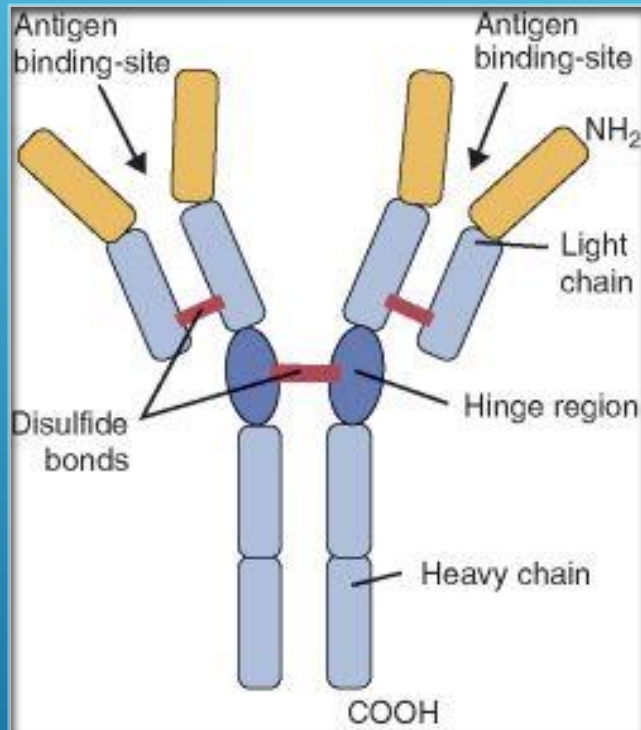


# ΟΙ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ



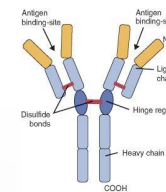
**ΠΑΡΑΜΥΘΙΩΤΟΥ ΕΛΙΣΣΑΒΕΤ**

**Παθολόγος, εντατικολόγος, λοιμωξιολόγος**

**Διευθύντρια ΕΣΥ**

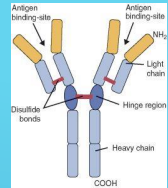
**Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ**



- ▶ **ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ** : Θεραπευτικό σκεύασμα που περιέχει κατά κύριο λόγο **ανθρώπινη IgG** προερχόμενη από μεγάλο αριθμό υγιών δοτών αφού υποστεί επεξεργασία και αποστείρωση

**NATIONAL IVIG CRITERIA REVIEW WORKING GROUP.  
CRITERIA FOR THE CLINICAL USE OF  
INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN AUSTRALIA. 2ND ED.  
CANBERRA: NATIONAL BLOOD AUTHORITY; 2012[[INTERNET],  
CITED 2015 JAN 5. AVAILABLE FROM: [HTTP://WWW.  
BLOOD.GOV.AU/IVIG-CRITERIA.](http://www.blood.gov.au/ivig-criteria)].**

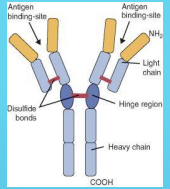


## ► Ανοσοσφαιρίνες : ποιές είναι

- Πολυκλωνική IVIG
- Πολυκλωνική IVIG εμπλουτισμένη με **IgA** ή **IgM**
- Η ποσότητα της **IgA** διαφέρει κυμαινόμενη από 5 σε 700 µg/ml.

Οι διαφορές μεταξύ των προϊόντων μπορεί να είναι ουσιαστικές αλλά λίγες είναι οι μελέτες που συγκρίνουν τα σκευάσματα μεταξύ τους

# ΕΙΔΗ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ



- **Sandoglobulin (IgG, traces of IgA, and IgM) (Sandoz, Italy)**
- **Pentaglobin IgM enriched (IgG, IgM, and IgA)**  
**(Biotest, Germany) 38 gr/ l Ig G – 1, 6 gr/l -1 IgA και IgM**

Η παρουσία της IgA μπορεί να οδηγήσει σε αναφυλακτική αντίδραση επειδή το 30% του πληθυσμού αναπτύσσει αντι IgA αντισώματα

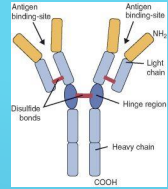
**Table 2.** Intravenous immunoglobulin preparations available and used in severe infections in critically ill patients in the most recent published randomized controlled trials

Commercial name	Company, country	Composition % IgG	Composition % IgM	Composition % IgA	Indications where immunoglobulins were tested
Trimodulin	Biotest, AG Dreieich, Germany	56%	23%,	21%	Severe CAP [34 <sup>***</sup> ]
Pentaglobulin	Biotest, AG Dreieich, Germany	76%	12%,	12%	Sepsis, septic shock, peritonitis [24,35 <sup>**</sup> ]
Privigen	CSL Behring, Bern, Switzerland	>98% IgG	Nonsignificant	Nonsignificant	NSTI [29 <sup>**</sup> ]
Polyglobin N (Flebogamma)	Bayer Biological Products, Leverkusen, Germany	>97%	Nonsignificant	NS	Sepsis [26]
Endobulin (Kiovig)	Baxter, Deerfield, IL (USA)	>98%	Nonsignificant	Nonsignificant	STSS [21]

CAP, community-acquired pneumonia, NSTI, necrotizing soft tissue infection; STSS, streptococcal toxic shock syndrome.

## Intravenous immunoglobulin for adjunctive treatment of severe infections in ICUs

# ΟΙ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΣΤΗ ΜΕΘ



## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΟΛΟΝ ΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ:

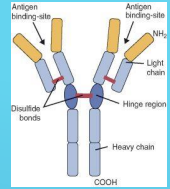
- υπογαμμασφαιριναιμία δευτεροπαθής σε αιματολογικές κακοήθειες
  - χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
  - πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

- ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΘ:**
- σύνδρομο *Guillain-Barré*
  - φλεγμονώδεις μυοπάθειες
  - ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
  - νεκρωτική περιτοναίτις (TSS, NSTI-necrotizing soft tissue infection)
  - τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)
  - καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο
  - αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

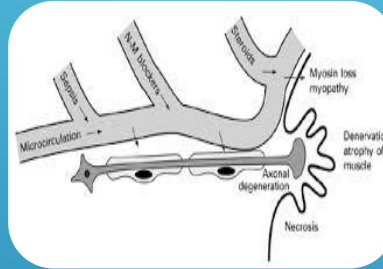
Foster R, Suri A, FilateW, Hallett D, Meyer J, Ruijs T, et al. Use of intravenous immune globulin in the ICU: a retrospective review of prescribing practices and patient outcomes. *Transfus Med* 2010;20(6):

# ΟΙ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΣΤΗ ΜΕΘ

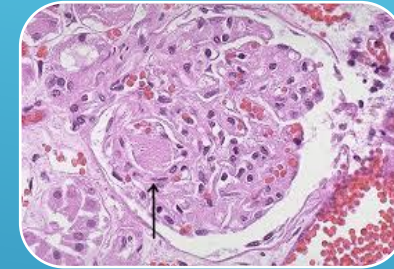
## ΑΜΦΙΣΒΗΤΟΥΜΕΝΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ



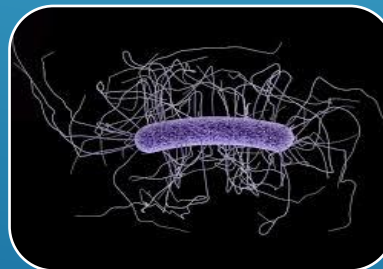
Βαριά σήψη,  
σηπτικό σοκ



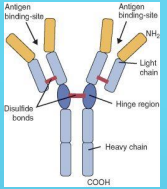
Πολυνευροπάθεια  
του βαρους  
πάσχοντος (CIP)



Αιμολυτικό  
ουραιμικό  
σύνδρομο



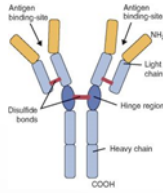
Λοιμωξη από  
*Clostridium difficile*



- ▶ **Ανοσοσφαιρίνες στη σήψη : ένα (ακόμα ...) αμφισβητούμενο ζήτημα**



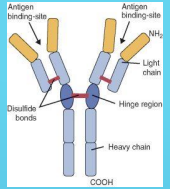




## Οι ανοσοσφαιρίνες έχουν πολύπλευρη δράση

- ❑ Υποκαθιστούν τα ελλείμματα ανοσοσφαιρινών
- ❑ Ελαττώνουν την έκφραση των διαμεσολαβητών της φλεγμονής (αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες)
- ❑ Ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες

# ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ



## ► Γιατί τις θέλουμε;

- Η θνητότητα από σήψη παραμένει υψηλή > 50%
- Χρειαζόμαστε συμπληρωματικές θεραπείες
- *e.g.* activated protein C, steroids , ΟΛΑ έχουν αποτύχει ως πιθανές συμπληρωματικές θεραπείες

Minerva Anesthesiologica 2016 May;82(5):559-72

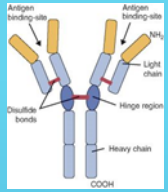
## *Review of IG mechanisms of action in sepsis*

- ▶ Οι Igs παράγονται και εκκρίνονται από τα B κύτταρα που ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται από τα T κύτταρα.
- ▶ Αποτελούνται από τις βαριές και τις ελαφρές αλυσείς που συγκρατούνται από δεσμούς δισουλφιδίου και ηλεκτροστατικές δυνάμεις
- ▶ Ισότυποι IgG ,A, M,D,E.
- ▶ Ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν έχει ερευνηθεί !
- ▶ Τα υπάρχοντα δεδομένα προέρχονται από ζωικά μοντέλα.

