



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ COVID-19

Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

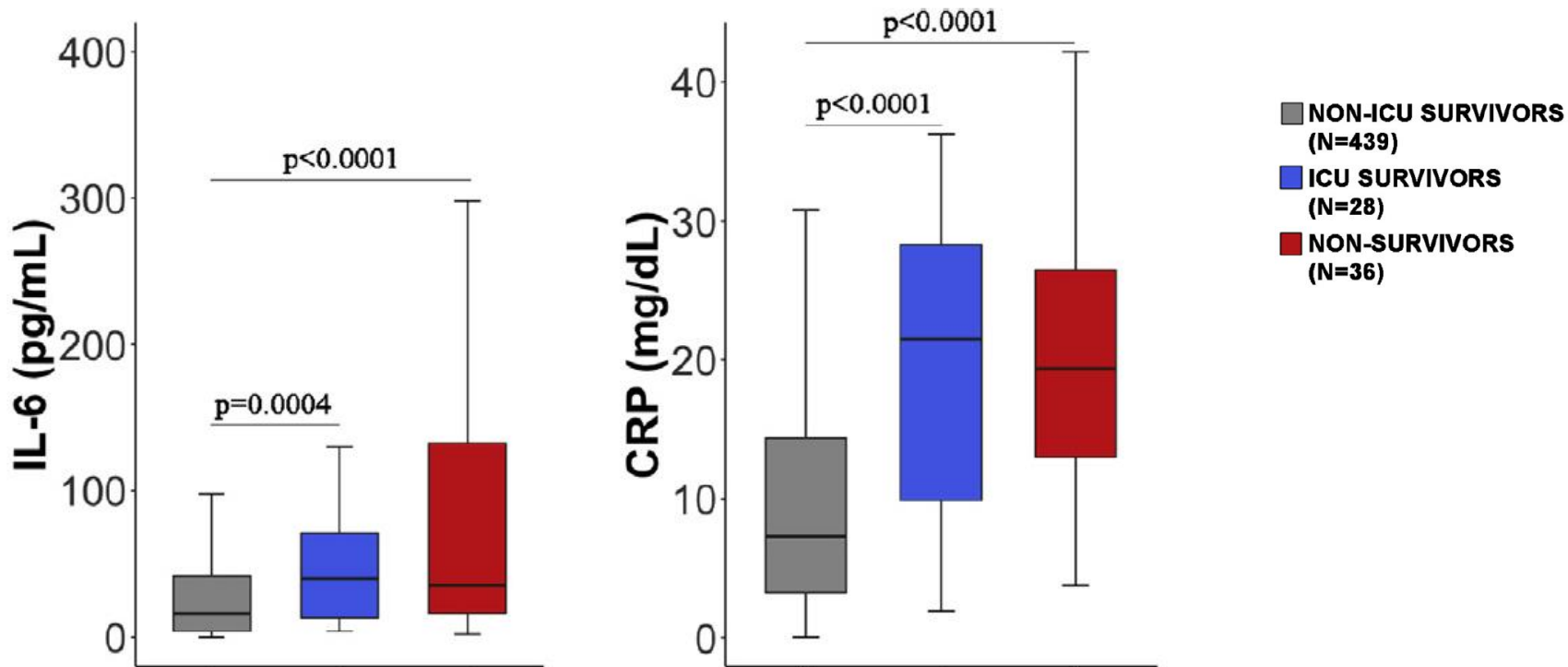
Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων

Δ΄ Παθολογική Κλινική
Διευθυντής Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία»
Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Chairman: European Sepsis Alliance
Past-President: European Shock Society

ΕΝΤΟΝΗ ΥΠΕΡ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (1)

(Laguna-Goyal R, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020; doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.009)

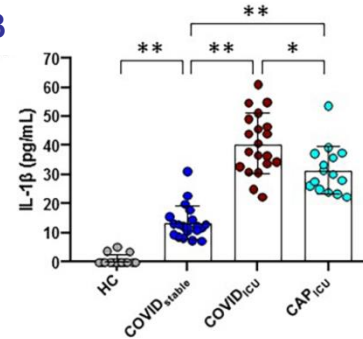


PRO-INFLAMMATORY/ANTI-INFLAMMATORY IMBALANCE IN SEVERE COVID-19

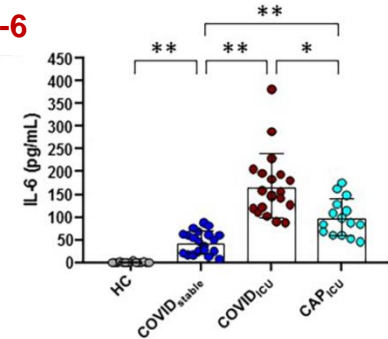
(McElvaney OJ, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2020; doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC)

- Healthy (HC, n=20)
- COVID_{stable} (n=20)
- COVID_{ICU} (n=20)
- CAP: community-acquired pneumonia (n=20)

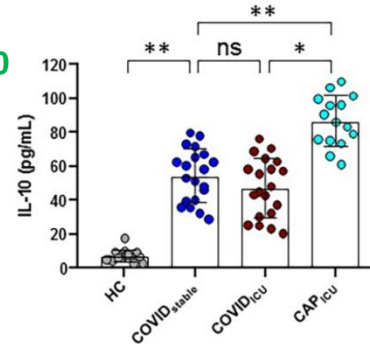
IL-1 β



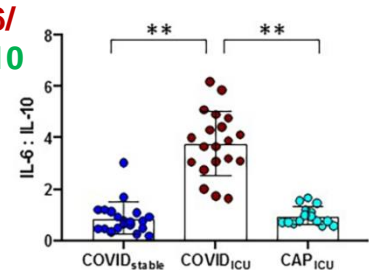
IL-6



IL-10



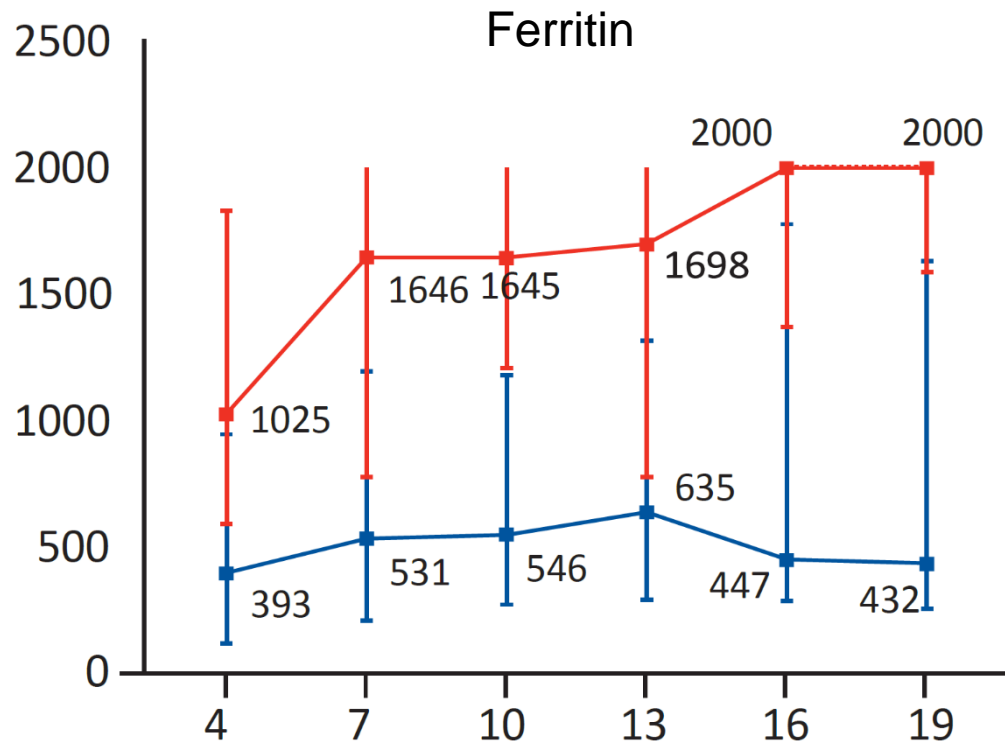
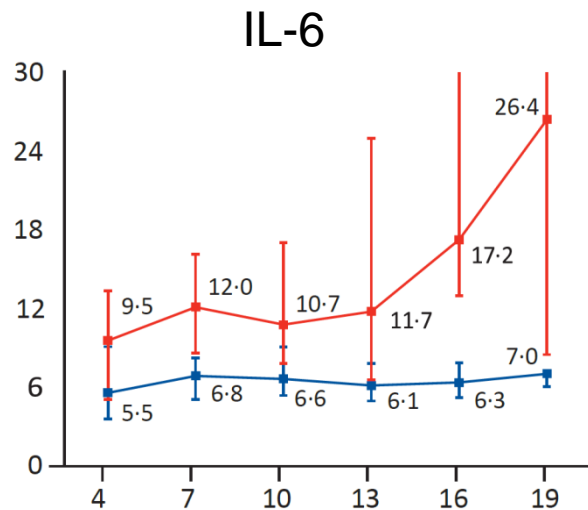
IL-6/
IL-10



*p<0.05
**p<0.01

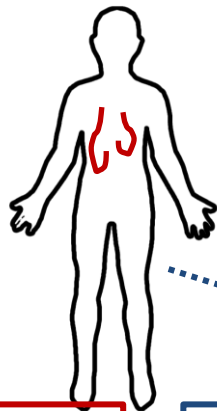
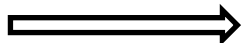
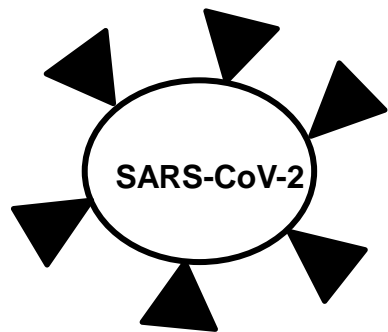
ΕΝΤΟΝΗ ΥΠΕΡ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (2)

(Zhou F, et al. *Lancet* 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3)




Survivors (n=137)

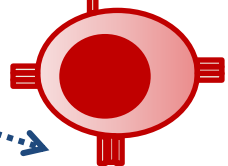
Non-survivors (n=54)



Διηθήματα
 ↑CRP
 ↑D-dimers
 ↑AST/ALT

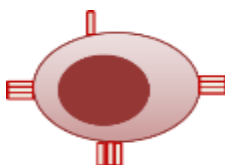
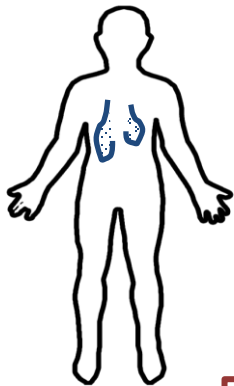
 : μονοκύτταρο
 : HLA-DR

Επάρκεια
 αντιγονικής
 παρουσίασης



Ενεργοποίηση μακροφάγων: IL-1β (25%)

