



## studi clinici in critical care

### Criteria di inclusione per gli studi clinici sulla sepsi\*

**Le definizioni di sepsi della Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine hanno avuto un impatto sulla comunità scientifica?**

*Stephen Trzeciak, MD; Sergio Zanotti-Cavazzoni, MD; Joseph E. Parrillo, MD, FCCP; R. Phillip Dellinger, MD, FCCP*

**Presupposti:** Negli ultimi 25 anni un numero sempre crescente di studi clinici ha preso in considerazione le nuove terapie della sepsi. Con l'obiettivo di favorire l'uniformità dei criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti negli studi, il Collegio americano degli pneumologi e la Società di medicina critica hanno pubblicato per la prima volta nel 1992 le definizioni di sepsi stabilite dalla Consensus Conference.

**Obiettivi dello studio:** Descrivere (1) l'utilizzo di criteri specifici per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici e (2) l'impatto delle definizioni stabilite dalla Consensus Conference sulla scelta di questi criteri.

**Descrizione:** Abbiamo usato la MEDLINE per identificare gli studi clinici sulla sepsi pubblicati dal 1976 al 2001. Gli studi clinici pubblicati dopo la Consensus Conference (ACC: dal 1993 al 2001) sono stati confrontati con quelli pubblicati prima della Consensus Conference (BCC: dal 1976 al 1992).

**Risultati:** Abbiamo identificato 176 studi clinici sulla sepsi (ACC, 119 studi; BCC, 57 studi). Gli studi clinici pubblicati ACC utilizzavano o citavano con maggior frequenza un parametro per i criteri di inclusione già pubblicato in letteratura (65% vs 11% rispettivamente;  $p < 0,001$ ). Le definizioni della Consensus Conference erano i parametri utilizzati nel 69% degli studi. I valori specificati di leucociti (WBC), temperatura corporea (T), frequenza cardiaca (HR) e frequenza respiratoria (RR) erano significativamente aumentati nel gruppo ACC rispetto al BCC come segue: leucociti 62% vs 26%, rispettivamente ( $p < 0,001$ ); temperatura corporea 77% vs 26%, rispettivamente ( $p < 0,001$ ); frequenza cardiaca 76% vs 28%, rispettivamente ( $p < 0,001$ ); nel gruppo ACC utilizzavano con minore frequenza nei criteri di inclusione il parametro della positività dell'emocoltura (4 su 119 studi [3%] vs 9 su 57 studi [6%]  $p < 0,006$ ) e con maggior frequenza marcatori di insufficienza acuta d'organo (81 su 119 studi [68%] vs 28 su 57 studi [49%]  $p < 0,03$ ).

**Conclusioni:** (1) Dal 1992 c'è stato un aumento significativo dell'utilizzo di criteri predefiniti di sepsi per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici e questo incremento può essere attribuito alla esistenza delle definizioni della Consensus Conference. (2) Nel gruppo ACC, rispetto al gruppo BCC, i criteri di inclusione si basavano più spesso sui marcatori di disfunzione acuta d'organo che sulla positività dell'emocoltura.

*(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:35-38)*

**Parole chiave:** studi clinici; sepsi; sindrome settica; setticemia; shock settico; sepsi severa

**Abbreviazioni:** ACC = dopo la Consensus Conference; ACCP = American College of Chest Physicians; BCC = prima della Consensus Conference; HR = frequenza cardiaca; PIRO = predisposizione, risposta all'infezione/insulto, disfunzione d'organo; RR = frequenza respiratoria; SCCM = Society of Critical Care Medicine; SIRS = sindrome da risposta infiammatoria sistemica; T = temperatura corporea

**N**egli ultimi 25 anni un numero sempre crescente di studi clinici ha preso in considerazione le nuove terapie della sepsi. Purtroppo la definizione

di sepsi ed i criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici sulla sepsi sono stati diversi tra loro. Nel periodo degli anni '80<sup>1</sup> l'effetto

di questa differenza ha causato un'evidente ed ampia disparità nella valutazione del tasso di mortalità per sepsi e non ha permesso di eseguire un confronto attendibile tra i vari studi.