# IgG

- Το σταθερό τμήμα Fc της IgG παίζει βασικό ρόλο στην προφλεγμονώδη φάση για να αντιμετωπίσει κάποια λοίμωξη

# ΤΙ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΣΤΗ ΣΗΨΗ;



- Η αντίδραση του ξενιστή έχει **μια προφλεγμονώδη φάση** , στη διάρκεια της οποίας υπάρχει μια μη ελεγχόμενη φλεγμονώδης «καταιγίδα»
- Ακολουθεί μια παρατεταμένη **αντιφλεγμονώδης φάση** που χαρακτηρίζεται από απόπτωση των Τ κυττάρων και αυξημένη απόπτωση των ανοσοποιητικών κυττάρων.
- Γι αυτό μετακινήθηκε το ενδιαφέρον των ερευνητών στη χρήση παραγόντων που διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

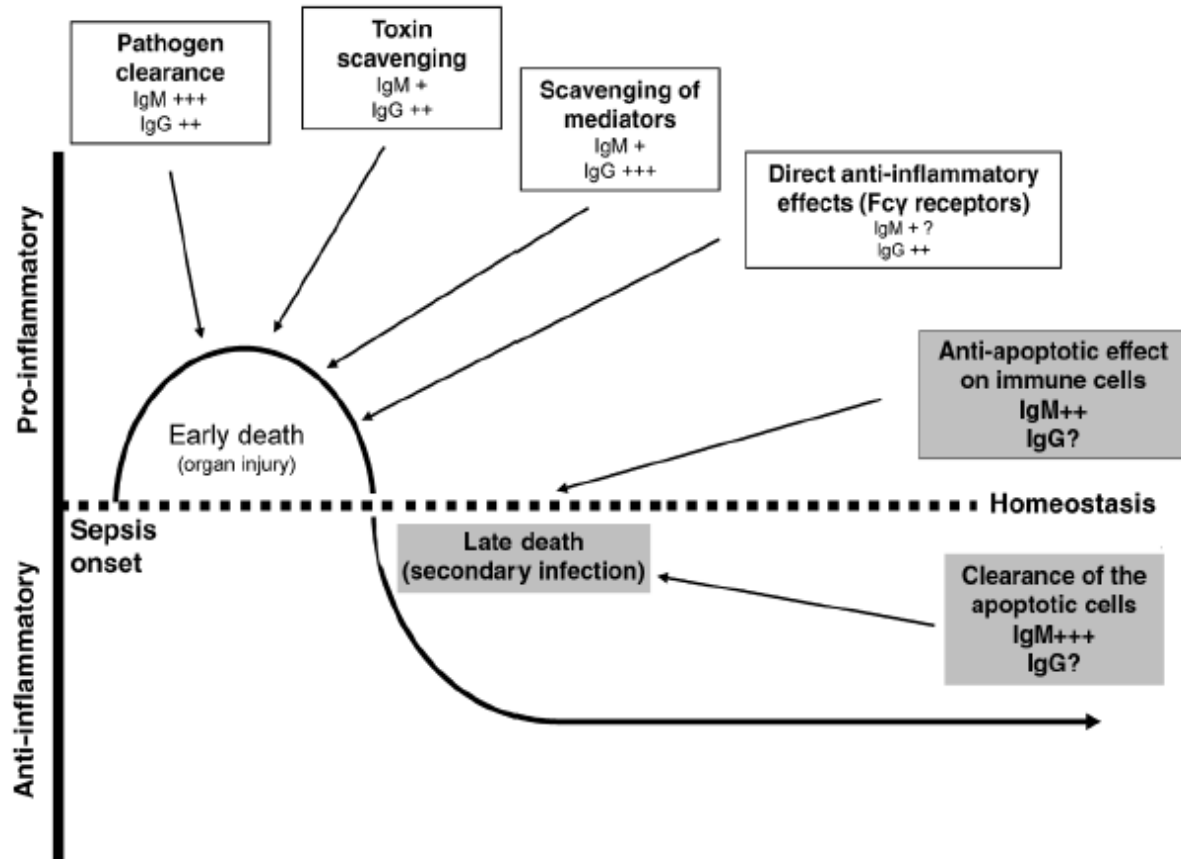


Figure 1.—Possible mechanism of action of Ig in the proinflammatory and immunosuppressive phases of sepsis.

# ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ - IgM

Επιτυχής αδρανοποίηση ενδοτοξινών

Υψηλό επίπεδο βακτηριόλυσης

Διέγερση φαγοκυττάρωσης

Ενεργοποίηση ανοσοποιητικού

Andersson J, Skansen-Saphir U, Sparrelid E, et al: Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages. *Clin Exp Immunol* 1996; 104(Suppl):1:10-20

- Η λογική χρήσης ανοσοσφαιρινών στη σήψη μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως εξής:
- 1. αναγνώριση και απομάκρυνση παθογόνων και τοξινών
- 2. αναστολή της μεταγραφής των γονιδίων μεσολάβησης
- 3. αντι - αποπτωτικές επιπτώσεις στα ανοσολογικά κύτταρα

*Review*

## **Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy—A Clinical View**

*Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5543;



**Table 1.** Main mechanisms underlying the microbial effects and the immunomodulation effect of polyclonal intravenous immunoglobulin

<b>Antimicrobial effects</b>	<b>Immunomodulation effects (high dose) (putative mechanisms)</b>
Neutralize pathogens and toxins	Downregulate immune responses
Activate complement, leading to phagocytosis, bacterial lysis, and attraction of leucocytes	Downregulate production of inflammatory cytokines (interleukin-1, interleukin-2, $TNF\alpha$ , $INF\gamma$ )
Opsonization	Accelerate clearance of antibodies
Antibody-dependent cellular cytotoxicity	–

*INF $\gamma$* , interferon gamma; *TNF $\alpha$* , tumor necrosis factor alpha. Adapted from [12,13,15–20,43].

