



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

Συντονιστική Επιτροπή

Διευθυντής: Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων

Αναπλ. Διευθυντής: Σωτήριος Τσιόδρας

Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων

Μέλη

Γεώργιος Δημόπουλος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας-Λοιμώξεων

Μιχαήλ Σαμάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων

Γαρυφαλιά Πουλάκου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας

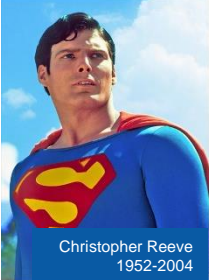
Ελένη Σαμπατάκου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας



ΣΟΒΑΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ: Η ΠΙΟ ΣΥΧΝΗ ΑΙΤΙΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑΣ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

(<https://www.global-sepsis-alliance.org>)





Christopher Reeve
1952-2004



Karol Józef Wojtyła
1920-2005



Loki Schmidt
*1919



Rudolf Augstein
1923-2002



Fürst Rainier III.
1923-2005



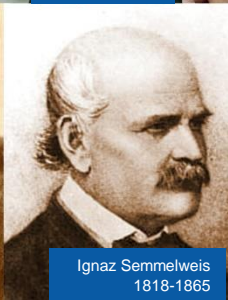
Guillaume Depardieu
1971-2008



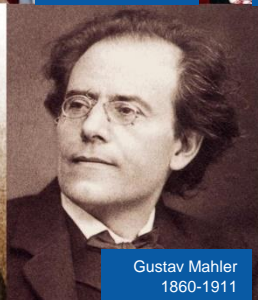
Mariana Bridi
1988-2009



Rainer Maria Rilke
1875-1926



Ignaz Semmelweis
1818-1865



Gustav Mahler
1860-1911



Edouard Manet
1832-1883



Lily Rose Depp
*1999



Γιάννης Κιράστας
1952-2004

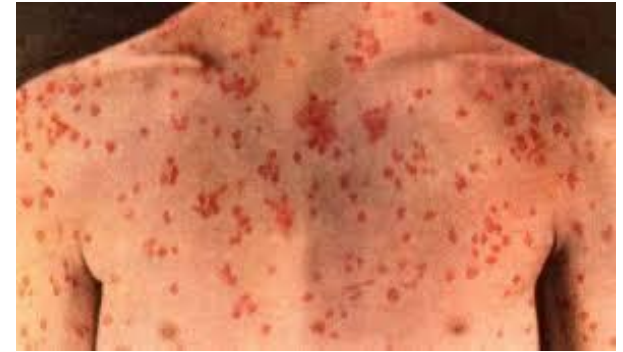


Αλέξανδρος Α'
1893-1920

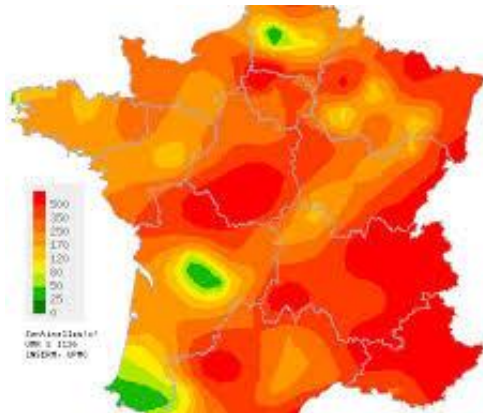
ΠΟΙΟΥΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΕΤΕ;



1918 (Spanish Flu)
20-40 million deaths
H1N1



Ελλάδα 2018:
>4000 κρούσματα Ιλαράς



Γαλλία 2017: γρίπη

*Τρέχουσες κλιματικές αλλαγές:
ανάδυση νέων λοιμογόνων απειλών*

Η ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ

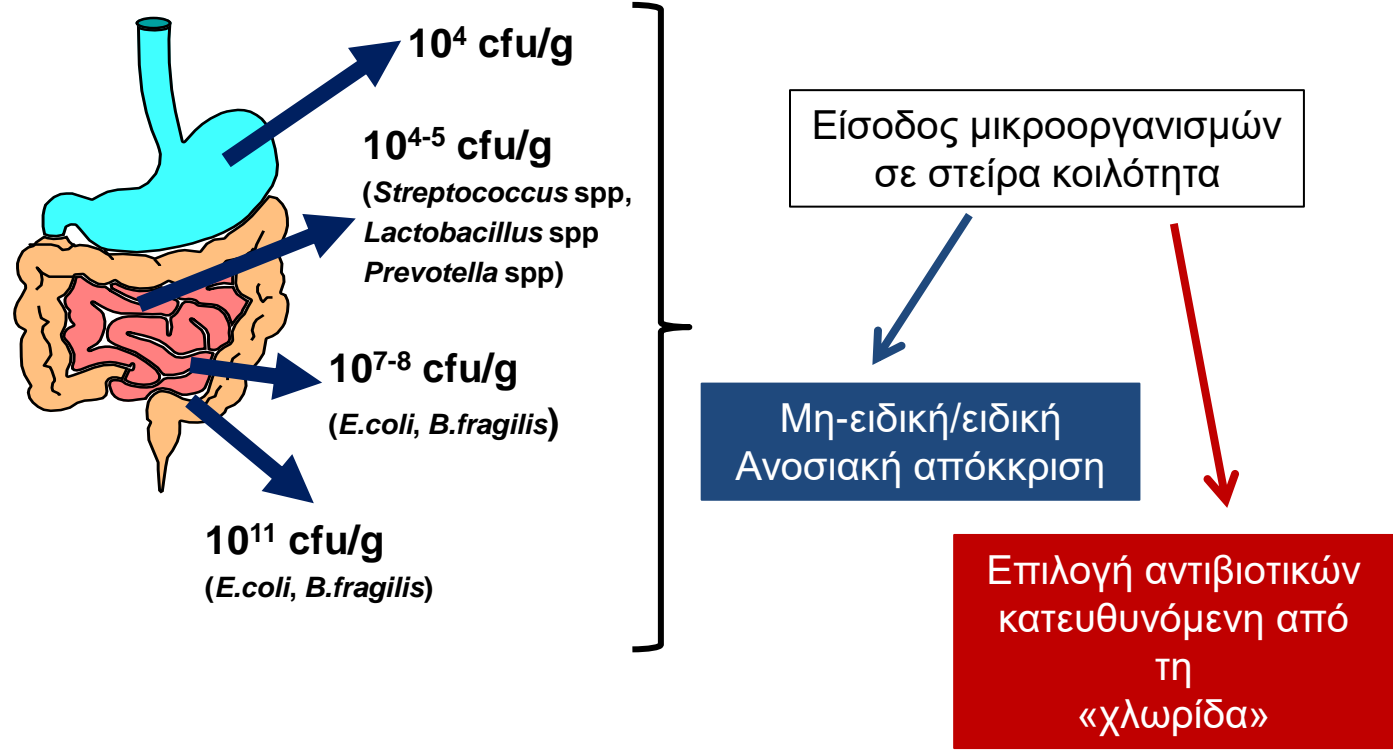
Γνωστικό πεδίο:

- Επαγγελματίες Υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές)
- Βιολόγους
- Επιστήμονες σε Ειδικές Εφαρμογές της Τεχνολογίας (π.χ. Εμβιο-μηχανικοί, Τεχνολόγοι Νανομορίων).

Αντιμικροβιακή αντοχή

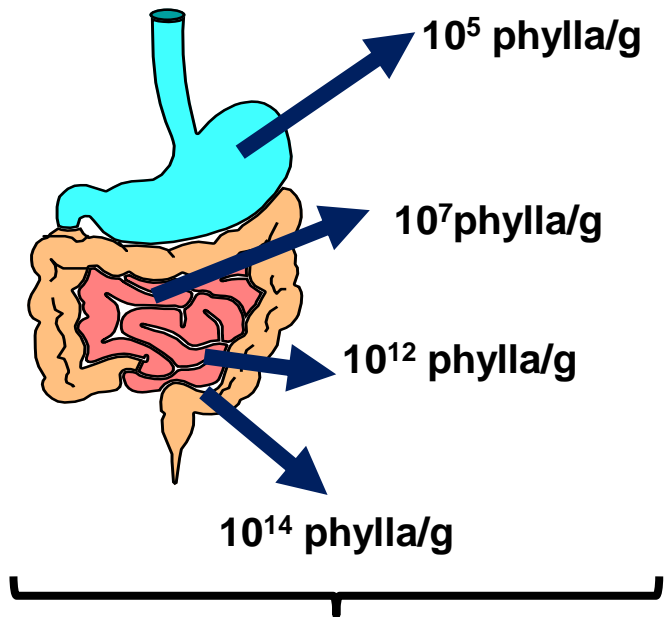
- Ανθεκτικά νοσοκομειακά παθογόνα
- Απουσία νέων αντιβιοτικών
- Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας: υπ'αριθμόν 1 απειλή
- Ως το 2050*: >20 εκατομμυρία νάνατοι/ετησίως από λοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια.
- Κυβέρνηση ΗΠΑ: από το 2008 οικονομική επιδότηση για νέα αντιβιοτικά

