

## Ετερογένεια στη σήψη: Υπότυποι του σηπτικού συνδρόμου - Συστηματική ανασκόπηση

Μήτρου Ιωάννης<sup>1</sup>, Κουτσούκου Αντωνία<sup>2</sup>, Ροβίνα Νικολέττα<sup>3</sup>, Βασιλειάδης Ιωάννης<sup>4</sup>

1. Ιατρός
2. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ
3. Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ
4. Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Είναι ευρέως γνωστό ότι η μεγάλη ετερογένεια στη σήψη αποτελεί τροχοπέδη στην έρευνα, δημιουργώντας μεγάλη σύγχυση στην ιατρική κοινότητα όσον αφορά στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Για αυτό γίνονται συνεχώς προσπάθειες κατηγοριοποίησης της σήψης σε υποτύπους ασθενών που μοιράζονται τα ίδια χαρακτηριστικά.

**Σκοπός:** Σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου ήταν να πραγματοποιήσει μία συστηματική ανασκόπηση όσον αφορά υποκατηγορίες ασθενών με σήψη, οι οποίες επισημαίνονται στη βιβλιογραφία ως υποφαινότυποι, υποκατηγορίες, υποομάδες και ενδότυποι ώστε να εξακριβώσει αν η κατηγοριοποίηση αυτή βελτιώνει την τελική έκβαση στη σήψη.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων MEDLINE (Pubmed) με όλους τους πιθανούς συνδυασμούς της λέξης «σήψη» με τις λέξεις «υπότυποι», «υποφαινότυποι», «φαινότυποι», «υποκατηγορίες», «υποομάδες», «συστάδες» και «ενδότυποι».

**Αποτελέσματα:** Από την αναζήτηση προέκυψαν 13 άρθρα από τα οποία τα 9 αφορούσαν υποτύπους σήψης βάσει κλινικών και εργαστηριακών μεταβλητών και τα 4 αφορούσαν ενδοτύπους σήψης μέσω ανάλυσης του γονιδιώματος και μεταγραφώματος.

**Συμπεράσματα:** Η σήψη χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία, για αυτό η έρευνα κατευθύνεται σε υποταξινόμηση της νόσου με τη μορφή υποτύπων. Στόχος είναι οι υπότυποι να ανοίξουν νέους ορίζοντες όσον αφορά την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου αλλά και την ανεύρεση πιο στοχευμένης θεραπείας.

**Λέξεις Κλειδιά:** Σήψη, ετερογένεια, υπότυποι, ενδότυποι.

**Υπεύθυνος αλληλογραφίας:** Ιωάννης Μήτρου, Ναπολέοντος Σουκατζίδα 12-14, Χαϊδάρι, E-mail: johnmitrou11@gmail.com.

## Heterogeneity in sepsis: Subtypes of sepsis - Systematic review

Mitrou Ioannis<sup>1</sup>, Koutsoukou Antonia<sup>2</sup>, Rovina Nicoletta<sup>3</sup>, Vasileiadis Ioannis<sup>4</sup>

1. Medical Doctor (MD)
2. Professor of Pneumology-ICU, National and Kapodistrian University of Athens
3. Assistant Professor of Pneumology-ICU, National and Kapodistrian University of Athens
4. Associate Professor of Internal Medicine-ICU, National and Kapodistrian University of Athens

### ABSTRACT

**Introduction:** It is widely known that the high heterogeneity in sepsis is an obstacle to the research efforts, causing great confusion in the medical community concerning the results interpretation. This is why it is of outstanding significance to categorize sepsis into subtypes (of patients) which share the same characteristics.

The purpose of this article was to provide a systematic review of subcategories of patients with sepsis, which are highlighted in the literature as subtypes, subcategories, subgroups and endotypes in order to see if this categorization improves the final outcome in sepsis.

**Methods:** A research at the MEDLINE (Pubmed) database was made using all the possible combinations of the word sepsis with the words subtypes, subphenotypes, phenotypes, subclasses, subgroups, clusters and endotypes.

**Results:** The research yielded 13 articles, 9 out of which were about subtypes of sepsis based on clinical and laboratory variables and 4 referred to sepsis subtypes through genomic and transcriptomic analysis.

**Conclusions:** Sepsis is characterized by great diversity, so the research is oriented to sub-classify the disease in subtypes. The aim of the subclassification is to have a greater understanding of the pathophysiology of the disease and

recommend more targeted therapies.

**Keywords:** Sepsis, heterogeneity, subtypes, endotypes.

**Corresponding Author:** Ioannis Mitrou, 12-14 Napoleontos Soukantzidi, Chaidari, E-mail: johnmitrou11@gmail.com

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** ετερογένεια της σήψης αναφέρεται συχνά ως βασικός παράγοντας που παρεμποδίζει την ανεύρεση νέων θεραπειών.<sup>1</sup> Με την τόσο μεγάλη ποικιλία διαφορετικών ασθενών που παρουσιάζουν σήψη και συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες, είναι λογικό να μην μπορούμε να προσδιορίσουμε το όφελος από τις θεραπείες οι οποίες βοηθούν μόνο ένα υποσύνολο ασθενών.<sup>1</sup> Ως αποτέλεσμα, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον εντοπισμό υποομάδων ασθενών με σήψη οι οποίοι μπορεί να ανταποκριθούν διαφορετικά στις θεραπείες. Είναι γεγονός, ότι πολλές μελέτες που αφορούν στη σήψη απέτυχαν να αποδώσουν αποτέλεσμα λόγω των πολύ διαφορετικών περιπτώσεων σήψης. Η σήψη περιλαμβάνει έναν ετερογενή πληθυσμό σε σχέση με την εντόπιση της λοίμωξης, τον τύπο του οργανισμού, το γενετικό υπόβαθρο και τις συνυπάρχουσες νοσηρότητες του ξενιστή. Συνεπώς είναι απαραίτητη η εξατομικευμένη φροντίδα των ασθενών για τη βελτίωση της επιβίωσης.<sup>2</sup> Η ιδέα της εξατομικευμένης ιατρικής είναι η ταυτοποίηση υποφαινοτύπων, υποτύπων και ενδοτύπων ασθενών που παρουσιάζουν ξεχωριστά χαρακτηριστικά και

ανταποκρίνονται σε εξατομικευμένες παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, οι Calfee et al.<sup>3</sup> εντόπισαν υποφαινοτύπους του ARDS που παρουσίαζαν ξεχωριστά χαρακτηριστικά. Ακόμη, στη σήψη πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για τον εντοπισμό ενδοτύπων με τη χρήση της γονιδιωματικής (genomics) και του μεταγραφώματος (transcriptomics).<sup>4</sup> Ωστόσο, η χρήση της γονιδιωματικής δεν πραγματοποιείται συστηματικά στην καθημερινή κλινική πρακτική και έτσι η πρακτική αυτή παραμένει σε ερευνητικό στάδιο. Παρά την πρόοδο στην υποστηρικτική φροντίδα που διατίθεται για ασθενείς με σήψη, μικρή πρόοδος έχει σημειωθεί στην αναζήτηση για αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές που τροποποιούν τη νόσο. Το γεγονός ότι πολλές δοκιμές στη σήψη δεν έχουν προσδιορίσει όφελος από τη θεραπεία οφείλεται πιθανώς, εν μέρει, στην υποκείμενη ετερογένεια του σηπτικού συνδρόμου.

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου είναι να πραγματοποιήσει μία συστηματική ανασκόπηση όσον αφορά υποκατηγορίες ασθενών με σήψη, οι οποίες επισημαίνονται

στη βιβλιογραφία ως υποφαινότυποι, υποκατηγορίες, υποομάδες και ενδότυποι. Η αναζήτηση αυτή λαμβάνει χώρα για να εξακριβώσει αν η ταξινόμηση της σήψης σε υποτύπους βελτιώνει την τελική έκβαση και αν συγκεκριμένοι υπότυποι έχουν διαφορετική θνησιμότητα και διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρωταρχικός στόχος του άρθρου ήταν να αναζητήσει στη βιβλιογραφία προσπάθειες ταξινόμησης ασθενών με σήψη με βάση συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (υπότυποι). Στη συνέχεια, τίθεται το ερώτημα αν συγκεκριμένοι υπότυποι έχουν βελτιωμένη έκβαση και αν ανταποκρίνονται με διαφορετικό τρόπο σε συγκεκριμένες θεραπείες. Η ανασκόπηση αυτή έχει διενεργηθεί βάσει των οδηγιών «Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)».<sup>5</sup>

Συμπεριελήφθησαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης (πρόδρομες και αναδρομικές) που διενεργήθηκαν σε ανθρώπους και δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα ως πλήρες κείμενο, ενώ μελέτες σε ζώα, παιδιατρικές μελέτες, μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων, αποσπάσματα συνεδρίων και διπλές αναφορές αποκλείστηκαν. Τα κριτήρια επιλογής μελετών φαίνονται στον Πίνακα 1.

Στρατηγική αναζήτησης και διαλογή μελετών

Η αναζήτηση διεξήχθη ηλεκτρονικά σε δύο χρονικές στιγμές, στις 17 Οκτωβρίου 2019 και επαναλήφθηκε στις 15 Φεβρουαρίου 2020, στη βάση δεδομένων: MEDLINE (Pubmed). Η στρατηγική αναζήτησης φαίνεται παρακάτω. Όλα τα άρθρα που προέκυψαν από την ηλεκτρονική αναζήτηση εκτιμήθηκαν βάσει του τίτλου, της περίληψης και του πλήρους κειμένου, προκειμένου να βρεθούν αυτά που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Η αναζήτηση έγινε με όλους τους πιθανούς συνδυασμούς της λέξης «sepsis» με τις λέξεις «subtypes», «subphenotypes», «phenotypes», «subclasses», «subgroups», «clusters», «endotypes» (Εικόνα 1). Οι δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την ηλεκτρονική αναζήτηση μεταφέρθηκαν στο λογισμικό EndNoteX6, Thomson Reuters, New York, USA και αφαιρέθηκαν οι διπλές δημοσιεύσεις.