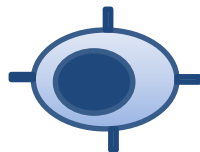
Ανοσιακή δυσρύθμιση: IL-6 (75%)



↑↑↑CRP/φερριτίνη/TGs
 ↑↑D-dimers
 ↑↑AST/ALT

↑↑TNFα
 ↑↑IL-1β
 ↑↑IL-6

Μέτρια αντιγονική
 παρουσίαση



↑↑CRP
 ↑↑D-dimers
 ↑↑AST/ALT

Πλημμελής αντιγονική
 παρουσίαση

↑↑TNFα
 ↑↑IL-6

↓↓ CD4-/CD8-/T17-
 λεμφοκύτταρα
 ↓ B-λεμφοκύτταρα, ↓IgGs
 ↓↓ NKT-/NK-κύτταρα

COVID-19: ΠΟΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΧΟΥΝ ΤΕΛΙΚΑ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΘΕΙ*;

Αριθμός κλινικών δοκιμών*

ClinicalTrials.gov

7167

 EudraCT

654

 **ChiCTR** 中国临床试验注册中心
Chinese Clinical Trial Registry

889



Αδειοδότηση στην ΕΕ

Εμβόλια (3)
Μονοκλωνικά (3)
Ρεμντεσιβίρη
Δεξαμεθαζόνη
Τοσιλιζουμάμπη
Ανακίπρα

ΑΙΤΙΑ: Η ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

(Karakike E, et al. *J Innate Immun* 2022, 14: 218)



Άνδρας, 56 ετών
ΑΥ
Ουδετερόφιλα: 5056 κκχ
Λεμφοκύτταρα: 1088 κκχ
CRP: 296 mg/l
Φερριτίνη: 6786 ng/ml
D-dimers: 520 μg/l



Άνδρας, 76 ετών
Ελεύθερο ιστορικό
Ουδετερόφιλα: 9870 κκχ
Λεμφοκύτταρα: 1620 κκχ
CRP: 39.8 mg/l
Φερριτίνη: 916 ng/ml
D-dimers: 640 μg/l



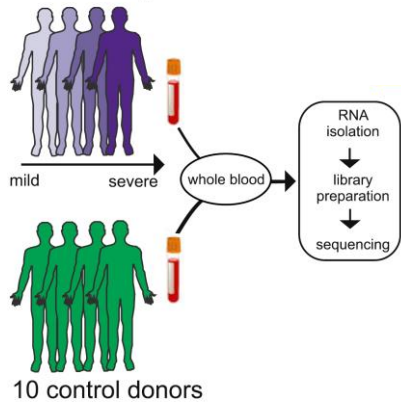
Άνδρας, 56 ετών
ΚΑ, ΣΝ, ΧΑΠ
Ουδετερόφιλα: 11600 κκχ
Λεμφοκύτταρα: 705 κκχ
CRP: 237 mg/l
Φερριτίνη: 306 ng/ml
D-dimers: 1370 μg/l

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση
ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια
ΣΝ: στεφανιαία νόσος
ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

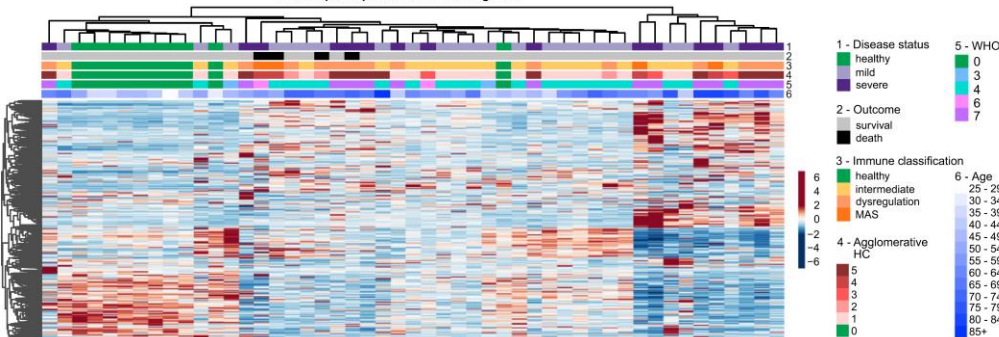
ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΝΟΣΟΥ ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΗ: ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

(Aschenbrenner AC, et al. *Genome Med* 2021, 13: 7)

39 COVID-19 patients



Heat map of top 25% most variable genes

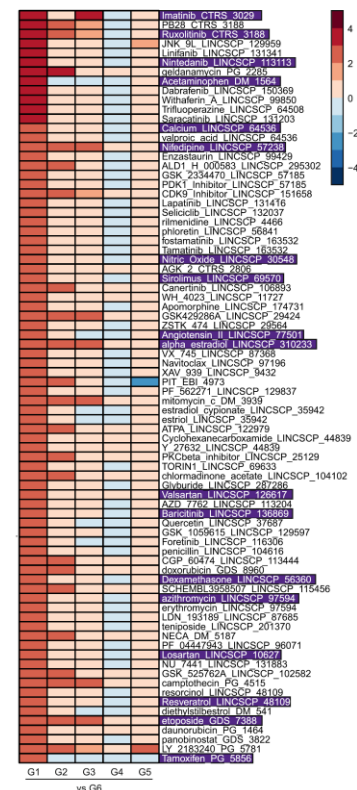


Θεραπεία που «ταιριάζει»



σε κάθε ξεχωριστό ασθενή

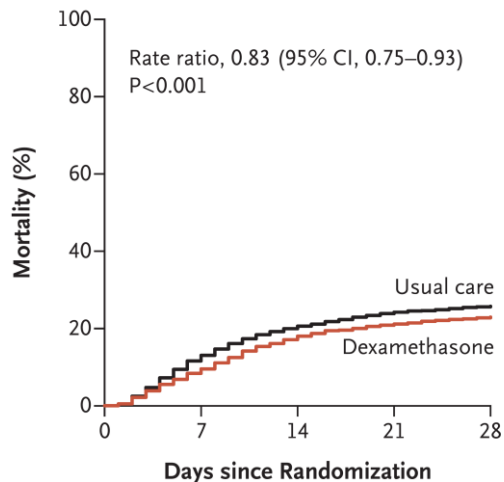
Selected drug signatures from K-means cluster 5



