



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Klinikai Központ

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Szepszis al-fenotípusok és terápiás következményeik

Dr. Kiss Tamás PhD

Siófok, 2023. május 18.

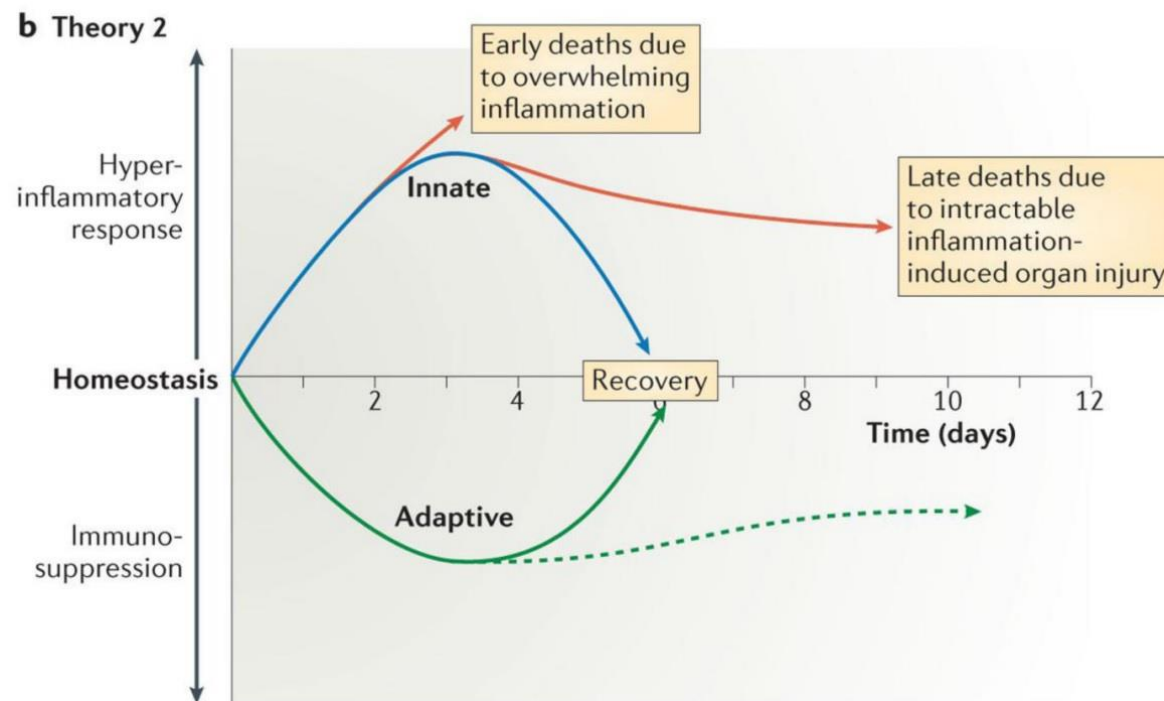
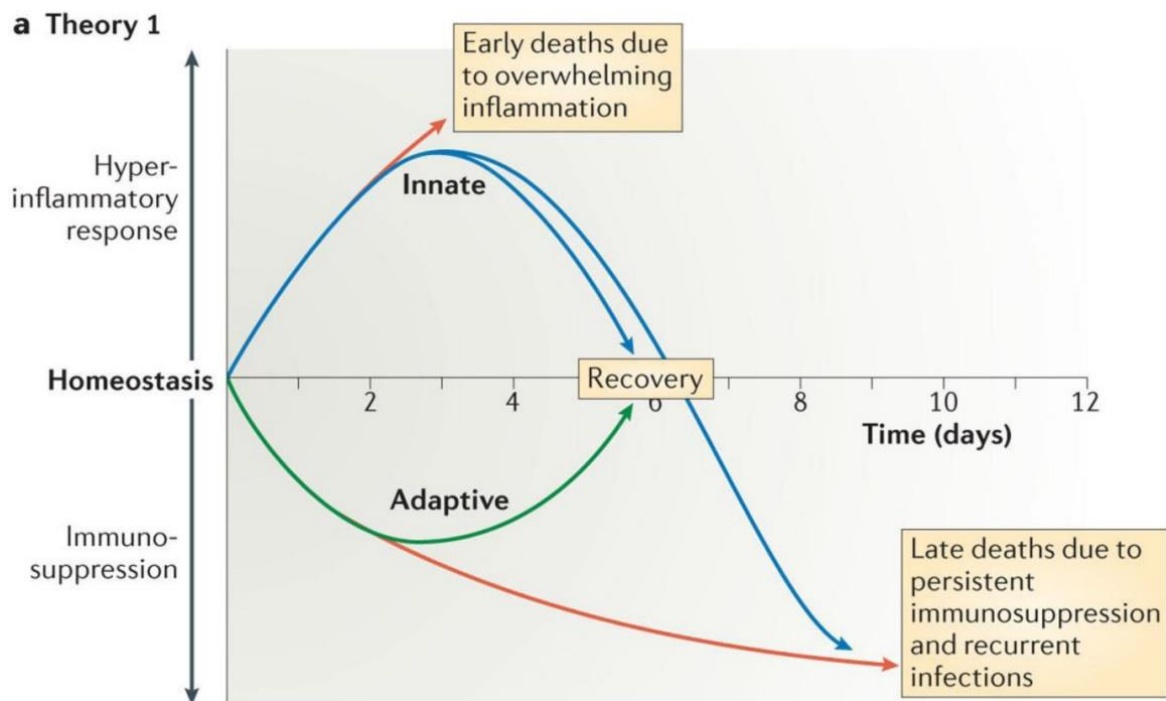


Sepszis

A „Sepszis-3” definíció és az immunválasz

A sepszis egy életveszélyes szervi működési zavar, amelyet a gazdaszervezet fertőzésre adott diszregulált reakciója okoz.

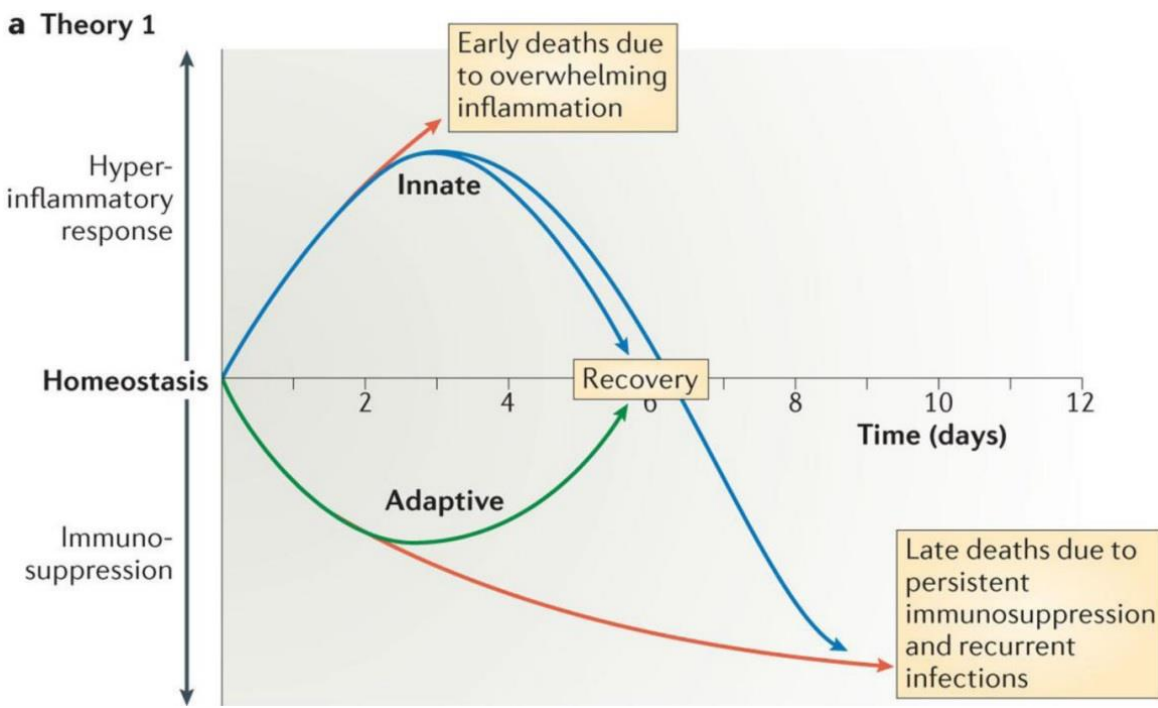
Singer M et al. *JAMA* 2016; 315(8): 801-10.



Hotchkiss RS et al. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862-74.

Sepszis

Az immunválasz sajátosságai



A szepszisben elhunyt betegek immunszuppressziója kifejezett.