## Επιλογή μελετών

Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 1.596 αποτελέσματα. Μετά την αφαίρεση των διπλών δημοσιεύσεων, αξιολογήθηκαν 1.591 άρθρα, 1.553 αποκλείστηκαν βάσει τίτλου και περίληψης καθώς πληρούσαν κριτήρια αποκλεισμού. Από τα εναπομείναντα 38 άρθρα αφαιρέθηκαν επίσης 25 άρθρα λόγω περιεχομένου με αποτέλεσμα να απομένουν 13 άρθρα. Το διάγραμμα ροής των αποτελεσμάτων της αναζήτησης εμφανίζεται στην Εικόνα 2.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΣΗΨΗΣ ΒΑΣΕΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ

Τα πρώτα 9 άρθρα αφορούν υποτύπους σήψης που βασίζονται σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. (Πίνακας 2)

#### *Υπότυποι σήψης με βάση τη θερμοκρασία*

Οι Bhavani et al.<sup>6</sup> επεδίωξαν να εντοπίσουν υποτύπους ασθενών με σήψη με βάση μια άμεσα διαθέσιμη κλινική παράμετρο: τη θερμοκρασία κατά τις πρώτες 72 ώρες στο νοσοκομείο. Η μελέτη εξέτασε μια ομάδα 12.413 ασθενών που νοσηλεύονταν για λοίμωξη στο Πανεπιστήμιο του Σικάγο. Για να εντοπιστούν υποομάδες με διαφορετικές μετρήσεις θερμοκρασίας, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν το «group-based trajectory modeling».<sup>7</sup> Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το μοντέλο τεσσάρων κατηγοριών περιγράφει καλύτερα τα δεδομένα τους. Η μελέτη ταξινόμησε τους ασθενείς σε τέσσερις υποτύπους: Ο υπότυπος Α περιελάμβανε τους νορμοθερμικούς (33%). (Θνησιμότητα 4,5%), ενώ ο υπότυπος Β τους υποθερμικούς (29%). Οι ασθενείς αυτοί ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, με περισσότερες συννοσηρότητες και είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν στεροειδή και αγγειοσυσπαστικά. Επίσης, είχαν τη χαμηλότερη επίπτωση να εμφανίσουν λευκοπενία, λευκοκυττάρωση, ενώ παρουσίαζαν τις χαμηλότερες τιμές ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και τις

υψηλότερες τιμές κρεατινίνης και γαλακτικού οξέος. Ακόμη, παρουσίαζαν τη χαμηλότερη αποβολή ούρων ανά ημέρα και τη χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα (θνησιμότητα 9%). Ο υπότυπος C περιελάμβανε τους υπερθερμικούς ασθενείς με γρήγορη επίλυση της υπερθερμίας (23%). Αποτελούνταν από νεότερους ασθενείς, με λιγότερες συννοσηρότητες και χαμηλότερες τιμές γαλακτικού οξέος και έλαβαν ταχύτερα αντιβιοτική αγωγή. (Θνησιμότητα 3%). Ο υπότυπος D αποτελούνταν από υπερθερμικούς ασθενείς με αργή επίλυση της υπερθερμίας (15%). Οι ασθενείς αυτοί είχαν υψηλότερη επίπτωση να εμφανίσουν λευκοπενία, λευκοκυττάρωση, καθώς και αυξημένη ΤΚΕ και CRP, ενώ είχαν τη χαμηλότερη τιμή κρεατινίνης, την καλύτερη αποβολή ούρων ανά ημέρα και την υψηλότερη καρδιακή συχνότητα (θνησιμότητα 10,2%).

#### *Υπότυποι σήψης σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία με βάση το πρωτόκολλο της βιταμίνης C*

Οι Kim WY et al.,<sup>8</sup> βασίστηκαν σε πρόσφατες μελέτες παρατήρησης, οι οποίες έδειξαν ότι ασθενείς με σήψη παρουσίαζαν σημαντικό όφελος επιβίωσης μετά τη λήψη βιταμίνης C, υδροκορτιζόνης και θειαμίνης (που αναφέρεται συνοπτικά ως «πρωτόκολλο βιταμίνης C»)<sup>9,10</sup> Πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη που αξιολόγησε ενήλικες ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία που

είχαν εισαχθεί στη ΜΕΘ ενός τριτοβάθμιου πανεπιστημιακού νοσοκομείου (Ξεούλ, Κορέα). Αξιολογήθηκαν 127 ασθενείς και σύμφωνα με τη θερμοκρασία και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες: Ο υπότυπος Α: (27 ασθενείς, 21%) χαρακτηρίστηκε από υψηλή θερμοκρασία εμφάνισης ( $\geq 37,1^{\circ}\text{C}$ ) με υψηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ( $\geq 15.000/\text{mm}^3$ ). Αυτοί οι ασθενείς αναφέρονται ότι ανήκουν στον «υπερφλεγμονώδη υπότυπο». Ο υπότυπος Β: (30 ασθενείς, 24%) παρουσιάζεται επίσης με υψηλή θερμοκρασία ( $\geq 37,1^{\circ}\text{C}$ ) αλλά με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ( $< 15.000/\text{mm}^3$ ). Η ομάδα αυτή είχε σημαντικά χαμηλότερο τον λόγο  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Ο υπότυπος Γ: (35 ασθενείς, 28%) παρουσιάζεται με χαμηλή θερμοκρασία ( $< 37,1^{\circ}\text{C}$ ) αλλά με υψηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ( $\geq 15.000/\text{mm}^3$ ) και ο υπότυπος Δ: (35 ασθενείς, 28%) χαρακτηρίστηκε από χαμηλή θερμοκρασία παρουσίας ( $< 37,1^{\circ}\text{C}$ ) με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ( $< 15.000/\text{mm}^3$ ). Αυτοί οι ασθενείς αναφέρονται ως «υποφλεγμονώδης» υπότυπος. Από τα αποτελέσματα, η μεταβολή του SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score την 4<sup>η</sup> ημέρα έτεινε να είναι υψηλότερη στον υπότυπο Α σε σύγκριση με τον υπότυπο Δ ( $p=0,06$ ), ενώ υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά

όσον αφορά τη βελτίωση του SOFA score στον υπότυπο Γ σε σχέση με τον υπότυπο Δ ( $p=0,047$ ). Επίσης, ο υπότυπος Δ παρουσίαζε πιο γρήγορη μείωση των δόσεων των αγγειοσυσπαστικών σε σχέση με τον υπότυπο Α ( $p=0,008$ ). Τέλος, η θνησιμότητα εντός ΜΕΘ ήταν χαμηλότερη στον υπότυπο Α (15%,  $p=0,051$ ) ενώ παρουσίαζε και υψηλότερα ποσοστά απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα ( $p=0,01$ ).

*Υπότυποι σήψης από ανάλυση 3 προοπτικών μελετών και 3 τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών χρησιμοποιώντας 29 μεταβλητές*

Οι Seymour et al.,<sup>11</sup> ανέλυσαν 29 μεταβλητές που ήταν καταγεγραμμένες σε Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας (Electronic Health Record-EHR) για 20.189 ασθενείς με σήψη σε 12 νοσοκομεία της Πενσυλβάνια (ΗΠΑ). Οι μεταβλητές αυτές περιλαμβάνουν δημογραφικά χαρακτηριστικά, ζωτικά σημεία, δείκτες φλεγμονής αλλά και δείκτες δυσλειτουργίας οργάνων. Χρησιμοποιώντας υπολογιστικούς αλγόριθμους με «clustering analysis» δημιούργησαν τέσσερις υποτύπους: Ο υπότυπος Α αποτελούσε τον πιο κοινό υπότυπο (33%) και είχε τα λιγότερα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα, τις λιγότερες οργανικές δυσλειτουργίες και τη μικρότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (2%). Ο υπότυπος Β συμπεριελάμβανε το 27% των ασθενών και αποτελούταν από ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που είχαν

περισσότερες χρόνιες παθήσεις και νεφρική δυσλειτουργία. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 5%. Ο υπότυπος C συμπεριελάμβανε το 27% των ασθενών και αποτελούταν από ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής και πνευμονική δυσλειτουργία. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 15%. Ο υπότυπος D αποτελούσε τον λιγότερο συχνό υπότυπο (13%), αποτελούταν από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, καταπληξία και είχε το υψηλότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας (32%). Στη συνέχεια, η ερευνητική ομάδα αναπαρήγαγε τους υποτύπους της σε πρόσφατα ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές που εξέταζαν διαφορετικές θεραπείες για σήψη και όλες πριν την εφαρμογή των υποτύπων είχαν μη αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η μελέτη ProCESS (Protocol-Based Care for Early Septic Shock) συνέκρινε την πρόωπη θεραπεία που κατευθύνεται από το στόχο (early goal-directed therapy), ένα επιθετικό πρωτόκολλο ανάνηψης που περιλαμβάνει έναν καθετήρα για την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, του οξυγόνου καθώς και των συνολικών υγρών και των μεταγγίσεων αίματος που ελάμβανε ο ασθενής, έναντι εναλλακτικών προσεγγίσεων ανάνηψης για σηπτική καταπληξία και δεν ανέφερε κανένα όφελος στη θνησιμότητα 60 ημερών. Όταν οι υπότυποι αυτοί χρησιμοποιήθηκαν στην προαναφερθείσα

κλινική δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης των υποτύπων και τα κλινικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια. Επίσης, η εφαρμογή των υποτύπων ανέδειξε κάποια αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, στη δοκιμή ProCESS, η πρόωπη θεραπεία που κατευθύνεται από τον στόχο ήταν ευεργετική για τους ασθενείς που ταξινομήθηκαν στον υπότυπο A, ενώ είχε χειρότερη έκβαση για τον υπότυπο D. Συνολικά από όλες τις προοπτικές μελέτες και τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές η θνησιμότητα 28 ημερών και 365 ημερών ήταν υψηλότερη στον υπότυπο D, σε σύγκριση με όλους τους άλλους υποτύπους σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p < 0,001$ ).