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Δεξαμεθαζόνη

17% σχετική μείωση θνητότητας



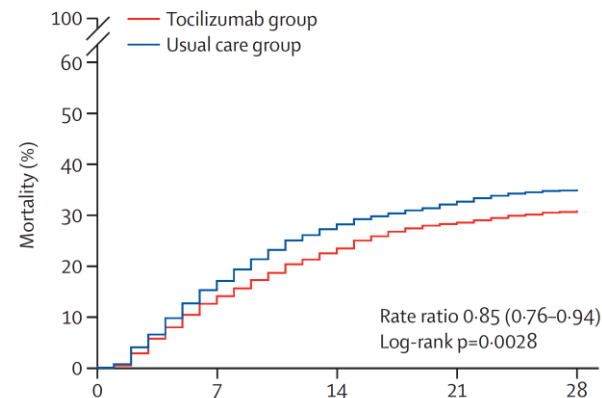
No. at Risk

Usual care	4321	3754	3427	3271	3205
Dexamethasone	2104	1902	1724	1658	1620

Horby P, et al. *N Engl J Med* 2021, 384: 693

Τοσιλιζουμάμπη

15% σχετική μείωση θνητότητας



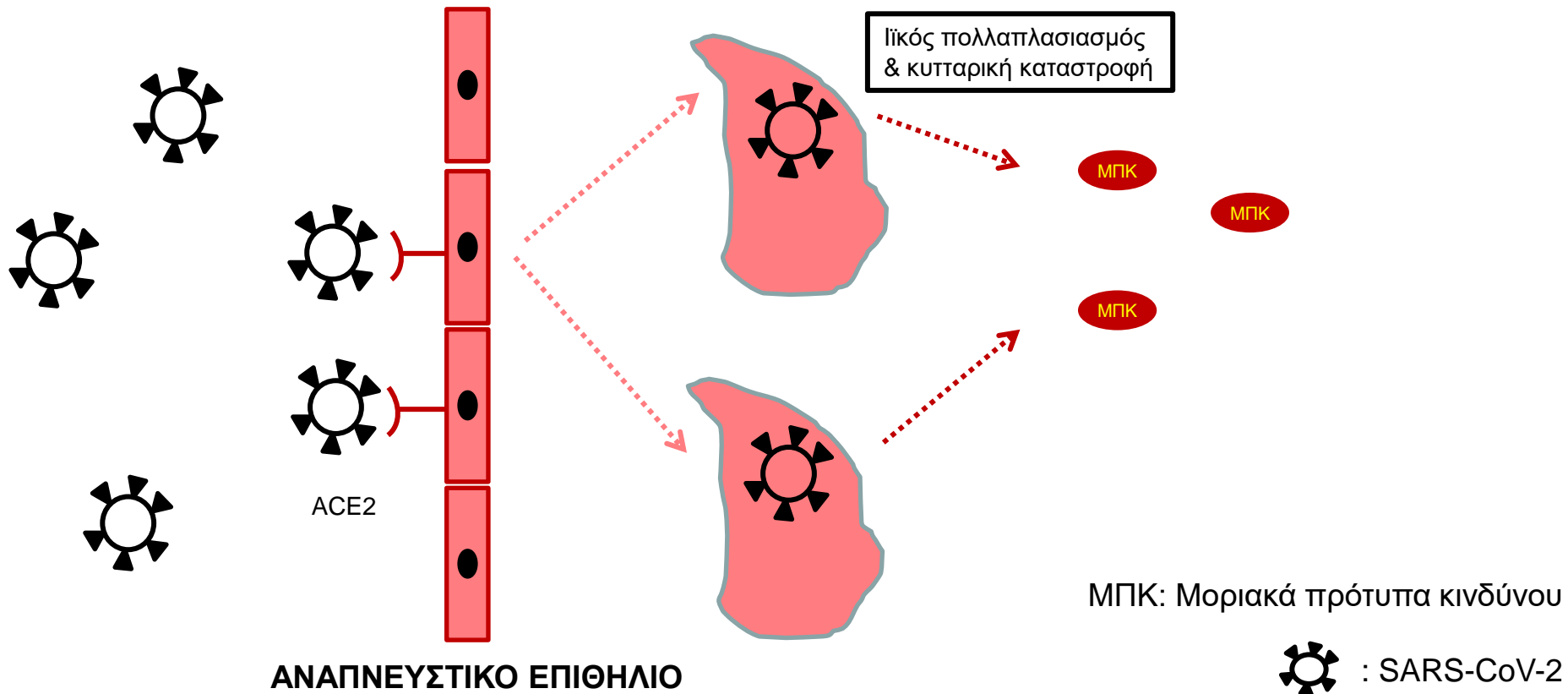
Number at risk

Tocilizumab	2022	1736	1547	1445	1398
Usual care	2094	1735	1503	1410	1361

Horby P, et al. *Lancet* 2021, 397: 1637

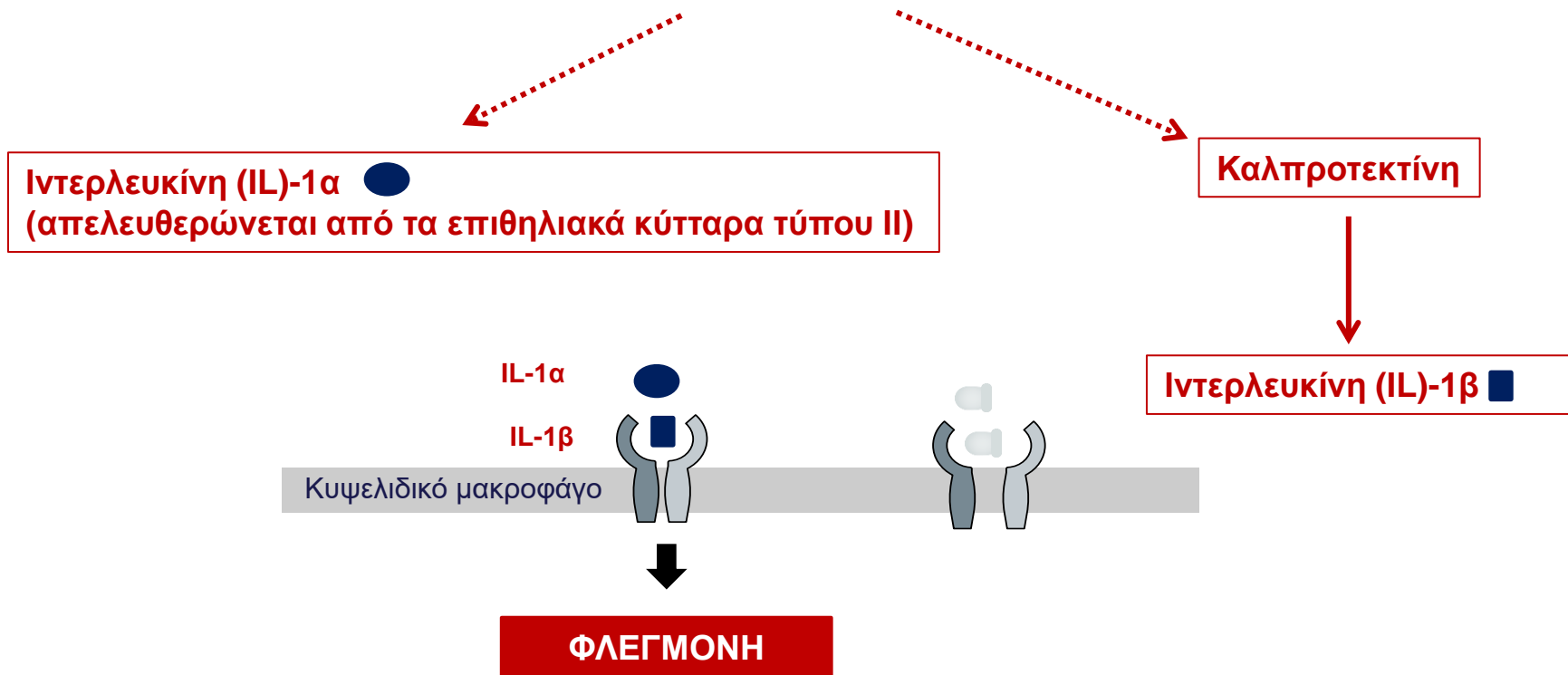
ΚΟΙΝΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

(Renieris G, et al. *J Innate Immun* 10.1159/000524560)

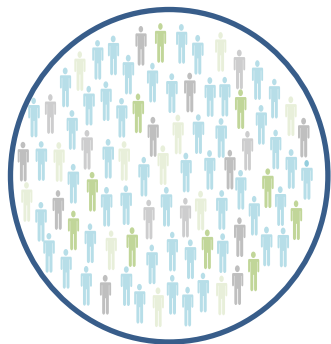


ΜΟΡΙΑΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ COVID-19

(Renieris G, et al. *J Innate Immun* 10.1159/000524560)



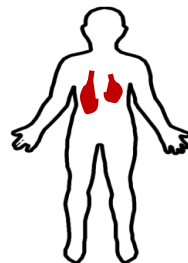
Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ COVID-19 ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ



60% βρίσκονται σε ΚΙΝΔΥΝΟ

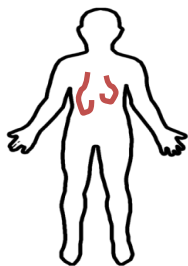
Εισαγωγές με πνευμονία
στο νοσοκομείο

ΕΝΑΡΞΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



1^η πιθανότητα εξέλιξης:
**Σοβαρή Αναπνευστική
Ανεπάρκεια**

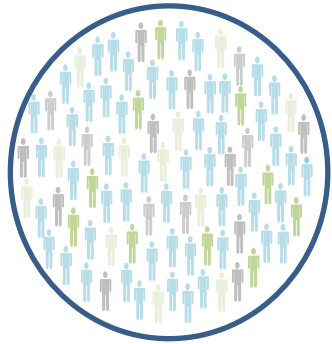
- Μηχανικός αερισμός
- Θάνατος;



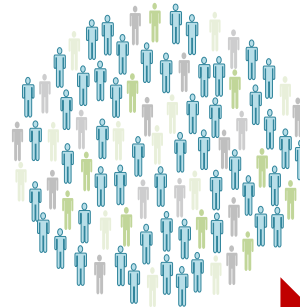
2^η πιθανότητα εξέλιξης:

- Εμμένοντα συμπτώματα
- Αποχή από την εργασία
- Απώλεια παραγωγικότητας
- Μακροχρόνια νοσηρότητα

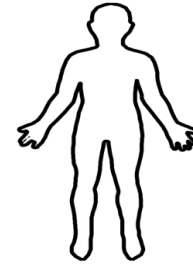
ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΕΤΥΧΟΥΜΕ;



ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ



ΑΜΕΣΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ



↓ Εισαγωγές στη ΜΕΘ
↓ Θνητότητα
↑ Ίαση

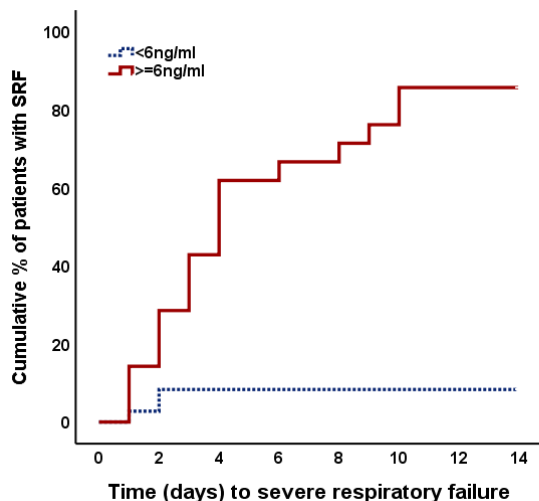
Εισαγωγές με πνευμονία
στο νοσοκομείο

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΜΕ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ: suPAR

Κοορτή «ανακάλυψης»

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



Κοορτή επαλήθευσης 1: ISIC

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

352 ασθενείς

Εξέλιξη σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια

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

Κοορτή επαλήθευσης 2: ISIC

(Vasbinder A, et al. *Diabetes Care* 2022 dc212102)

n = 2.044 ασθενείς

- suPAR σε ασθενείς με ΣΔ2
- Πηλίκιο πιθανοτήτων εξέλιξης σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια 1.94 (1.36-2.75), p<0.0001

SOS Ανεξάρτητα από την έκταση των απεικονιστικών διηθημάτων

ISIC: International Study of Inflammation in COVID-19

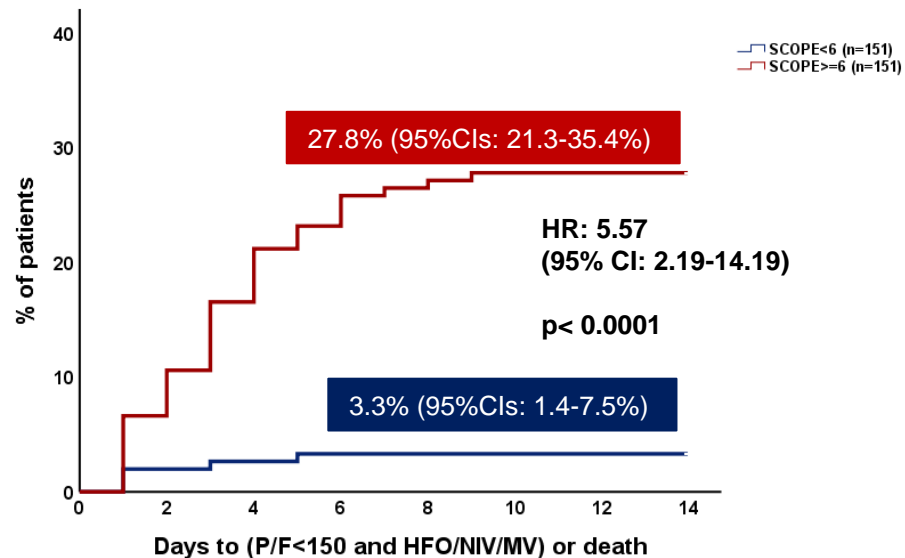
ROC: receiver operator characteristics

suPAR: soluble urokinase plasminogen activator receptor

ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

ΤΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΔΙΝΕΙ Ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ suPAR; ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SCOPE (Severe Covid Predictor Estimate) (Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Cell Reports Medicine* 2022; 3: 100560)

Βαθμοί	D-dimers (mg/l)	CRP (mg/l)	Φερριτίνη (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)
0	0.10-0.40	0.3-25.0	10-225.0	0.7-5.0
1	>0.4-0.57	>25.0-45.0	>225.0-450.0	>5.0-12.0
2	>0.57-0.90	>45.0-85.0	>450.0-750.0	>12.0-30.0
3	>0.90	>85	>750	>30



CI: confidence interval

CRP: αντιδρώσα πρωτεΐνη

HFO: οξυγόνο υψηλής ροής

HR: σχετικός κίνδυνος

IL: ιντερλευκίνη

NIV: μη παρεμβατικός αερισμός

MV: μηχανικός αερισμός



Please fill out the required fields to compute the score:

D-dimers:

CRP:

Ferritin:

IL-6:

Submit

SCOPE
score

Reset

Related research article

([external link](#)) Evangelos J.Giamarellos-Bourboulis et al. 2022: Development and validation of SCOPE score: A clinical score to predict COVID-19 pneumonia progression to severe respiratory failure.



Please fill out the required fields to compute the score:

D-dimers:

0.3

CRP:

27

Ferritin:

227

IL-6:

32

Submit

SCOPE
score

5

Reset

Indicative of a favourable outcome

Related research article

([external link](#)) Evangelos J.Giamarellos-Bourboulis et al. 2022: Development and validation of SCOPE score: A clinical score to predict COVID-19 pneumonia progression to severe respiratory failure.