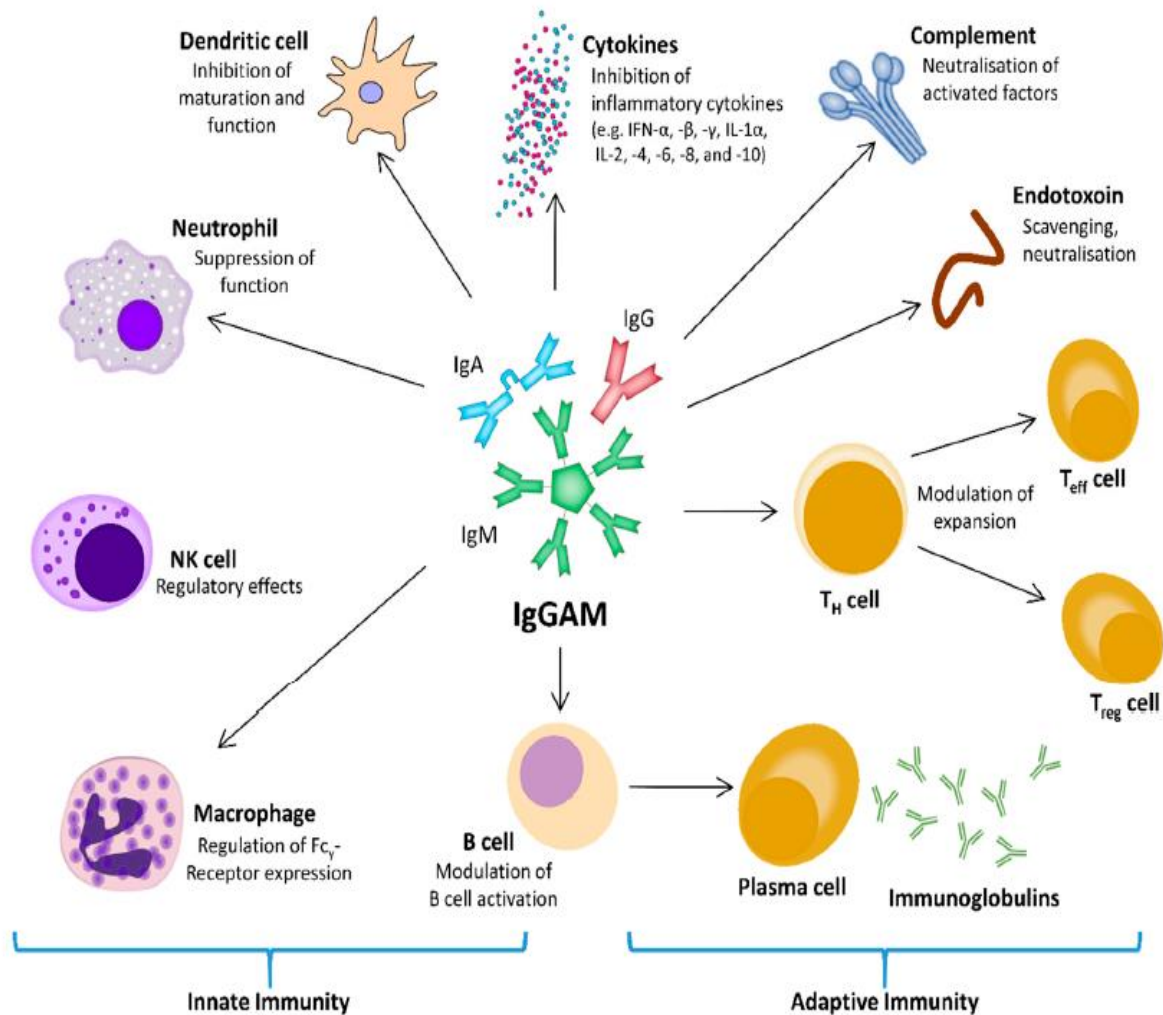


Figure 2. The central role of intravenous immunoglobulins IgGAM on the innate and adaptive immune response, using different regulatory pathways to interact with the cellular and humoral components. IFN, interferon; Ig, immunoglobulin; IgGAM, immunoglobulin G/A/M; IL, interleukin; NK cell, natural killer cell; T<sub>eff</sub> cell, effector T cell; T<sub>H</sub> cell, helper T cell; T<sub>reg</sub> cell, regulatory T cell.

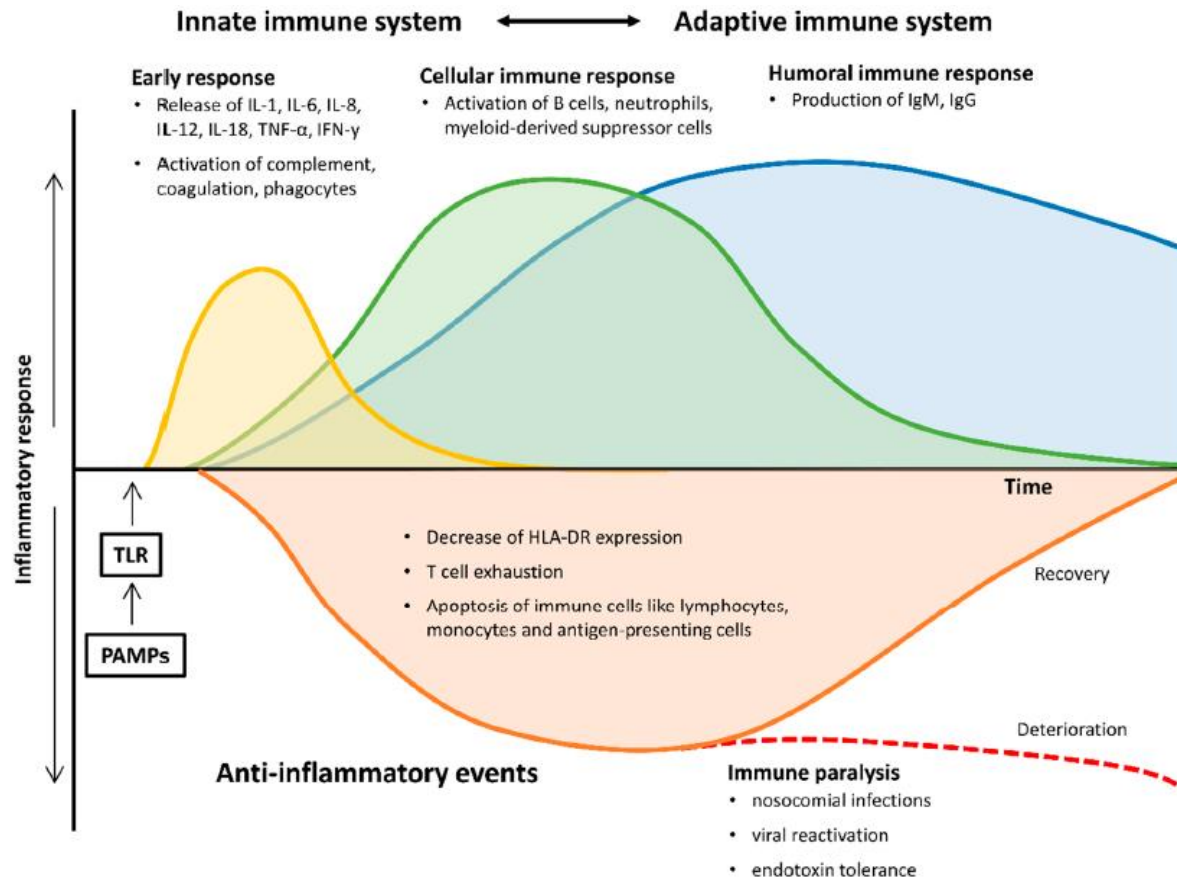
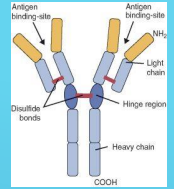


Figure 1. Pro- and anti-inflammatory changes of the immune system during the course of sepsis and septic shock. HLA-DR, human leukocyte antigen-D related; IgM/G, immunoglobulin M/G; IL, interleukin; IFN- $\gamma$ , Interferon gamma; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; TLR, toll-like receptor.

ΟΜΩΣ



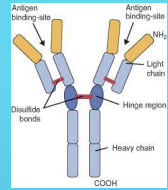
ΟΙ ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ  
ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΗΨΗ  
**ΔΕΝ**  
ΠΡΟΤΕΙΝΟΥΝ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ  
ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

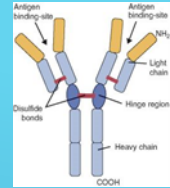
Not using intravenous immunoglobulins in adult patients with severe sepsis or septic shock (grade 2B)

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580

**ΠΟΥ  
ΒΑΣΙΖΕΤΑΙ  
ΑΥΤΟ;**

**ΔΕΔΟΜΕΝΑ....**

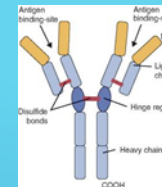




## Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study\*

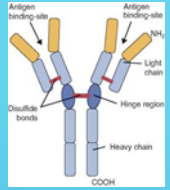
Karl Werdan, MD; Günter Pilz, MD; Oskar Bujdoso, MS; Peter Fraunberger, MD; Gertraud Neeser, MD; Roland Erich Schmieder, MD; Burkhard Viell, PhD; Walter Marget, MD; Margret Seewald, MD; Peter Walger, MD; Ralph Stuttmann, MD; Norbert Speichermann, MD; Claus Peckelsen, MD; Volkhard Kurowski, MD; Hans-Heinrich Osterhues, MD; Ljiljana Verner, MD; Roswita Neumann, PhD; Ursula Müller-Werdan, MD; for the Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group