Molti degli studi clinici sulla sepsi hanno usato come parametro di riferimento alcuni mediatori specifici della cascata infiammatoria.<sup>2-4</sup> L'uso di marcatori di sepsi attiva (per esempio il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  e l'interleuchina-1) potrebbe essere il criterio di inclusione ideale per l'arruolamento dei pazienti negli studi. Tuttavia, data l'indisponibilità di test rapidi per il dosaggio di marcatori significativi di sepsi, nell'arruolamento dei pazienti negli studi gli investigatori sono costretti a basarsi solo sui criteri clinici.

Nell'agosto del 1991, a Chicago, l'American College of Chest Physicians (ACCP) e la Society of Critical Care Medicine (SCCM) hanno tenuto una Consensus Conference sulla definizione di sepsi. Le definizioni della Consensus Conference<sup>5</sup> pubblicate nel 1992 avevano il proposito di facilitare il confronto tra i vari studi clinici sulla sepsi, promuovendo l'omogeneità dei criteri d'inclusione nei protocolli di ricerca.

Non esiste alcuno studio sull'influenza delle definizioni di sepsi della Consensus Conference sui criteri di inclusione dei pazienti negli studi clinici sulla sepsi. L'obiettivo di questo studio è stato quello di caratterizzare (1) l'utilizzo dei criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici sulla sepsi e (2) l'impatto che le definizioni della Consensus Conference hanno avuto sulla scelta di questi criteri.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo usato la banca dati MEDLINE per cercare in letteratura le seguenti parole chiave: sepsi, sindrome settica, shock settico e setticemia. Abbiamo limitato la ricerca agli studi clinici compiuti su esseri umani, indicizzati sull'Index Medicus e pubblicati in lingua inglese. Abbiamo selezionato 25 anni di letteratura (10 anni dopo la Consensus Conference [ACC] e 15 anni dopo la Consensus Conference [BCC]) come campione rappresentativo di letteratura, che portano a un totale di 25 anni di studi clinici (dal 1976 al 2001). Le citazioni comprendevano

\*Dal Department of Emergency Medicine (Dott. Trzeciak), dalla Division of Cardiovascular Disease and Critical Care Medicine (Dott. Zanotti-Cavazzoni, Parrillo e Dellinger), UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School at Camden, Cooper University Hospital, Camden, NJ, USA.  
Manoscritto ricevuto il 25 marzo 2004; revisione accettata il 28 luglio 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Stephen Trzeciak, MD, Cooper University Hospital, UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School at Camden, One Cooper Plaza, D363, Camden, NJ 08103; e-mail: TRZECIAK-STEPHEN@cooperhealth.edu

(CHEST 2005; 127:242-245)

studi riguardanti terapie innovative, farmaci antimicrobici, farmacodinamica, supporto emodinamico e cure di supporto. Sono stati inclusi sia studi d'intervento sia studi osservazionali. Abbiamo escluso studi di prevenzione della sepsi.

Per ogni studio clinico abbiamo rilevato i dati più importanti ed in particolare: primo autore, anno di pubblicazione, continente di origine, disegno dello studio e numero totale di pazienti. Abbiamo riassunto i dati riguardanti i criteri di inclusione con il seguente metodo: negli studi che per i criteri di inclusione facevano riferimento o utilizzavano (tale e quale o adattato) qualsiasi standard precedentemente pubblicato in letteratura abbiamo registrato la presenza o assenza nei criteri di inclusione di specifici dati di laboratorio o parametri fisiologici (per esempio leucociti [WBC], temperatura corporea [T], pressione arteriosa [BP] o riduzione della pressione arteriosa, frequenza cardiaca [HR] o frequenza respiratoria [RR]). Abbiamo rilevato anche se lo studio sulla sepsi aveva richiesto la positività dell'emocoltura e se comprendeva nei criteri di inclusione i marcatori di disfunzione d'organo (per es. uno o più dei seguenti: instabilità emodinamica, insufficienza respiratoria, insufficienza renale, encefalopatia o acidosi metabolica). Inoltre per tutti gli studi (dal 1976 al 1992) abbiamo rilevato se erano riportati nell'articolo la comorbidità o fattori predisponenti per la sepsi.