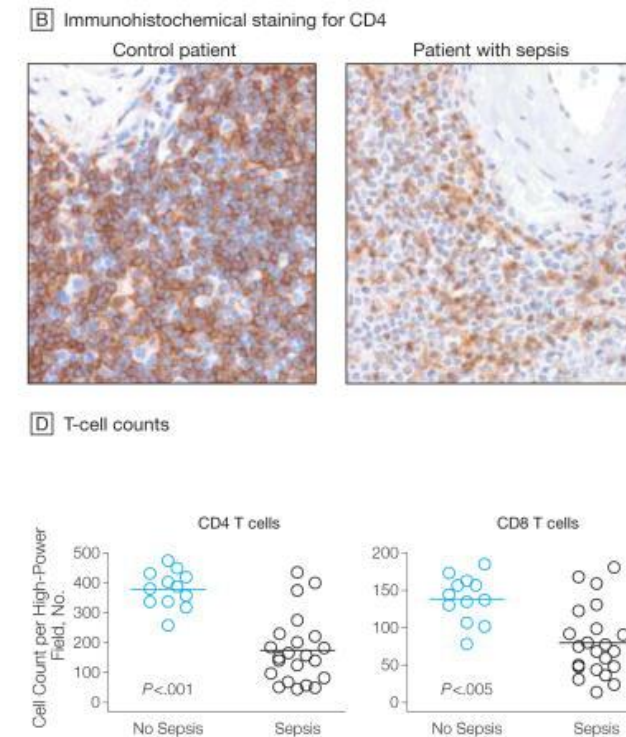
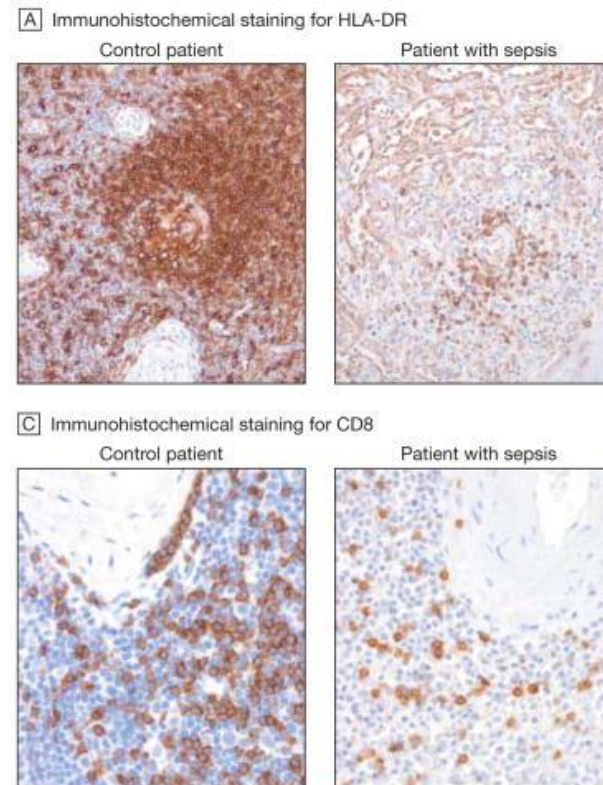
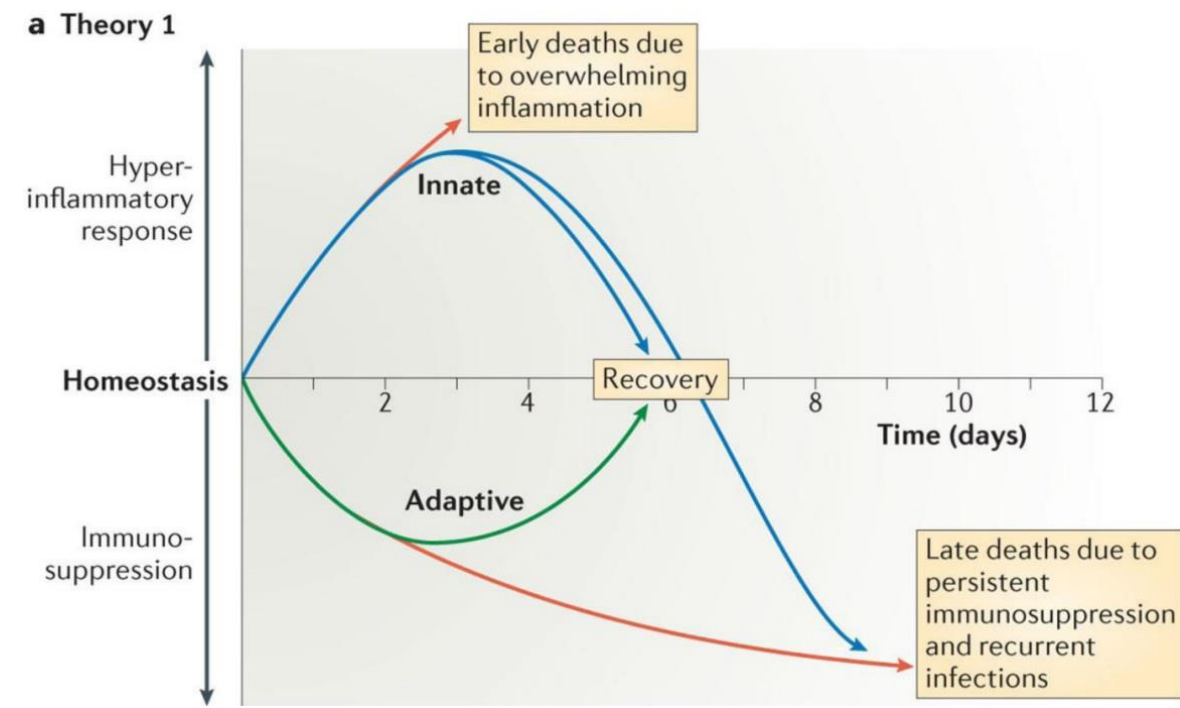
A szepszis az immunszuppresszió számos átfedő mechanizmusát indukálja, beleértve a veleszületett és az adaptív immunitást is.

A szeptikus betegek halálát követő 180 percen belül vett lép vagy tüdőszövet mintákban

- jelentősen csökkent a pro- és antiinflammatorikus citokinek termelődése,
- fokozódott a gátló receptorok, expressziója (pl: PD1)
- a regulációs (szupresszor) T sejt (Treg) és mieloid eredetű szupresszor sejt (MDSC) populációk expansziója
- a CD28 és a HLA-DR receptor által közvetített aktivációs útvonalak downregulációja

Sepszis

Az immunválasz sajátosságai



Szepszis

Immunszuppresszió

Jansen et al. *Critical Care* (2023) 27:117
<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04391-z>

Critical Care

RESEARCH

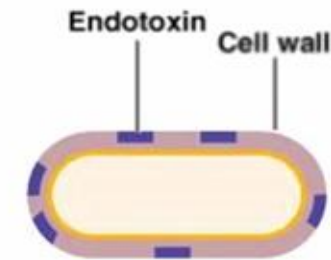
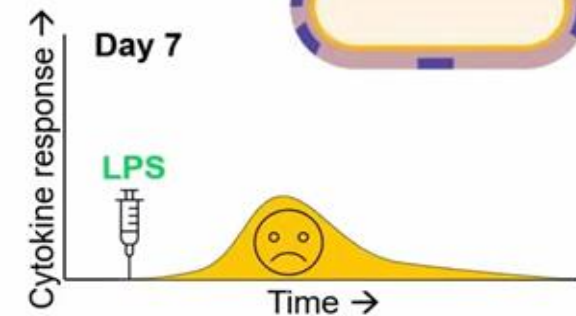
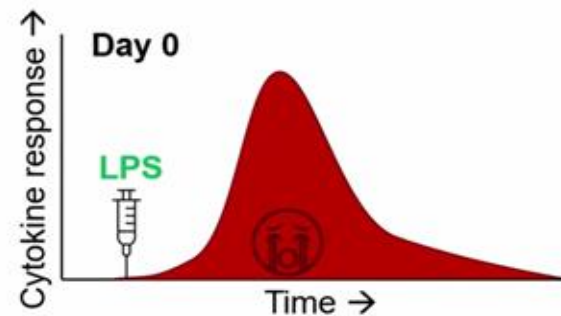
Open Access

CytoSorb hemoperfusion markedly attenuates circulating cytokine concentrations during systemic inflammation in humans in vivo

Aron Jansen^{1,2*}, Nicole J. B. Waalders^{1,2†}, Dirk P. T. van Lier^{1,2†}, Matthijs Kox^{1,2} and Peter Pickkers^{1,2*}

Experimental human endotoxemia model

Lipopolysaccharide: Cell membrane Gram-negative bacteria



ISICEM 2023



Sepszis

Immunszuppresszió

Jansen et al. *Critical Care* (2023) 27:117
<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04391-z>