Crit Care Med 2007 Vol. 35, No. 12

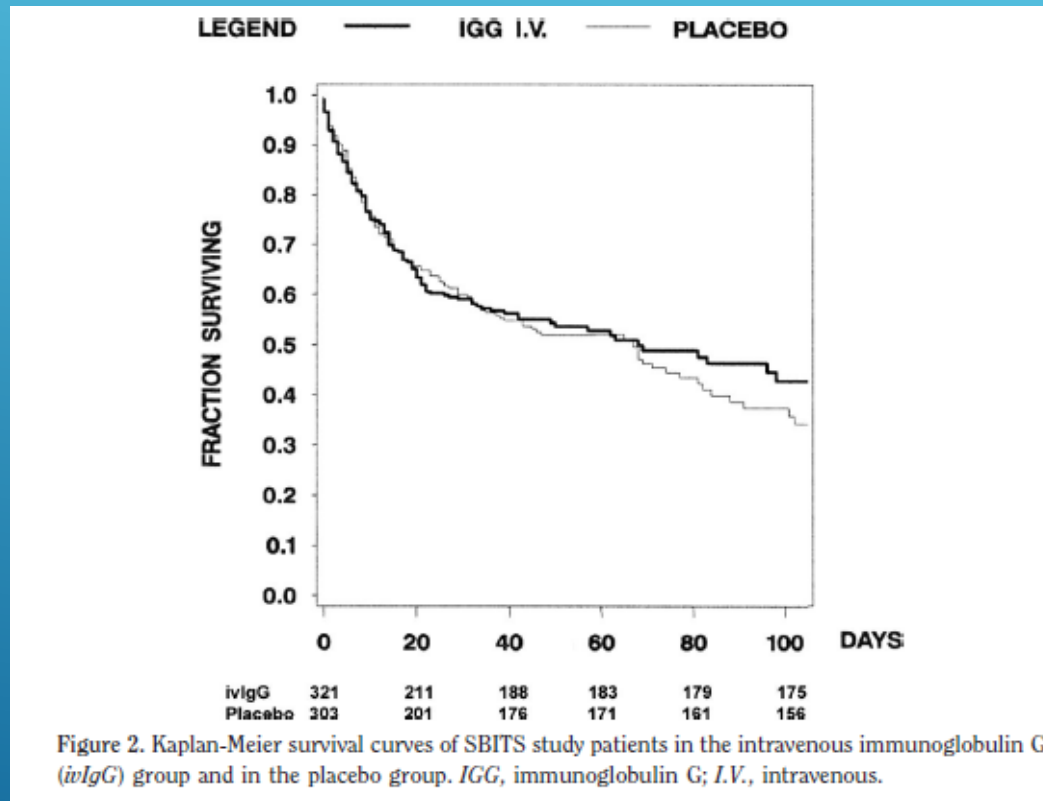


- ▶ Πολυκεντρική μελέτη από τη Γερμανία
- ▶ Συμμετείχαν **23 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας**
- ▶ Υπολογίστηκε **η βαρύτητα της σήψης με σκορ** που ελάμβανε υπόψη διάφορες παραμέτρους καθώς και **το σκορ Apache II**. Με τον τρόπο αυτό μειώθηκε ο παράγοντας της ετερογένειας των ασθενών
- ▶ Περιλήφθηκαν **653 ασθενείς**, οι μισοί έλαβαν ανοσοσφαιρίνες IgG και οι υπόλοιποι placebo.

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ α.

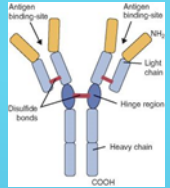


- ▶ Δεν ελαττώθηκε η θνητότητα 28 ημερών στους ασθενείς που έλαβαν ανοσοσφαιρίνη

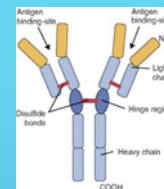




# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ β



- Δεν επηρεάστηκε η επιβίωση στις 7 ημέρες.
- Ούτε η επιβίωση στις 4 ημέρες
- **Ελαττώθηκε η διάρκεια της μηχανικής αναπνοής**

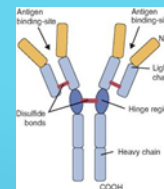


[Intervention Review]

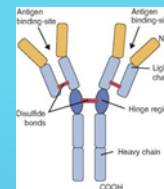
## Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock

Marissa M Alejandria<sup>1</sup>, Mary Ann D Lansang<sup>1</sup>, Leonila F Dans<sup>2</sup>, Jacinto Blas Mantaring III<sup>3</sup>

**Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock (Review)**  
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

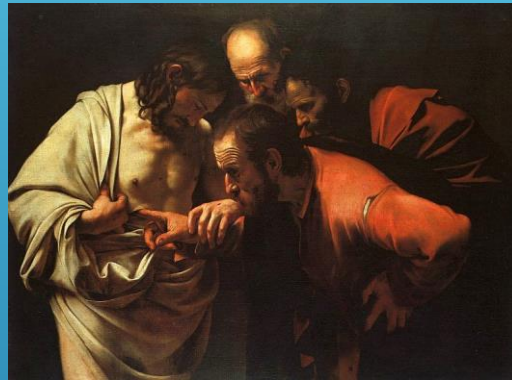


- ▶ Περιέλαβε 10 μελέτες **πολυκλωνικής IgG (n=1430)**
- Και επτά μελέτες με εμπλουτισμένη με **IgM πολυκλωνική IgG (n=528)**



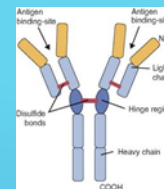
- ▶ Η χρήση πολυκλωνικής IVIg κατέληξε σε σημαντική ελάττωση της θνητότητας σε σχέση με τους μάρτυρες (RR 0.64; 95%CI, 0.51–0.80)
- ▶ και σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σκευάσματα εμπλουτισμένα με IgM (RR 0.48; 95% CI, 0.30–0.76).

ΟΜΩΣ



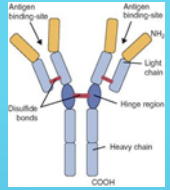
Caravaggio

**The Incredulity of Saint Thomas**



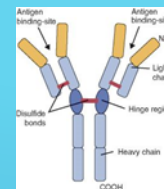
- Η βαρύτητα της σήψης **ΔΕΝ ορίζεται ενιαία**
- Οι περισσότερες μελέτες αφορούν ΜΙΚΡΟ ΑΡΙΘΜΟ ασθενών
- Οι μελέτες με χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος ΔΕΝ έδειξαν ελάττωση στη θνητότητα με τη χρήση πολυκλωνικής IVIG εμπλουτισμένης ή όχι με IgM.

# Οι γερμανικές οδηγίες για τη σήψη



**Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis:  
1<sup>st</sup> revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society  
(Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German  
Interdisciplinary Association of Intensive Care and  
Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre  
Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI))**

GMS German Medical Science 2010, Vol. 8, ISSN 1612-3174



- The use of ivlgGAM may be considered for treatment of adult patients with severe sepsis or septic shock.

Recommendation level C

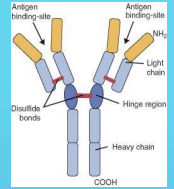
- The use of ivlgG in the treatment of adult patients with severe sepsis or septic shock is not recommended.

Recommendation level B

GMS German Medical Science 2010, Vol. 8, ISSN 1612-3174



## ► ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ



- Ετερογενής πληθυσμός
- Μη σταθερά αποτελέσματα
- **Η ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ αναφορικά με το περιεχόμενο τους (μονοκλωνικές, πολυκλωνικές, περιεχόμενο σε IgG, IgM)**

▶ **Η ΘΕΤΙΚΗ ΑΠΟΨΗ**



## Meta analysis

# Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock\*

K. Georg Kreymann, MD; Geraldine de Heer, MD; Axel Nierhaus, MD; Stefan Kluge, MD

Crit Care Med 2007 Vol. 35, No. 12

- ▶ Μετα – ανάλυση όλων των RCT που ασχολούνται με τις πολυδύναμες ανοσοσφαιρίνες (7S) στη σήψη /σηπτικό σοκ σε ενηλικους, παιδιά, νεογνά.

Μελετήθηκε κυρίως η θνητότητα στις 28 ημέρες.  
Περιλήφθηκαν συνολικά 15 μελέτες  
Με παιδιά και ενηλικους

**Συγκρίθηκαν οι μελέτες με IgG με αυτές με IgM.**

Οι περισσότερες έγιναν στην Ευρώπη.

**There was a strong trend in favor of an immunoglobulin preparation enriched with IgA and IgM (IgGAM) (RR 0.66, 95%CI 0.51– 0.84,  $p < .0009$ ) compared with preparations containing only IgG (RR 0.85, 95% CI 0.73– 0.99,  $p < .04$ )**

**There was also a positive although less pronounced trend favoring the effect of IgGAM (RR 0.50, 95% CI 0.34–0.73,  $p < .0003$ ) compared with IgG (RR 0.63, 95% CI 0.42– 0.96,  $p < .0$ )**

## ▶ ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ



# Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins

E. J. Giamarellos-Bourboulis<sup>1</sup>, N. Tziolos<sup>1</sup>, C. Routsis<sup>2</sup>, C. Katsenos<sup>3</sup>, I. Tsangaris<sup>4</sup>, I. Pneumatikos<sup>5</sup>, G. Vlachogiannis<sup>6</sup>, V. Theodorou<sup>5</sup>, A. Prekates<sup>7</sup>, E. Antypa<sup>8</sup>, V. Koulouras<sup>9</sup>, N. Kapravelos<sup>10</sup>, C. Gogos<sup>11</sup>, E. Antoniadou<sup>8</sup>, K. Mandragos<sup>3</sup> and A. Armaganidis<sup>4</sup>, on behalf of the Hellenic Sepsis Study Group