### *Υπότυποι σηπτικών ασθενών με BSI (Bloodstream Infection)*

Οι Guilamet et al.,<sup>12</sup> διεξήγαγαν μελέτη στο Barnes-Jewish Hospital στο St Louis και στο Washington University School of Medicine Institutional Review Board. Στη μελέτη εισήχθησαν 3.715 ασθενείς με αιματική λοίμωξη (Bloodstream Infection- BSI) και σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τη μέθοδο «cluster analysis»<sup>12</sup> για να δημιουργήσουν υποτύπους ασθενών με σήψη και BSI. Η ανάλυση είχε ως αποτέλεσμα την ομοιόμορφη κατανομή του πληθυσμού μεταξύ των τεσσάρων υποτύπων: Ο υπότυπος A: (800 ασθενείς, 21,5%) ονομάστηκε «Χειρουργημένοι ασθενείς που

προσήλθαν από την κοινότητα με λοίμωξη». Συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς που προσήλθαν από την κοινότητα (90,8%) οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση και είχαν δευτερογενή βακτηριαμία που αφορούσε την ουροφόρο οδό ή την κοιλιακή χώρα. Σχεδόν το ήμισυ (43,9%) όλων των λοιμώξεων από *Candida* εντάχθηκαν σε αυτόν τον υπότυπο. Ο υπότυπος B: (1.037 ασθενείς, 27,9%) ονομάστηκε «Λειτουργικοί Ανοσοκατασταλμένοι Ασθενείς». Αποτελούνταν κυρίως από ανοσοκατασταλμένα άτομα που εισάγονταν από την κοινότητα με άγνωστη πηγή βακτηριαμίας, συνηθέστερα δευτερογενής από *Enterobacteriaceae* spp. Η ανοσοκαταστολή οφειλόταν στην υποκείμενη κακοήθεια που αντιμετωπιζόταν με χημειοθεραπεία στο σχεδόν μισό πληθυσμό του υποτύπου. Οι ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας πριν από την εμφάνιση της βακτηριαμίας σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες (7 ημέρες έναντι 2 και 0 ημερών). Το 77,8% του υποτύπου αυτού είχε λάβει προηγούμενη αντιβιοτική θεραπεία. Ο υπότυπος C: (1.068 ασθενείς, 28,7%) ονομάστηκε «Γυναίκες με Λοίμωξη του Δέρματος και της Ουροφόρου Οδού» και ήταν η μόνη ομάδα που κυριάρχησαν οι γυναίκες (64,6%). Τα περισσότερα άτομα από τον υπότυπο αυτόν προσήλθαν από την κοινότητα. Η διάρκεια παραμονής στο

νοσοκομείο πριν από τη BSI ήταν σημαντικά μικρότερη και ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών είχε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Τα *Enterobacteriaceae* και *S. aureus* αντιπροσώπευαν τις περισσότερες λοιμώξεις και οι ασθενείς του υποτύπου C ήταν λιγότερο πιθανό να λάβουν ακατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία. Επιπλέον, οι ασθενείς στους υποτύπους B και C ήταν σε καλύτερη κλινική κατάσταση όπως καθορίστηκε από τα αποτελέσματα του APACHE II καθώς και από την ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά ή μηχανικό αερισμό. Ο υπότυπος D: (810 ασθενείς, 21,9%) ονομάστηκε «Σοβαρή Οξεία Πνευμονία». Περιελάμβανε κυρίως ασθενείς με κρίσιμη νόσο, όπως αποδεικνύεται από τις υψηλές απαιτήσεις σε αγγειοσυσπαστικά και μηχανικό αερισμό, μαζί με υψηλότερες βαθμολογίες APACHE II. Η πηγή της βακτηριαμίας ήταν ο πνεύμονας σε ποσοστό μεγαλύτερο του 71% των περιπτώσεων και η κυρίαρχη μικροβιολογία ποίκιλε (*S. aureus*, αζυμωτικοί και *Enterobacteriaceae*). Η θνησιμότητα διέφερε με στατιστική σημαντικότητα και ήταν μεγαλύτερη για τα άτομα του υποτύπου D (44,6%). Η θνησιμότητα των υπολοίπων ήταν για τον υπότυπο A 33,8%, τον υπότυπο B 27,4% και τον υπότυπο C 19,2%.

*Υπότυποι σήψης με ετερογένεια στην ανάνηψη με υγρά*

Μία άλλη μελέτη είναι των Zhang et al.,<sup>13</sup> για την οποία χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονικά αρχεία υγείας από τα οποία επιλέχθηκαν κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές για την εκτέλεση της ανάλυσης λανθάνοντος προφίλ (Latent Profile Analysis- LPA).<sup>14</sup> Έπειτα, χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο «logistic regression» πολλαπλών μεταβλητών για να διερευνηθεί η ανεξάρτητη συσχέτιση της θεραπείας με υγρά, με τη θνησιμότητα. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με τεκμηριωμένη ή πιθανή λοίμωξη, συν την παρουσία δυσλειτουργίας οργάνων. Μετά τη δημιουργία των λανθανόντων προφίλ-υπότυπων, επιλέχθηκε ως καλύτερο ένα μοντέλο που περιελάμβανε τέσσερα προφίλ-υπότυπους. Ο υπότυπος Α ήταν η μεγαλύτερη υποομάδα (69%) και θεωρήθηκε ο βασικός υπότυπος. Παρουσίαζε το χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (16,9%) και εμφάνισε τη μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Ο υπότυπος Β αποτελούσε το 9%, χαρακτηριζόταν από αναπνευστική δυσλειτουργία (χαμηλή PaO<sub>2</sub> και υψηλή PaCO<sub>2</sub>) και εμφάνιζε νοσοκομειακή θνησιμότητα 18,2%. Ο υπότυπος C αποτελούσε το 11% και χαρακτηριζόταν από δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων (νεφρός, ήπαρ, καταπληξία). Παρουσίαζε το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (45,4%) ενώ εμφάνιζε και την υψηλότερη βαθμολογία SOFA την 1<sup>η</sup> ημέρα. Επίσης φάνηκε να έχει τη μεγαλύτερη χρήση αγγειοσυσπαστικών και

τη χαμηλότερη αρτηριακή πίεση. Ο υπότυπος D αποτελούσε το 11%, χαρακτηριζόταν από νευρολογική δυσλειτουργία (χαμηλή βαθμολογία κλίμακας κώματος Γλασκώβης) και η νοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 27,4%. Με βάση τους παραπάνω υποτύπους χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών logistic regression (λογαριθμική παλινδρόμηση) για να ερευνηθεί την ανεξάρτητη συσχέτιση των υποτύπων και της θεραπείας με υγρά. Οι ασθενείς στον υπότυπο Β έλαβαν λιγότερη ποσότητα υγρών από όλους τους άλλους υποτύπους και εκείνοι στον υπότυπο C έλαβαν τη μεγαλύτερη ποσότητα υγρών την 1<sup>η</sup> ημέρα. Επίσης, το μοντέλο παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών (multivariable regression model), έδειξε ότι η μεγάλη συσσώρευση υγρών τις πρώτες 48 ώρες σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο νοσοκομειακού θανάτου για τον υπότυπο C και με αυξημένο κίνδυνο θανάτου για τον υπότυπο D. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα περισσότερα υγρά συσχετίστηκαν με βελτιωμένη έκβαση στον υπότυπο C, συνεπώς με το γεγονός ότι αυτός ο υπότυπος χαρακτηριζόταν από κυκλοφορικό σοκ (χαμηλότερη MAΠ και αυξημένες απαιτήσεις σε αγγειοσυσπαστικά).

*Υπότυποι στη σηπτική καταπληξία ασθενών της μελέτης PROWESS Shock*

Οι Gardlund B. et al.,<sup>15</sup> εφάρμοσαν «Latent Class Analysis (LCA)»<sup>16</sup> σε μια μεγάλη βάση



δεδομένων της κλινικής δοκιμής PROWESS shock.<sup>17</sup> Όσον αφορά το PROWESS trial, ήταν μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή που μελετούσε την αποτελεσματικότητα της δροτρεκογίνης σε ενήλικες ασθενείς με σηπτικό σοκ. Συμμετείχαν 1.696 ασθενείς σε 208 κέντρα σε όλο τον κόσμο. Μετά την ανάλυση προέκυψαν οι παρακάτω υπότυποι: Ο υπότυπος A ονομάστηκε «Σηπτική καταπληξία χωρίς επιπλοκές». Αποτελούνταν από ασθενείς που είχαν λίγες δυσλειτουργίες οργάνων και χαμηλές βαθμολογίες SOFA και ιδιαίτερα χαμηλές τιμές σε μεταβλητές αναπνευστικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς εμφάνισαν σηπτική καταπληξία από απλές επιπλοκές ουρολοιμώξεων, πνευμονίας και δερματικών λοιμώξεων. Ο υπότυπος B ονομάστηκε «Πνευμονία με ARDS». Χαρακτηριζόταν σχεδόν αποκλειστικά από λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος με σοβαρό ARDS και μηχανικό αερισμό, αλλά με λίγες δυσλειτουργίες άλλων οργάνων. Οι συμμετέχοντες έτειναν να είναι νεότεροι και παρουσίαζαν χαμηλότερο ποσοστό αγγειακής δυσλειτουργίας στο ιατρικό τους ιστορικό. Οι λοιμώξεις σε αυτήν την ομάδα προέρχονταν κυρίως από την κοινότητα. Ο υπότυπος C ονομάστηκε «Ασθενείς μετά από χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα». Περιελάμβανε κυρίως ασθενείς με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις που είχαν υποβληθεί πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση. Αυτοί οι συμμετέχοντες ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν σχετικά

χαμηλές βαθμολογίες SOFA και APS (Acute Physiology Score).<sup>18</sup> Ο υπότυπος D ονομάστηκε «Σοβαρό Σηπτικό σοκ» και εμφάνιζε μεγάλη πιθανότητα οργανικής ανεπάρκειας και υψηλές βαθμολογίες στα score βαρύτητας. Σε σχέση με άλλες κατηγορίες, οι συμμετέχοντες σε αυτήν την ομάδα έδειξαν την υψηλότερη πιθανότητα θετικών καλλιέργειών αίματος. Υπήρχαν επίσης ενδείξεις σχετικά υψηλού ποσοστού γαλακτικού οξέος και χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, σε συνδυασμό με την υψηλότερη πιθανότητα θεραπείας με στεροειδή για τη σήψη. Ο υπότυπος E ονομάστηκε «Πνευμονία με ARDS και MODS». Όπως και ο υπότυπος B, αποτελούνταν σχεδόν αποκλειστικά από ασθενείς με αναπνευστικές λοιμώξεις με αναπνευστική δυσλειτουργία, ARDS και υποστήριξη αναπνευστήρα. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς είχαν το υψηλότερο ποσοστό νοσοκομειακών λοιμώξεων. Τέλος ο υπότυπος F ονομάστηκε «Σηπτική καταπληξία με αργοπορημένη λήψη θεραπευτικής αγωγής». Περιελάμβανε ασθενείς με νοσοκομειακές ή λοιμώξεις από την κοινότητα, με μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ της εισαγωγής στο νοσοκομείο και της έναρξης των αντιβιοτικών και μεταξύ της εισαγωγής στη ΜΕΘ, μέχρι την έναρξη των αγγειοσυσπαστικών για σηπτική καταπληξία. Οι ασθενείς των υποτύπων A, B και C εμφάνιζαν τη χαμηλότερη πρώιμη (30 ημέρες) και μακροπρόθεσμη (90 ημέρες)

θνησιμότητα, ενώ οι ασθενείς των υποτύπων E και F παρουσίαζαν περισσότερο από το διπλάσιο της πρόωρης και μακροπρόθεσμης θνησιμότητας σε σύγκριση με τους τρεις υποτύπους χαμηλής θνησιμότητας.