Please fill out the required fields to compute the score:

D-dimers:

0.5

CRP:

52

Ferritin:

620

IL-6:

32

Submit

SCOPE
score

8

Reset

Increased risk of patient deterioration

Related research article

([external link](#)) Evangelos J.Giamarellos-Bourboulis et al. 2022: Development and validation of SCOPE score: A clinical score to predict COVID-19 pneumonia progression to severe respiratory failure.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ SAVE

ΠΡΩΪΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ
ασθενών σε κίνδυνο από
τις IL-1α ΚΑΙ IL-1β
με τη χρήση του
ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ suPAR



ΑΝΑΣΤΟΛΗ
IL-1α
IL-1β



ΠΡΟΛΗΨΗ
• Σοβαρής αναπνευστικής
ανεπάρκειας
ΑΥΞΗΣΗ
• Ποσοστού ίασης



Ανακίνρα

- Ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα
- Δεσμεύει τη δράση των IL-1α και IL-1β

EMA recommends approval for use of Kineret in adults with COVID-19

[← Share](#)

News 16/12/2021

Update: Kineret is now authorised across the EU to treat COVID-19. This follows the granting of an extension of indication by the European Commission on 17 December 2021.

EMA's human medicines committee (CHMP) has recommended extending the indication of **Kineret** (anakinra) to include treatment of COVID-19 in adult patients with pneumonia requiring supplemental oxygen (low or high flow oxygen) and who are at risk of developing severe respiratory failure, as determined by blood levels of a protein called suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) of at least 6 ng per ml.

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2020-ΣΗΜΕΡΑ: ΠΟΡΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Ένδειξη του φαρμάκου ανακίνρα σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19:

- Ακτινολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία
- Νοσηλευόμενοι σε ΑΝΑΓΚΗ οξυγόνου (χαμηλής ροής ή υψηλής ροής)
- suPAR ≥ 6 ng/ml

Μελέτη φάσης 2 SAVE

- Απρίλιος 2020-Νοέμβριος 2020, 13 κλινικές στην Ελλάδα
 - Ανοικτού-τύπου με ομάδα σύγκρισης υπό καθιερωμένη αγωγή
 - 1000 ασθενείς
- EudraCT 2020-001466-11, ClinicalTrials.gov NCT04357366

Μελέτης φάσης 3 SAVE-MORE

- Δεκέμβριος 2020-Ιούνιος 2021
- Κλινικές: 29 στην Ελλάδα, 8 στην Ιταλία
- Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- 594 ασθενείς

EudraCT 2020-005828-11, ClinicalTrials.gov NCT04680949

ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ 2 ΚΑΙ 3: ΑΝΑΛΟΓΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ένδειξη του φαρμάκου ανακίνρα σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19:

- Ακτινολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία
- Νοσηλευόμενοι σε ΑΝΑΓΚΗ οξυγόνου (χαμηλής ροής ή υψηλής ροής)
- suPAR ≥ 6 ng/ml

Μελέτη φάσης 2 SAVE

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

- 70% συνολική βελτίωση

Μελέτη φάσης 3 SAVE-MORE

(Kyriazopoulou E, et al. *Nat Med* 2021; 27: 1752)

- 64% συνολική βελτίωση

SAVE-MORE: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΑΠΟ COVID-ETF/EMA

(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* 2021; 27: 1752)

Πληθυσμός μελέτης

- Ηλικία ≥ 18 έτη, ICF
- Επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2
- Παθολογική α/α θώρακος ή HRCT
- **Plasma suPAR ≥ 6 ng/ml**

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ
ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ
Κλίμακα 11-σημείων ΠΟΥ

Εικονικό + καθιερωμένη αγωγή

Ανακίνηρα 100mg υποδόρια/ημέρα + καθιερωμένη αγωγή

Ημέρα 1 (ένταξη)

Βιοδείκτες
λικό φορτίο

Ημέρα 4

Βιοδείκτες
λικό φορτίο

Ημέρα 7

Βιοδείκτες
λικό φορτίο

Ημέρα 10

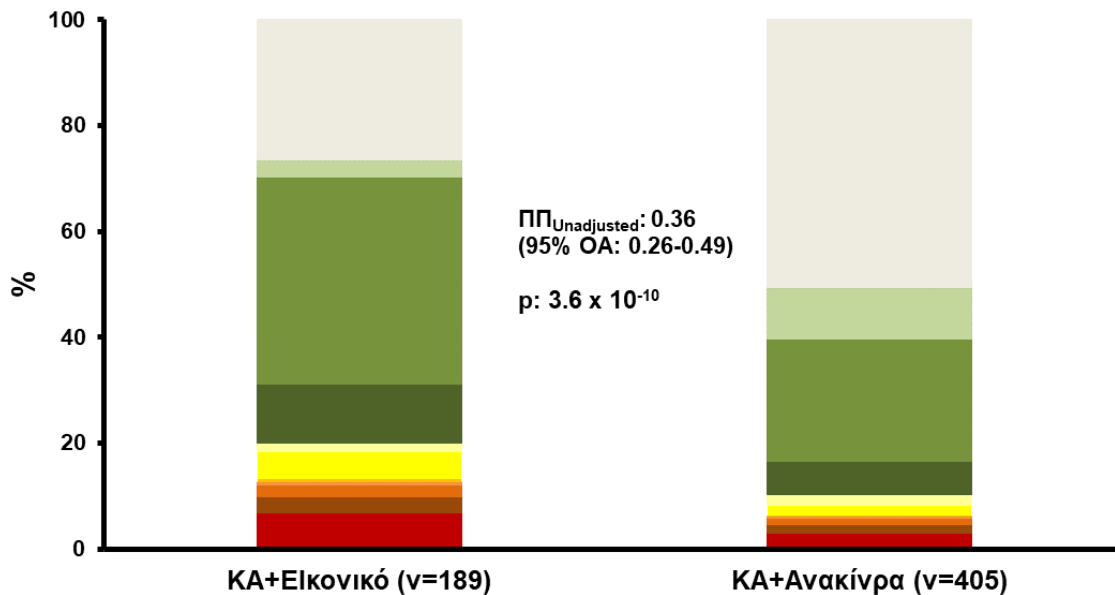
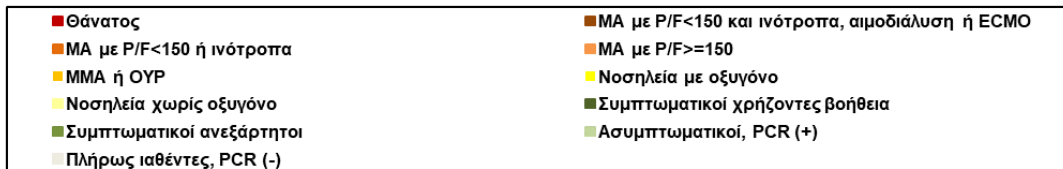
(Ολοκλήρωση
θεραπείας)

Ημέρα 28

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ

Κλίμακα εξέλιξης νόσου 11 σημείων ημέρα 28

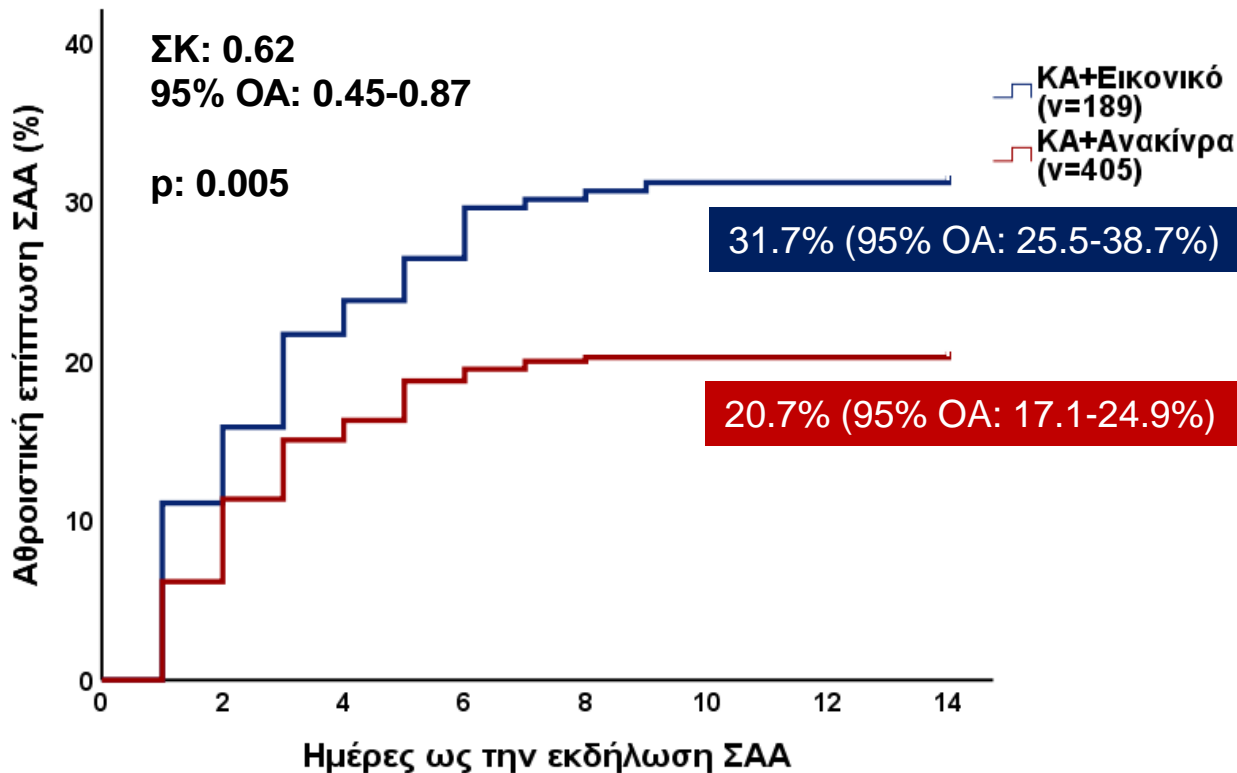
Καθιερωμένη αγωγή
Δεξαμεθαζόνη +/- ρεμντεσιβίρη



KA: Καθιερωμένη αγωγή
MA: μηχανικός αερισμός
MMA: μη παρεμβατικός αερισμός
N: αριθμός ασθενών
OA: όρια αξιοπιστίας
OYP: οξυγόνο υψηλής ροής
ΠΠ: πηλίκο πιθανοτήτων
ECMO: εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης
PCR: αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης
P/F: αναπνευστικό πηλίκο

ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΕ ΣΟΒΑΡΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΣΑΑ)

(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* 2021, 27: 1752)