1) 4th Department of Internal Medicine, 2) 1st Department of Critical Care Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, 3) Intensive Care Unit, "Korgialeneion-Benakeion" General Hospital of Athens, 4) 2nd Department of Critical Care Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, 5) Department of Critical Care Medicine, University of Thrace, Medical School, 6) Intensive Care Unit, "Aghios Dimitrios" General Hospital of Thessaloniki, 7) Intensive Care Unit, Tzaneion General Hospital of Piraeus, 8) Intensive Care Unit, "G.Gennimatas" General Hospital of Thessaloniki, 9) Department of Critical Care Medicine, University of Ioannina, Medical School, 10) Intensive Care Unit, "G.Papanikolaou" General Hospital of Thessaloniki and 11) Department of Internal Medicine, University of Patras, Medical School, Greece

*Clin Microbiol Infect* 2016; ■: 1–8

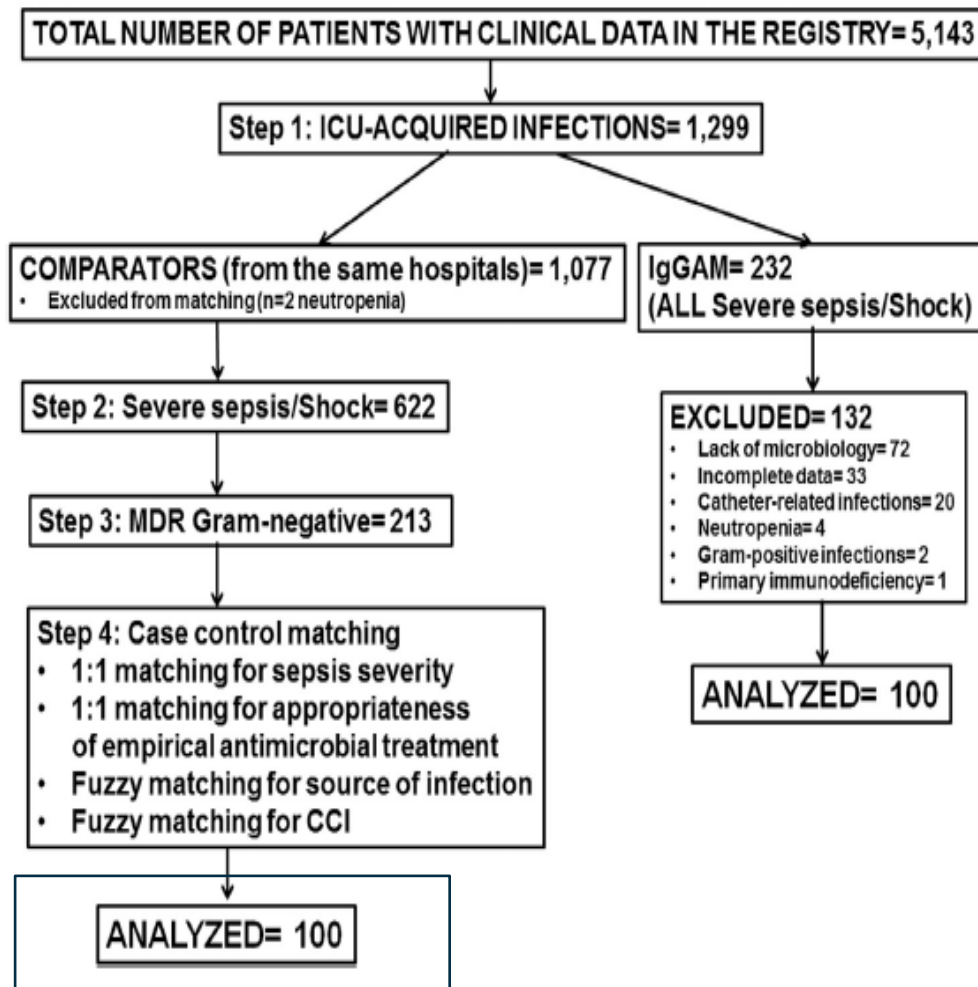
Clinical Microbiology and Infection © 2016 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

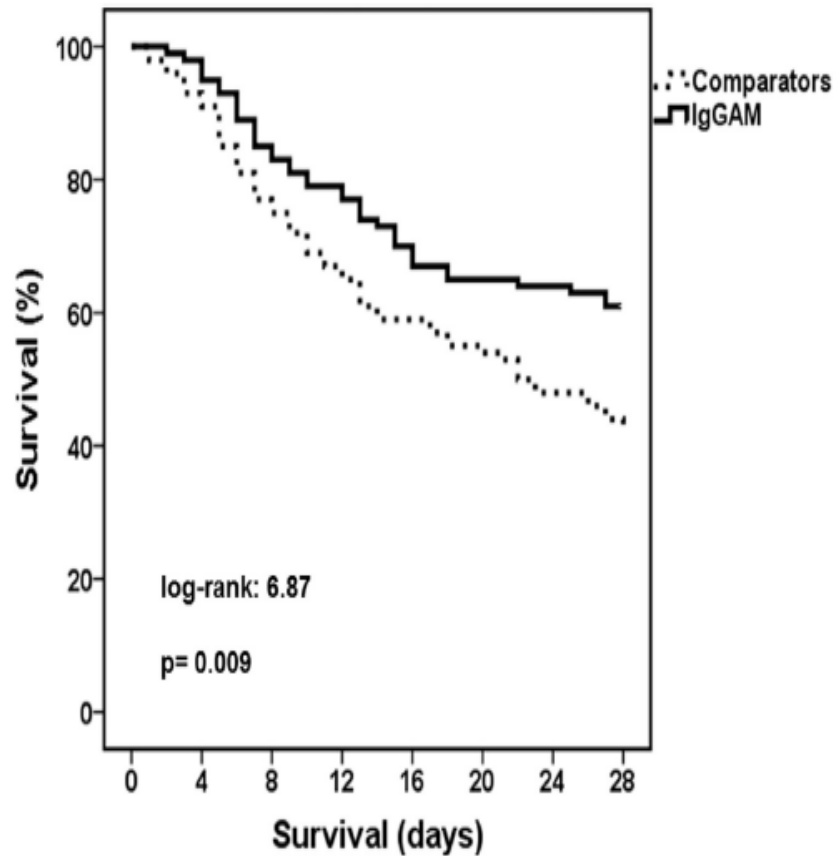
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.021>

- Αναδρομική ανάλυση της έκβασης σοβαρών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά gram negative στη ΜΕΘ, όπου χορηγήθηκε IgGAM
- 63 κέντρα





**FIG. 1.** Case-control matching process. Abbreviations: CCI, Charlson's Co-morbidity Index; IgGAM, IgM-enriched polydonal immunoglobulin preparation; MDR, multidrug-resistant.



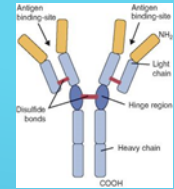
**FIG. 2.** Survival plots for the patients treated with an IgM-enriched polyclonal immunoglobulin preparation (IgGAM) and the comparator group until day 28; statistical comparison between the two groups is shown.

**Patients alive**

Comparator	100	91	75	67	59	54	48	42
IgGAM	100	95	83	77	67	65	61	61

Οι διαταραχές πήξης, η καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική νόσος 'ηταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μιας δυσμενούς έκβασης.

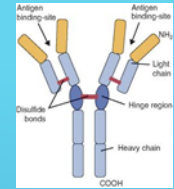
Σε ασθενείς με καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια η χορηγήση IgGAM είχε ευνοικά αποτελέσματα.



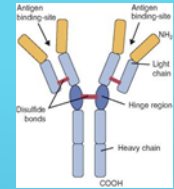
## **Effects of IgM-Enriched Immunoglobulin Therapy in Septic-Shock–Induced Multiple Organ Failure: Pilot Study**

**Ildiko Toth · Andras Mikor · Tamas Leiner ·  
Zsolt Molnar · Lajos Bogar · Tamas Szakmany**

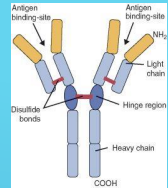
**J Anesth (2013) 27:618–622  
DOI 10.1007/s00540-012-1553-9**



- ▶ Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT)/ μάρτυρες
- ▶ Χρήση πολυκλωνικής εμπλουτισμένης με IgM ανοσοσφαιρίνης 5 ml/kg
- ▶ Ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω σηπτικού σοκ