*Υπότυποι σήψης σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και σοβαρή σήψη με βάση την τιμή του γαλακτικού οξέος του ορού*

Οι Thomas-Rueddel et al.,<sup>19</sup> πραγματοποίησαν μία δευτερογενή ανάλυση μίας προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε σε 44 νοσοκομεία της Γερμανίας. Όλοι οι ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις συμμετέχουσες ΜΕΘ για αποδεδειγμένη ή ύποπτη λοίμωξη, με τουλάχιστον μία νέα δυσλειτουργία οργάνου, ήταν επιλέξιμοι για ένταξη. Οι συγγραφείς ταξινόμησαν τους ασθενείς σε 4 υποτύπους σύμφωνα με την παρουσία αυξημένης τιμής γαλακτικού οξέος και αγγειοσυσπαστικής υποστήριξης: Ο υπότυπος A ονομάστηκε «Σοβαρή σήψη χωρίς shock» (134 ασθενείς, 13,5%) και περιελάμβανε ασθενείς χωρίς αγγειοσυσπαστικά ή αυξημένο γαλακτικό οξύ. Ο υπότυπος B ονομάστηκε «Cryptic shock» (72 ασθενείς, 7,3%) και περιελάμβανε ασθενείς με αυξημένο γαλακτικό οξύ χωρίς αγγειοσυσπαστικά. Ο υπότυπος C: «Vasoplegic shock» (331 ασθενείς, 33,5%) αποτελούταν από ασθενείς με υποστήριξη αγγειοσυσπαστικών, απουσία αυξημένου

γαλακτικού οξέος και ο υπότυπος D: «Tissue dysoxic shock» (451 ασθενείς, 45,6%), χαρακτηριζόταν από το συνδυασμό υποστήριξης με αγγειοσυσπαστικά και αυξημένο γαλακτικό οξύ. Η θνησιμότητα στη ΜΕΘ, η νοσοκομειακή θνησιμότητα και η θνησιμότητα 28 ημερών διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων ( $p=0,001$  για όλες τις αναλύσεις). Το ποσοστό θνησιμότητας 28 ημερών ήταν 44,8% σε ασθενείς με tissue dysoxic shock (υπότυπος D), 35,3% σε ασθενείς με cryptic shock (υπότυπος B) και 27,7% σε ασθενείς με vasoplegic shock (υπότυπος C). Το χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας 28 ημερών παρατηρήθηκε στη σοβαρή σήψη χωρίς shock (14,2%) (υπότυπος A). Υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην κατανομή των 3 σημαντικότερων εστιών της σήψης μεταξύ των υποτύπων. Η κυρίαρχη εστίαση της λοίμωξης ήταν η ενδοκοιλιακή λοίμωξη (43,0%) στο tissue dysoxic shock (υπότυπος D) ( $p=0,001$ ) και η πνευμονική λοίμωξη (47,1%) στην ομάδα vasoplegic shock (υπότυπος C) ( $p=0,012$ ). Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού ήταν πιο συχνές στο cryptic shock (υπότυπος B) (26,4%) και στη σοβαρή σήψη χωρίς shock (υπότυπος A) (17,9%) ( $p=0,001$ ). Σε σύγκριση με όλες τις άλλες ομάδες ασθενών, οι νοσοκομειακές λοιμώξεις που σχετίζονται με την παραμονή στη ΜΕΘ ήταν πιο συχνές (34,1%) και οι λοιμώξεις που προέρχονται από την κοινότητα ήταν λιγότερο συχνές (35,3%) σε

ασθενείς με vasoplegic shock (υπότυπος C) ( $p=0,001$ ).

*Αιμοδυναμικοί υπότυποι σε ασθενείς στα τμήματα επείγοντων περιστατικών (ΤΕΠ) με επιβεβαιωμένη σήψη*

Οι Nowak et al.,<sup>20</sup> ανέλυσαν τις διαφορές στις παρουσιαζόμενες υποκείμενες παραμέτρους του αιμοδυναμικού προφίλ σε επιβεβαιωμένους ασθενείς με σήψη που συμπεριελήφθησαν στο μητρώο PREMIUM (**P**rognostic **H**emodynamic **P**rofilng in the **A**cutely Ill **E**mergency Department Patient).<sup>21</sup> Για αυτή την ανάλυση οι ερευνητές συγκέντρωσαν το υποσύνολο των επιβεβαιωμένων ασθενών με μητρώο PREMIUM σήψης. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 127 ασθενείς με επιβεβαιωμένη σήψη. Το μοντέλο δύο παραμέτρων που περιελάμβανε τον καρδιακό δείκτη CI-Cardiac Index ( $L / min / m^2$ ) και το δείκτη συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων SVRI-Systematic Vascular Resistance Index ( $dynes \cdot sec / cm^5 / m^2$ ) παρείχε την καλύτερη διάκριση μεταξύ των υποτύπων. Συνεπώς με βάση το διαφορετικό αιμοδυναμικό προφίλ διακρίθηκαν 3 υπότυποι. Ο υπότυπος A είχε υψηλό CI ( $4,03 \pm 0,61$ ) και φυσιολογικό SVRI ( $1.655,20 \pm 325$ ). Ο υπότυπος B είχε χαμηλό CI ( $2,50 \pm 0,050$ ) με αυξημένο SVRI ( $2.600,83 \pm 576,81$ ), ενώ ο υπότυπος C είχε πολύ μειωμένο CI ( $1,37 \pm 0,81$ ) και σημαντικά αυξημένο SVRI

( $5.951,49 \pm 1.480,16$ ). Οι τιμές για CI και SVRI μεταξύ των τριών υποτύπων διέφεραν στατιστικώς σημαντικά (όλες οι τιμές  $p < 0,001$ ). Μια σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε μεταξύ των υποτύπων ήταν η θνησιμότητα στις 30 ημέρες, όπου οι περισσότεροι θάνατοι (20%) εμφανίστηκαν στους υποτύπους B και C (χαμηλό CI) ενώ ο υπότυπος A (υψηλό CI) εμφάνιζε πολύ χαμηλότερο ποσοστό (5,6%). Συνολικά, οι επιβεβαιωμένοι ασθενείς με σήψη είχαν συνολική θνησιμότητα 30 ημερών 11,8%, μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο 8,7 ημέρες και μη προγραμματισμένη επίσκεψη στα επείγοντα εντός 30 ημερών από το εξιτήριο 10,2%.

*Φαινοτυπικοί υπότυποι σε σήψη με Σύνδρομο Πολυοργανικής Ανεπάρκειας (MODS-Multiple Organ Dysfunction Syndrome)*

Οι Knox D.B. et al.,<sup>22</sup> μελέτησαν αναδρομικά ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock, οι οποίοι εισήχθησαν από το ΤΕΠ απευθείας σε ΜΕΘ σε τρία νοσοκομεία της Γιούτα. Χρησιμοποίησαν SOMs (Self-Organizing Map),<sup>23</sup> που είναι μια μη παραμετρική τεχνική ταξινόμησης νευρωνικών δικτύων που χρησιμοποιείται για την απλούστευση των συνόλων δεδομένων με μεγάλο αριθμό μεταβλητών ή και παρατηρήσεων. Συνολικά συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 2.533 ασθενείς και ταυτοποιήθηκαν τέσσερις υπότυποι με βάση τους χάρτες SOM και τη

μέθοδο k-means clustering.<sup>24</sup> Οι υπότυποι αυτοί είναι: Ο υπότυπος A περιελάμβανε ασθενείς με καταπληξία και αυξημένη τιμή κρεατινίνης, ο υπότυπος B ασθενείς με ήπιο MODS, ο υπότυπος C ασθενείς με καταπληξία, υποξαιμία και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και ο υπότυπος D ασθενείς με ηπατική νόσο. Η θνησιμότητα για αυτούς τους υποτύπους ήταν 11%, 12%, 28% και 21% αντίστοιχα ( $p < 0,0001$ ). Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ομαδοποιήθηκαν κυρίως στο κέντρο του δικτύου SOM, που κάλυπτε και τα τέσσερα σύνολα. Οι ασθενείς με σηπτικό shock ανήκαν σε μεγάλο βαθμό στους υποτύπους A (καταπληξία με αυξημένη κρεατινίνη) και C (καταπληξία με υποξαιμία και διαταραχή επιπέδου συνείδησης), ενώ οι ασθενείς με σοβαρή σήψη ανήκαν στους υποτύπους B (ήπιο MODS) και D (ηπατική νόσο). Επίσης, παρατηρήθηκαν δύο ομάδες ασθενών με πνευμονία ως αιτιολογία της σήψης. Η μία ομάδα με σοβαρή πνευμονία βρίσκεται στον υπότυπο C (καταπληξία με υποξαιμία και διαταραχή επιπέδου συνείδησης), ενώ η άλλη ομάδα με ηπιότερη πνευμονία βρίσκεται στον υπότυπο B (ήπιο MODS). Επιπλέον, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι οι υπότυποι ήταν σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητοι από την αιτιολογία της σήψης.

**ΕΝΔΟΤΥΠΟΙ ΣΗΨΗΣ ΜΕΣΩ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΓΡΑΦΩΜΑΤΟΣ**

Τα εναπομείναντα 4 άρθρα αφορούν ενδοτύπους σήψης βάσει ανάλυσης γονιδιώματος και μεταγραφώματος. Στις μελέτες αυτές, δεδομένου ότι γίνεται ανάλυση γενετικού υλικού, θεωρείται πιο δόκιμος ο όρος ενδότυποι αντί για υπότυποι. (Πίνακας 3).

*Ενδότυποι σήψης με διαφορετική μεταγραφική ανάλυση (transcriptomic analysis) ολικού περιφερικού αίματος*

Οι Sweeney T.E et al.,<sup>25</sup> πραγματοποίησαν «clustering analysis» σε 14 σύνολα δεδομένων. Περιελήφθησαν τα σύνολα δεδομένων στα οποία είχε μελετηθεί η γονιδιακή έκφραση του ολικού αίματος κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή στη ΜΕΘ (πρωταρχικός λόγος εισαγωγής η σήψη). Από την ανάλυση προέκυψαν τρεις ενδότυποι: Ο ενδότυπος A (Inflammpathic) περιελάμβανε ασθενείς στους οποίους κυριαρχούσε η προφλεγμονώδης σηματοδότηση όπως ο υποδοχέας της IL-1, οι υποδοχείς αναγνώρισης δομικών προτύπων και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, ενώ εμφανιζόταν μεγάλος αριθμός άωρων ουδετεροφίλων. Παρατηρήθηκε χαμηλότερος αριθμός λεμφοκυττάρων, ενώ περιελάμβανε τους νεότερους ασθενείς που βρίσκονταν σε χειρότερη κλινική κατάσταση. Στον ενδότυπο B (Adaptive) κυριαρχούσε η ειδική ανοσία και η παραγωγή ιντερφερόνης. Αποτελούταν από ασθενείς σε καλύτερη κλινική κατάσταση ( $p=0,05$ ), λιγότερους ηλικιωμένους ασθενείς,

λιγότερους ασθενείς με καταπληξία ( $p<0,01$ ) και εμφάνιζε την μικρότερη θνησιμότητα ( $p=0,01$ ). Στον ενδότυπο C (Coagulopathic) κυριαρχούσαν οι διαταραχές πήξης, η αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων και η δέσμευση γλυκοζαμινογλυκάνης. Αποτελούνταν από τους μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς ( $p<0,05$ ) που βρίσκονταν σε χειρότερη κλινική κατάσταση. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τις διαταραχές πήκτικότητας στη σήψη, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για τον ενδότυπο Coagulopathic, ενώ όσον αφορά τους ενδοτύπους Inflammorathic και Adaptive είναι πιθανό να έχουν εφαρμογή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες (anti-IL-1 ή anti-PD-L1).