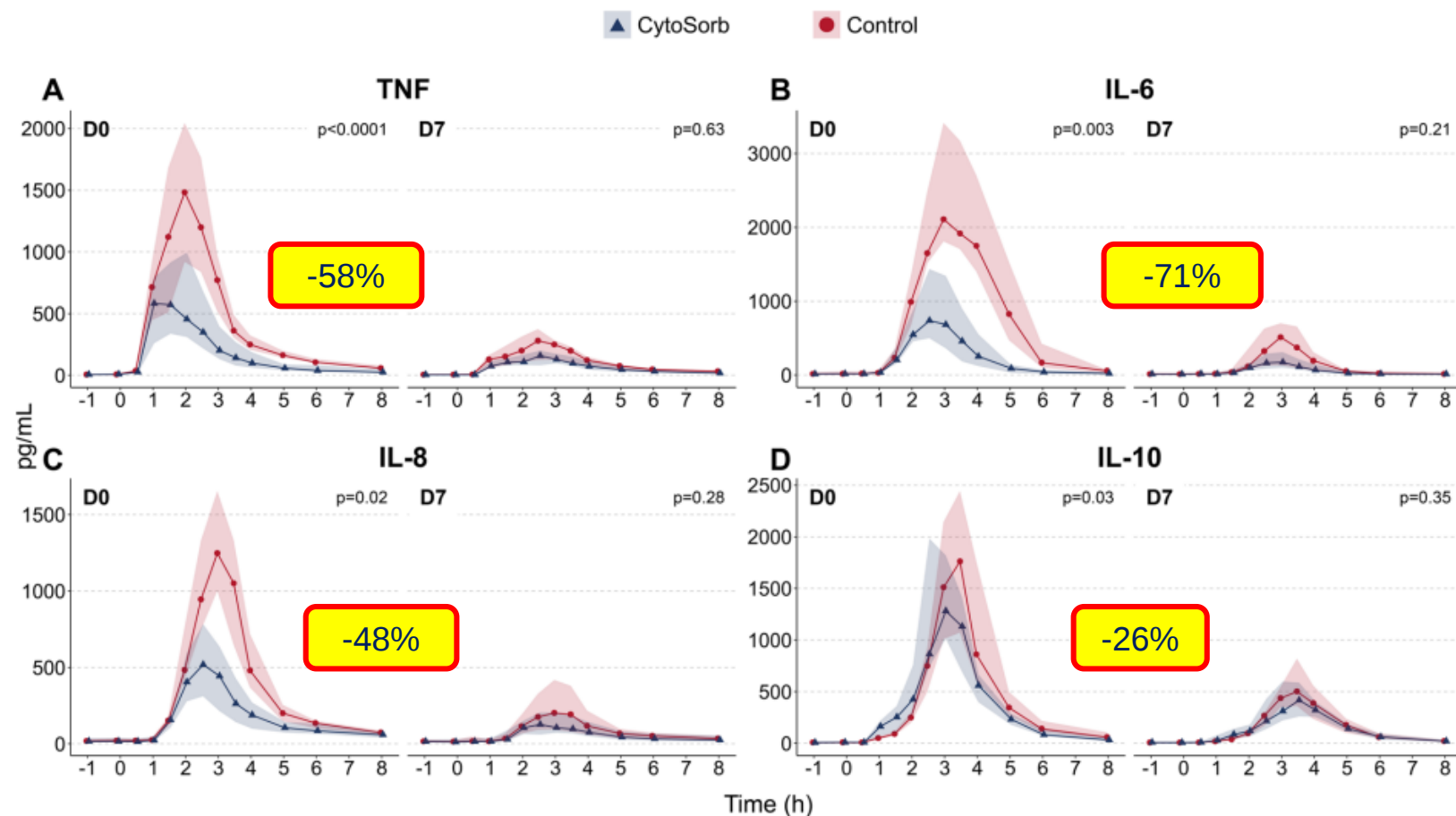
Critical Care

RESEARCH

Open Access

CytoSorb hemoperfusion markedly attenuates circulating cytokine concentrations during systemic inflammation in humans in vivo

Aron Jansen^{1,2*}, Nicole J. B. Waalders^{1,2†}, Dirk P. T. van Lier^{1,2†}, Matthijs Kox^{1,2} and Peter Pickkers^{1,2*}



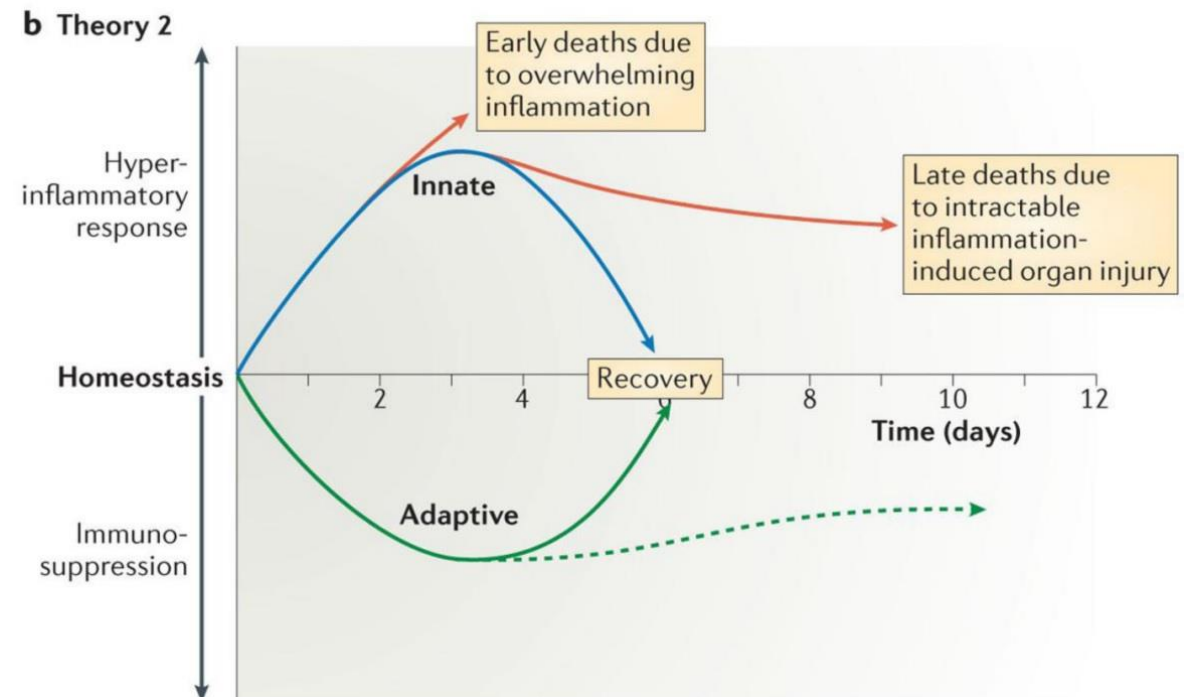
Sepszis

Az immunválasz sajátosságai

A keringő leukocita génexpressziós adatok traumás és égési betegekben a veleszületett immunválaszt szabályozó gének rapid és tartós upregulációját és az adaptív immunitást szabályozó gének egyidejű downregulációját mutatták.

Hipotézis:

- A sepszisben elhunyt betegeknél hosszabb ideig tart a veleszületett immunrendszer által indukált gyulladás.
- Az adaptív immunválaszt szabályozó gének expressziója csökken.



SECTION TITLE

Csak szöveg

REVIEWS Nature Reviews Immunology volume 13, pages862–874 (2013)

Sepsis-induced immunosuppression:
from cellular dysfunctions to
immunotherapy

Richard S. Hotchkiss¹, Guillaume Monneret² and Didier Payen³

A különböző gyulladáscsökkentő szerekkel végzett több mint 30 klinikai vizsgálat sikertelensége nincs összhangban azzal a hipotézissel, hogy az elhúzódó gyulladás a kulcsfontosságú hajtómechanizmus.

Intensive Care Med (2017) 43:304–377
DOI 10.1007/s00134-017-4683-6

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Surviving Sepsis Campaign:
International Guidelines for Management
of Sepsis and Septic Shock: 2016

Rhodes A et al. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.

Intensive Care Med (2021) 47:1181–1247
<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-v>

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international
guidelines for management of sepsis and septic
shock 2021

Evans L et al. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247

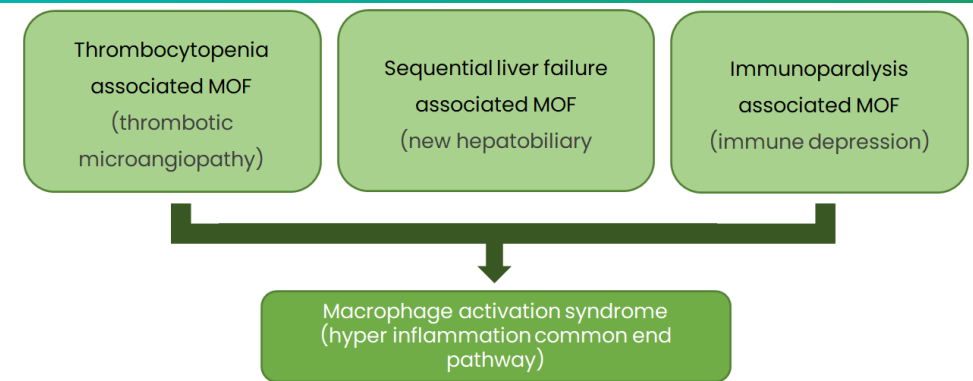
Az elmúlt két évtizedben a szepszisben szenvedő immunmodulátorokkal végzett nagy randomizált klinikai vizsgálatok nem mutattak hasznot

Miért a sok kudarc?



A kudarcok fő magyarázata a szepszis klinikai és immunológiai fenotípusának jelentős heterogenitása.