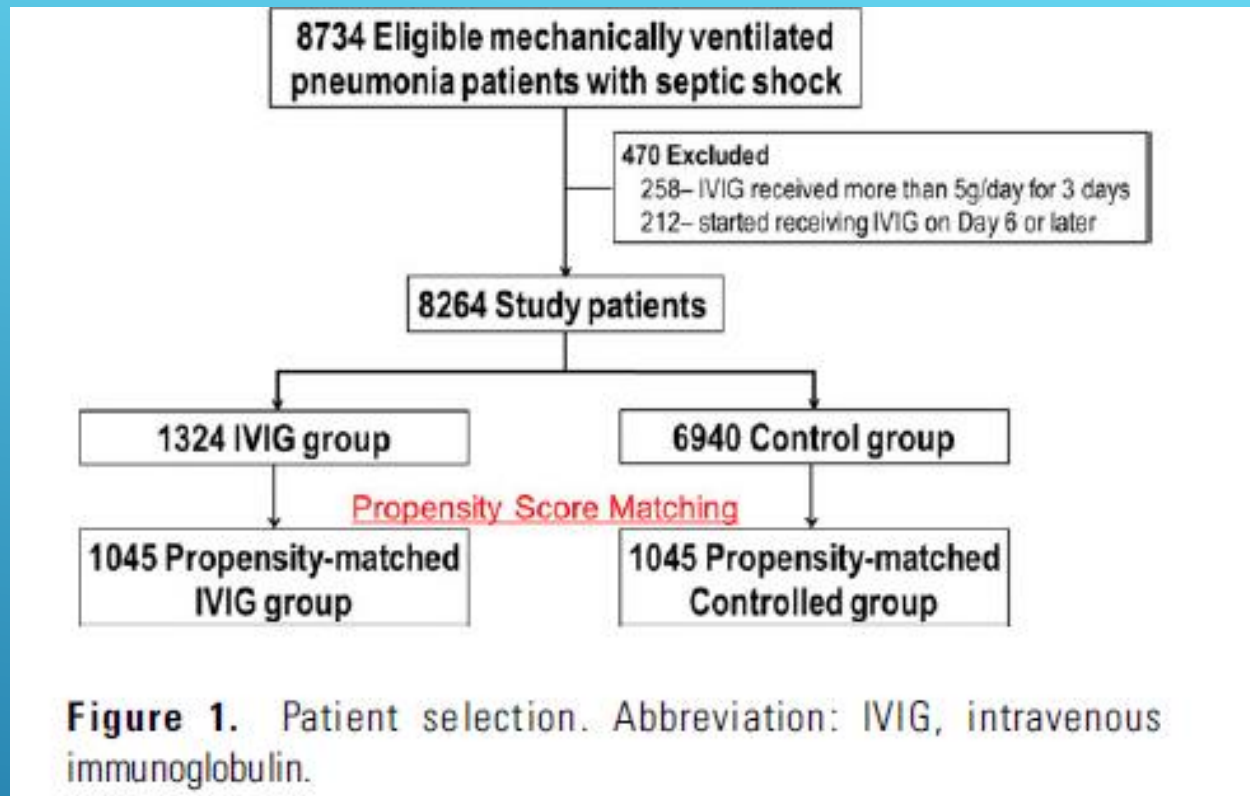
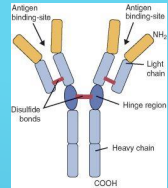
- ▶ Αποτελέσματα : **δεν υπήρξε καμιά διαφορά** μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ή δεν έλαβαν ανοσοσφαιρίνη ως προς την εμφάνιση **πολυοργανικής ανεπάρκειας**
- ▶ Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε ως προς την επίδραση στους δείκτες φλεγμονής.



# Intravenous Immunoglobulin and Mortality in Pneumonia Patients With Septic Shock: An Observational Nationwide Study

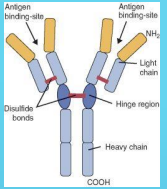
Takashi Tagami,<sup>1,2</sup> Hiroki Matsui,<sup>1</sup> Kiyohide Fushimi,<sup>3</sup> and Hideo Yasunaga<sup>1</sup>

Clinical Infectious Diseases Advance Access published May 9, 2015



Οι ασθενείς είχαν βαριά ΕΞΩνοσοκομειακή πνευμονία και σηπτικό σοκ .  
Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία και VAP.

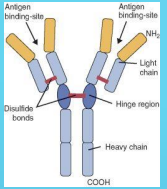




**Table 2. Comparisons of Outcomes Between Groups**

Group	Intravenous Immunoglobulin	Control	Risk Difference (95% Confidence Interval)
<b>Unmatched groups</b>			
28-day mortality	37.8% (501/1324)	35.3% (2453/6940)	2.5% (-3 to 5.3)
In-hospital mortality	48.8% (646/ 1324)	47.1% (3269/ 6940)	1.7% (-1.3 to 4.6)
Catecholamine-free days (SD)	11.3 (11.3)	12.1 (11.5)	-0.78 (-1.5 to -.10)
Ventilator-free days (SD)	8.3 (9.6)	9.4 (10.3)	-1.1 (-1.7 to -.53)
<b>Propensity-matched groups</b>			
28-day mortality	36.7% (383/1045)	36.0% (376/1045)	0.7% (-3.5 to 4.8)
In-hospital mortality	47.9% (501/ 1045)	46.7% (488/ 1045)	1.2% (-3.0 to 5.5)
Catecholamine-free days (SD)	11.5 (11.3)	12.3 (11.5)	-0.82 (-1.8 to .15)
Ventilator-free days (SD)	8.7 (9.8)	9.1 (9.9)	-0.47 (-1.3 to .38)

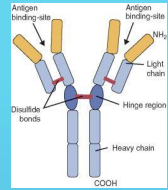
Abbreviation: SD, standard deviation.



**Table 3. Association Between Intravenous Immunoglobulin Use and Mortalities in Propensity Score-Matched Patients**

Outcome	Odds/Hazard Ratio	95% Confidence Interval	<i>P</i> Value
28-day mortality (logistic regression analysis)	1.03	.86 to 1.23	.75
In-hospital mortality (Cox regression analysis)	1.00	.89 to 1.14	.97

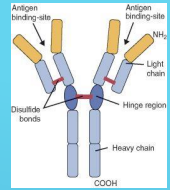
We performed a logistic regression analysis fitted with generalized estimating equations (GEEs) in order to examine the association between intravenous immunoglobulin (IVIG) use and 28-day mortality and to account for the paired nature of the propensity score-matched patients. We used only the binary variable of the IVIG or control group as an independent variable; the dependent variable was 28-day death in the logistic GEE analysis and the time to in-hospital death in the Cox regression analysis.



This nationwide retrospective study found no apparent significant association between IVIG use and mortality in patients with severe pneumonia who required mechanical ventilation and vasopressors—at least for the dose clinically used in Japan. Further studies are required to clarify the role of IVIG treatment in patients with sepsis from other causes.

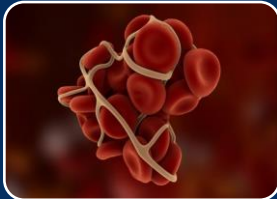
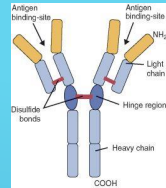
### Περιορισμοί της μελέτης

- Αναδρομική φύση της μελέτης
- Μικρότερη δόση ανοσοσφαιρίνης
- Τα αποτελέσματα αφορούν μόνο πνευμονία



- ▶ ΕΠΙΣΗΣ .....ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΞΕΧΝΑΜΕ ΤΙΣ
- ▶ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....

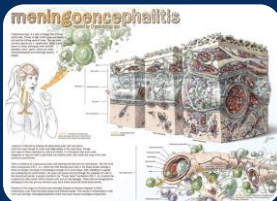




- Θρομβοεμβολικά επεισόδια



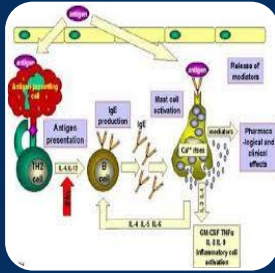
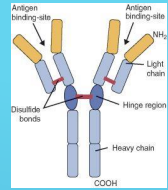
- Νεφρική βλάβη



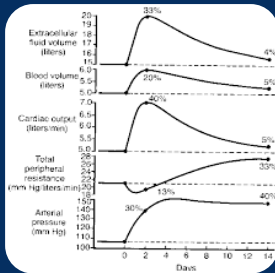
- Ασηπτη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Η νεφρική βλάβη είναι συχνότερη σε ασθενείς με προ υπάρχοντα προβλήματα, πχ νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, προχωρημένη ηλικία, αφυδάτωση, λήψη άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων

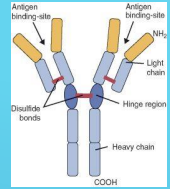
- ▶ [Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 5543 7 of 17](#)



## • Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις



## • Υπερφόρτωση με υγρά



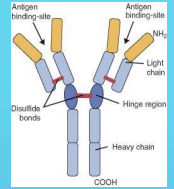
## ► ΚΑΙ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ....

Η ανοσοσφαιρίνη είναι τέταρτη ως προς το θεραπευτικό κόστος στη ΜΕΘ

Jpn Hosp 2008α 27; 57 - 63



# ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΤΙΘΕΝΤΑΙ

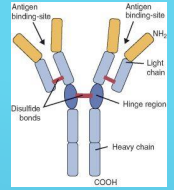


## ► ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗ;

The Questions of “Who?”, “When?” and “How Much?”



