuire la produzione di TNF- α con meccanismo mediato da alcune citochine antinfiammatorie (IL-10; TGF- β). In questo modo viene alterata l'interazione fra monociti e linfociti T determinando una riduzione della proliferazione dei linfociti T e un minor rilascio di interferon-gamma (INF- γ) (54).

Sulla base di questi presupposti, è stata valutata la possibilità di impiegare l'INF- γ per migliorare le capacità funzionali dei monociti. L'INF- γ , somministrato a 9 pazienti con sepsi e ridotta espressione del complesso maggiore di istocompatibilità sui monociti, ha permesso un recupero funzionale dei monociti ed un recupero dalla sepsi nella maggior parte dei casi (55).

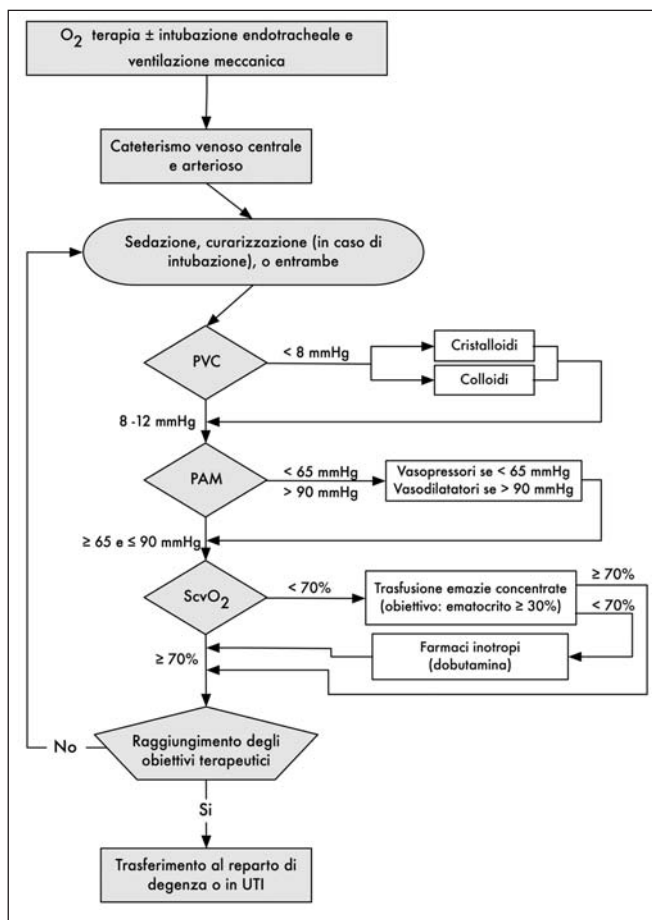


Fig. 1 - Protocollo di intervento terapeutico intensivo precoce (early goal-directed therapy), nelle prime 6 ore di pronto soccorso, in pazienti con sepsi, sepsi grave o shock settico.

Criteri di inclusione: presenza di almeno 2 criteri per SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) associati a pressione arteriosa sistolica ≤ 90 mmHg, dopo somministrazione di 20-30 mL/kg di cristalloidi in 30 minuti, oppure a lattacemia ≥ 4 mmol/L.

PVC: pressione venosa centrale; PAM: pressione arteriosa media; ScvO₂: saturazione venosa centrale di ossigeno (monitoraggio continuo nelle prime 6 ore).

Modificata da Rivers et al (56).

Terapia emodinamica precoce

Le alterazioni emodinamiche sono frequentemente presenti nelle manifestazioni più severe della sepsi e si associano ad una elevata mortalità. Per questo motivo uno dei cardini della terapia rianimatoria dello shock settico consiste nel supporto al circolo con espansione del volume circolante e catecolamine (Fig. 1). In passato è stata prestata scarsa attenzione al "timing" dell'intervento. Infatti, prima che gli interventi mirati a ripristinare la stabilità emodinamica potessero essere attuati, il paziente rimaneva nel reparto di degenza o in pronto soccorso per un tempo variabile a seconda delle caratteristiche organizzative. È stato

invece dimostrato che l'approccio emodinamico immediato (pronto soccorso), basato sull'ottimizzazione volemica e pressoria (Fig. 1), è di importanza fondamentale e si associa ad una riduzione della mortalità dal 46% al 30% (56).