#### *Ενδότυποι σήψης με βάση τη γονιδιακή ανάλυση της ανοσιακής απόκρισης*

Οι Sciluna et al.,<sup>26</sup> πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε ασθενείς με σήψη που εισήχθησαν σε δύο ΜΕΘ στην Ολλανδία (Άμστερνταμ, Ουτρέχτη) και ασθενείς με σήψη λόγω πνευμονίας της κοινότητας σε 29 ΜΕΘ του Ηνωμένου Βασιλείου. Συμπεριελήφθησαν επίσης υγιείς μάρτυρες από το Academic Medical Center και το De Drecht κέντρο για τους ηλικιωμένους (και τα δύο στο Άμστερνταμ). Ανέλυσαν δεδομένα

γονιδιακής έκφρασης χρησιμοποιώντας μη εποπτευόμενη μέθοδο clustering και τεχνητή νοημοσύνη σε 306 δείγματα ασθενών. Από την ανάλυση αυτή προέκυψαν 140 γονίδια τα οποία ταξινόμησαν τους ασθενείς σε τέσσερις ενδοτύπους. Ο ενδότυπος A (Mars 1) αποτελούνταν από το 29,4% των ασθενών από τους οποίους το 44% των ασθενών παρουσίαζε σηπτική καταπληξία ( $p=0,002$ ). Επίσης, είχε τη χειρότερη επιβίωση στις 28 ημέρες (θνησιμότητα 39%,  $p=0,0045$ ). Ο ενδότυπος αυτός χαρακτηρίστηκε από μια έντονη μείωση της έκφρασης των γονιδίων που σχετίζονταν με τη φυσική και την επίκτητη λειτουργία των ανοσοκυττάρων [υποδοχέας τύπου Toll, το σηματοδοτικό μονοπάτι (NFκB1), η αντιγονοπαρουσίαση και η έκφραση των υποδοχέων των T κυττάρων]. Ο ενδότυπος B (Mars 2) αποτελούνταν από το 34,3% των ασθενών από τους οποίους το 41% των ασθενών εμφάνιζε σηπτική καταπληξία ( $p=0,002$ ). Χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση γονιδίων αναγνώρισης επιτόπων, κυτταροκινών, κυτταρικής ανάπτυξης και κινητικότητας κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του NF-κB και της ιντερλευκίνης 6. Ο ενδότυπος C (Mars 3) αποτελούνταν από το 23,2% των ασθενών, από τους οποίους το 17% εμφάνισε σηπτική καταπληξία ( $p=0,002$ ). Συσχετίστηκε επίσης με αυξημένη έκφραση γονιδίων μονοπατιών της επίκτητης ανοσίας (T-βοηθητικά

λεμφοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς, IL-4, μονοπάτια ανάπτυξης Β-κυττάρων). Τέλος, ο ενδότυπος D (Mars 4) αποτελούταν από το 13% των ασθενών, από τους οποίους το 33% εμφάνισε σηπτική καταπληξία. Συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην αναγνώριση επιτόπων, αλλά και γονιδίων κυτταροκινών και ιντερφερονών. Συνολικά, ο ενδότυπος A (Mars 1) είχε τη μεγαλύτερη θνησιμότητα και αυτή η φτωχή πρόγνωση ήταν αποτέλεσμα της αξιοσημείωτης μειωμένης έκφρασης γονιδίων που εμπλέκονται τόσο στη φυσική όσο και στην επίκτητη ανοσία. Αντίθετα, ο χαμηλού κινδύνου ενδότυπος C (Mars 3) διέθετε αυξημένη έκφραση γονιδίων της επίκτητης ανοσίας και των λειτουργιών των T-λεμφοκυττάρων.

*Ενδότυποι σήψης ενηλίκων βασιζόμενοι σε αντίστοιχους παιδιατρικούς ενδοτύπους*

Ο Wong H.R. et al.<sup>27</sup> συνέλεξαν δεδομένα από τη μελέτη Genomic Advances in Sepsis (GAinS)<sup>28</sup>. Η μελέτη αυτή συμπεριελάμβανε ασθενείς με σήψη που κατατάχθηκαν με ανάλυση μεταγραφώματος (transcriptomics) σε δύο υποομάδες που ονομάστηκαν Sepsis Response Signatures (SRS 1, 2). Από τη μελέτη αυτή χρησιμοποιήσαν 549 ασθενείς. Επίσης, χρησιμοποιήσαν τα 100 γονίδια (τα οποία συσχετίζονται με την επίκτητη ανοσία και τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών) με τα οποία είχαν ταξινομηθεί παιδιατρικοί

ασθενείς με σήψη σε δύο ενδοτύπους (A και B)<sup>29</sup>. Έτσι, χρησιμοποίησαν μέθοδο υπολογιστικής ανάλυσης για αυτά τα γονίδια στους 549 ασθενείς της μελέτης GAinS και διαπιστώθηκε ότι οι παιδιατρικοί ενδότυποι είχαν ισχύ και στους ενήλικες ασθενείς της μελέτης. Η κατανομή των ενηλίκων ασθενών στους ενδοτύπους ήταν 163 ασθενείς (30%) στον ενδότυπο A και 386 ασθενείς (70%) στον ενδότυπο B. Η θνησιμότητα των δύο ενδοτύπων ήταν παρόμοια (23% και 25% αντίστοιχα). Όσον αφορά τη συσχέτιση των ενδοτύπων με την ταξινόμηση SRS, από τους 220 ασθενείς που ανήκαν στην SRS1 υποομάδα, 34 κατατάχθηκαν στον ενδότυπο A και 186 στον ενδότυπο B. Επίσης, από τους 329 ασθενείς της SRS2 υποομάδας οι 129 κατατάχθηκαν στον ενδότυπο A και οι 200 στον ενδότυπο B. Από τα παραπάνω διαπιστώθηκε ότι υπήρχε ασθενής θετική συσχέτιση μεταξύ των ενδοτύπων και των υποομάδων SRS. Στη συνέχεια οι ερευνητές ταξινόμησαν τους ασθενείς σε τέσσερις υποτύπους-ενδοτύπους: Ο ενδότυπος A-SRS1 αποτελούταν από 34 ασθενείς και παρουσίαζε τη μεγαλύτερη θνησιμότητα (47%) σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0,001$ ). Οι νεότεροι ασθενείς της ομάδας αυτής είχαν πάνω από 60% κίνδυνο θνησιμότητας, ο οποίος μειωνόταν όσο αύξανε η ηλικία. Επίσης, η πλειοψηφία των γονιδίων που σχετίζονται με το μονοπάτι του υποδοχέα του T-κυττάρου

έχουν μειωμένη έκφραση σε αυτήν την ομάδα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες. Η ομάδα αυτή αντιπροσωπεύει ασθενείς με ανοσοπαράλυση. Ο ενδότυπος A-SRS2: Αποτελούνταν από 129 ασθενείς και παρουσίαζε θνησιμότητα 16%. Ο ενδότυπος B-SRS1: Αποτελούνταν από 186 ασθενείς και παρουσίαζε θνησιμότητα 28%, ενώ ο ενδότυπος B-SRS2 αποτελούνταν από 200 ασθενείς και παρουσίαζε θνησιμότητα 23%.

*Ενδότυποι σήψης με διαφορετική μεταγραφική ανάλυση (transcriptomic analysis) περιφερικών λευκοκυττάρων του αίματος*

Οι Davenport et al.,<sup>28</sup> ανέλυσαν τη γονιδιακή έκφραση 270 ασθενών με σήψη οφειλόμενη στην πνευμονία της κοινότητας (discovery cohort) και στη συνέχεια 114 ασθενών με σήψη οφειλόμενη στην πνευμονία της κοινότητας (validation cohort) που νοσηλεύονταν σε 29 ΜΕΘ (μελέτη GAINs). Συγκεκριμένα απομόνωσαν το συνολικό πληθυσμό λευκοκυττάρων του αίματος από δείγματα ολικού αίματος που ελήφθησαν μετά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ και χρησιμοποίησαν το RNA προκειμένου να δημιουργήσουν σηπτικά προφίλ γονιδιακής έκφρασης. Στη συνέχεια χρησιμοποίησαν cluster analysis για να ταξινομήσουν ομάδες γονιδίων των οποίων η από κοινού έκφραση στους σηπτικούς ασθενείς οδηγεί σε παρόμοια ανοσιακή απόκριση (transcriptional sepsis response signatures -

SRS). Η γονιδιακή έκφραση των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος αποκάλυψε δύο διακριτές υποομάδες-ενδοτύπους οι οποίες χαρακτηρίστηκαν ως υπογραφές απόκρισης σήψης SRS1 και SRS2. Ο ενδότυπος A-SRS1: Αποτελούνταν από το 41% των ασθενών. Συσχετίστηκε με υψηλότερη πρώιμη θνησιμότητα (θνησιμότητα 14 ημερών 22% για SRS1 έναντι 10% για SRS2,  $p=0,005$ ) και με περισσότερες συννοσηρότητες. Επίσης, οι βασικοί μεσολαβητές ανοχής της ενδοτοξίνης (endotoxin tolerance) εκφράζονταν διαφορετικά σε σχέση με τον SRS2. Συγκεκριμένα υπήρχε αυξημένη έκφραση αρνητικών ρυθμιστών του καταρράκτη TLR (Toll-like receptor) όπως η IRAK3 και η TOLLIP. Τα ανωτέρω οδηγούν σε μία κατάσταση ανοσοπαράλυσης με μεγαλύτερη θνησιμότητα. Ακόμη, παρατηρήθηκε προς τα κάτω ρύθμιση (downregulation) των γονιδίων των αντιγόνων των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLA) και των περισσότερων γονιδίων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Ο ενδότυπος B-SRS2: Αποτελούνταν από το 59% των ασθενών και εμφάνιζε στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα (10%,  $p=0,005$ ). Επίσης, είναι σημαντικό ότι, παράλληλα με την πρόγνωση της έκβασης, φαίνεται ότι αυτοί οι δύο ενδοτύποι σήψης μπορούν επίσης να προβλέψουν την ανταπόκριση στη θεραπεία, όπως



παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες. Συγκεκριμένα, οι Antcliffe et al.<sup>30</sup> χρησιμοποίησαν τους ενδοτύπους SRS για να συγκρίνουν την ανταπόκριση ασθενών με σήψη στα κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς που ταξινομούνταν στον SRS1 ενδότυπο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ αυτών που έλαβαν υδροκορτιζόνη και αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, αυτό δεν συνέβαινε σε ασθενείς με SRS2 όπου η θνησιμότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν υδροκορτιζόνη ( $p=0,02$ ). Οι μηχανισμοί που διέπουν τα διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ του SRS1 και του SRS2 παραμένουν ασαφείς, δεδομένου ότι δεν υπάρχει πλήρης κατανόηση των δύο ενδοτύπων. Πιθανόν οι πιο ανοσοεπαρκείς ασθενείς με SRS2 βλάπτονται από την προσθήκη των κορτικοστεροειδών. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι γνωρίζουμε ότι τα γονίδια που κωδικοποιούν την HLA τάξη II ρυθμίζονται προς τα πάνω (up regulation) στον SRS2 ενδότυπο και ότι τα κορτικοστεροειδή μπορούν να κάνουν downregulation στα γονίδια HLA II αφαιρώντας το πλεονέκτημα του ενδοτύπου SRS2.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής ήταν να καταδείξει τους υποτύπους της σήψης που έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία πέντε χρόνια και να αναδείξει την εφαρμογή τους στην

κλινική πράξη και στη θεραπεία. Ο όρος «υπότυποι» αναφέρεται σε υποκατηγορίες της σήψης οι οποίες παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα, ο κάθε συγγραφέας μπορεί να κατατάξει ασθενείς σε υποκατηγορίες με βάση κάποιο συγκεκριμένο χαρακτηριστικό. Για παράδειγμα, είναι δυνατόν να γίνει ταξινόμηση της σήψης με βάση τις τιμές της θερμοκρασίας ή τις τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων, ενώ τα τελευταία χρόνια παρατηρείται η τάση για ανάλυση του γονιδιώματος (genomics) και του μεταγραφώματος (transcriptomics) των ασθενών. Λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σήψη, υπάρχει προσπάθεια δημιουργίας υποτύπων ασθενών οι οποίοι πιθανόν να ανταποκρίνονται καλύτερα σε συγκεκριμένες θεραπείες. Είναι γεγονός ότι τόσο η σήψη, όσο και οι υπότυποί της διαθέτουν μεγάλη ετερογένεια. Στα 13 τελικά άρθρα της συστηματικής ανασκόπησης αυτής φάνηκαν 13 διαφορετικές ταξινομήσεις υποτύπων-ενδοτύπων. Ο κάθε ερευνητής καταλήγει σε διαφορετικά αποτελέσματα βασιζόμενος σε διαφορετικά χαρακτηριστικά ασθενών με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων συγγραφέων. Φαίνεται όμως, ότι η κατηγοριοποίηση των ερευνητών βασίζεται είτε σε κλινικά-εργαστηριακά χαρακτηριστικά είτε σε γονιδιακή και μεταγραφική ανάλυση. Οι ερευνητές που



βασίστηκαν σε κλινικά-εργαστηριακά χαρακτηριστικά, είτε εστίασαν σε μικρό αριθμό μεταβλητών όπως οι Bhavani et al.,<sup>6</sup> είτε εστίασαν σε πολυάριθμες μεταβλητές όπως οι Seymour et al.,<sup>11</sup> Ωστόσο, χρησιμοποίησαν Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας και υπολογιστικούς αλγορίθμους τα οποία έχουν σαφή περιορισμό στην κλινική πράξη και είναι δύσκολα στην εφαρμογή. Είναι γεγονός, ότι όλο και περισσότεροι ερευνητές προσανατολίζονται στην κατεύθυνση της γονιδιακής και μεταγραφικής ανάλυσης καθώς αυτή μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τη διαφορετική ανοσολογική απόκριση ασθενών με σήψη. Διακρίνεται ότι οι υπότυποι-ενδότυποι που παρουσιάζουν μία κατάσταση ύφεσης της ανοσιακής απόκρισης (ανοσοπαράλυση) παρουσιάζουν χειρότερη έκβαση και μεγαλύτερη θνησιμότητα. Άλλωστε αυτό υποδηλώνεται εμμέσως και από τους διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς ανοσοφαινοτύπους της σήψης (επίταση της φλεγμονής ή ανοσοπαράλυση). Επομένως, η γονιδιακή ανάλυση μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ανοσολογική λειτουργία διαφορετικών ομάδων ασθενών οι οποίοι ανταποκρίνονται διαφορετικά σε συγκεκριμένες θεραπείες. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Sweeney et al.,<sup>25</sup> ο ενδότυπος «Inflammatory» θα μπορούσε να ανταποκρίνεται σε θεραπεία που στοχεύει την εκσεσημασμένη φλεγμονή όπως η αντι-IL-1 (καθώς στον συγκεκριμένο ενδότυπο

κυριαρχεί η προφλεγμονώδης σηματοδότηση διαμέσου της IL-1). Επίσης, οι Davenport et al.,<sup>28</sup> έδειξαν ότι ο ενδότυπος A (SRS1) αντανάκλα μία κατάσταση ανοσοπαράλυσης. Ως εκ τούτου, θεραπείες που έχουν ως στόχο την ενίσχυση του ανοσολογικού μηχανισμού πρέπει να δοκιμαστούν σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για το συγκεκριμένο προφίλ ασθενών. Συνεπώς, παρόλο που η γενετική ανάλυση είναι αρκετά δύσκολη στην εφαρμογή της στην κλινική πράξη, είναι αναγκαίο να ανοίξουν νέοι ορίζοντες στην έρευνα με σκοπό την πιο στοχευμένη και πολλές φορές και εξατομικευμένη θεραπεία.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μέχρι σήμερα προσέγγιση για την δημιουργία υποτύπων-ενδοτύπων της σήψης αξιοποιεί τεχνολογίες υψηλής απόδοσης όπως genomics και transcriptomics. Επιπλέον, αξιοποιεί και άλλες μορφές δεδομένων υψηλής διάστασης που βασίζονται σε πολύπλοκα βιοπληροφορικά συστήματα και εργαλεία μηχανικής μάθησης για τον προσδιορισμό υποκατηγοριών, τα οποία όμως έχουν σαφή περιορισμό στην κλινική πράξη και είναι δύσκολα στην εφαρμογή. Λαμβάνοντας ως δεδομένη την τεράστια ποικιλία των φαινοτύπων στη σήψη, η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης και των προεκτάσεών της, όπως είναι τα genomics και τα transcriptomics ίσως αποτελεί τον καλύτερο τρόπο ανάδειξης

ενδοτύπων σήψης παρά το μεγάλο κόστος τους, καθώς αναδεικνύει καλύτερα τη παθοφυσιολογία της νόσου. Είναι βέβαια απαραίτητη η συμφωνία μεταξύ των ερευνητών για τα κριτήρια παραγωγής υποτύπων ώστε η έρευνα να αποκτήσει συγκεκριμένο προσανατολισμό. Εν κατακλείδι, είναι αναγκαία η εύρεση μεθοδολογιών χαμηλού κόστους, εύκολα εφαρμόσιμων στην κλινική πράξη που να ταξινομούν τους ασθενείς με σήψη, ενώ μελλοντική στόχευση είναι οι υπότυποι ενδότυποι να κατατάσσουν τους ασθενείς σε κατηγορίες οι οποίες θα δίνουν πληροφορίες για το διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ του ασθενή, την έκβασή του, αλλά και την ανταπόκρισή του σε συγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward smarter lumping and smarter splitting: Rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(2):147-155. doi:10.1164/rccm.201512-2544CP
2. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res* 2015;2015. doi:10.1155/2015/510436
3. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware L, Matthay MA. Latent Class Analysis of ARDS Subphenotypes: Analysis of Data From Two Randomized Controlled Trials Carolyn. *Lancet Respir Med* 2014 ; 2(8): 611-620. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9.
4. Seymour CW, Gomez H, Chang CCH, Clermont G, Kellum JA, Kennedy J et al. Precision medicine for all? Challenges and opportunities for a precision medicine approach to critical illness. *Crit Care* 2017;21(1):1-11. doi:10.1186/s13054-017-1836-5
5. Page MJ, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement and extensions: A scoping review. *Syst Rev* 2017;6(1):1-14. doi:10.1186/s13643-017-0663-8
6. Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(3):327-335. doi:10.1164/rccm.201806-11970C
7. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6(1):109-138. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413
8. Kim W-Y, Jung J-W, Choi J.C, Shin J.W Kim J.Y. Subphenotypes in Patients With Septic

- 
- Shock Receiving Vitamin C, e15276.doi:10.1097/MD.00000000000015  
Hydrocortisone, and Thiamine: A 276  
Retrospective Cohort Analysis. *Nutrients*  
2019;11(12):2976;  
<https://doi.org/10.3390/nu11122976>.
9. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper  
MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C,  
and Thiamine for the Treatment of Severe  
Sepsis and Septic Shock: A Retrospective  
Before-After Study. *Chest*  
2017;151(6):1229-1238.  
doi:10.1016/j.chest.2016.11.036
10. Kim WY, Jo EJ, Eom JS, Mok J, Kim  
MH, Kim KU et al. Combined vitamin C,  
hydrocortisone, and thiamine therapy for  
patients with severe pneumonia who were  
admitted to the intensive care unit:  
Propensity score-based analysis of a  
before-after cohort study. *J Crit Care*  
2018;47:211-218.  
doi:10.1016/j.jcrc.2018.07.004
11. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S,  
Wang S, Chang CCH, Elliott FC et al.  
Derivation, Validation, and Potential  
Treatment Implications of Novel Clinical  
Phenotypes for Sepsis. *JAMA-J Am Med*  
*Assoc* 2019;321(20):2003-2017.  
doi:10.1001/jama.2019.5791
12. Guilamet MCV, MD, Bernauer M, Micek  
S.T, Kollef M.H. Cluster analysis to define  
distinct clinical phenotypes among septic  
patients with bloodstream infections. *Med*  
2019;98(16):
13. Zhang Z, Zhang G, Goyal H, Mo L, Hong Y.  
Identification of subclasses of sepsis that  
showed different clinical outcomes and  
responses to amount of fluid resuscitation:  
A latent profile analysis *Crit Care*  
2018;22(1):1-11. doi:10.1186/s13054-  
018-2279-3
14. Zhang Z, Abarda A, Contractor AA, Wang J,  
Dayton CM. Exploring heterogeneity in  
clinical trials with latent class analysis.  
*Ann Transl Med* 2018;6(7):119-119.  
doi:10.21037/atm.2018.01.24
15. Gårdlund B, Dmitrieva NO, Pieper CF,  
Finfer S, Marshall JC, Taylor Thompson B.  
Six subphenotypes in septic shock: Latent  
class analysis of the PROWESS Shock  
study. *J Crit Care* 2018;47:70-79.  
doi:10.1016/j.jcrc.2018.06.012
16. Rindskopf D, Rindskopf W. The value of  
latent class analysis in medical diagnosis.  
*Stat Med* 1986;5(1):21-27.  
doi:10.1002/sim.4780050105
17. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS,  
Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al;  
Drotrecogin alfa (Activated) in adults with  
septic shock. *N Engl J Med* 2012;366(22):  
2055–64. doi: 10.1056/NEJMoa1202290.
18. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser  
P, Granthil C, Mathieu D, et al. A Simplified  
Acute Physiology Score for ICU Patients.  
*Crit Care Med* 1984;12:975-977.
-