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ: -2014

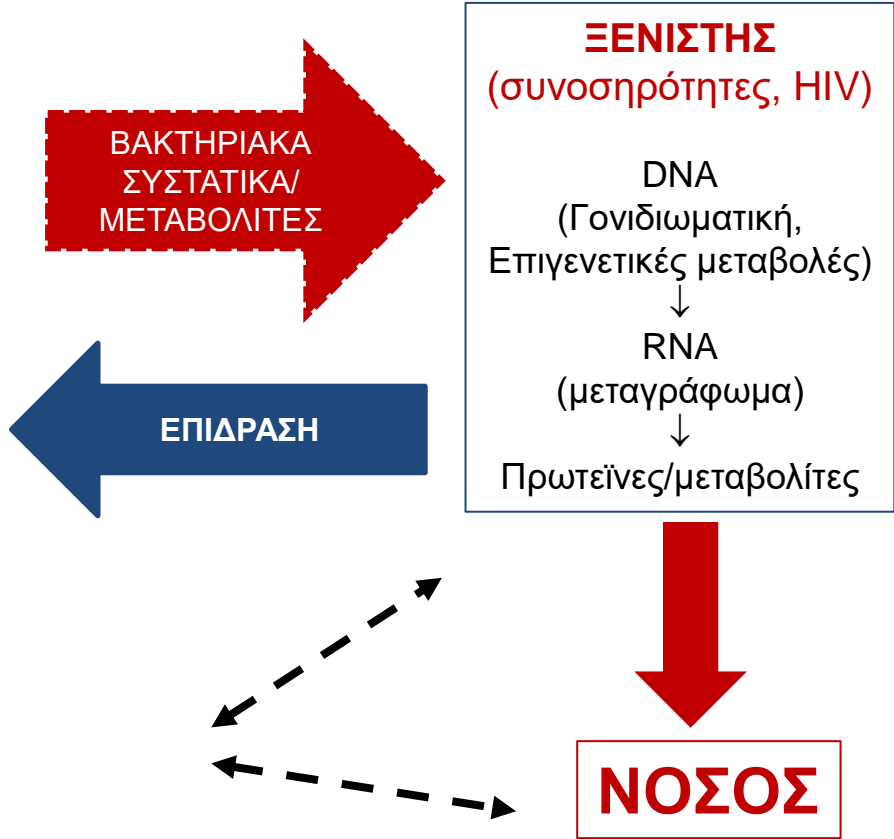


Αερόβια/αναερόβια: 1/1000

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ: 2014-



- Ανοσιακή απόκριση Μη-ειδική/ Εκπαιδευόμενη/Ειδική
- Τροποποίηση μικροβιώματος



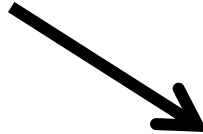
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

- Χρήση νέων αντιμικροβιακών και τεχνικές τοπικής χορήγησης και αποδέσμευσης
- Νέες διαγνωστικές τεχνολογίες αναγνώρισης της ενεργοποίησης των μοριακών δομών του ξενιστή (σπεκτροσκοπία Raman, νανομόρια)
- Νέες μοριακές διαγνωστικές τεχνικές ταχείας ανίχνευσης του παθογόνου
- Τεχνικές ανάλυσης και τροποποίησης του μικροβιώματος
- Εκπαιδευόμενη ανοσιακή απόκριση (τρίτη μορφή ανοσιακής απόκρισης: καθορίζει την επιβίωση του ξενιστή μετά σοβαρές λοιμώξεις)
- Σύγχρονες ερευνητικές προσεγγίσεις

ΔΟΜΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Α' Εξάμηνο : «Νοσολογία και θεραπευτική»

- Νεώτερα αντιμικροβιακά/αντιμυκητιασικά
- Κύριες βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις/φυματίωση
- Νοσοκομειακές λοιμώξεις
- Έλεγχος λοιμώξεων
- Ταξιδιωτική Ιατρική



Γ' Εξάμηνο

«Πρακτική εκπαίδευση»

Εκπαίδευση σε Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία και Μονάδες Ειδικών Λοιμώξεων ΕΚΠΑ

«Ερευνητική μεθοδολογία»

- Βασική και πειραματική έρευνα
- Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών
- Σχεδιασμός και εκτέλεση κλινικών μελετών

Β' Εξάμηνο : «Αλληλεπίδραση ξενιστή-παθογόνου»

- Σήψης
- Αρχές ανάλυσης και κατόησης του ανθρώπινου γονιδιώματος
- Συσχέτιση επιγενετικών μεταβολών και λοιμώξεων
- Αλληλεπίδραση γονιδιακής έκφρασης και μεταβολιτών στη διαγνωστική και θεραπευτική
- Μοριακές διαγνωστικές μέθοδοι
- Παθολογική ανατομική/κυτταρολογία στη διάγνωση και αντιμετώπιση
- Εκπαιδευόμενη ανοσιακή απόκριση



Δ' Εξάμηνο «Διπλωματική εργασία»

Εργασίες Ανασκόπησης

- Ανασκόπηση θέματος της βιβλιογραφίας.
- Φοιτητές που δεν επιθυμούν να εξελιχθούν σε υποψήφιους διδάκτορες.
- Ενθαρρύνεται η υποβολή προς δημοσίευση σε Ελληνικό ή ξενόγλωσσο ιατρικό περιοδικό.

Ερευνητικές εργασίες

- Φοιτητές που επιθυμούν να εξελιχθούν σε υποψήφιους διδάκτορες.
- Εκπόνηση ερευνητικής εργασίας για ξενόγλωσσο ιατρικό περιοδικό
- Τα ονόματα των δύο φοιτητών πρώτα με υπόδειξη ισότιμης συμμετοχής (equal contribution).
- Σχεδιασμός ώστε να μπορεί να μοιραστεί σε δύο τμήματα έκαστο των οποίων να μπορεί να υποστηρίξει μία διπλωματική εργασία.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΩΦΕΛΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΠΟΦΟΙΤΟΥΣ

ΙΑΤΡΟΙ

- Εξειδίκευση Λοιμώξεις ή Κλινική Μικροβιολογία.
- Δικαιολογητικά σε θέση Λοιμωξιολόγου ή ανάλογες θέσεις
- Δυνατότητα ακαδημαϊκής εξέλιξης.

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΙ

- Εξειδίκευση αντιμικροβιακή θεραπεία.
- Δικαιολογητικά σε θέση Φαρμακοποιού ή Επιτηρητή/Επιστάτη Αντιβιοτικών ή ανάλογες θέσεις
- Δυνατότητα ακαδημαϊκής εξέλιξης.

ΝΟΣΗΛΕΥΤΕΣ

- Εξειδίκευση Λοιμώξεις
- Δικαιολογητικά σε θέση Νοσηλεύτη Λοιμώξεων
- Δυνατότητα ακαδημαϊκής εξέλιξης.

ΒΙΟΛΟΓΟΙ/ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΙ

- Εξειδίκευση Κλινική Μικροβιολογία, ανοσοβιολογία.
- Δικαιολογητικά σε ανάλογες θέσεις
- Δυνατότητα ακαδημαϊκής εξέλιξης.

ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΟΙ/ΧΗΜΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΚΟΙ

- Εξειδίκευση νέες τεχνολογίες
- Δικαιολογητικά σε ανάλογες θέσεις
- Δυνατότητα ακαδημαϊκής εξέλιξης.



PATHOGENESIS INDICATES THE BEST CANDIDATE TO RECEIVE ANAKINRA

(Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 992)

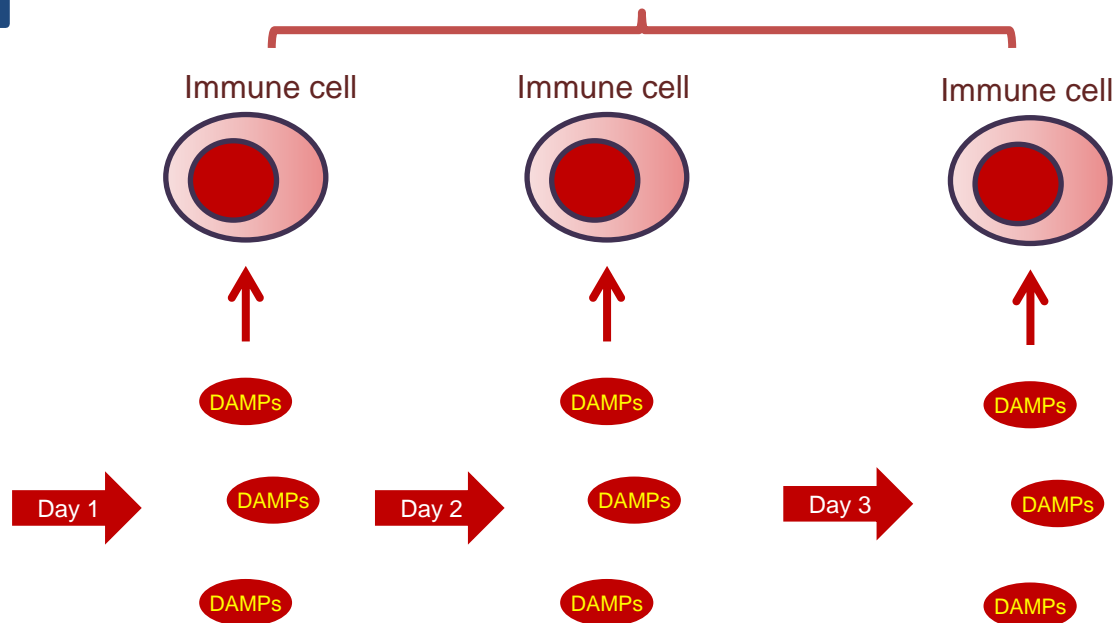
Appears well
Favourable prognosis

ADMISSION
WITH PNEUMONIA

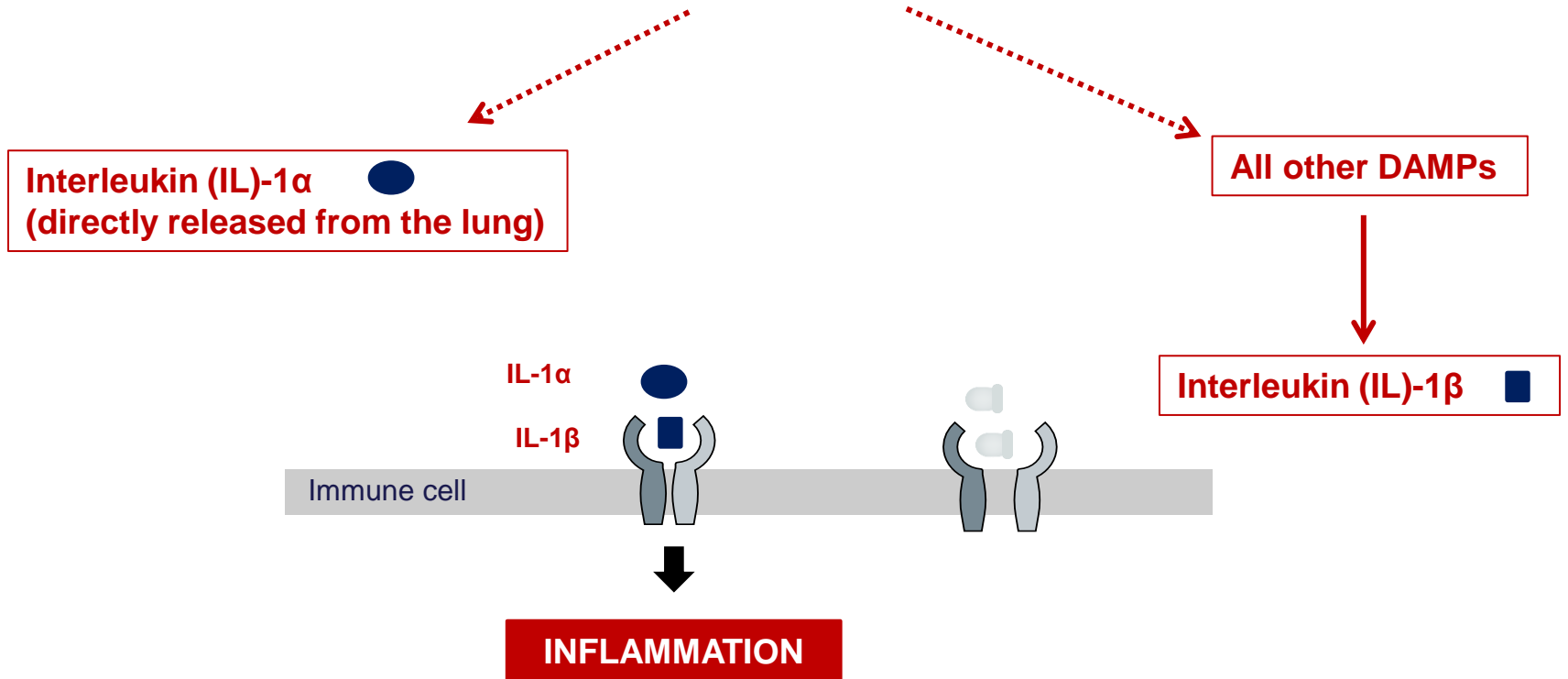
“Appearing well”
BUT eventually

- developing SRF
- need of MV

UNFAVORABLE OUTCOME

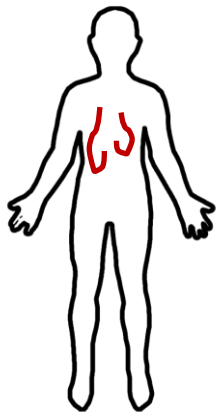


DANGER-ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS (DAMPs) IN COVID-19



suPAR-GUIDED ANAKINRA TREATMENT FOR VALIDATION OF THE RISK AND EARLY MANGEMENT OF SEVERE RESPIRATORY FAILURE BY COVID-19

THE SAVE STRATEGY



STOP
IL-1 α
IL-1 β



PREVENT
Unfavorable outcome



Pneumonia

- Hospitalization
- pO₂/FiO₂: 150-400
- Oxygen mask/nasal oxygen
- suPAR \geq 6 ng/ml

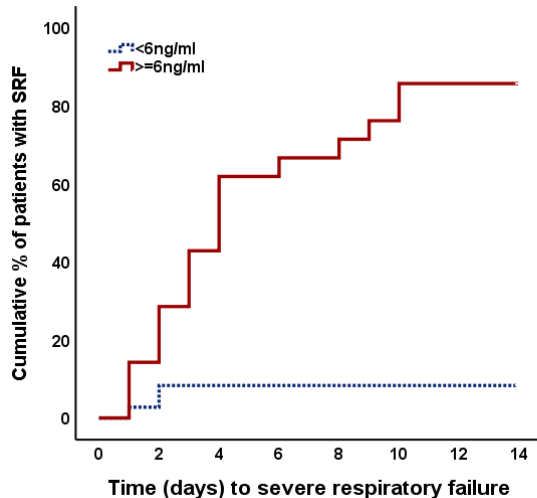
Anakinra

- Recombinant human receptor antagonist
- Block the action of IL-1 α and IL-1 β

suPAR FOR EARLY PROGNOSTICATION (Rovina N, et al. *Crit Care* 2020; 24: 187)

TEST SET

(Rovina N, et al. *Crit Care* 2020; 24: 187)



Validation cohort 1: ISIC

(Azan TU et al. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 2725-35)

352 patients

Progression into severe respiratory failure

- suPAR < 4.6 ng/ml: 2.6%
- suPAR 4.6-6.8 ng/ml: 17.9%
- suPAR > 6.8 ng/ml: 44.9%

Validation cohort 2: ISIC

(Meloche C et al. *JACC* 2021; 77: abstract 1088-13)