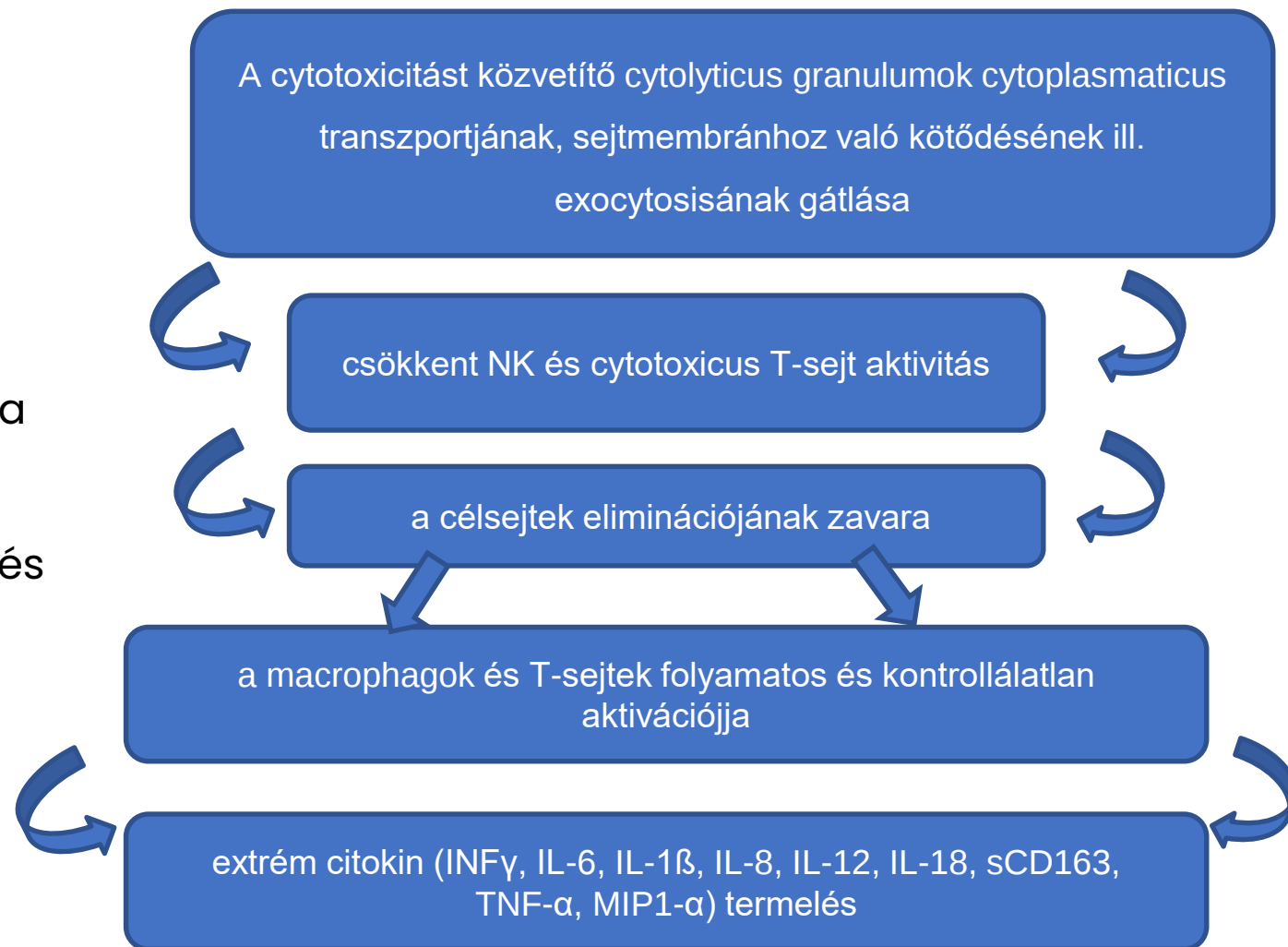
Immunfenotípusok



- 1) Thrombocytopenia-asszociált MOF (TAMOF): trombotikus mikroangiopátia jellemezi, csökkent ADAMTS13 aktivitással, ami hozzájárul a von Willebrand faktor (vWF) multimer feloldásának képtelenségéhez, így különösen a vese kiserekekben képződő trombusképződéshez.
- 2) Szekvenciális májelégtelenséggel összefüggő MOF (SMOF): a solubilis Fas Ligand (soluble Factor-related Apoptosis Ligand) emelkedett szintje határozza meg, amely hozzájárul a későbbi májkárosodáshoz.
- 3) Immunparalízissel összefüggő MOF (IPMOF): a veleszületett és adaptív immunitás elhúzódó depressziója jellemezi, ami hozzájárul a másodlagos fertőzésekhez. Jellemző a IL-10/TNF- α arány csökkenése, HLA-DR molekulák számának csökkenése a CD-14+ monocyták felszínén. Kísérleti vizsgálatok kimutatták, hogy ez az állapot rekombináns humán interferon- γ -vel (rhIFN γ) megfordítható.
- 4) Makrofágaktivációs szindróma (MAS): A kontrollálatlan gyulladás végső közös útja.

Makrofág aktivációs szindróma

- Potenciálisan halálos kimenetelű hiperinflammációs szindróma
- Magas halálozási kockázata az első 10 napban
- Jellemző: a makrofágok és a T-sejtek kontrollálatlan proliferációja és aktivációja
- szöveti makrofágok túlzott IL-1 β termelése
- ezek következtében extrém citokin termelés
- pancitopénia
- csontvelő hemofagocitózis
- májműködési zavar
- DIC
- anakinra hatásos lehet



Imunfenotípusok meghatározása

Csoport	Klinikai kritérium	Megerősítő biomarker
TAMOF (trombotikus mikroangiopátia)	Az összes alábbi kritérium teljesül: Tct szám < 100,000/μL Veseelégtelenség OFI ≥ 3	ADAMTS13 aktivitás < 57%
SMOF (újkeletű hepatobiliáris diszfunkció [vírus/lymphoproliferatív betegség])	3. vagy későbbi naptól kezdődően máj- és légzési elégtelenség együttes jelenléte	3. vagy későbbi naptól kezdődően sFasL > 200 pg/mL
IPMOF (immundepresszió)	OFI ≥ 2	Ex vivo teljes vér endotoxin által stimulált TNF-α válasz < 200 pg/ml a 3. napon vagy később bármikor
MAS (a hiperinflammáció végső, közös útja)	Máj és vérképzőszervi elégtelenség együttes jelenléte	Ferritin > 500 ng/mL

*MOF = multiple organ failure

*OFI = organ failure index.

OFI definíciók: „**Kardiovaszkuláris**”: Inotróp VAGY vazopresszor szükséges; „**Tüdő**”: PaO₂/FiO₂ < 300 Hgmm ÉS gépi lélegeztetőgép szükséges; „**Máj**”: GPT > 100 U/L ÉS vagy bilirubin > 17 μmol/L VAGY az INR > 1,5; „**Vese**”: kreatinin > 90 μmol/L oliguriával (OD < 0,5 ml/kg/óra) vagy vesepótló kezelésben részesülő beteg; „**Hematológiai**”: TCT < 100 000 /μL ÉS INR > 1,5; „**KIR**”: GCS < 12 szedatívum nélkül.

Klinikai vizsgálatok



Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter trial

Opal Steven M. MD; Fisher, Charles J. Jr, MD, FCCM; Dhainaut, Jean-Francois A. MD, PhD; Vincent, Jean-Louis MD, PhD, FCCM; Brase, Rainer MD; Lowry, Stephen F. MD; Sadoff, Jerald C. MD; Slotman, Gus J. MD, FCCM; Levy, Howard MD; Balk, Robert A. MD, FCCM; Shelly, Maire P. FRCA; Pribble, John P. PharmD; LaBrecque, John F. PhD; Lookabaugh, Janice MPH; Donovan, Hugh BS; Dubin, Howard MD, FCCM; Baughman, Robert MD; Norman, James MD; DeMaria, Eric MD; Matzel, Klaus MD; Abraham, Edward MD, FCCM; Seneff, Michael MD

Critical Care Medicine Critical Care Medicine. 25:p 1115-1124, July 1997.

Prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálat

Helyszín: 91 akadémiai orvosi központ intenzív osztálya Észak-Amerikában és Európában.

Cél: A rekombináns humán interleukin-1 receptor antagonist (rhIL-1RA) terápiás hatékonyságának és biztonságosságának meghatározása súlyos szepszisben szenvedő betegek kezelésében.

Betegpopuláció: Súlyos szepszisben vagy szeptikus sokkban szenvedő betegek (n = 696)

Kezelés: standard szupportív kezelés és antimikrobiális terápia

és
rhIL-1RA 100 mg bolus, majd 72 óráig 2,0 mg/kg/óra,
vagy
placebó (vivőanyagot) bólus, majd 72 órás
folyamatos placebo infúzió

Interim analízis: Az rhIL-1RA 72 órás, folyamatos intravénás infúziója nem mutatott statisztikailag szignifikáns mortalitáscsökkenést a standard terápiához képest. 33,1% (116/350) vs 36,4% (126/346) – rhIL-1ra vs placebo. 9%-os, nem szignifikáns mortalitás csökkenés.

Eredmény: A vizsgálatot leállították a feltételezhető hatástalanság miatt.

Opal SM et al. *Crit Care Med.* 1997;25(7):1115-1124.

Klinikai vizsgálatok



Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial*

Bitá Shakoory, MD¹; Joseph A. Carcillo, MD²; W. Winn Chatham, MD³; Richard L. Amdur, PhD⁴; Huaqing Zhao, PhD⁴; Charles A. Dinarello, MD⁵; Randall Q. Cron, MD, PhD⁶; Steven M. Opal, MD⁷

Critical care medicine, 2016, 44(2), 275-281

Betegpopuláció: Súlyos szepszisben vagy szeptikus sokkban szenvedő betegek (n = 763)

Helyszín: 91 akadémiai orvosi központ intenzív osztálya Észak-Amerikában és Európában.