19. Rueddel DOT, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Häberle H et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015;30(2):439.e1-439.e6. doi:10.1016/j.jcrc.2014.10.027
20. Miller JB, Nowak RM, Reed BP, Nanayakkara P, DiSomma S, Moyer ML et al. Presenting hemodynamic phenotypes in ED patients with confirmed sepsis. *Am J Emerg Med* 2016;34(12):2291-2297. doi:10.1016/j.ajem.2016.08.031
21. Nowak RM, Nanayakkara P, DiSomma S, Levy P, Schrijver E, Huyghe R, et al. Noninvasive hemodynamic monitoring in emergency patients with suspected heart failure, sepsis and stroke: The premium registry. *West J Emerg Med* 2014;15(7):786-794. doi:10.5811/westjem.2014.8.21357
22. Knox DB, Lanspa MJ, Kuttler KG, Brewer SC, Brown SM. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2015;41(5):814-822. doi:10.1007/s00134-015-3764-7
23. Flanagan JA. Self-organisation in Kohonen's SOM. *Neural Networks* 1996;9(7):1185-1197. doi:10.1016/0893-6080(96)00038-X
24. Ng MK. A note on constrained k-means algorithms. *Pattern Recognit* 2000;33(3):515-519.
25. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, Haynes WA, Perumal TM, et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med* 2019;46(6):915-925.
26. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport E.E, Burnham KL, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;5(10):816-826. doi:10.1016/S2213-2600(17)30294-1
27. Wong HR, Sweeney TE, Hart KW, Khatri P, and Lindsell C.J. Pediatric sepsis endotypes among adults with sepsis. *Crit Care Med* 2017;45(12):e1289-e1291. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
28. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills T.C, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: A prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):259-271. doi:10.1016/S2213-2600(16)00046-1
29. Yehya N, Thomas NJ, Wong HR. Evidence of Endotypes in Pediatric Acute Hypoxemic Respiratory Failure Caused by Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*

2019;20(2):110-112.

doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040

30. Antcliffe DB, Burnham KL, Al-Beidh F, Santhakumaran S, Brett S.J, Hinds CJ, et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids from the VaNISH randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(8):980-986. doi:10.1164/rccm.201807-14190C

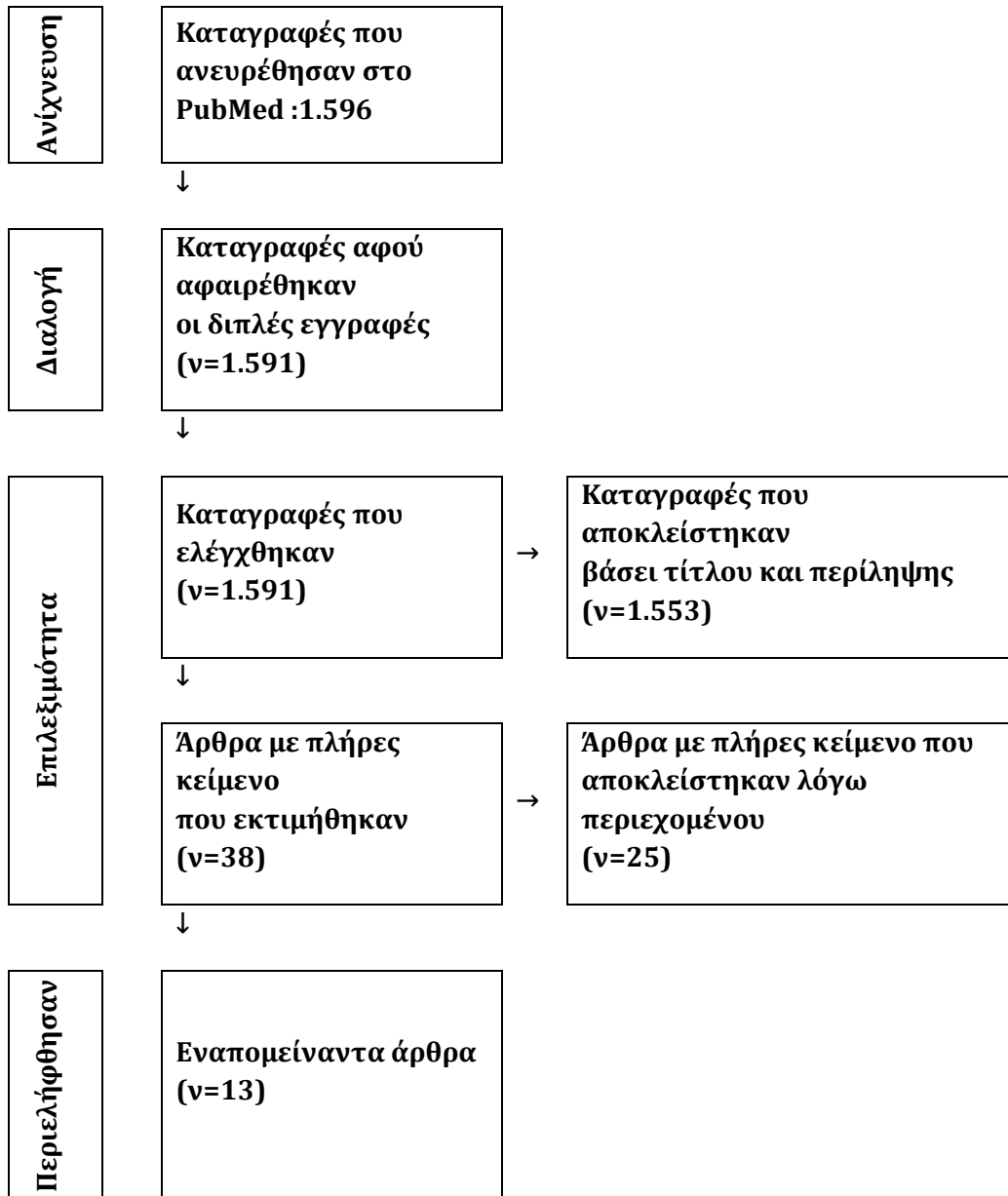


## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Στρατηγική αναζήτησης στο Pub Med.

Βήμα	Στρατηγική αναζήτησης	Βρέθηκαν
#1	(sepsis subtypes) OR (sepsis subphenotypes) OR (sepsis subclasses) OR (sepsis endotypes) OR (sepsis clusters) OR (sepsis subgroups) OR (sepsis phenotypes)	4.488
#2	((sepsis subtypes) OR (sepsis subphenotypes) OR (sepsis subclasses) OR (sepsis endotypes) OR (sepsis clusters) OR (sepsis subgroups) OR (sepsis phenotypes) AND (last 5 years)	1.635
#3	((sepsis subtypes) OR (sepsis subphenotypes) OR (sepsis subclasses) OR (sepsis endotypes) OR (sepsis clusters) OR (sepsis subgroups) OR (sepsis phenotypes) AND (last 5 years) AND English [lang]	1.596
#4	Αφαιρώντας τις διπλές δημοσιεύσεις	1.591

**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Διάγραμμα ροής αποτελεσμάτων αναζήτησης.





## ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κριτήρια επιλογής βιβλιογραφίας που αφορούν υποτύπους της σήψης

Κριτήρια ένταξης	Κριτήρια αποκλεισμού
Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης	Παιδιατρικές μελέτες, περιγραφές περιπτώσεων, αποσπάσματα συνεδρίων
Μελέτες σε ανθρώπους	Άρθρα χωρίς πλήρες κείμενο
Μελέτες σε ενήλικους ασθενείς	
Μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα	



**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Υπότυποι σήψης βάσει κλινικών και εργαστηριακών μεταβλητών.

A / A	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΤΙΤΛΟΣ	ΒΑΣΕΙ ΧΑΡΑΚΗΡΙΣΤΙΚΩΝ/ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΥΠΟΤΥΠΟΙ	ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
1	Bhavani et al <sup>6</sup>	2019	Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories	θερμοκρασία/ πρώτες 72h	Group-based trajectory modeling	A.Νορμοθερμικοί (33%)	Θνησιμότητα: 5,3/4,5* %
						B.Υποθερμικοί (29%)	Θνησιμότητα: 9,5/9* %. Μεγαλύτεροι ασθενείς με ↑ συννοσηρότητες, Επίπτωση:(↓λευκοπενία, ↓λευκοκυττάρωση), ↓ ΤΚΕ , ↓CRP, ↑ κρεατινίνης, ↑ γαλακτικού οξέος.
						C.Υπερθερμικοί με γρήγορη επίλυση (23%)	Θνησιμότητα:2,9/3* %. Νεότεροι με ↓ συννοσηρότητες, ↓ γαλακτικού οξέος.
						D.Υπερθερμικοί με αργή επίλυση (15%)	Θνησιμότητα:5,1/10,2* % Επίπτωση:(↑ λευκοπενία, ↑ λευκοκυττάρωση) ↑ ΤΚΕ ,↑ CRP, ↓ κρεατινίνης).
						A. Υπερφλεγμονώδ	Θνησιμότητα: 22 %.