959 patients

Biomarkers for prediction of severe respiratory failure

- suPAR > LDH > IL-6 > ferritin

IL: interleukin

ISIC: International Study of Inflammation in COVID-19

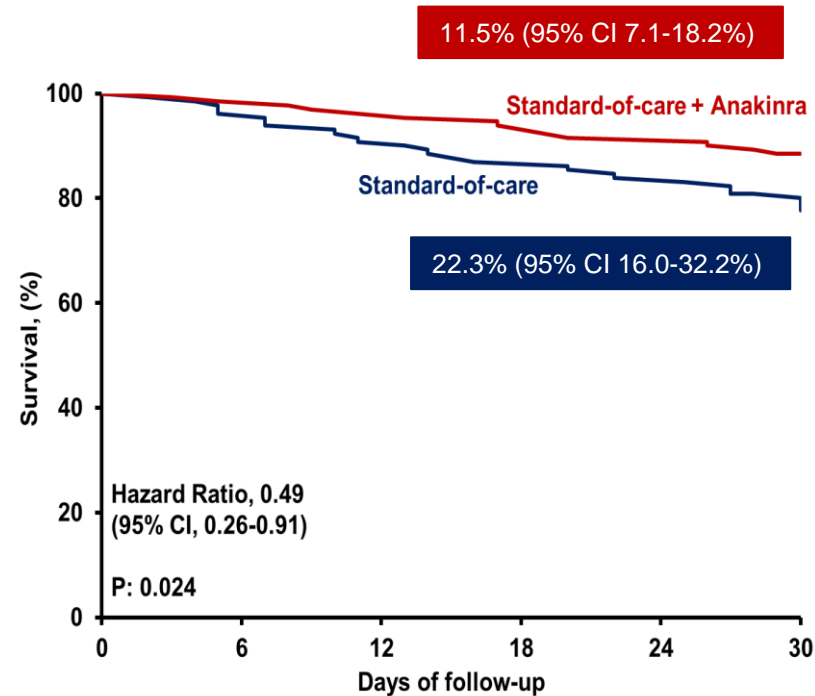
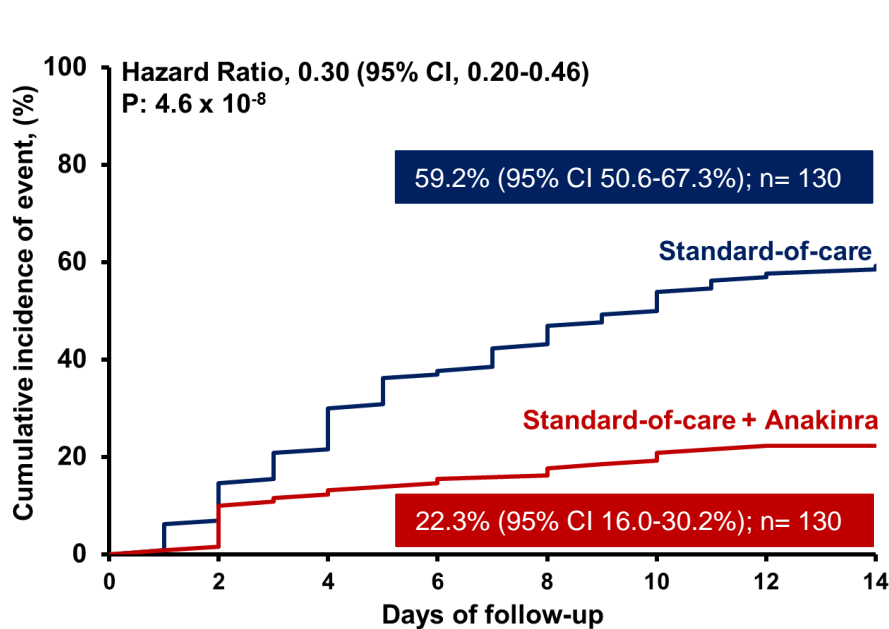
LDH: lactate dehydrogenase

ROC: receiver operator characteristics

suPAR: soluble urokinase plasminogen activator receptor

SAVE PHASE 2 TRIAL: ANAKINRA EFFICACY

(Kyriazopoulou E, et al. *eLife* 2021; 10: e66125)





OPEN

Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial

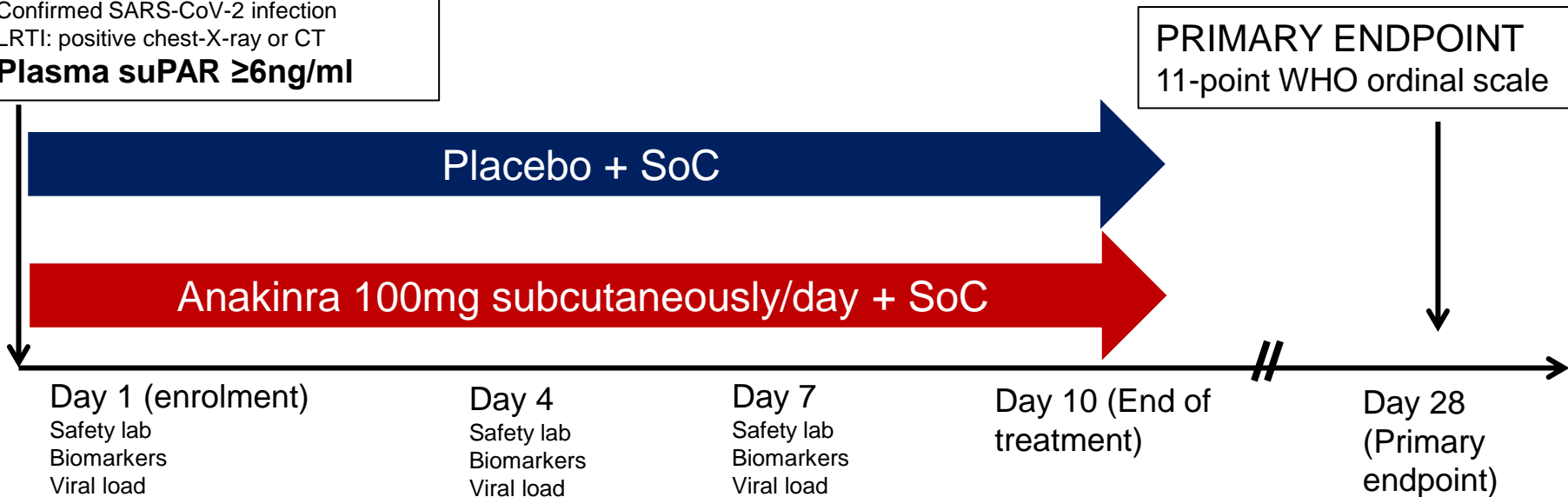
Evdoxia Kyriazopoulou¹, Garyfallia Poulakou², Haralampos Milionis³, Simeon Metallidis⁴, Georgios Adamis⁵, Konstantinos Tsiakos⁶, Archontoula Fragkou⁷, Aggeliki Rapti⁶, Christina Damoulari¹, Massimo Fantoni⁸, Ioannis Kalomenidis⁹, Georgios Chrysos¹⁰, Andrea Angheben¹¹, Ilias Kainis¹², Zoi Alexiou¹³, Francesco Castelli¹⁴, Francesco Saverio Serino¹⁵, Maria Tsilika¹, Petros Bakakos¹⁶, Emanuele