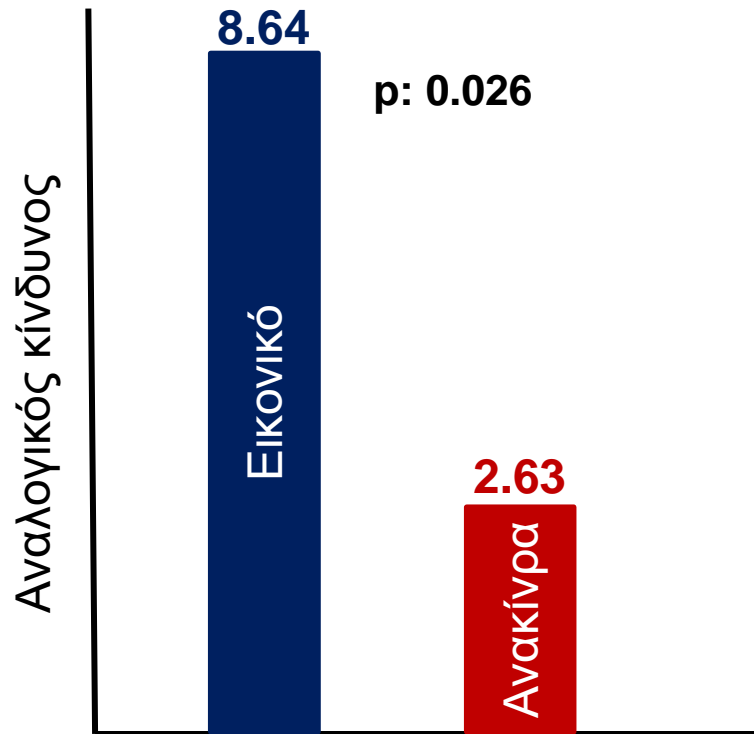
KA: καθιερωμένη αγωγή
ΟΑ: όρια αξιοπιστίας
ΣΚ: σχετικός κίνδυνος

ΔΕΙΚΤΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* 2021, 27: 1752-1760)

Ένας βαθμός για κάθε εκ των:

- Ασπαραγινική αμινοτρασφεράση (AST, SGOT) > 44U/l
- Ουδετερόφιλα/λεμφοκύτταρα >5.5
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη >50 mg/l
- Φεριττίνη >700 ng/ml













ΣΟΒΑΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ (ΣΑΣ)

(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* 2021, 27: 1752-1760)

	ΚΑ + εικονικό (n=189)	ΚΑ + Ανακίνρα (n=405)	P-value
Τουλάχιστον ένα ΣΑΣ, n (%)	41 (21.7)	65 (16.0)	0.107
Είδος ΣΑΣ, n (%)			
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις, σύνολο	30 (15.9)	34 (8.4)	0.010
Πνευμονία συνδεδεμένη με το μηχανικό αερισμό	15 (7.9)	9 (2.2)	0.003
Σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια	7 (3.7)	6 (1.5)	0.128
Βακτηραιμία	6 (3.2)	12 (3.0)	1.000
Πιθανή νοσοκομειακή λοίμωξη	7 (3.7)	11 (2.7)	0.608
Νοσοκομειακή πνευμονία	5 (2.6)	6 (1.5)	0.339
Οξεία πυελονεφρίτιδα	4 (2.1)	5 (1.2)	0.476
Πνευμονική εμβολή	4 (2.1)	6 (1.5)	0.733

ΚΑ: καθιερωμένη αγωγή

ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΣΤΗΝ ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ (ΚΑ) ΤΗΣ COVID-19 ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Έκβαση ασθενούς	ΚΑ + Εικονικό	ΚΑ + Ανακίνρα
Απόλυτη ίαση	 26.5%	 50.4%
Παραμονή συμπτωμάτων	 50.3%	 29.3%
Νοσηλεία σε θάλαμο με οξυγόνο	 6.9%	 4.2%
Μηχανική αναπνοή σε ΜΕΘ	 6.3%	 3.1%
Θάνατος	 6.9%	 3.2%

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΤΑΣΗ COVID-19 ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

(van de Veerdonk FL, et al. *Nat Med* 2022, 28: 39-50)



Συμπτώματα

Συστηματικά συμπτώματα
Εμπύρετο, βήχας

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150-300$

ARDS, Shock, Cardiac Failure

Θεραπείες

Μονοκλωνικά, molnupiravir,
Nirmatrelvir/ritonavir

Δεξαμεθαζόνη

Δεξαμεθαζόνη, τοσιλιζουμάμπη

Ανακίνρα (SAVE-MORE)

Τοσιλιζουμάμπη (REMAP-CAP, RECOVERY)

Ίαση

Πρόληψη θανάτου

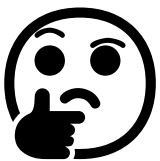
Πρόληψη θανάτου

NNT= 4

NNT= 15

NNT= 12 NNT= 25

NNT: ασθενείς που πρέπει να λάβουν θεραπεία



Septic Dysregulation

Personalized
Treatment

PROVIDE

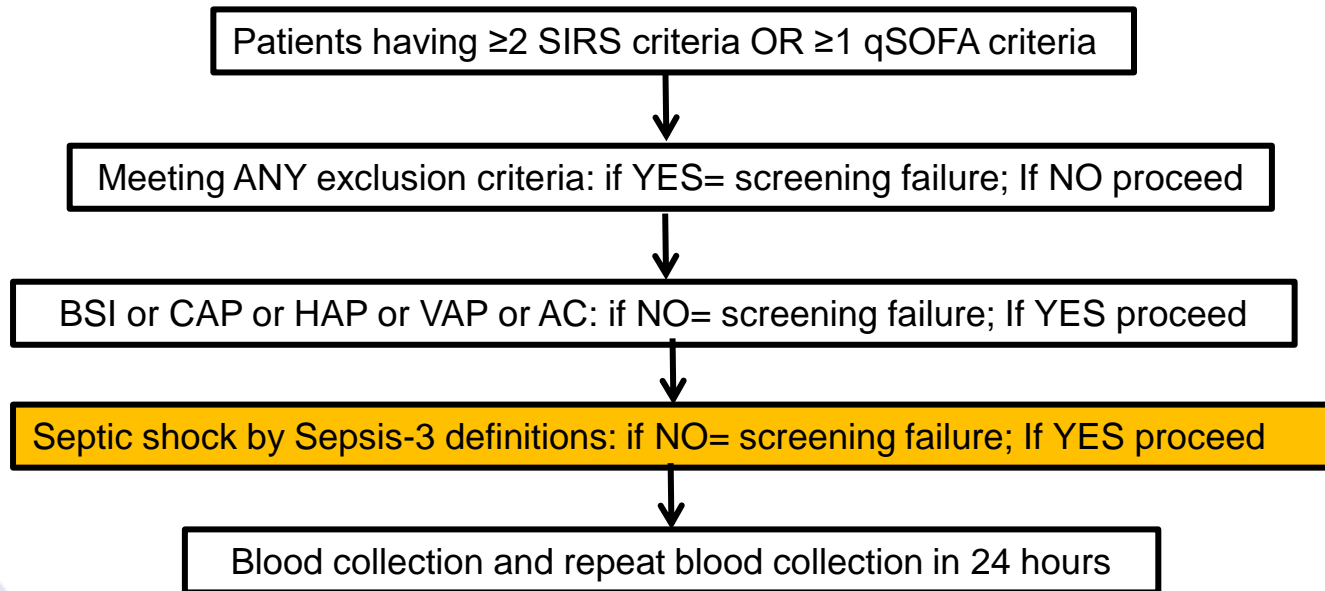
Knowledge Acquired

- MALS
- Hypo-inflammation
- Unclassified

ImmunoSEP

PROVIDE Knowledge





First blood sample								
Ferritin	↑	=	↑	↑	=	=	=	=
HLA-DR	=	=	=	↓	↓	=	↓	=
Second blood sample								
Ferritin	↑	↑	↑	↑	↑	=	=	=
HLA-DR	=	=	↓	↓	↓	=	↓	↓
	MALS RANDOMIZE				NOT RANDOMIZ		HYPOINFLAMMATION RANDOMIZE	