Cél: A III. fázisú randomizált rhIL-1RA vizsgálatból származó adatok újraelemzése súlyos szepszisben A rhIL-1RA terápiás hatékonyságának meghatározása a MAS kritériumoknak megfelelő betegpopulációban.

Kivitelezés: A betegek újracsoportosítása a MAS kritériumoknak megfelelően.

MAS csoport: hepatobiliáris diszfunkció (HBS) és koagulopátia (DIC - hypofibrinogenemia, thrombocytopenia) együtt

Nem-MAS csoport: csak HBD vagy csak DIC vagy egyik sem

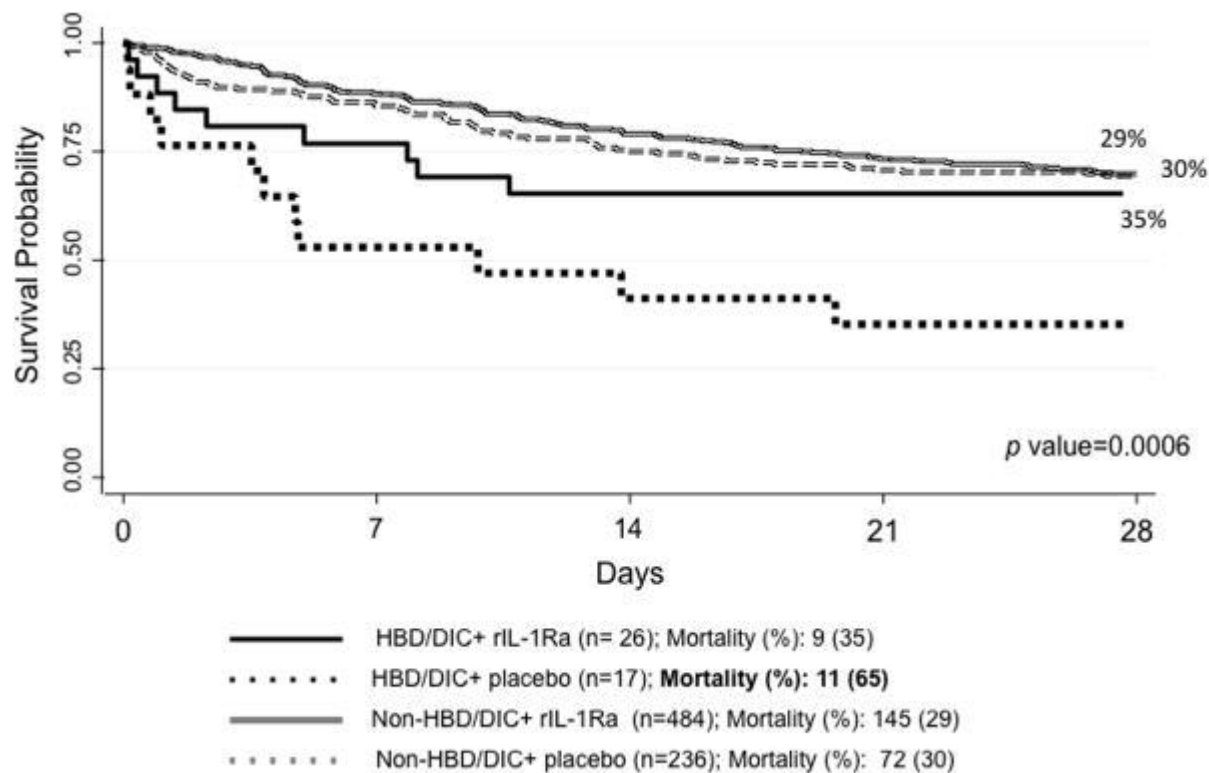
Kezelés: standard szupportív kezelés és antimikrobiális terápia

és

rhIL-1RA 100 mg bolus, majd 72 óráig 2,0 mg/kg/óra, vagy

placebó (vivőanyagot) bólus, majd 72 órás folyamatos placebo infúzió

Klinikai vizsgálatok



non-HBD/DIC csoport: a 28 napos mortalitásban nincs különbség azok között akik anakinrát (29,7%) vagy placebót (30,5%, $p = 0,999$) kaptak.

HBD/DIC csoport: Az anakinrát kapó betegek 28 napos mortalitása szignifikánsan alacsonyabb (34,6%), mint a placebót kapóké HBD/DIC (64,7%, $p = 0,0006$). Mortalitás csökkenés: 47%-os csökkenés.

Shakoory B et al. Crit Care Med. 2016 Feb;44(2):275-81

Az anakinra-kezelés túlélési előnyt jelent a MAS jeleit mutató súlyos szeptikus betegeknél.

Klinikai vizsgálatok

PROVIDE = Personalized Randomized trial Of Validation and restoration of Immune Dysfunction in severe infections and Sepsis

Cell Reports Medicine

CellPress
OPEN ACCESS

Article

Toward personalized immunotherapy in sepsis: The PROVIDE randomized clinical trial

Konstantinos Leventogiannis,^{1,17} Evdoxia Kyriazopoulou,^{1,17} Nikolaos Antonakos,^{1,17} Antigone Kotsaki,^{1,17} Iraklis Tsangaris,² Dimitra Markopoulou,³ Inge Grondman,⁴ Nikoleta Rovina,⁵ Vassiliki Theodorou,⁶ Eleni Antoniadou,⁷ Ioannis Koutsodimitropoulos,⁸ George Dalekos,⁹ Glykeria Vlachogianni,¹⁰ Karolina Akinosoglou,¹¹ Vassileios Koulouras,¹² Apostolos Komnos,¹³ Theano Kontopoulou,¹⁴ Athanassios Prekates,¹⁵ Antonia Koutsoukou,⁵ Jos W.M. van der Meer,⁴ George Dimopoulos,⁵ Miltiades Kyprianou,¹ Mihai G. Netea,^{4,16} and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^{1,18,*}

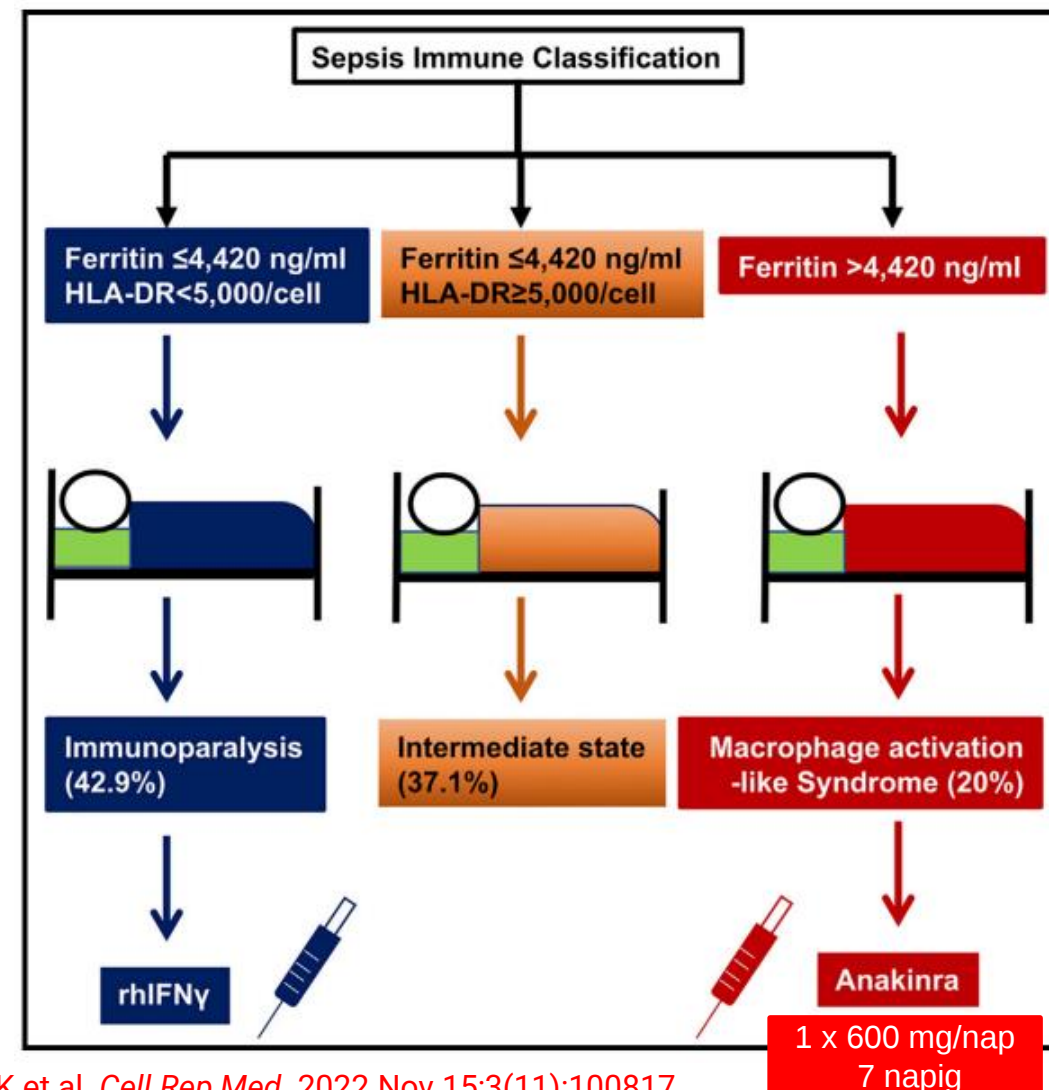
Leventogiannis et al., 2022, Cell Reports Medicine 3, 100817
November 15, 2022 © 2022 The Author(s).
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100817>

CellPress

Célok:

- (1) Olyan eszközrendszer kidolgozása, mely a szepszisben szenvedő betegeket immunstátusz alapján 3 csoportba sorolja (MALS, intermediate vagy immunparalysis)
- (2) A klasszifikációból lehet-e következtetni a kimenetelre?
- (3) Annak felmérése, hogy az anakinra MALS-ban vagy az rhIFN γ immunparalízisben kedvezően befolyásolja-e a betegek kimenetelét.

randomizált, fázis II, klinikai pilot vizsgálat



Leventogiannis K et al. Cell Rep Med. 2022 Nov 15;3(11):100817.