Nicastrì¹⁷, Vassiliki Tzavara¹⁸, Evangelos Kostis¹⁹, Lorenzo Dagna²⁰, Panagiotis Koufargyris¹, Katerina Dimakou²¹, Spyridon Savvanis⁷, Glykeria Tzatzagou²², Maria Chini²³, Giulio Cavalli²⁰, Matteo Bassetti²⁴, Konstantina Katrini¹, Vasileios Kotsis²⁵, George Tsoukalas²⁶, Carlo Selmi²⁷, Ioannis Bliziotis²⁸, Michael Samarkos²⁹, Michael Doulas³⁰, Sofia Ktena¹, Aikaterini Masgala³¹, Ilias Papanikolaou³², Maria Kosmidou³, Dimitra-Melia Myrodi², Aikaterini Argyraki³³, Chiara Simona Cardellino¹¹, Katerina Koliakou³⁴, Eleni-Ioanna Katsigianni³⁴, Vassiliki Rapti², Efthymia Giannitsioti¹⁰, Antonella Cingolani⁸, Styliani Micha³⁴, Karolina Akinosoglou³⁵, Orestis Liatsis-Douvitsas³⁴, Styliani Symbardi³⁶, Nikolaos Gatselis³⁷, Maria Mouktaroudi^{1,34}, Giuseppe Ippolito¹⁷, Eleni Florou³⁴, Antigone Kotsaki¹, Mihai G. Netea^{38,39}, Jesper Eugen-Olsen⁴⁰, Miltiades Kyprianou³⁴, Periklis Panagopoulos⁴¹, George N. Dalekos³⁷ and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^{1,34} ✉