PATIENT TO BE ENROLLED

**MACROPHAGE-ACTIVATION
LIKE SYNDROME**

**HYPOINFLAMMATIO
N**

Placebo IV q8h for 7 days
Placebo SC q48h⁺ for 15 days

**Anakinra IV 200 mg* q8h for 7 days
Placebo SC q48h⁺ for 15 days**

**Placebo IV q8h for 7 days
rhIFN γ SC 100mg⁺ q48h for 15 days**

*100mg in case of $Cl_{Cr} < 30$ ml/min

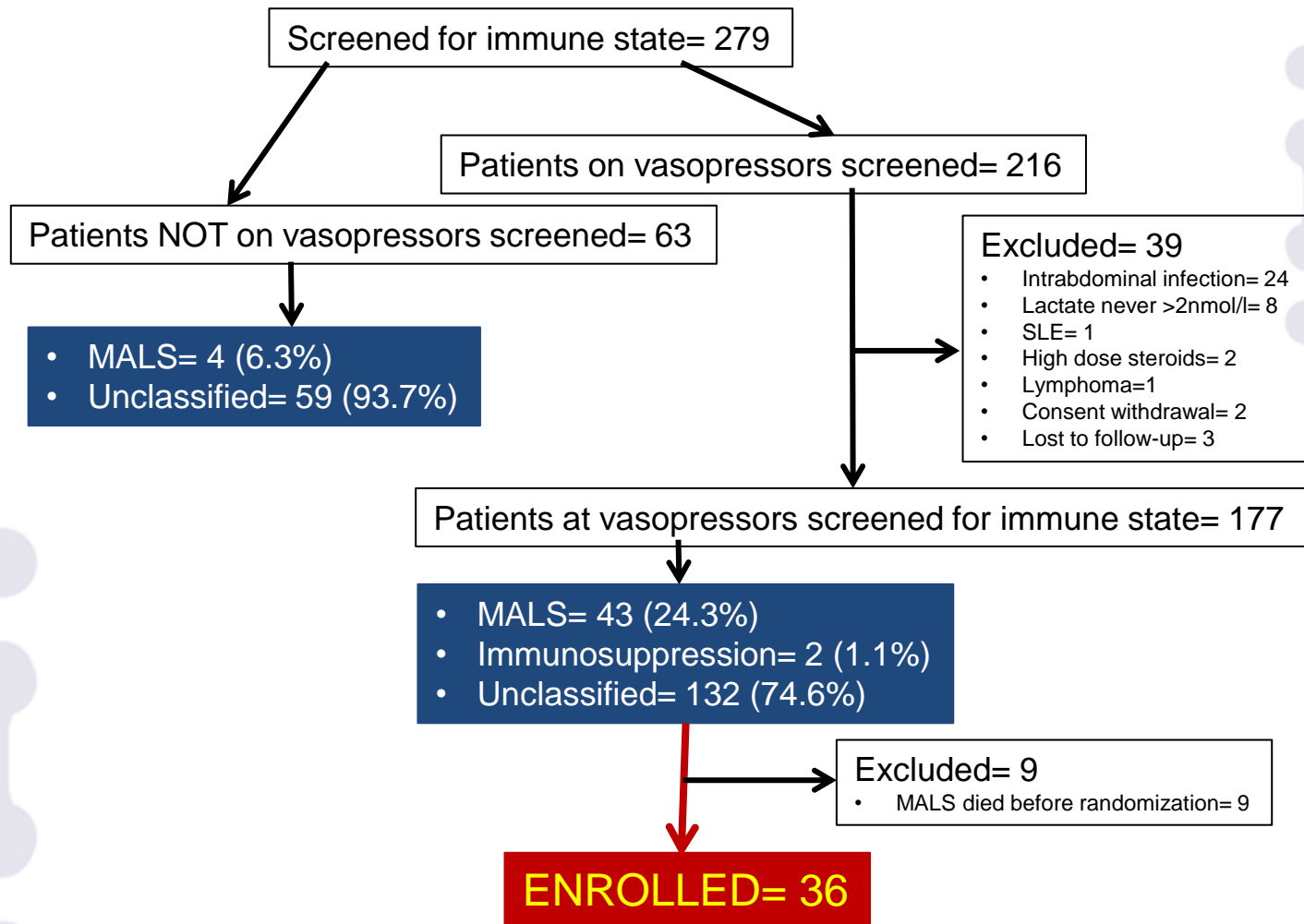
IV: intravenous

q8h: every 8 hours

q48h: every 48 hours

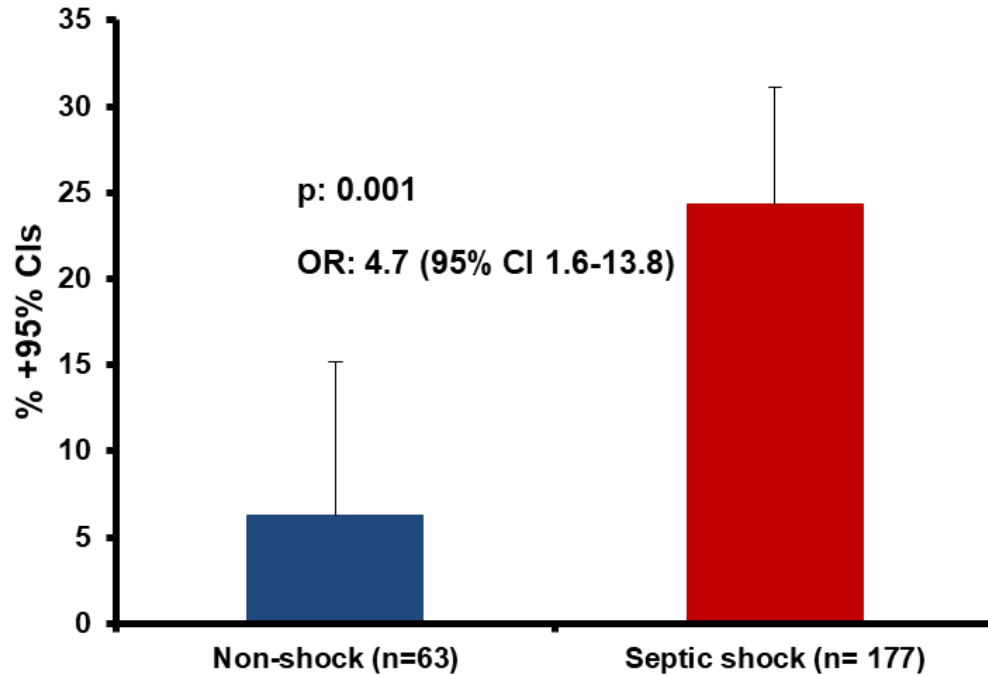
rhIFN γ : recombinant human interferon-gamma

sc: subcutaneous

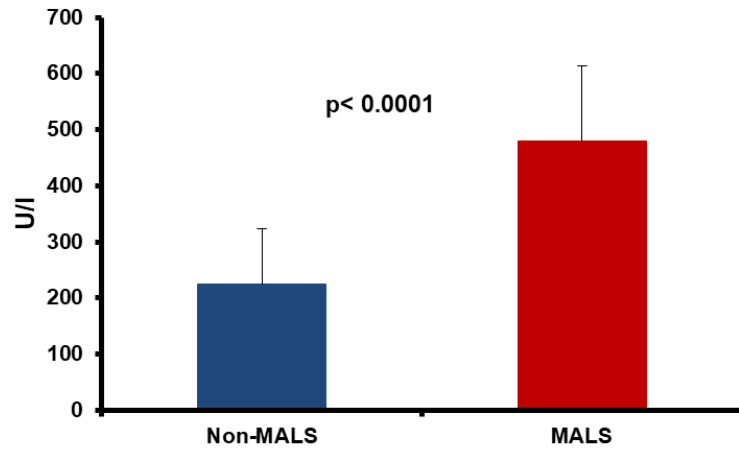


MALS: macrophage activation-like syndrome
SLE: systemic lupus erythematosus

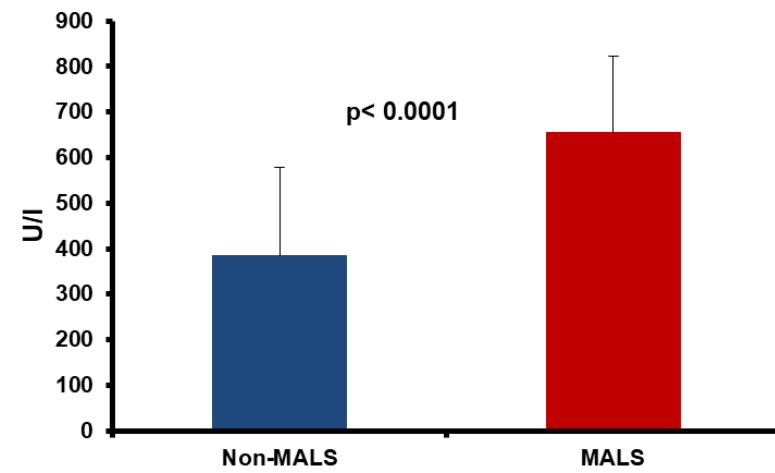
MALS IS MORE COMMON IN SEPTIC SHOCK



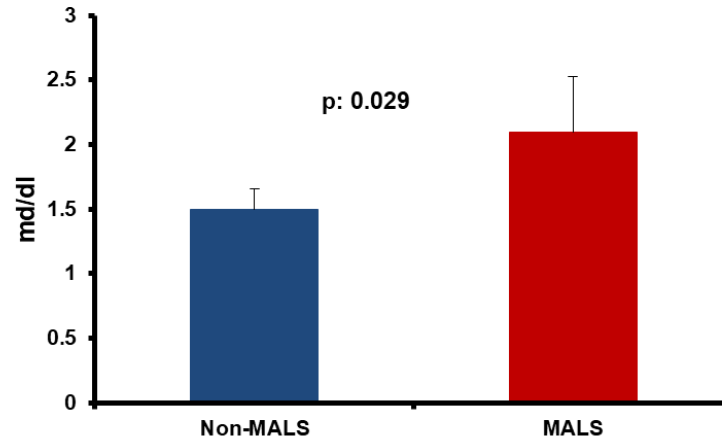
ALT



AST

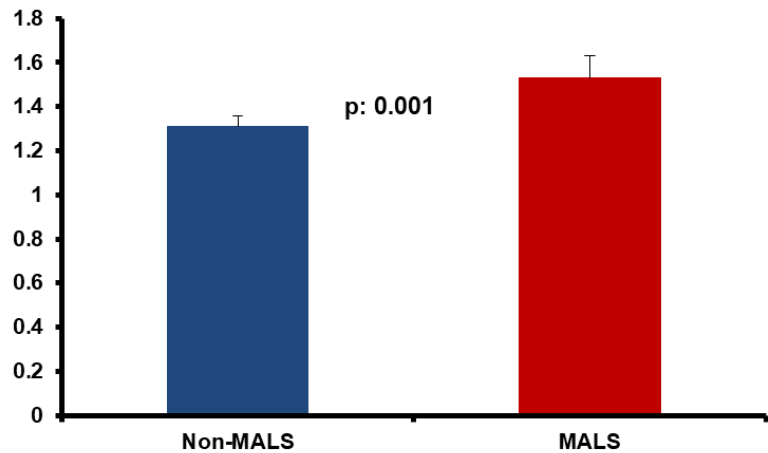


Total bilirubin

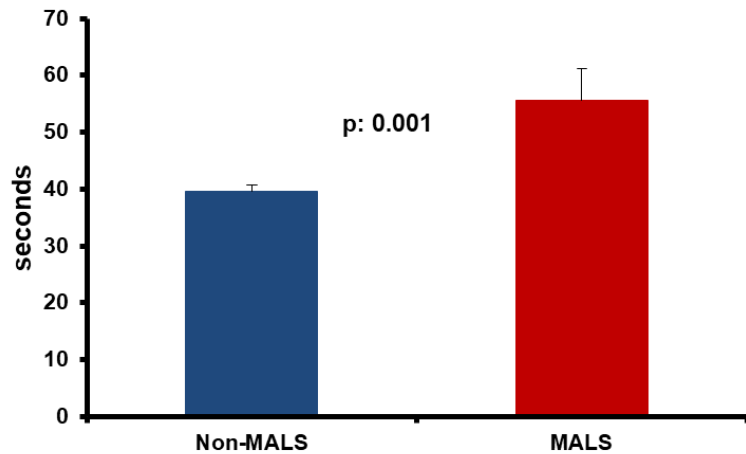


ALT: alanine aminotransferase
AST: aspartate aminotransferase
MALS: macrophage activation-like syndrome

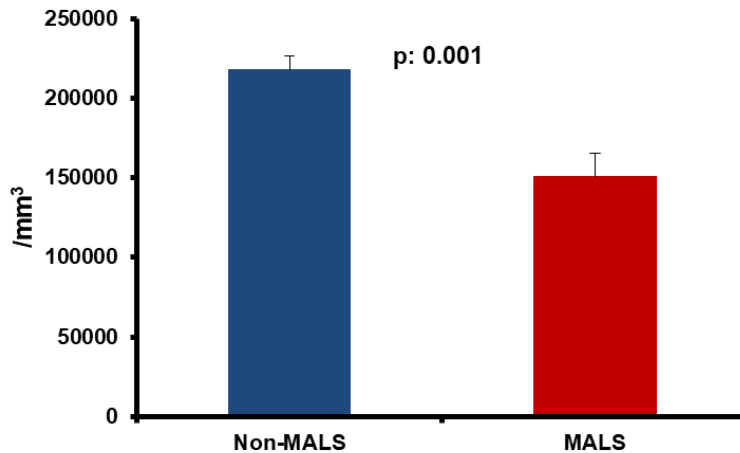
INR



aPTT



Platelets



aPTT: activated partial thromboplastin time
INR: international normalized ratio
MALS: macrophage activation-like syndrome