Immunstátusz fenotípusok

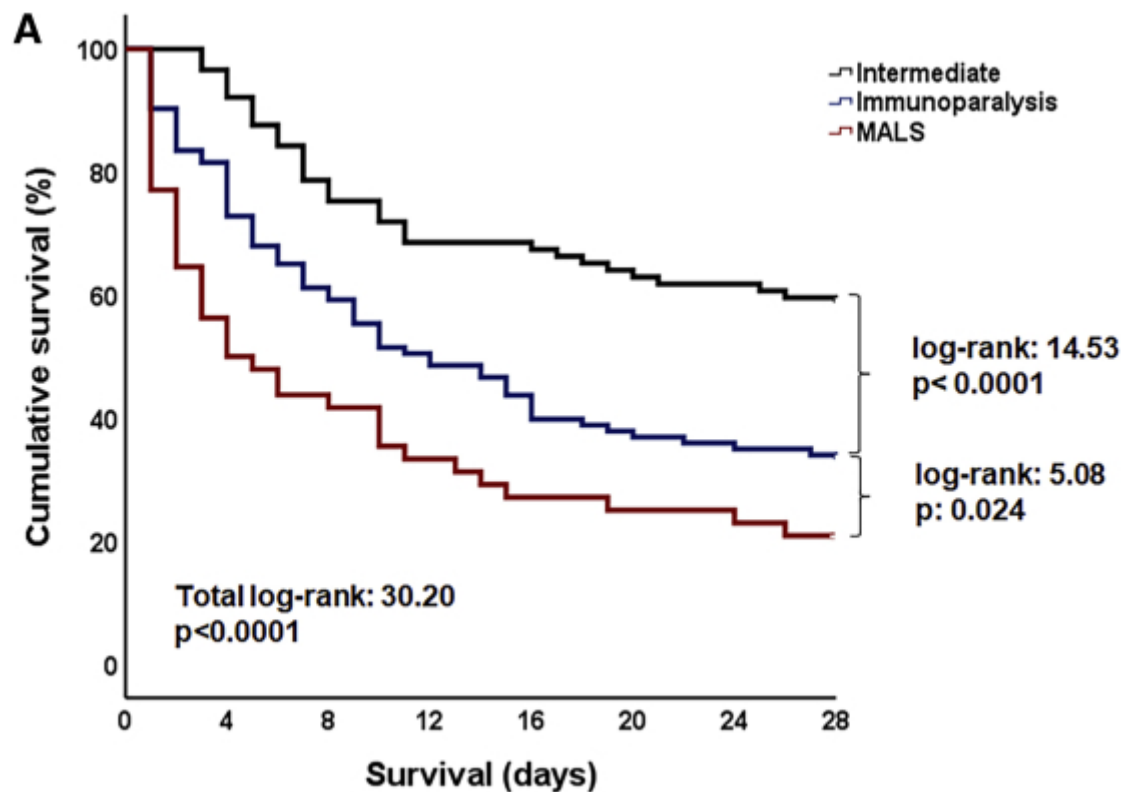
Mortalitás

A csoportok szignifikánsan különböztek a 28 napos mortalitás tekintetében:

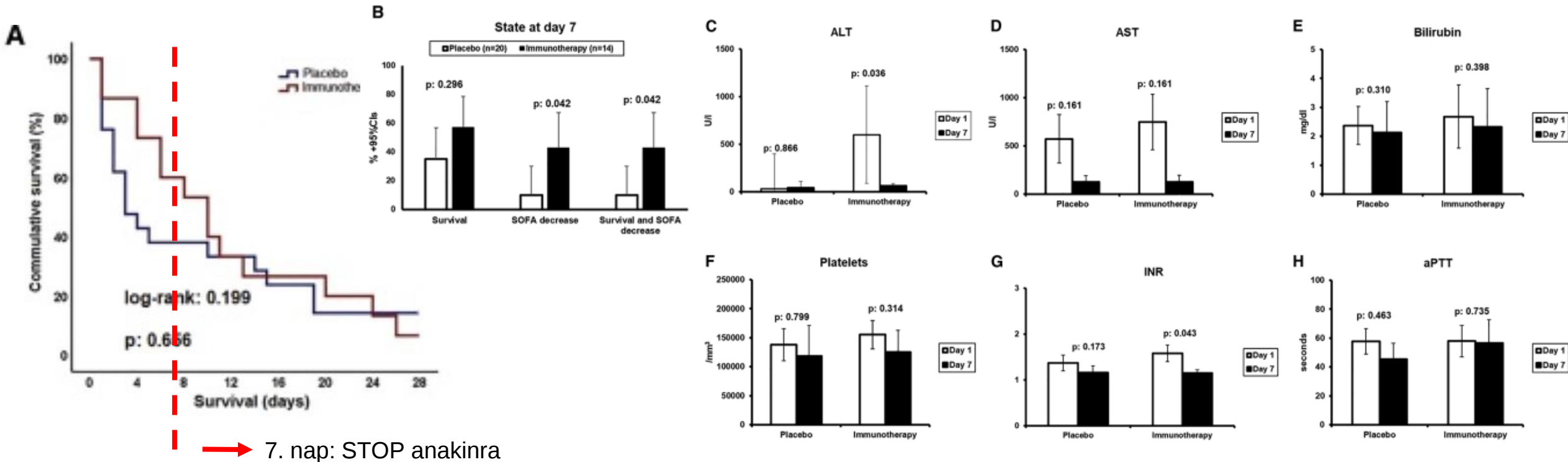
Csoport	Mortalitás % (95% CI)
MALS	79,1% (65,7%–88,3%)
Intermediate	41,6% (31,9%–51,9%)
Immunparlysis	66,9% (56,4%–74,4%);

Többváltozós elemzés: az immunbesorolás független prediktora a 28 napos mortalitásnak

Csoportok összehasonlítása	Hazard ratio – HR (95% CI)
immunparalízis vs intermedier	1,76; 95% (1,17–2,64)
MALS vs intermedier	2,38 % (1,49–3,81)



Immunterápia hatása



A 28-napos túlélés nem különbözött a csoportok (placebo vs immunterápia) között
85.7% (18/21)
vs
93.3% (14/15)

Nincs különbség a másodlagos fertőzések előfordulási gyakoriságában.

Anakinra 7 napon túli folytatása mérlegelendő.

Klinikai vizsgálatok – fenotipizálás klinikai adatok alapján

Intensive Care Med (2015) 41:814–822
DOI 10.1007/s00134-015-3764-7

ORIGINAL

Daniel B. Knox
Michael J. Lanspa
Kathryn G. Kuttler
Simon C. Brewer
Samuel M. Brown

Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-critical-care

Six subphenotypes in septic shock: Latent class analysis of the PROWESS Shock study

Bengt Gårdlund^{a,*}, Natalia O. Dmitrieva^b, Carl F. Pieper^c, Simon Finfer^d, John C. Marshall^e, B. Taylor Thompson^f

JAMA | **Original Investigation** | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis

Christopher W. Seymour, MD, MSc; Jason N. Kennedy, MS; Shu Wang, MS; Chung-Chou H. Chang, PhD; Corrine F. Elliott, MS; Zhongying Xu, MS; Scott Berry, PhD; Gilles Clermont, MD, MSc; Gregory Cooper, MD, PhD; Hernando Gomez, MD, MPH; David T. Huang, MD, MPH; John A. Kellum, MD, FACP, MCCM; Qi Mi, PhD; Steven M. Opal, MD; Victor Talisa, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Shyam Visweswaran, MD, PhD; Yoram Vodovotz, PhD; Jeremy C. Weiss, MD, PhD; Donald M. Yealy, MD, FACEP; Sachin Yende, MD, MS; Derek C. Angus, MD, MPH

JAMA. 2019;321(20):2003-2017.



frontiers | Frontiers in Medicine

ORIGINAL RESEARCH

published: 19 May 2022

doi: 10.3389/fmed.2022.794423

Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate

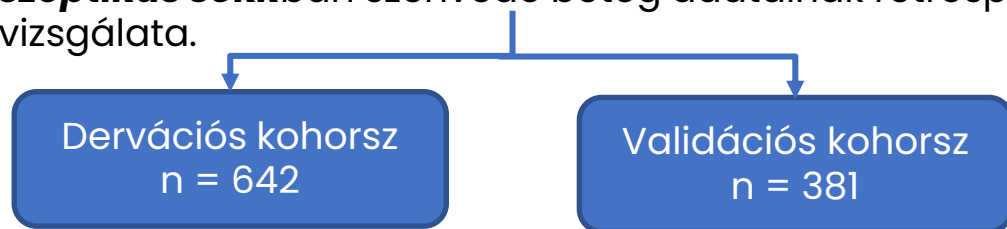
Zachary T. Aldewereld^{1,2,3*}, Li Ang Zhang^{4†}, Alisa Urbano^{4†}, Robert S. Parker⁴, David Swigon⁵, Ipsita Banerjee⁴, Hernando Gómez² and Gilles Clermont^{2,5}
on behalf of the ProCESS Investigators

Klinikai vizsgálatok

Re-analysis of ProCess trial

Cél: a szeptikus sokk különböző fenotípusait kizárólag klinikai jellemzők alapján meghatározni, igazolni, hogy ezek a fenotípusok összefüggésben vannak a kimenetellel

Beteganyag: A korábbi ProCess vizsgálat résztvevői közül $n = 1023$ **szeptikus sokk**ban szenvedő beteg adatainak retrospektív vizsgálata.