Gli studi clinici pubblicati BCC (dal 1976 al 1992) sono stati confrontati con quelli ACC (dal 1993 al 2001). È stata eseguita un'analisi statistica con il test del  $\chi^2$  ed un valore di significatività di  $p < 0,05$ .

Questo studio non ha utilizzato esseri umani. Per questo studio il consenso informato non è stato previsto da parte del comitato etico del nostro ospedale, non essendo stata eseguita alcuna procedura attiva su pazienti ricoverati.

## RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 176 studi clinici sulla sepsi. 57 erano stati pubblicati BCC e 119 ACC.

Gli studi clinici pubblicati ACC facevano riferimento o utilizzavano nei criteri di inclusione una definizione precedentemente pubblicata in letteratura (65% vs 11% rispettivamente;  $p < 0,001$ ). I modelli utilizzati negli studi clinici pubblicati ACC erano nel 69% dei casi quelli della Consensus Conference. I restanti studi clinici ACC (31%) avevano usato il termine *sindrome settica* definito da Bone e coll.<sup>6</sup>

Dal 1987 al 1992 ci sono stati sei studi pubblicati BCC che facevano riferimento o utilizzavano per l'arruolamento dei pazienti criteri standardizzati ciascuno dei quali faceva riferimento o utilizzava i criteri di ammissione allo studio eseguito da Bone e coll.<sup>7</sup> sull'uso del metilprednisolone nella sepsi. Nessuno degli studi BCC pubblicati prima dello studio del 1987 sull'uso del metilprednisolone utilizzava o faceva riferimento nei criteri di inclusione ad un riferimento precedentemente pubblicato in letteratura.

L'utilizzo di valori specificati per i leucociti (WBC), la temperatura corporea (T), la frequenza cardiaca (HR) e la frequenza respiratoria (RR) come criteri

di inclusione era aumentato significativamente nel gruppo ACC rispetto al gruppo BCC nel modo seguente: WBC, 62% vs 26% rispettivamente ( $p < 0,001$ ); T, 89% vs 56%, rispettivamente ( $p < 0,001$ ); HR, 77% vs 26%, rispettivamente ( $p < 0,001$ ); RR, 76% vs 28%, rispettivamente ( $p < 0,001$ ). Nove su 59 studi pubblicati BCC (16%) richiedevano la positività dell'emocoltura come criterio di inclusione contro 4 su 119 studi del gruppo ACC (3%;  $p < 0,006$ ). Nessuno dei quattro studi ACC che avevano richiesto la positività dell'emocoltura avevano utilizzato criteri predefiniti di sepsi. 28 su 57 studi pubblicati BCC (49%) includevano nei criteri di inclusione dei marcatori di disfunzione d'organo contro 81 su 119 degli studi pubblicati ACC (68%;  $p < 0,03$ ). Un totale del 20% di tutti gli studi (36 su 176) pubblicati dal 1976 al 1992 avevano riportato nell'articolo la comorbilità o fattori predisponenti per la sepsi.

#### DISCUSSIONE

Nell'agosto del 1991, a Chicago, l'American College of Chest Physicians (ACCP) e la Society of Critical Care Medicine (SCCM) hanno tenuto una Consensus Conference sulla definizione di sepsi. Anche se prima di questa Consensus Conference<sup>7</sup> si utilizzavano dei criteri di inclusione standardizzati per gli studi sulla sepsi non c'era mai stato un vero consenso sul fatto che tali criteri dovessero essere adottati per i protocolli di ricerca. Le definizioni della Consensus Conference<sup>5</sup> pubblicate nel 1992 avevano il proposito di facilitare il confronto tra i vari studi clinici sulla sepsi promovendo l'omogeneità dei criteri d'inclusione nei protocolli di ricerca. In questa pubblicazione è stato introdotto un nuovo termine, *sindrome da risposta infiammatoria sistemica* (SIRS); questa nuova entità clinica ha confermato il concetto che nella sepsi la risposta dell'ospite all'infezione era importante come la fonte dell'infezione stessa.<sup>8</sup> La Consensus Conference ha prodotto delle definizioni di sepsi nei vari gradi. La sepsi è stata definita come infezione più due o più dei seguenti criteri di SIRS:  $T > 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; HR  $> 90$  bpm; RR  $> 20$  atti/min, (o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg) o GB  $> 12000$  o  $< 4000$  cell/ $\mu\text{L}$  (10% di forme immature). La sepsi severa è stata definita come sepsi più disfunzione d'organo, ipotensione transitoria o segni di ipoperfusione compresa l'acidosi lattica, l'oliguria o l'encefalopatia. Lo shock settico è stato definito come ipotensione transitoria indotta dalla sepsi (pressione sistolica  $< 90$  mmHg o un calo  $> 40$  mmHg in assenza di altre cause di ipotensione) più segni di ipoperfusione nonostante un adeguato riempimento. La Consensus Conference poneva l'attenzione su un nuovo punto d'interesse sulla disfunzione d'organo ed ha introdotto il termine di *sindrome da disfunzione multiorgano*.<sup>5</sup>