THE SAVE-MORE, PIVOTAL RCT

(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* doi: 10.1038/s41591-021-01499-z)

Inclusion criteria

- Age ≥ 18 years, both genders, ICF
- Confirmed SARS-CoV-2 infection
- LRTI: positive chest-X-ray or CT
- **Plasma suPAR ≥ 6 ng/ml**



suPAR-guided Anakinra treatment for Validation of the risk and Early Management
Of severe respiratory failure by COVID-19 (EudraCT number: 2020-005828-11)

National Ethics Committee of Greece approval 161/20

Comitato etico dell'istituto nazionale per le malattie infettive "LAZZARO SPALLANZANI" IRCCS of 01.02.2021

www.clinicaltrials.gov NCT04680949

CT: computed tomography

ICF: written informed consent form

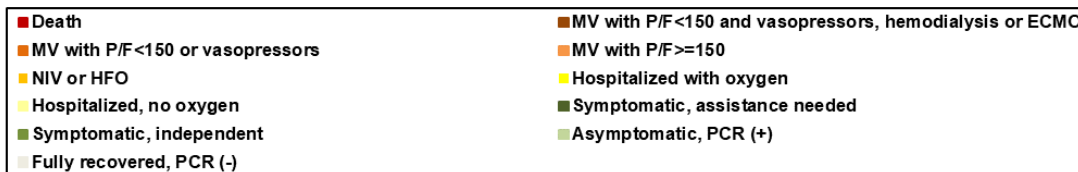
LRTI: lower respiratory tract infection

SOC: standard-of-care

suPAR: soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor

PRIMARY ENDPOINT

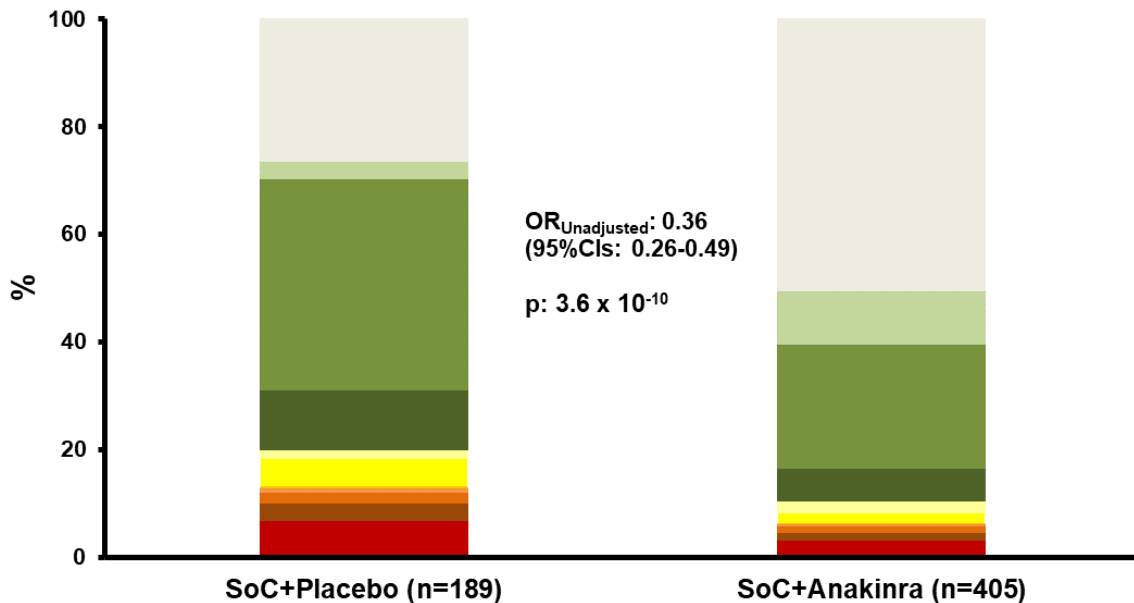
11-point WHO Clinical Progression ordinal Scale by day 28