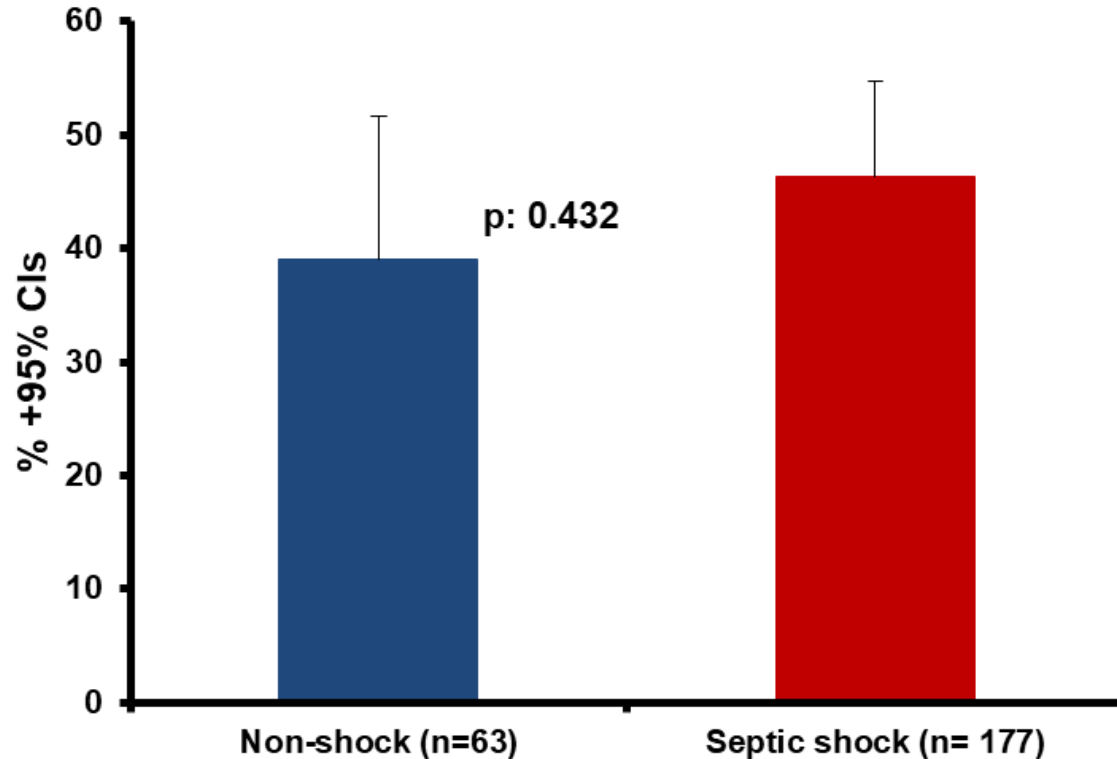
PREDICTION OF 28-DAY MORTALITY IN SEPTIC SHOCK BY QUANTIBRITE

	Non-survivors	Survivors	Total
<5000 mHLA-DR/cell	56 Sensitivity 71.8% PPV 75.7%	18	74
≥5000 mHLA-DR/cell	22	25 Specificity 58.1% NPV 53.2%	47
Total	78	43	103

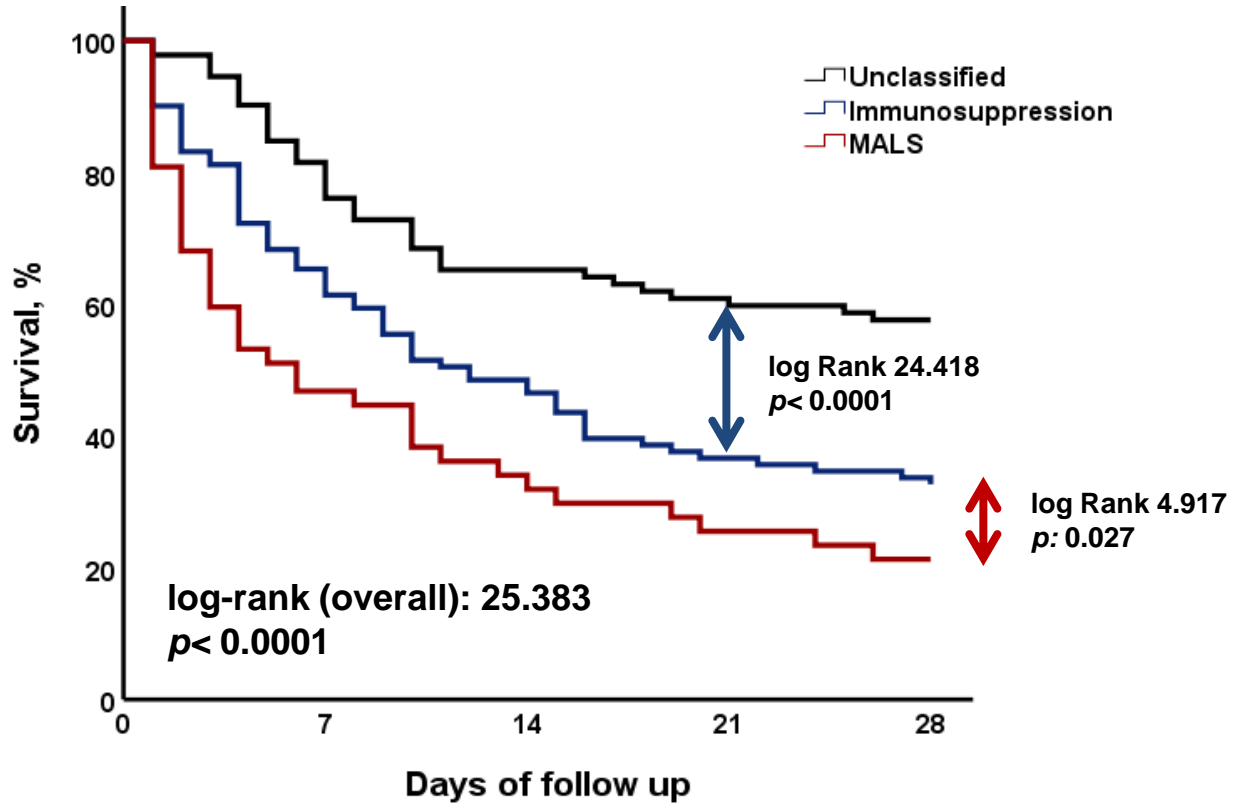
OR_{28-day mortality in shock without MALS} 3.53 (1.62-7.72) p: 0.001

OR: odds ratio
MALS: macrophage activation-like syndrome
NPV: negative predictive value
PPV: positive predictive value