Conclusioni

Una serie di evidenze della letteratura indicano che l'utilizzo di un approccio sistematico al paziente con sepsi grave e shock settico può modificare in modo sensibile la prognosi. Tale approccio riconosce come elemento fondamentale la precocità dell'intervento, sia emodinamico che di controllo del focolaio infettivo, associato all'uso di farmaci in grado di modulare la risposta immune o di modificare l'attivazione endoteliale e macrofagica. Tuttavia, data la complessità e i fattori di comorbidità presenti nel paziente "critico", il miglioramento della prognosi potrà essere più evidente se saranno implementati altri interventi intensivi la cui efficacia è stata segnalata in letteratura. Tra questi, è ormai considerato obbligatorio lo stretto controllo della glicemia (57). Allo scopo di estendere queste strategie terapeutiche è stata proposta, da un consistente numero di Società Scientifiche, la "Surviving Sepsis Campaign" (58), campagna educativa finalizzata ad ottenere una riduzione della mortalità per sepsi attraverso l'impiego di linee guida.

Riassunto

La mortalità per sepsi continua ad essere elevata nonostante i progressi ottenuti nella comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti. Le alterazioni emodinamiche sono frequentemente presenti nelle manifestazioni più gravi della sepsi e sono la causa principale dell'elevata mortalità. Il trattamento della sepsi, oltre che sul supporto emodinamico, sulla terapia antibiotica e sull'eradicazione chirurgica della fonte d'infezione, si basa sul tentativo di modulare la risposta infiammatoria. Infatti, la risposta infiammatoria dell'ospite ad un insulto infettivo può inizialmente essere appropriata ma, se eccessiva, può condurre allo shock settico ed alla disfunzione multiorgano. Sulla base delle conoscenze fisiopatologiche sono stati condotti studi clinici con numerosi agenti farmacologici: corticosteroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei, antitrombina III, anticorpi monoclonali anti-endotossina, inibitori dell'ossido nitrico, antagonista recettoriale dell'interleuchina-1, anticorpi anti-TNF. Se si escludono i possibili effetti favorevoli della somministrazione di corticosteroidi a basso dosaggio, i risultati della maggior parte degli studi sono stati deludenti. Recentemente, tuttavia, è stata dimostrata una riduzione della mortalità con l'impiego della proteina C attivata ricombinante (drotrecogin-alfa) che è ormai disponibile per l'impiego clinico e trova indicazione nella sepsi grave associata a disfunzione di almeno due organi. È

stato dimostrato, inoltre, che un intervento terapeutico precoce, finalizzato ad ottenere la stabilità emodinamica tramite espansione di volume e impiego di farmaci vasopressori, ed un controllo glicemico ottimale sono in grado di ridurre significativamente la mortalità per sepsi grave o *shock* settico. Queste misure sono ormai elementi essenziali delle linee guida proposte dalle principali società scientifiche (*Surviving Sepsis Campaign*).

Definizioni*

*Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)

Risposta infiammatoria sistemica definita sulla base della presenza di almeno due tra i seguenti quattro criteri: temperatura corporea $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, frequenza cardiaca > 90 , frequenza respiratoria > 20 o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, GB > 12.000 o < 4.000 o forme immature $> 10\%$.

Sepsi

Risposta sistemica ad un agente infettivo definita come presenza di SIRS + evidenza di infezione.

Sepsi grave

Sepsi associata a disfunzione d'organo, ipoperfusione e/o ipotensione (acidosi lattica, oliguria, alterazione acuta dello stato di coscienza).

Shock settico

Ipotensione, definita come pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg oppure riduzione > 40 mmHg rispetto ai valori basali, nonostante adeguata somministrazione di liquidi. Presenza di anomalie della perfusione: acidosi lattica, oliguria, alterazione acuta dello stato di coscienza.

MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)

Disfunzione di 2 o più organi con impossibilità di mantenere l'omeostasi senza intervento terapeutico o supporto esterno.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Roberto Fumagalli

Dipartimento di Anestesia e Rianimazione

Ospedali Riuniti di Bergamo

Largo Barozzi, 1

24128 Bergamo

e-mail: rfumagalli@ospedaliriuniti.bergamo.it

Bibliografia

- Vincent JL. New therapies in sepsis. *Chest* 1997; 112 (Suppl): S330-8.
- Baumgartner JD, Calandra T. Treatment of sepsis: past and future avenues. *Drugs* 1999; 57: 127-32.
- Bone RC. Why sepsis trials fail. *JAMA* 1996; 276: 565-6.
- Brienza N, Fumagalli R, Antonelli M, Langer M e il Gruppo Italiano Replay. Epidemiologia della sepsi in Italia. *Minerva Anestesiol* 2005; 71(10): 364-6.
- Weikert LF, Bernard GR. Pharmacotherapy of sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 289-305.
- Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 556-66.
- Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111(3): 676-85.
- Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001; 29: 1473-74.
- Leone M, Bourgoin A, Camion S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: Adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 462-67.
- Caplan ES. Role of immunomodulator therapy in sepsis. *Am J Surg* 1993; 165 (Suppl): S20-5.
- Fink MP. Adoptive immunotherapy of gram-negative sepsis: use of monoclonal antibodies to lipopolysaccharide. *Crit Care Med* 1993; 21 (Suppl): S32-9.
- Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, et al. E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. E5 Study Investigators. *JAMA* 2000; 283: 1723-30.
- McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, Smith SM, Smith CR. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHESSTrial Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121: 1-5.
- Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha Mab Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273: 934-41.
- Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996; 24: 1431-40.
- Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998; 351: 929-33.
- Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-

- controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996; 24: 733-42.
18. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Randomized, placebo-controlled trial of anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001; 29: 765-9.
 19. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697-702.
 20. Abraham E, Laterre PF, Garbino J, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 503-10.
 21. Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM, et al. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. The IL-1RA Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* 1994; 22: 12-21.
 22. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1836-43.
 23. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997; 25: 1115-24.
 24. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-303.
 25. Briegel J, Jochum M, Gippner-Steppert C, Thiel M. Immunomodulation in septic shock: Hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (suppl): S70-4.
 26. Bollaert PE, Chapentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-50.
 27. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-32.
 28. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-45.
 29. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2004; 350: 1629-38.
 30. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med* 1991; 19: 1339-47.
 31. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-8.
 32. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 699-707.
 33. Werdan K. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis and therapy of sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 353-61.
 34. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001090.
 35. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001090.
 36. Staubach KH, Schroder J, Stuber F, Gehrke K, Traumann E, Zabel P. Effect of pentoxifylline in severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Surg* 1998; 133: 94-100.
 37. Spies CD, Reinhart K, Witt I, et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1738-46.
 38. Schoonover LL, Stewart AS, Clifton GD. Hemodynamic and cardiovascular effects of nitric oxide modulation in the therapy of septic shock. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1184-97.
 39. Grover R, Zaccardelli D, Colice G, Guntupalli K, Watson D, Vincent JL. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 913-22.
 40. Dhainaut JF, Yan SB, Cariou A, Mira JP. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein and recombinant human activated protein C in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30 (Suppl): S318-24.
 41. Mann HJ. Recombinant human activated protein C in severe sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59 (Suppl 1): S19-23.
 42. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
 43. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2266-77.
 44. Opal SM. Therapeutic rationale for antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): S34-7.
 45. Baudo F, Caimi TM, De Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998; 24: 336-42.
 46. Fourrier F, Jourdain M, Tournoy A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl): S38-43.
 47. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-78.
 48. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34: 285-92.
 49. Held TK, Cross AS. Role of hematopoietic growth factors in non-neutropenic infections and sepsis. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 176-83.
 50. Presneill JJ, Harris T, Stewart AG, Cade JF, Wilson JW. A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 138-43.
 51. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas MA, Gunbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107: 36-41.
 52. Nelson S, Bagby GJ. Granulocyte colony-stimulating factor and modulation of inflammatory cells in sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 319-32.
 53. Wunderink R, Leeper K Jr, Schein R, et al. Filgrastim in patients with pneumonia and severe sepsis or septic shock. *Chest* 2001; 119: 523-9.
 54. Wolk K, Docke WD, von Baehr, Volk HD, Sabat R. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance. *Blood* 2000; 96: 218-23.
 55. Docke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by INF gamma treatment. *Nat Med* 1997; 3: 678-81.
 56. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
 57. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. The role of intensive insulin therapy in the critically ill. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
 58. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-55.