Recentemente sono stati pubblicati gli atti della seconda Consensus Conference sulla definizione di sepsi.<sup>9</sup> Si trattava di un congresso internazionale sponsorizzato dall'ACCP, dall'SCCM, dalla Società Europea di Terapia Intensiva, dalla Società Americana Toracica e dalla Società sulle Infezioni Chirurgiche. Gli esperti di quel congresso erano d'accordo sul fatto che non ci fossero dati che supportassero la necessità di modificare le preesistenti (1992) definizioni di sepsi. Inoltre, quel congresso ha introdotto il concetto di PIRO (predisposizione, infezione/danno, risposta, disfunzione d'organo) progettato per diventare un sistema di stadiazione per la sepsi analogamente al TNM per le neoplasie. Il modello PIRO poteva essere un modello atto a generare nuove ipotesi scientifiche per la ricerca futura. In questo studio il 20% di tutti gli studi sulla sepsi dal 1976 al 2001 ha riportato i fattori predisponenti per la sepsi.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di caratterizzare (1) l'utilizzo dei criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici sulla sepsi e (2) l'impatto che le definizioni della Consensus Conference hanno avuto sulla scelta di questi criteri. In questo studio gli studi clinici pubblicati ACC facevano riferimento o utilizzavano più spesso e significativamente criteri di inclusione standardizzati e, in particolare, le definizioni della Consensus Conference erano i modelli utilizzati nella maggior parte degli studi ACC.

Il termine di *sindrome settica* usata nel suo studio da Bone e coll.<sup>6</sup> è stato utilizzato con anticipo rispetto alle prime definizioni che la Consensus Conference avrebbe stabilito in seguito ed è stata la definizione più utilizzata in assoluto negli studi clinici; pertanto la si può considerare un passo cruciale nell'evoluzione delle definizioni di sepsi. Anche se gli studi clinici pubblicati BCC e ACC hanno citato le definizioni prese dallo studio di Bone e coll.<sup>6</sup> la presenza di criteri di inclusione standardizzati non era diffusa fino alla pubblicazione delle prime linee guida stabilite dalla Consensus Conference. Una limitazione di questo studio è che non abbiamo modo di sapere l'impatto che lo studio di Bone e coll.<sup>6</sup> avrebbe avuto nello stesso intervallo di tempo se la Consensus Conference non fosse mai esistita.

Il netto incremento dell'uso di uno standard già pubblicato in letteratura per l'arruolamento dei pazienti negli studi non è solo un indicatore dell'impatto scientifico della Consensus Conference ma può essere anche un equivalente della standardizzazione dei criteri di inclusione. In ogni caso il nostro studio non ha valutato l'uniformità dei parametri in maniera diretta. Uno studio che valuti l'uniformità dei parametri per l'arruolamento dei pazienti avrebbe richiesto un confronto di dati demografici esaurienti, compresi i punteggi di gravità di malattia, con i gruppi di controllo degli studi randomizzati pubbli-

cati BCC e ACC. In ogni caso, solo 36 su 57 studi (63%) pubblicati BCC ha fornito dati demografici esaurienti (rispetto a 108 su 119 [91%] pubblicati ACC) e solo il 19% degli studi BCC hanno riportato nei risultati punteggi di gravità di malattia (rispetto al 76% degli studi pubblicati ACC). Pertanto, non è stato possibile applicare tale metodo in modo diretto.