2	Kim WY et al <sup>8</sup> .	2019	Subphenotypes in Patients with Septic Shock  Receiving Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine :  A Retrospective Cohort Analysis	θερμοκρασία/  Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων  (24h πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου βιταμίνης C)	Mann-Whitney U, Student's t-tests, Chi-squared, Fisher's exact tests	ης (21%)	(↑θερμοκρασία, ↑λευκοκυττάρωση )
						B. (24%)	Θνησιμότητα: 43%. (↑θερμοκρασία, ↓λευκοκυττάρωση ) ↓PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>
						C. (28%)	Θνησιμότητα: 43 %. (↓θερμοκρασία, ↑λευκοκυττάρωση )
						D. Υποφλεγμονώδης (28%)	Θνησιμότητα: 54 %. (↓θερμοκρασία, ↓λευκοκυττάρωση )
3	Seymour et al. <sup>11</sup>	2019	Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical	29 μεταβλητές (Δημογραφικές μεταβλητές ζωτικά σημεία, δείκτες φλεγμονής, δείκτες δυσλειτουργίας)	Latent profile analysis/  Bayesian Information Criteria	A. (33%)	Θνησιμότητα: 2%. Ιοργανικές δυσλειτουργίες
						B. (27%)	Θνησιμότητα: 5 %. Μεγαλύτεροι ασθενείς  ↑χρόνιες παθήσεις, ↑νεφρική δυσλειτουργία
						C. (27%)	Θνησιμότητα: 15% .↑ δείκτες φλεγμονής, ↑πνευμονική δυσλειτουργία
							Θνησιμότητα:

			Phenotypes for Sepsis	οργάνων και επίπεδα ορού γλυκόζης, κλπ)		D. (13%)	32%  (p<0,001). Ηπατική δυσλειτουργία , καταπληξία
4	O Guilamet MCV et al. <sup>12</sup>	2019	Cluster Analysis to Define Distinct Clinical Phenotypes Among Septic Patients With Bloodstream Infections	Bloodstream Infection	Cluster analysis	A. Χειρουργημένοι ασθενείς που προσήλθαν από την κοινότητα με λοίμωξη (21,5%)	Θνησιμότητα: 33,8%  (p<0,001) Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, δευτερογενή βακτηριαίμια από την ουροφόρο οδό ή την κοιλιακή χώρα. Το 43,9% όλων των λοιμώξεων από Candida
						B. Λειτουργικοί Ανοσοκατασταλλόμενοι ασθενείς (27,9%)	Θνησιμότητα: 27,4%  (p<0,001) Δευτερογενείς λοιμώξεις από Enterobacteriaceae spp
						C. Γυναίκες με Λοίμωξη του Δέρματος και της Ουροφόρου Οδού (28,7%)	Θνησιμότητα: 19,2%  (p<0,001) Κυρίως Enterobacteriaceae και Saureus. Το 48,5% των ασθενών με λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων .
						D. Σοβαρή Οξεία	Θνησιμότητα: 44,6%

						Πνευμονία (21,9%)	( $p < 0,001$ ) Πηγή της βακτηριαμίας ήταν ο πνεύμονας, κυρίως  Saureus, nonfermenters και Enterobacteriaceae
5	Zhang et al.13	2018	Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation:  a latent profile analysis	Ετερογένεια στην ανάνηψη με υγρά	Latent profile analysis/  Bayesian Information Criteria	A. (69%)	Θνησιμότητα: 16,9%.
						B. (9%)	Θνησιμότητα: 18,2%. ↓Υγρά ↓ PaO <sub>2</sub> και ↑ PaCO <sub>2</sub>
						C. (11%)	Θνησιμότητα: 45,4%  ( $p < 0,001$ ) Δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, ↑ SOFA, ↑αγγειοσυσπαστικά, ↓ΑΠ
						D. (11%)	Θνησιμότητα: 27,4%. ↓GCS
						A. "Σηπτική καταπληξία χωρίς επιπλοκές" (18,3%)	Θνησιμότητα: 18% ↓SOFA, ↓μεταβλητές αναπνευστικής δυσλειτουργίας
							Θνησιμότητα: 22% Νεότεροι,

6	Gårdlund B. et al <sup>15</sup> .	2018	Six subphenotypes in septic shock: Latent class analysis of the PROWESS Shock study.	PROWESS trial	Latent Class Analysis	B. "Πνευμονία με ARDS" (21,9%)	↓ποσοστό αγγειακής δυσλειτουργίας, λοιμώξεις από την κοινότητα.
						C. "Μετά από χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα" (19,6%)	Θνησιμότητα: 19,5% Μεγαλύτεροι, ↑πιθανότητα νοσοκομειακής λοίμωξης, ↓SOFA,
						D. "Σοβαρό Σηπτικό σοκ" (18,8%)	Θνησιμότητα: 32% ↑πιθανότητα οργανικής ανεπάρκειας, ↑SOFA, ↑πιθανότητα θετικών καλλιιεργειών αίματος, ↑πιθανότητα θεραπείας με στεροειδή.
						E. «Πνευμονία με ARDS και MODS» (17,2)	Θνησιμότητα: 42,4% ↑SOFA, ↑APS, ↑ποσοστό νοσοκομειακών λοιμώξεων.
						F. "Σηπτική καταπληξία με αργοπορημένη λήψη θεραπευτικής αγωγής" (4,2%)	Θνησιμότητα: 39,4%
						A. Σοβαρή σήψη χωρίς shock (13,5%)	Θνησιμότητα: (14,2%) (p<0,001). Απουσία αγγειοσυσπαστικών, απουσία
			Hyperlac				

7	Thomas-Rueddel DO et al <sup>19</sup>	2016	tatemia Is an Independent Predictor of Mortality and Denotes Distinct Subtypes of Severe Sepsis and Septic Shock	Με βάση την τιμή του γαλακτικού οξέος του ορού	Logistic regression model		↑γαλακτικού οξέος
						B. (Cryptic σοκ) (7,3%)	Θνησιμότητα: (35,3%) (p<0,001) ↑γαλακτικό οξύ, χωρίς αγγειοσυσπαστικά
						C. (vasoplegic shock) (33,5%)	Θνησιμότητα: (27,7%) (p<0,001) Υποστήριξη αγγειοσυσπαστικών, απουσία ↑γαλακτικού οξέος
						D. (tissue dysoxic shock) (45,6%)	Θνησιμότητα: (44,8%) (p<0,001). Υποστήριξη αγγειοσυσπαστικών, ↑γαλακτικό οξύ
8	Nowak et al <sup>20</sup>	2016	Presenting Hemodynamic Phenotypes in ED Patients With Confirmed Sepsis	Με βάση αιμοδυναμικές μεταβλητές	K-means clustering	A. Υψηλό CI με φυσιολογικό SVRI	Θνησιμότητα: 5,6%, ↑θερμοκρασία
						B. Χαμηλό CI με αυξημένη SVRI	Θνησιμότητα: 20%
						C. Πολύ μειωμένο CI και σημαντικά αυξημένο SVRI	Θνησιμότητα: 20%. Μεγαλύτερη ηλικία, ↑κρεατινίνης

9	Knox DB et al. <sup>22</sup>	2015	Phenotypic Clusters Within Sepsis- Associate d Multiple Organ Dysfunc tion Syndrom e	Με Σύνδρομο πολυοργανι κής ανεπάρκειας (MODS)	SOMs (Self- organizing maps)	A. Καταπληξία με αυξημένη τιμή κρεατινίνης (20,7%)	Θνησιμότητα: (11%) (p<0,001)
						B. Ήπιο MODS(45,1%)	Θνησιμότητα: (12%) (p<0,001)
						C. Καταπληξία με υποξαιμία και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης (22%)	Θνησιμότητα: (28%) (p<0,001)
						D. Ηπατική νόσος (12,2%)	Θνησιμότητα: (21%) (p<0,001)

\*Η πρώτη τιμή αφορά στην derivation cohort ενώ η δεύτερη τιμή αφορά στην validation cohort

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Ενδότευποι σήψης βάσει γονιδιακών μελετών.

A/A	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΤΙΤΛΟΣ	ΒΑΣΕΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ/ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΥΠΟΤΥΠΟΙ	ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
1	Sweeney T.E.et al <sup>25</sup> .	2019	Unsupervised analysis of transcripts in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters.	Γονιδιακή έκφραση του ολικού αίματος (Με επιβεβαιωμένη βακτηριακή λοίμωξη όχι ιογενείς)	Clustering analysis	A. Ενδότευπος A (Inflammatory)	Νεότεροι ασθενείς. ↑προφλεγμονώδης σηματοδότηση (πχ. χυποδοχέας της IL-1, ενεργοποίηση του συμπληρώματος κλπ) ↓ λεμφοκυττάρων,
						B. Ενδότευπος B (Adaptive)	↑ Παραγωγή ιντερφερόνης. Ασθενείς με καλύτερη κλινική κατάσταση (p=0,05), μικρότερη θνησιμότητα (p=0,01), λιγότεροι με καταπληξία (p<0,01)
						C. Ενδότευπος C (Coagulopathic)	Μεγαλύτεροι ασθενείς (p<0,05), ↑ διαταραχές πήξης.
			Classificati			A. Ενδότευπος A (Mars 1) (29,4%)	↑ Σηπτική καταπληξία 44% (p=0,002), θνησιμότητα (28 ημερών) 39% (p=0,0045), ↓ έκφρασης των γονιδίων που



2	Scicluna B.P. et al. <sup>26</sup>	2017	on of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospectiv e cohort study.	Γονιδιακή ανάλυση της ανοσιακής απόκρισης	Cluster analysis artificial Intelligenc e	σχετίζονταν με τη φυσική και την επίκτητη λειτουργία των ανοσοκυττάρων .	
						B. Ενδότυπος B (Mars 2) (34,3%)	↑Σηπτική καταπληξία 41% (p=0,002), θνησιμότητα (28 ημερών) 22%,↑ έκφραση γονιδίων αναγνώρισης επιτόπων,κυτταροκ ινών, κυτταρικής ανάπτυξης και κινητικότητας κυττάρων.
						C. Ενδότυπος C (Mars 3) (23,2%)	Σηπτική καταπληξία 17% (p=0,002), θνησιμότητα (28 ημερών ) 33%,↑έκφραση γονιδίων μονοπατιών της επίκτητης ανοσίας .
						D. Ενδότυπος D (Mars 4) (13%)	Σηπτική καταπληξία 33%,θνησιμότητα 28 ημερών 33%,↑ έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην αναγνώριση επιτόπων, αλλά και γονιδίων κυτταροκινών και ιντερφερονών.
						A. Ενδότυπος A/ SRS 1	↑Θνησιμότητα (47%) (p=0,001), ↑ανοσοπαράλυση

3	Wong H.R. et al. <sup>27</sup>	2017	Pediatric sepsis endotypes among adults with sepsis.	Κατάταξη βασιζόμενη σε παιδιατρικούς ενδότυπους	Μέθοδος υπολογιστικής ανάλυσης	B. Ενδότυπος A/ SRS 2	Θνησιμότητα 16%
						C. Ενδότυπος B/SRS1	Θνησιμότητα 28%
						D. Ενδότυπος B/SRS2	Θνησιμότητα 23%
4	Davenport E.E et al. <sup>28</sup>	2016	Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: A prospective cohort study.	Γονιδιακή έκφραση των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος	Clustering analysis	A. Ενδότυπος A- SRS1 (41%)	Θνησιμότητα (14 ημερών) $p=0,005$ , ↑έκφραση αρνητικών ρυθμιστών του καταρράκτη TLR  downregulation HLA.
						B. Ενδότυπος B-SRS2 (59%)	↓Θνησιμότητα 10 % ( $p=0,005$ )