Klaszterezés: Kiinduláskor huszonhárom klinikai változó elemzése hierarchikus klaszterezéssel, ill. konszenzusos klaszterezéssel a klaszterek ideális számának azonosítása és érvényesítésére.

Klinikai kimenetel: 14-napos halálozás és szervelegtelenség mintázat.

Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate

Zachary T. Aldewereld^{1,2,3*}, Li Ang Zhang^{4†}, Alisa Urbano^{4†}, Robert S. Parker⁴, David Swigon⁵, Ipsita Banerjee⁴, Hernando Gómez² and Gilles Clermont^{2,5}
on behalf of the ProCESS Investigators

Eredmények: Öt fenotípust azonosítottak, mindegyik egyedi szervelegtelenség-mintázattal.

fenotípusok:

L1 – low risk phenotípus 1
 $n = 178$ (28%)

L2 – low risk phenotípus 2
 $n = 135$ (21%)

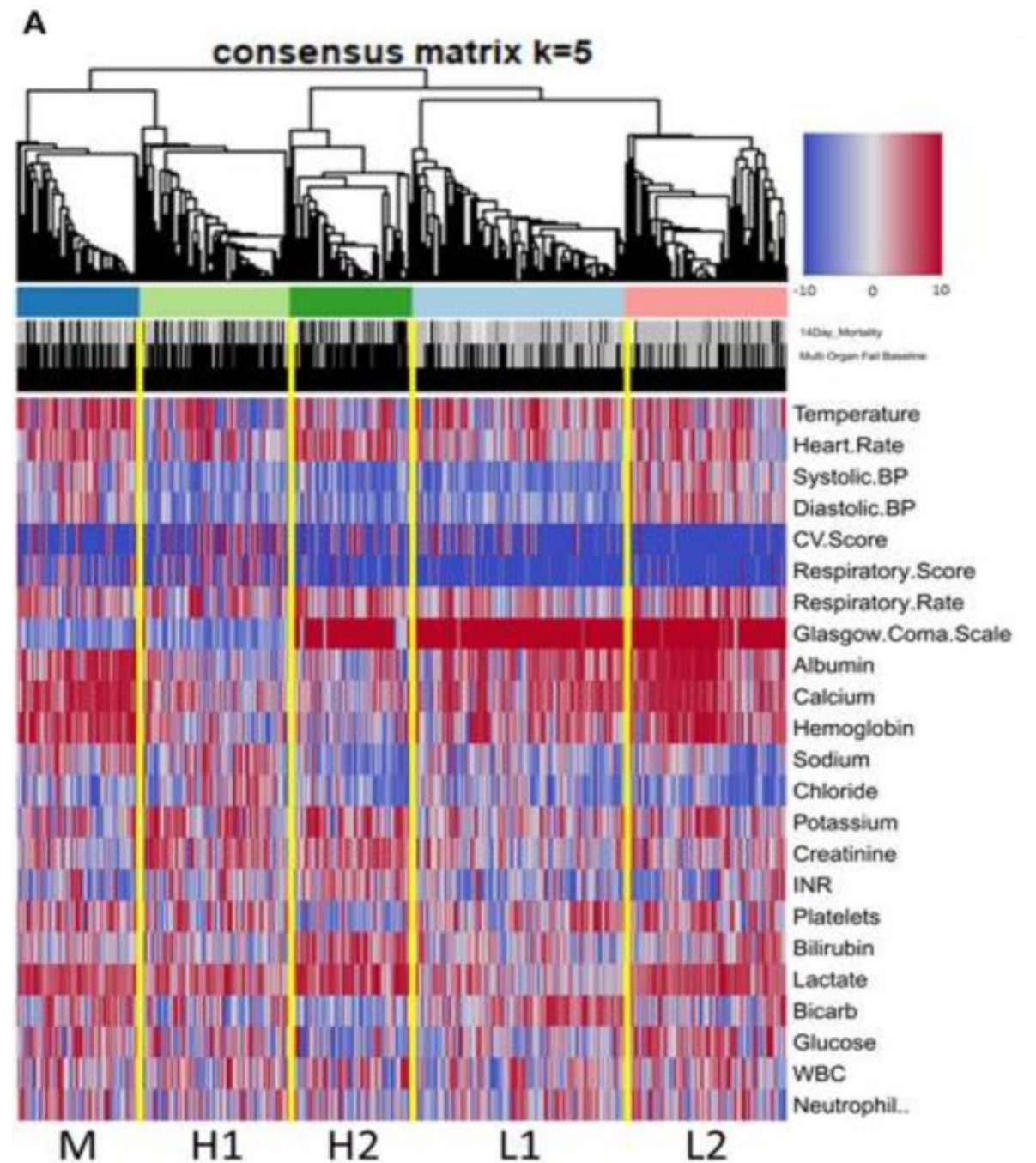
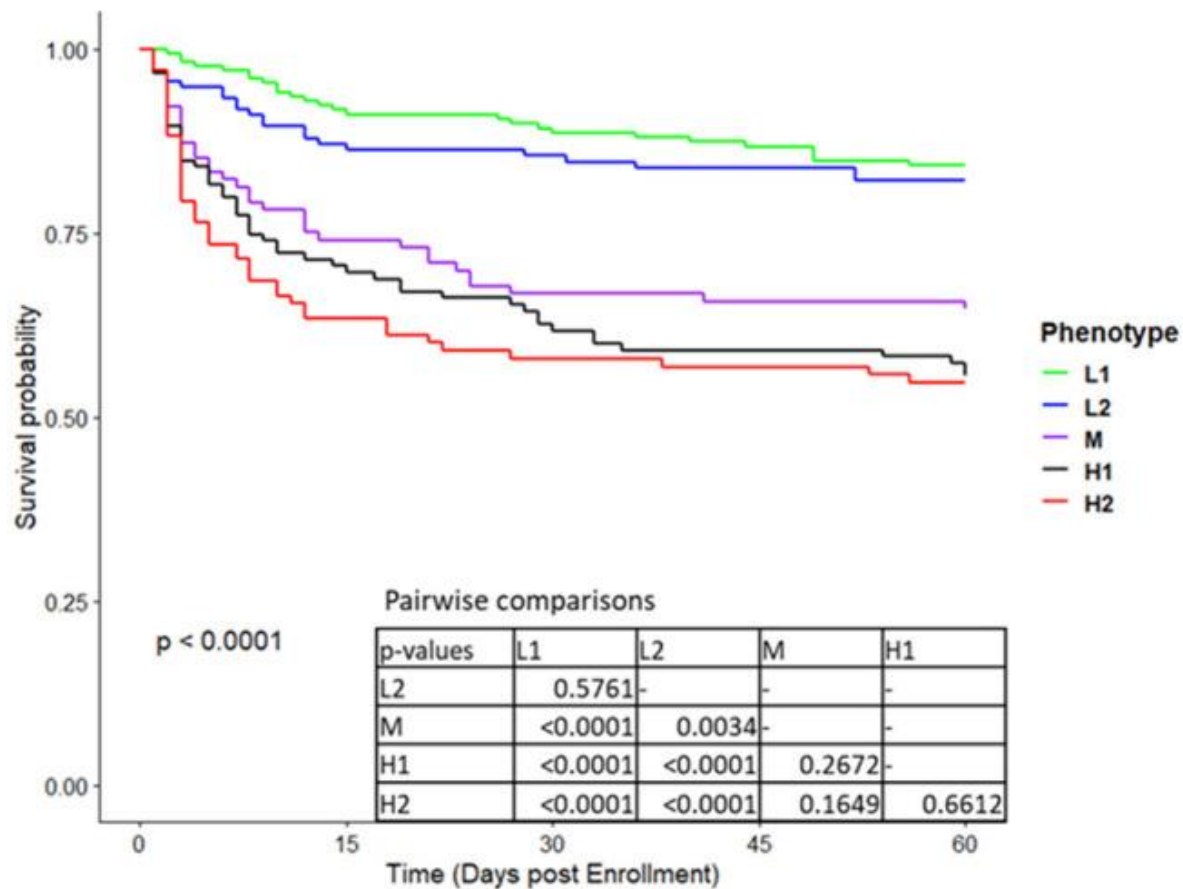
M – moderate risk phenotípus
 $n = 102$ (16%)

H1 – high risk phenotípus 1
 $n = 125$ (19%)

H2 – high risk phenotípus 2
 $n = 102$ (16%)