Il fatto che sia conveniente o meno considerare nei criteri di sepsi parametri di laboratorio fisiologici è ancora oggetto di discussione in quanto alcuni autori temono che i criteri di SIRS siano troppo sensibili<sup>10,11</sup> e quindi poco utili nella pratica clinica e nel disegno degli studi clinici. È infatti ancora controverso se i criteri di SIRS devono essere inclusi nella definizione di sepsi.<sup>10</sup> In ogni caso il netto incremento dell'uso di criteri di inclusione standardizzati rappresenta un progresso rilevante per la ricerca clinica nel campo della sepsi. Questa standardizzazione rende possibile il confronto tra vari studi.

Se sia o no utile avere uniformità nei criteri di laboratorio o fisiologici (quali i criteri SIRS) è una questione di dibattito in corso,<sup>10,11</sup> in quanto alcuni autori ritengono che i criteri SIRS possano essere troppo sensibili possano non essere utili nella pratica clinica o negli studi clinici.<sup>10</sup> È ancora controverso se i criteri SIRS possano o no essere incorporati nella definizione di sepsi. Tuttavia, il netto aumento di utilizzo di criteri d'inclusione standardizzati rappresenta un progresso consistente per gli studi clinici nella sepsi. Tale standardizzazione aiuta ad effettuare confronti scientifici da uno studio ad un altro.

Più di 20 anni fa solo nei pazienti con batteriemia documentata si poteva formulare la diagnosi di sepsi.<sup>12</sup> La positività dell'emocoltura non era compresa nelle definizioni della Consensus Conference. Nonostante una piccola parte degli studi clinici in ambedue i gruppi analizzati in questo studio abbia richiesto nei criteri di inclusione la positività dell'emocoltura, gli studi clinici pubblicati ACC richiedevano con frequenza significativamente minore una batteriemia documentata. Le raccomandazioni diffuse dalla Consensus Conference di porre particolare attenzione alla disfunzione d'organo indotta dalla sepsi possono aver avuto un impatto importante nello spiegare tale fenomeno.

Infatti, gli studi clinici pubblicati ACC comprendevano con maggior frequenza nei criteri di inclusione i marcatori di disfunzione d'organo (per es. uno o più dei seguenti: instabilità emodinamica, insufficienza respiratoria, insufficienza renale, encefalopatia o acidosi metabolica). Queste osservazioni potrebbero indicare la tendenza allo spostamento da una definizione microbiologica di sepsi ad una basata sulla risposta dell'ospite e sulla disfunzione d'organo.

Le osservazioni di questo studio indicano la tendenza dei ricercatori ad usare le definizioni della

Consensus Conference nei protocolli di ricerca. Pertanto, è necessario che gli esperti in materia continuino a portare avanti lo sforzo di trovare una definizione valida di sepsi. Le future Consensus Conference con molta probabilità continueranno, con l'evoluzione della definizione di sepsi, ad avere un impatto di rilievo sugli studi clinici.

## CONCLUSIONI

Dal 1992 c'è stato un aumento significativo dell'utilizzo di criteri di sepsi predefiniti per l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici e tale incremento può essere attribuito all'esistenza della Consensus Conference. Rispetto ai criteri di inclusione pubblicati BCC quelli ACC si basavano con minor frequenza sulla positività dell'emocoltura e includevano più spesso marcatori di disfunzione acuta d'organo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27(suppl):S3-S9
- 2 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; 273:934-941
- 3 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 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29:503-510
- 4 Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271:1836-1843
- 5 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874
- 6 Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity; Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389-393
- 7 Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-658
- 8 Marshall J, Sweeney D. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness: sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* 1990; 125:17-22
- 9 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256
- 10 Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25:372-374
- 11 Dellinger RP, Bone RC. To SIRS with love. *Crit Care Med* 1998; 26:178-179
- 12 Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia: IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients *Am J Med* 1980; 68:344-355