- Ποιά ανοσοσφαιρίνη για ποιον ασθενή;



Η IgA έχει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες

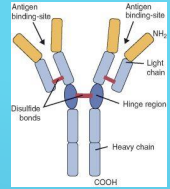
Η IgM είναι το κύριο συστατικό της κύριας αντισωματικής αντίδρασης

καλύτερη εξουδετέρωση σταφυλοκοκκικών και στρεπτοκοκκικών αντιγόνων

Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis

*Journal of Internal Medicine* 2006; 260: 509–516

## Περιθώρια βελτίωσης των μελετών;



### The original sins of clinical trials with intravenous immunoglobulins in sepsis

- Λήψη κατάλληλων αντιμικροβιακών;

- **Δόση** ανοσοσφαιρινών
- **Χρόνος** χορήγησης ανοσοσφαιρινών (6 – 8 ωρες από την έναρξη του σοκ)

- Επίπεδα ενδογενών ανοσοσφαιρινών

Συνήθης διάρκεια 5 μέρες

Διαφορετικές δόσεις 0.3gt/3 ημέρες – 0.35g/kg/day

## ▶ ΩΦΕΛΟΥΝΤΑΙ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ;

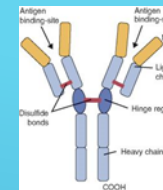
- Ασθενείς με gram αρνητική σήψη;
- Καρδιοχειρουργικοί ασθενείς;

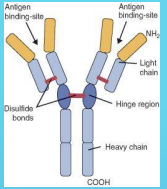
*R. Di Rosa et al. / European Journal of Internal Medicine 25 (2014) 511-516*

**Table 1** Suggested target patients for treatment with IgM-enriched preparations

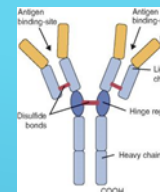
Requirements	Comments and Concepts	Reference
Severity	Persistence of septic shock or severe sepsis with > 2 organ dysfunctions after initial resuscitation/treatment	Heinrich et al. [19] Expert opinion
Timing	As early as possible. Best effects are expected if treatment is initiated within the first 8 h of sepsis.	Berlot et al. [28]
	Late start of treatment (48 h) is not recommended.	Expert opinion
Target groups/sub-groups with the highest benefit probability	Abdominal infections in surgical patients (peritonitis) presumably Gram-negative bacterial infections	Rodriguez et al. [18]
	Meningococcal sepsis Toxic shock syndrome Overwhelming post splenectomy infection Necrotizing fasciitis	Expert opinion
Dosage (80 kg)	50 ml/h for the first 6 h (15 g), followed by 15 ml/h for 72 h (54 g), daily re-evaluation	Expert opinion
Exclusion criteria	Standing DNR order or limitation of therapy, incurable metastatic malignant disease, neutropenia due to hematological malignancies and according to SPC	Expert opinion

DNR: do-not-resuscitate; SPC: summary of product characteristics





▶ ΑΛΛΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ;




# Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: A randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation – The CIGMA study

Tobias Welte <sup>a,\*</sup>, R. Phillip Dellinger <sup>b</sup>, Henning Ebelt <sup>c</sup>,  
Miquel Ferrer <sup>d</sup>, Steven M. Opal <sup>e</sup>, Dorothee E. Schliephake <sup>f</sup>,  
Andrea Wartenberg-Demand <sup>f</sup>, Karl Werdan <sup>g</sup>, Kurt Löffler <sup>h</sup>,  
Antoni Torres <sup>i</sup>

Trial registration: EUDRACT 2010-022380-35

Respiratory Medicine (2015) 109, 758–767



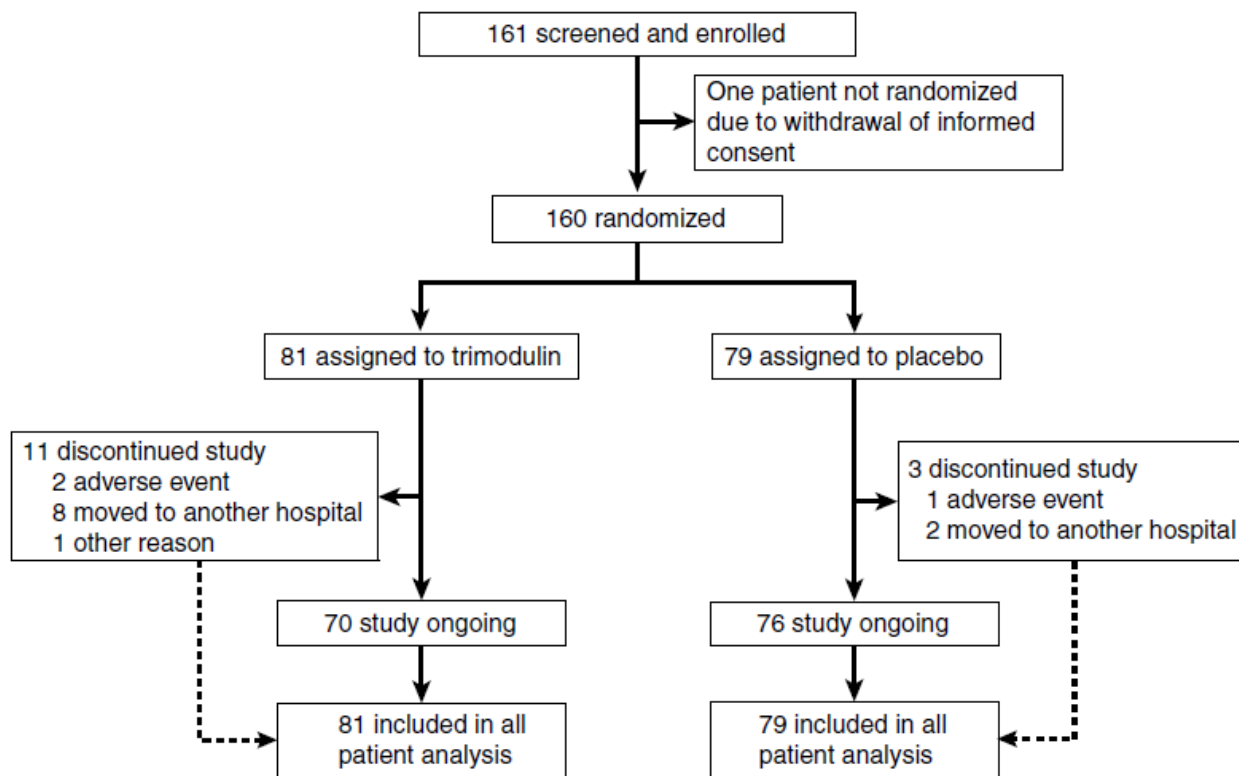
- ▶ Εξετάζεται σε φαση II η αποτελεσματικότητα καινούργιας **ανοσοσφαιρίνης που λέγεται BT086** και η οποία περιέχει **μεγάλη ποσότητα IgM**
  - ▶ Οι ασθενείς θα πάσχουν από βαριά πνευμονία της κοινότητας
  - ▶ Θα εξεταστούν οι μέρες εκτός αναπνευστήρα
- 



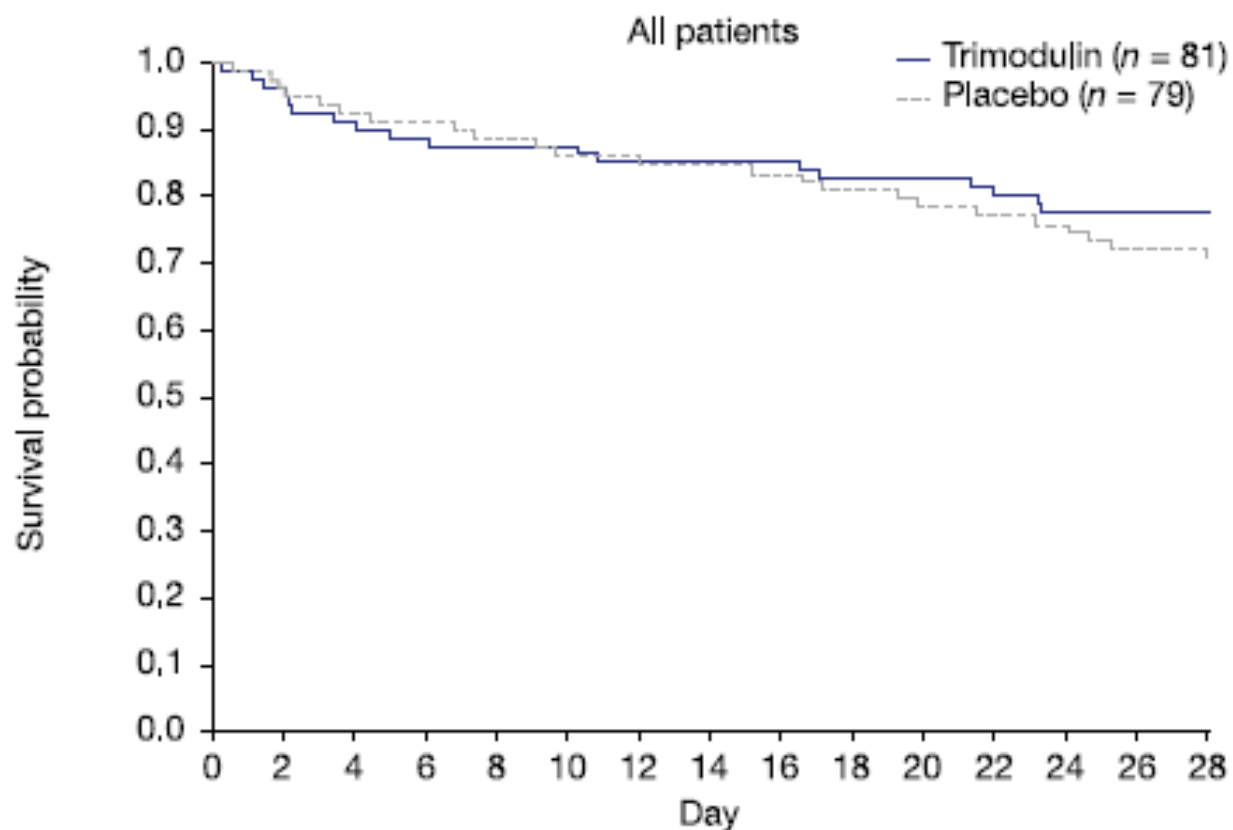
# Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study)