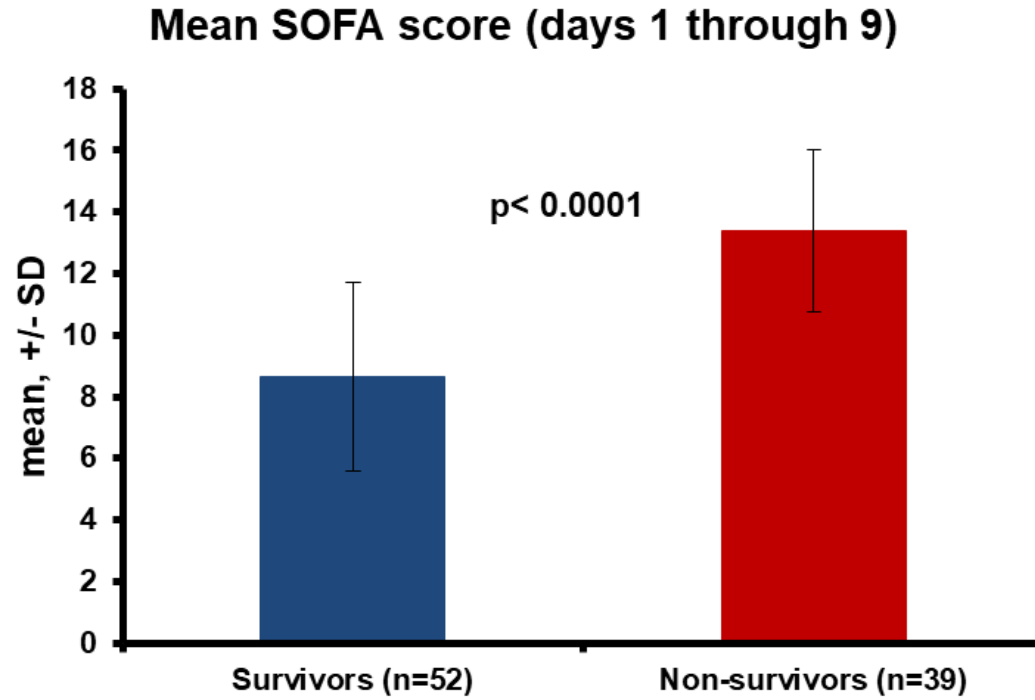
PREVALENCE OF IMMUNOSUPPRESSION NON-SHOCK VS SHOCK



28-DAY MORTALITY AND IMMUNE CLASSIFICATION

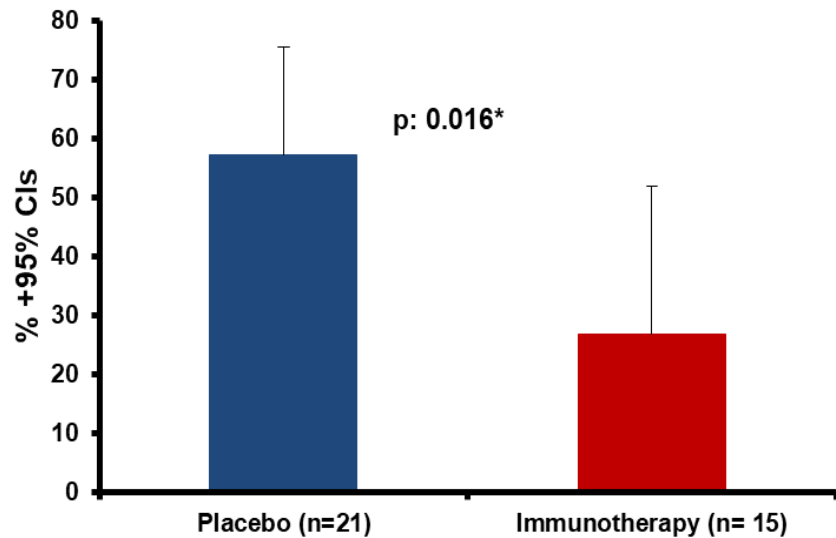


MEAN SOFA SCORE ON DAY 9

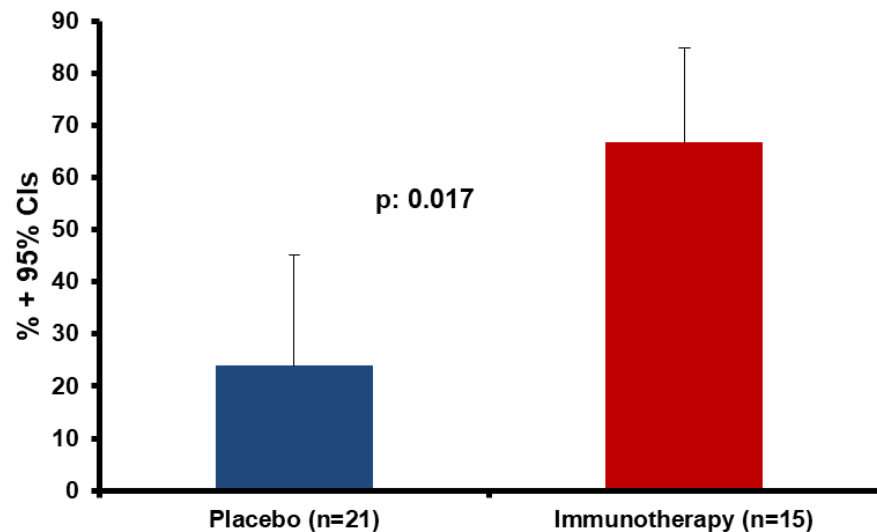


THE EFFECT OF IMMUNOTHERAPY

7-day mortality



Survival and no increase in SOFA by day 7



*binomial test

SOFA: sequential organ failure assessment

immunoSEP

INCLUSION CRITERIA

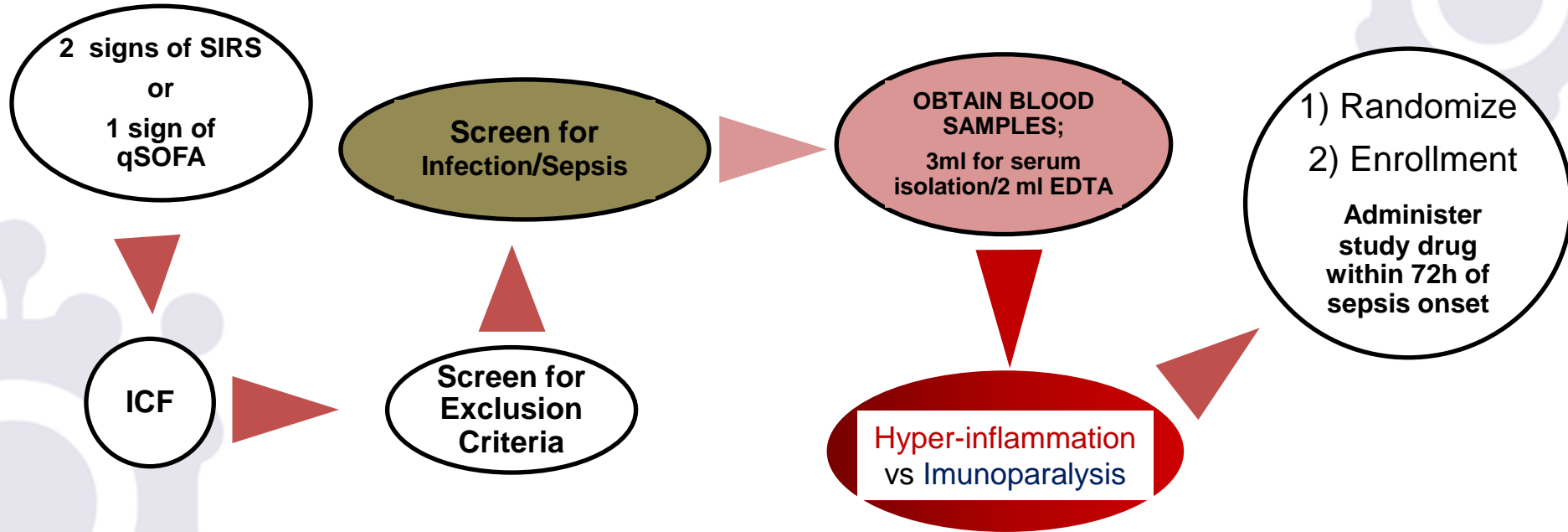
- Age \geq 18 years
- Both genders; in case of women, unwillingness to become pregnant during the study period.
- Written informed consent (or the legal representative)
- Community-acquired pneumonia OR hospital-acquired pneumonia OR ventilator-associated pneumonia OR primary bloodstream infection
- Sepsis defined by the **Sepsis-3** definitions
- Patients with signs of fulminant hyper-inflammation or sepsis-associated immunoparalysis.
- Time from classification into sepsis by the Sepsis-3 definitions and start of blind intervention less than 72 hours.

COVID-19

- Patients without secondary VAP/HAP/BSI are enrolled ONLY if fulminant hyper-inflammation
- Patients with secondary VAP/HAP/BSI are enrolled as ALL other patients

BSI: bloodstream infection
CAP: community-acquired pneumonia
HAP: hospital-acquired pneumonia
VAP: ventilator-associated pneumonia

SUGGESTED ELIGIBILITY PROCESS



ICF: informed consent form

qSOFA: quick SOFA score

SIRS: systemic inflammatory response syndrome

PATIENT TO BE ENROLLED

**MACROPHAGE-ACTIVATION
LIKE SYNDROME**

**HYPOINFLAMMATIO
N**

Placebo IV q8h for 15 days
Placebo SC q48h⁺ for 15 days

Anakinra IV 200 mg* q8h for 15 days
Placebo SC q48h⁺ for 15 days

Placebo IV q8h for 15 days
rhIFN γ SC 100 μ g⁺ q48h for 15 days

*100mg in case of $Cl_{Cr} < 30$ ml/min

IV: intravenous

q8h: every 8 hours

q48h: every 48 hours

rhIFN γ : recombinant human interferon-gamma

sc: subcutaneous

*100mg in case of $Cl_{Cr} < 30$ ml/min

PRIMARY ENDPOINT

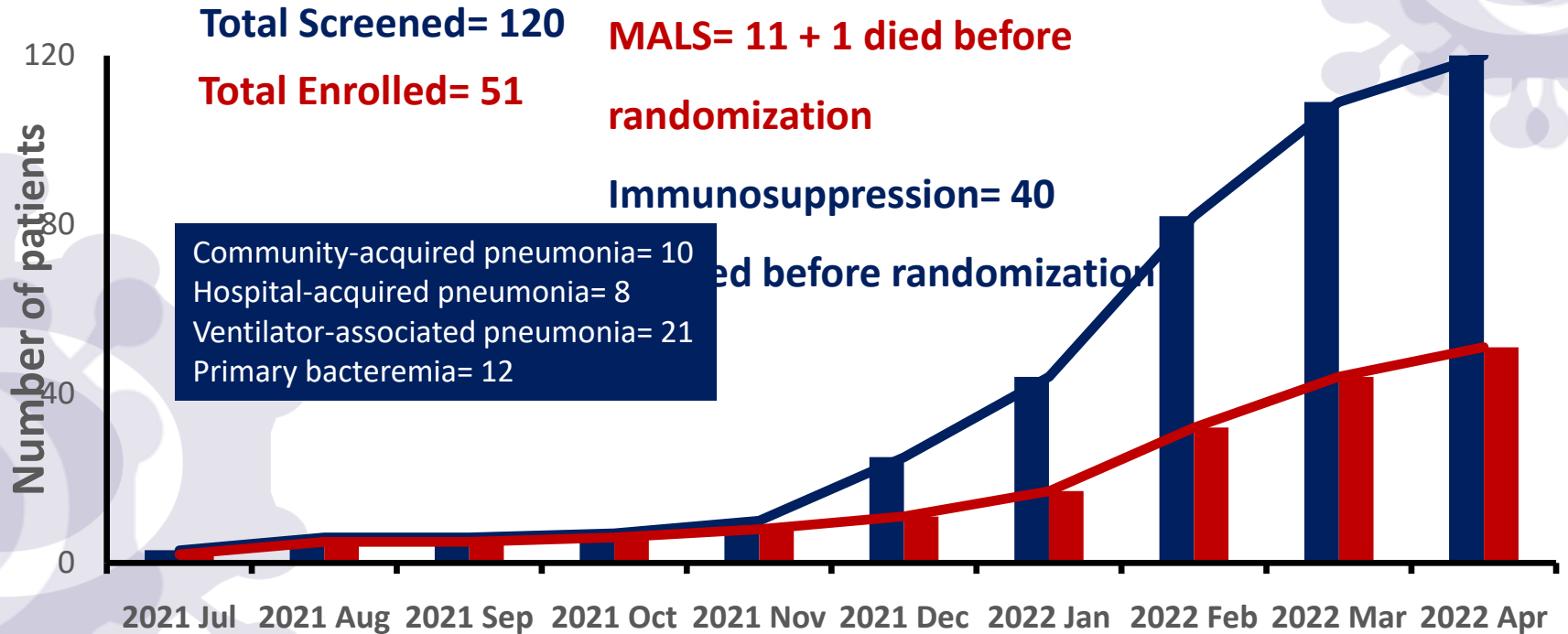
The difference in the mean total SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score until day 9 after randomization.

SECONDARY ENDPOINTS

- 28-day mortality
- 90-day mortality
- Change of mean total SOFA score on day 15 of the end of treatment
- Impact of personalized immunotherapy on the reversal of hyper-inflammation or immunoparalysis.
- The impact of personalized immunotherapy on the resolution of infection leading to study enrolment.

Development of genomic, epigenomic, proteomic and microbiomic surrogate biomarkers for the primary and secondary endpoints.

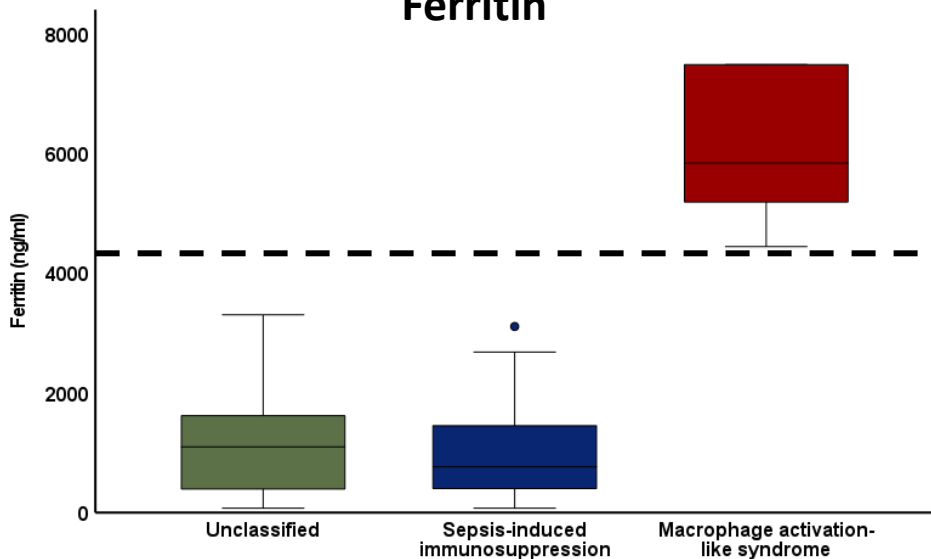
MONTHLY PROGRESS



SCREENED PATIENTS



Ferritin



Quantibritte