Klinikai vizsgálatok

Re-analysis of ProCess trial



Klinikai vizsgálatok

Re-analysis of ProCess trial

	L1 N = 178 (28%)	L2 N = 135 (21%)	M N = 102 (16%)	H1 N = 125 (19%)	H2 N = 102 (16%)	P -value
Mortality-no. (%)						
14 days	14 (7.9%)	17 (12.6%)	26 (25.5%)	36 (28.8%)	37 (36.3%)	<0.0001
28 days	17 (9.6%)	19 (14.1%)	33 (32.4%)	43 (34.4%)	42 (41.2%)	<0.0001
60 days	26 (14.6%)	23 (17.0%)	35 (34.3%)	53 (42.4%)	45 (44.1%)	<0.0001
1 year	40 (22.5%)	31 (23.0%)	40 (39.2%)	69 (55.2%)	54 (52.9%)	<0.0001
Multiorgan failure, baseline	66 (37.1%)	55 (40.7%)	75 (73.5%)	100 (80.0%)	88 (86.3%)	<0.0001

Klinikai vizsgálatok

Re-analysis of ProCess trial

	L1 n = 178 (28%)	L2 n = 135 (21%)	M n = 102 (16%)	H1 n = 125 (19%)	H2 n = 102 (16%)	P -value
Plasma markers, median (IQR)						
TNF	28.00 (17.41–32.61)	28.00 (14.73–30.48)	28.00 (16.67–35.01)	28.00 (20.49–32.74)	28.00 (26.54–137.65)	0.0556
IL6	164.80 (40.08–1129.91)	147.25 (33.96–1766.51)	457.52 (81.42–3842.01)	342.65 (68.06–1787.35)	1213.25 (164.53–13702.16)	0.0043
IL10	15.85 (12.64–47.56)	26.52 (12.64–97.40)	21.64 (12.64–98.08)	30.05 (12.64–120.94)	40.66 (12.64–312.22)	0.0933
Angiopoietin 2	6219.72 (3124.37–10875.65)	8095.15 (3217.55–17075.40)	6043.98 (3800.03–13005.64)	9916.65 (4746.37–19064.21)	24684.96 (9613.80–38689.72)	<0.0001
TMB	4.23 (3.17–5.55)	4.29 (2.98–6.66)	3.98 (3.39–6.10)	5.31 (3.52–8.33)	6.88 (4.94–10.51)	<0.0001
vWF	3303.09 (2360.85–4708.34)	3474.97 (2364.82–5421.20)	3743.15 (2271.03–5215.95)	3851.78 (2599.35–5903.59)	5825.26 (4455.40–8097.86)	<0.0001

L1 fenotípus

Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate

Zachary T. Aldewereld^{1,2,3*}, Li Ang Zhang^{4†}, Alisa Urbano^{4†}, Robert S. Parker⁴, David Swigon⁵, Ipsita Banerjee⁴, Hernando Gómez² and Gilles Clermont^{2,5}
on behalf of the ProCESS Investigators

- a betegek 28%-ában és a **fiatalabb** korcsoportban
- 14-napos mortalitás: 7,9%
- 60-napos mortalitás: 14,6%
- **folyadék-refrakter sokk többszervi diszfunkció nélkül**
- általános a **hipotenzió**, mérsékelt **vazopresszor igény**, de kevés a légzéstartamogatás igény, nincs jelentős működési zavar a többi szervrendszerben, viszonylag alacsony a betegség súlyossági pontszámok
- a vazopresszor igény nőtt az első 6 órán belül, majd **24 óra elteltével** már **jelentősen csökkent**
- Az M és L2 tíushoz hasonlóan az albumin, a kalcium és a hemoglobin szintje viszonylag magas
- **nincs markáns laktátemelkedés**
- legalacsonyabb a pozitív hemokultúra, legalacsonyabb az új vese- és légzési elégtelenség előfordulása.

L2 fenotípus

- a betegek 21%-a
- szintén fiatalabb csoport
- **folyadékterápiára reagáló sokk** jellemzi
- a 14-napos mortalitás: 12,6%
- a 60-napos mortalitás: 17%
- a betegek **súlyossági pontszámai** a **legalacsonyabbak**
- **alacsony** a **bakteriémia** előfordulása,
- **ritka** az **új szervelégtelenség**
- kevés egyéb laboratóriumi eltérés van
- **emelkedett laktát**, amely viszont 6 órát követően majdnem **normalizálódik**

Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate

Zachary T. Aldewereld^{1,2,3*}, Li Ang Zhang^{4†}, Alisa Urbano^{4†}, Robert S. Parker⁴, David Swigon⁵, Ipsita Banerjee⁴, Hernando Gómez² and Gilles Clermont^{2,5}
on behalf of the ProCESS Investigators

M fenotípus

- a betegek 16%-a
- elsősorban **légzési elégtelenség** jellemzi
- **legmagasabb a tüdőgyulladás előfordulása** (42,2%)
- **APACHE pontszámok magasak**, hasonlóak a H2 típushoz
- bevonáskor a **légzési SOFA és KIR SOFA** pontszámok **emelkedettek** a H1 típushoz hasonlóan, de az egyéb SOFA pontszámok a legalacsonyabbak
- bevonáskor **kevés** esetben **hipotenzió, csekély** igény **vazopresszor támogatására**
- az első 6 órában mind a légzés-, mind a kerngéstámogatás igénye fokozódott, de más szervelégtelenség kialakulása nem jellemző. A keringés-, illetve légzéstartámogatás igénye 24h, illetve 72h múlva javul.
- a szérum **laktát emelkedett**, de gyorsan **normalizálódik**.

Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate

Zachary T. Aldewereld^{1,2,3*}, Li Ang Zhang^{4†}, Alisa Urbano^{4†}, Robert S. Parker⁴, David Swigon⁵, Ipsita Banerjee⁴, Hernando Gómez² and Gilles Clermont^{2,5}
on behalf of the ProCESS Investigators

H1 fenotípus

Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate

Zachary T. Aldewereld^{1,2,3*}, Li Ang Zhang^{4†}, Alisa Urbano^{4†}, Robert S. Parker⁴, David Swigon⁵, Ipsita Banerjee⁴, Hernando Gómez² and Gilles Clermont^{2,5}
on behalf of the ProCESS Investigators

- a betegek 19%-a
- **legidősebb** betegek
- a **legmagasabb APACHE és SOFA** pontszám bevonáskor
- **többszervi diszfunkció** jelenléte meghatározó
- különösen **magas fokú szív-** (81,6%) és **légzési elégtelenség** (59,2%).

H2 fenotípus

- a betegek 16%-a
- a **legfiatalabb** betegcsoport
- egyedülálló a májelégtelenség és a koagulopátia előfordulása
- nagyobb valószínűséggel fordult elő **hasüregi fertőzés**, valamint **pozitív hemokultúra**,
- nagy számban (csaknem 50%) bakterémia.
- **APACHE pontszámok magasak** voltak, bár közel azonosak az M-típussal,
- **legnagyobb a valószínűsége az új veseelégtelenség** kialakulásának (13,7%)
- **magas az új kardiovaszkuláris elégtelenség** előfordulási **gyakorisága** (78,4%)
- bevonáskor **alacsony keringés- és légzéstartámogatási igénye**
- **legkifejezettebb a laktátszint emelkedés**,
- a **thrombocytaszám** és a **bilirubin** szignifikánsan **rosszabb** volt, mint más csoportokban
- Idővel vazopresszor támogatási igény, a légzéstartámogatási igény viszont kezdetben alacsony.
- egyes változók javulása ellenére a **májműködési zavar** és a **koagulopátia még 72 óra múlva isfennáll.**

Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate

Zachary T. Aldewereld^{1,2,3*}, Li Ang Zhang^{4†}, Alisa Urbano^{4†}, Robert S. Parker⁴, David Swigon⁵, Ipsita Banerjee⁴, Hernando Gómez² and Gilles Clermont^{2,5}
on behalf of the ProCESS Investigators

Klinikai relevancia

- Az egyes feotípusok teljes egészében a kiindulási jellemzők alapján kerültek meghatározásra →
→ a szeptikus sokkban szenvedő **beteg**ek a **betegség korai szakaszában** **klasszifikálhatóak** → **egyéni szabott kezelés** alkalmazható a one-size-fits-all helyett,
- A megközelítés lehetővé teheti az **immunmoduláló terápiák** lehetséges **ártalmainak csökkentését**.
- Az L1 típus betegei nagyon erős, de megfelelő immunválaszt adnak a fertőzésekre, gyorsan megszűnik a vazopresszor igény és a sokk állapot. **Az immunválasz gyengítése károsíthatja a kimenetelt az L1 típusban, de hasznos lehet a H2 típusban**, amely a legmagasabb IL6 szintet mutatta.
- Az **angiopoietin-2 aktivitás csökkentését** célzó terápiákból leginkább a **H2 csoport** betegei profitálnak.

Identification of Clinical Phenotypes in Septic Patients Presenting With Hypotension or Elevated Lactate

Zachary T. Aldewereld^{1,2,3*}, Li Ang Zhang^{4†}, Alisa Urbano^{4†}, Robert S. Parker⁴, David Swigon⁵, Ipsita Banerjee⁴, Hernando Gómez² and Gilles Clermont^{2,5}
on behalf of the ProCESS Investigators

Mottó

Bródy János: Mindannyian mások vagyunk

*„ Mindannyian mások vagyunk
Bár egyben-másban hasonlítunk
Mindannyian mások vagyunk
Még jó, hogy van néhány közös dalunk „*





PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Klinikai Központ

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

Siófok, 2023. május 18.