Tobias Welte<sup>1\*</sup>, R. Phillip Dellinger<sup>2</sup>, Henning Ebel<sup>3</sup>, Miguel Ferrer<sup>4</sup>, Steven M. Opal<sup>5</sup>, Mervyn Singer<sup>6</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>7</sup>, Karl Werdan<sup>3</sup>, Ignacio Martin-Loeches<sup>8,9</sup>, Jordi Almirall<sup>10</sup>, Antonio Artigas<sup>9</sup>, Jose Ignacio Ayestarán<sup>11</sup>, Sebastian Nuding<sup>3</sup>, Ricard Ferrer<sup>12</sup>, Gonzalo Sirgo Rodríguez<sup>13</sup>, Manu Shankar-Hari<sup>14</sup>, Francisco Álvarez-Lerma<sup>15</sup>, Reimer Riessen<sup>16</sup>, Josep-Maria Sirvent<sup>17</sup>, Stefan Kluge<sup>18</sup>, Kai Zacharowski<sup>19</sup>, Juan Bonastre Mora<sup>20</sup>, Harald Lapp<sup>21</sup>, Gabriele Wöbker<sup>22</sup>, Ute Achtzehn<sup>23</sup>, David Brealey<sup>24</sup>, Axel Kempa<sup>25</sup>, Miguel Sánchez García<sup>26</sup>, Jörg Brederlau<sup>27</sup>, Matthias Kochanek<sup>28</sup>, Henrik Peer Reschreiter<sup>29</sup>, Matthew P. Wise<sup>30</sup>, Bernd H. Belohradsky<sup>31</sup>, Iris Bobenhausen<sup>32</sup>, Benjamin Dälken<sup>32</sup>, Patrick Dubovy<sup>32</sup>, Patrick Langohr<sup>32</sup>, Monika Mayer<sup>32</sup>, Jörg Schüttrumpf<sup>32</sup>, Andrea Wartenberg-Demand<sup>32</sup>, Ulrike Wippermann<sup>32</sup>, Daniele Wolf<sup>32</sup> and Antoni Torres<sup>33</sup>

- ▶ Μελέτη σκευάσματος πολυκλωνικών αντισωμάτων που προέρχεται από το ανθρώπινο πλάσμα για ενδοφλέβια χορήγηση
- ▶ Περιέχει **IgM** (~ 23%), **IgA** (~ 21%), and **IgG** (~ 56%)
- ▶ **CIGMA study** (Concentrated IgM for Application)
- ▶ Γερμανία, Ισπανία, Ενωμένο Βασίλειο
- ▶ Χορηγήθηκε το σκεύασμα



**Fig. 1** Patient disposition and reasons for discontinuation during the study period



Patients at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Trimodulin	81	78	74	72	71	71	69	69	69	67	67	65	63	63	62	
Placebo	79	76	73	72	70	68	68	67	66	64	62	61	60	57	56	

**Fig. 2** Survival by treatment regimen

# ▶ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- **NO SIGNIFICANT DIFFERENCES WERE FOUND** IN VFDS AND MORTALITY BETWEEN **TRIMODULIN** AND PLACEBO GROUPS.

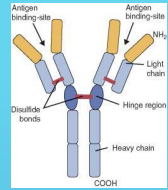
POST HOC ANALYSES SUPPORTED IMPROVED OUTCOME REGARDING MORTALITY WITH TRIMODULIN

IN SUBSETS OF PATIENTS WITH ELEVATED CRP, REDUCED IGM, OR BOTH.

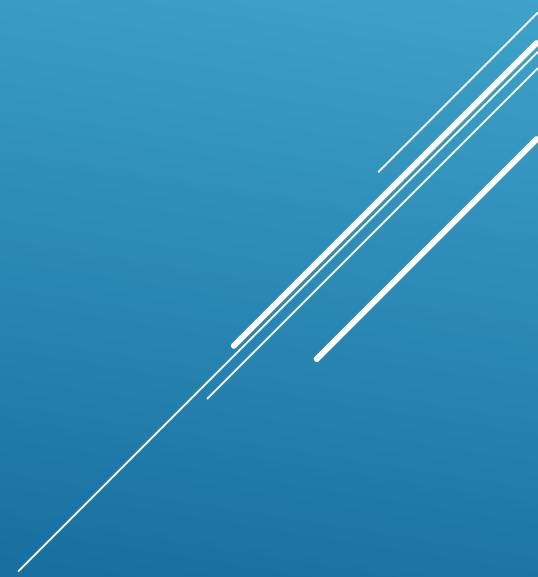
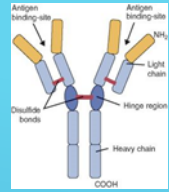
THESE FINDINGS WARRANT FURTHER INVESTIGATION

▶ **Ανοσοσφαιρίνες στη σήψη**

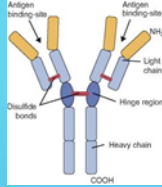
▶ **Μιά ακόμη «μόδα»;**



Ο χρόνος θα δείξει...







► Οι ανοσοσφαιρίνες στη σήψη: an experimental therapy

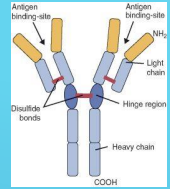
Almansa et al. *Critical Care* (2015) 19:90  
DOI 10.1186/s13054-015-0793-0

Intravenous Immunoglobulins (IvIg) are often administered to critically ill patients more **AS AN ACT OF FAITH** than on the basis of relevant clinical studies

Translational Medicine

2015, 11(4): 24-27

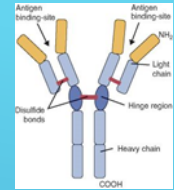
# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ



- Τα δεδομένα για να προταθεί η χορήγηση **πολυκλωνικής IVIG** σε ασθενείς σηπτικούς ως συμπληρωματική θεραπεία ρουτίνας είναι **ανεπαρκή**
- Χρειάζονται καλά σχεδιασμένες και τυχαιοποιημένες μελέτες για να εκτιμήσουμε την επίδραση της **IVIG που εμπλουτίστηκε με IgA - IgM**

Uptodate 2016

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ



- Ισως υπάρχουν κάποιες ομάδες ασθενών που θα ωφεληθούν από τη χορήγηση των ανοσοσφαιρινών και θα έχουν ευνοϊκό ανοσοτροποποιητικό αποτέλεσμα

## ▶ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ



► Σε εξέλιξη

BASED ON THESE ELEMENTS, THE ONGOING **PEPPER (PERSONALISED MEDICINE WITH IGGAM COMPARED WITH STANDARD OF CARE FOR TREATMENT OF PERITONITIS AFTER INFECTIOUS SOURCE CONTROL)** RANDOMIZED OPEN CONTROLLED PHASE II TRIAL (CLINICAL-TRIALS.GOV NCT03334006) WILL RANDOMIZE 200 PATIENTS WITH **PERITONITIS TO RECEIVE EITHER STANDARD OF CARE (SOC) OR SOC AND IVIG** (PENTAGLOBIN; BIOTEST, DREIEICH, GERMANY) [35&] IN PATIENTS WITH PERITONITIS

Kalvelage C, Zacharowski K, Bauhofer A, et al. Personalized medicine with IgGAM compared with standard of care for treatment of peritonitis after infectious source control (the PEPPER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20:156.



**ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!**