Assumption of ordinal regression analysis

Goodness-of-fit test
(Pearson's chi-square test)
p: 0.172

Assumption of proportional odds
(test of parallel lines)
p: 0.131



CIs: confidence intervals
OR: odds ratio
SoC: standard-of-care

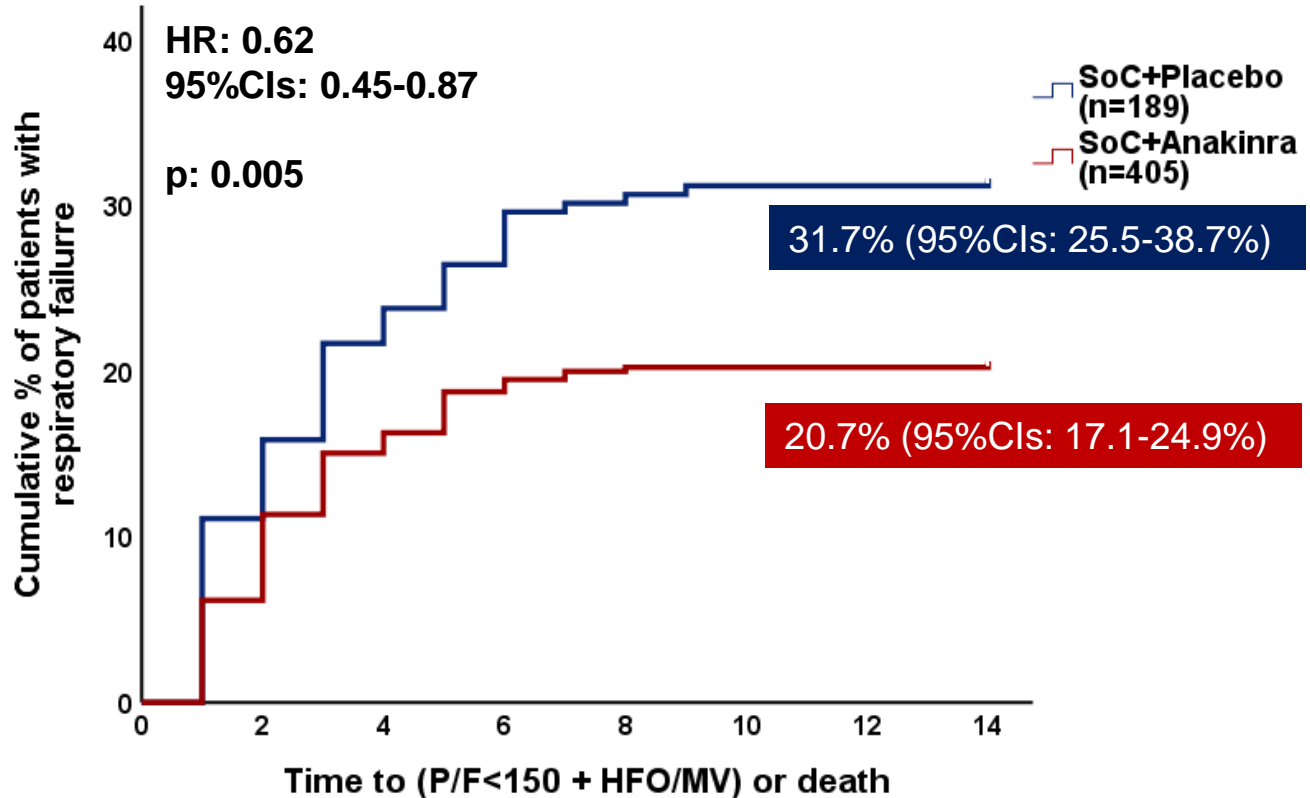
PRIMARY ENDPOINT

ORDINAL LOGISTIC REGRESSION OF WHO-CPS BY DAY 28

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CIs	p-value	Odds ratio	95% CIs	p-value
Group of treatment (Anakinra vs placebo)	0.36	0.26-0.49	3.59×10^{-10}	0.36	0.26-0.50	7.74×10^{-10}
Intake of dexamethasone (Yes/No)	1.90	1.28-2.83	0.002	1.49	0.59-3.80	0.395
Severe COVID-19 by WHO (Yes/No)	1.95	1.31-2.90	0.001	1.29	0.51-3.27	0.582
BMI >30 kg/m ² (Yes/No)	1.27	0.87-1.61	0.267	1.10	0.81-1.50	0.530
Country (Italy vs Greece)	1.18	0.74-1.88	0.482	1.25	0.77-2.03	0.350

CIs: confidence intervals

TIME TO RESPIRATORY FAILURE















CI: confidence interval
HFO: high-flow oxygen
HR: hazard ratio
MV: mechanical ventilation
SoC: standard-of-care

Adding anakinra to current Standard-of-Care (SoC)

2.8 times more likely to improve overall clinical status

towards completely resolving the viral infection and preventing severe respiratory failure/death

Patient state	SoC + Placebo	SoC + Anakinra
Fully recovered, PCR(-)	 26.5%	 50.4%
Asymptomatic, PCR (+)	 3.2%	 9.9%
Ambulatory, with symptoms	 50.3%	 29.3%
Hospitalized, moderate disease	 6.9%	 4.2%
Hospitalized, severe disease	 6.3%	 3.1%
Dead	 6.9%	 3.2%



