

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Μπούμπας

**ΜΙΑ ΔΙΠΛΗ ΤΥΦΛΗ, ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ ΕΙΚΟΝΙΚΟ
ΦΑΡΜΑΚΟ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ, ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ
ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ ΩΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΛΥΟΡΓΑΝΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:
ΜΕΛΕΤΗ INCLASS**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΛΕΝΗ ΚΑΡΑΚΙΚΕ

ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2022

- Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής: 06/03/2017
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 28/04/2017
- Ημερομηνία κατάθεσης θέματος και ερευνητικού πρωτοκόλλου: 10/11/2017
- Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 01/06/2018
- Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 25/09/2019
- Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 23/09/2022
- Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 27/09/2022

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Καθηγητής Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, Επιβλέπων
2. Καθηγητής Απόστολος Αρμαγανίδης
3. Καθηγητής Ηρακλής Τσαγκάρης

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος

Επταμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Καθηγητής Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, Επιβλέπων, ΕΚΠΑ
2. Καθηγητής Απόστολος Αρμαγανίδης, ΕΚΠΑ
3. Καθηγητής Ηρακλής Τσαγκάρης, ΕΚΠΑ
4. Αναπληρωτής Καθηγητής Αντώνιος Παπαδόπουλος, ΕΚΠΑ
5. Καθηγητής Γεώργιος Δημόπουλος, ΕΚΠΑ
6. Professor Thierry Roger, Université de Lausanne, Switzerland
7. Professor Willem Joost Wiersinga, University of Amsterdam, the Netherlands

Ημερομηνία παρουσίασης της διδακτορικής διατριβής: 23/11/2022

Βαθμολογία: «ΑΡΙΣΤΑ»

«Μη πάντα επίστασθαι προθύμεο, μη πάντων αμαθής γένη»

Δημόκριτος, ~460-370 π. Χ.

Ὀρκος τοῦ Ἱπποκράτους

Ὀμνυμι Απόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ
 Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ Θεοὺς πάντας τε καὶ
 πάσας, ἱστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν
 κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ
 ζυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν
 διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα
 γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ
 χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ
 γένος τὸ ἐξ ὠτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν
 ἄφροσι, καὶ διδάζειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν
 χρηρίζωσι μανθάνειν, ἀνευ μισθοῦ καὶ
 ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ
 τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν
 ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ
 διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισι
 τε καὶ ὄρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.
 Διαιτήμασί τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ
 καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπι
 δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξαι. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ
 φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ
 ὕψηλῶσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Ὀμοίως δὲ
 οὐδὲ γυναικί πεσοῦν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ
 ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν
 ἐμήν. Οὐτε μὲν οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω
 δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ
 ὀκόσας ἂν εἰώω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ
 καμνόντων, ἐκτὸς ἔων πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ
 φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπι
 τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν,
 ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄδ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ
 ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἀνευ θεραπείης κατὰ βίον
 ἀνθρώπων, ἂ μὴ χρῆ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἐξω,
 σιγήσομαι, ἄφρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.
 Ὀρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι,
 καὶ μὴ ζυγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ
 τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν
 αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιόρκοῦντι,
 τάναντία τουτέων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	6
2. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	13
3. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
3.2. ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ	17
3.3. ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΣΤΙΣ ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ	27
3.4. ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗ ΣΗΨΗ	29
4. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	33
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	34
4.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	35
4.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	45
4.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	91
4.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	93
5. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	94
6. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	95
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	97

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

10/06/2021- σήμερα	Επιμελήτρια Β΄ Παθολογίας, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα, Ελλάδα
01/01/2017-09/06/2021	Υποψήφια διδάκτωρ του τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπότροφος του προγράμματος έρευνας της Ευρωπαϊκής Ένωσης Horizon 2020 Marie-Sklodowska Curie Action «European Sepsis Academy (ESA-ITN)», grant agreement No 676129, θέση ESR5 με έδρα το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ Αθήνα, Ελλάδα
01/10/2015-31/12/2016	Ειδικός Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια, Τομέας Παθολογίας, Κλινική Λοιμωδών Νοσημάτων, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brugmann University Hospital, Βρυξέλλες, Βέλγιο
01/10/2013-30/09/2015	Εξειδικευόμενη Λοιμώξεων, Université Libre de Bruxelles (ULB), Erasme, Saint-Pierre, και Brugmann University Hospitals, Βρυξέλλες, Βέλγιο
01/10/2009-30/09/2014	Ειδικευόμενη Παθολογίας, Université Libre de Bruxelles (ULB), Erasme University Hospital, Brugmann University Hospital, και HIS Ixelles Hospital, Βρυξέλλες, Βέλγιο
01/11/2007-31/05/2009	Ειδικευόμενη Γενικής Ιατρικής, Henry Poincaré University, Nancy University Hospital, Νανσύ, Γαλλία
2001-27/07/2007	Πτυχίο Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα (Με βαθμό “Λίαν Καλώς”)

ΛΟΙΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ακαδημαϊκό έτος 2016-2017	Εκπαίδευση στον Αντιβιοτικό Χειρισμό και Επιπλήρωση- Διαπανεπιστημιακό Δίπλωμα/ Certificat Interuniversitaire de Gestion de la Thérapie Anti-infectieuse, Université Libre de Bruxelles (ULB), Université Catholique de Louvain (UCL) et
---------------------------	--

02-06/07/2018	Université de Liège (ULG), Βρυξέλλες, Βέλγιο Mini MBA in Healthcare Management, entrepreneurship and IPR management, INSEAD business school, Fontainebleau, Γαλλία
Ακαδημαϊκό έτος 2017-2018	11ο Σχολείο Κλινικής Ηπατολογίας, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Ελλάδα
Αύγουστος 2015	13th Advanced HIV course, European AIDS Clinical Society (EACS), Aix-en-Provence, Γαλλία
Μαΐος 2013	Υποτροφία και Σεμινάριο της European Society Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) με θέμα τις Λοιμώξεις σε Μεταμοσχευμένους Ασθενείς, Μαδρίτη, Ισπανία
Ακαδημαϊκό έτος 2008-2009	Αρτηριακή Υπέρταση και Καρδιαγγειακές και Νεφρικές Επιπλοκές του Πανεπιστημίου του Στρασβούργου Louis Pasteur, Στρασβούργο, Γαλλία

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΡΙΣΗ

1. **Karakike E**, Scicluna BP, Roumpoutsou M, Mitrou I, Karampela N, Karageorgos A, Psaroulis K, Massa E, Pitsoulis A, Chaloulis P, Pappa E, Schrijver IT, Frantzeskaki F, Lada M, Dauby N, De Bels D, Floros I, Anisoglou S, Antoniadou E, Patrani M, Vlachogianni G, Mouloudi E, Antoniadou A, Grimaldi D, Roger T, Wiersinga WJ, Tsangaris I, Giamarellos-Bourboulis EJ. Effect of intravenous clarithromycin in patients with sepsis, respiratory and multiple organ dysfunction syndrome: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2022 Jun 18;26(1):183.
2. Renieris G, **Karakike E**, Gkavogianni T, Droggiti DE, Stylianakis E, Andriopoulou T, Spanou VM, Kafousopoulos D, Netea MG, Eugen-Olsen J, Simard J, Giamarellos-Bourboulis EJ. IL-1 Mediates Tissue-Specific Inflammation and Severe Respiratory Failure in COVID-19. *J Innate Immun*. 2022 May 11:1-14.
3. Schrijver IT, **Karakike E**, Théroude C, Baumgartner P, Harari A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Calandra T, Roger T. High levels of monocytic myeloid-derived suppressor cells are associated with favorable outcome in patients with

pneumonia and sepsis with multi-organ failure. *Intensive Care Med Exp.* 2022 Feb 11;10(1):5.

4. **Karakike E**, Dalekos GN, Koutsodimitropoulos I, Saridaki M, Pourzitaki C, Papathanakos G, Kotsaki A, Chalvatzis S, Dimakopoulou V, Vechlidis N, Paramythiotou E, Avgoustou C, Ioakeimidou A, Kouriannidi E, Komnos A, Neou E, Rovina N, Stefanatou E, Milionis H, Nikolaidis G, Koutsoukou A, Damoraki G, Dimopoulos G, Zoumpos V, Eugen-Olsen J, Akinosoglou K, Gatselis NK, Koulouras V, Gkeka E, Markou N, Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ. ESCAPE: An Open-Label Trial of Personalized Immunotherapy in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Innate Immun.* 2022;14(3):218-228.
5. **Karakike E**, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, Fleischmann-Struzek C, Pletz MW, Netea MG, Reinhart K, Kyriazopoulou E. Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021 Dec 1;49(12):2042-2057.
6. **Karakike E**, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, Fleischmann-Struzek C, Pletz MW, Netea MG, Reinhart K, Kyriazopoulou E. Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021 Dec 1;49(12):2042-2057.
7. Renieris G, Droggiti DE, Katrini K, Koufargyris P, Gkavogianni T, **Karakike E**, Antonakos N, Damoraki G, Karageorgos A, Sabracos L, Katsouda A, Jentho E, Weis S, Wang R, Bauer M, Szabo C, Platoni K, Kouloulis V, Papapetropoulos A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Host cystathionine- γ lyase derived hydrogen sulfide protects against *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *PLoS Pathog.* 2021 Mar 26;17(3):e1009473.
8. Albert Vega C, **Karakike E**, Bartolo F, Mouton W, Cerrato E, Brengel-Pesce K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Mallet F, Trouillet-Assant S. Differential response induced by LPS and MPLA in immunocompetent and septic individuals. *Clin Immunol.* 2021 May;226:108714.
9. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N, **Karakike E**, Saridaki M, Loli G, Stefos A, Prasianaki D, Georgiadou S, Tsachouridou O, Petrakis V, Tsiakos K, Kosmidou M, Lygoura V, Dareioti M, Milionis H, Papanikolaou IC, Akinosoglou K, Myrodia DM, Gravvani A, Stamou A, Gkavogianni T, Katrini K, Marantos T, Trontzas IP, Syrigos K, Chatzis L, Chatzis S, Vechlidis N, Avgoustou C, Chalvatzis S,

- Kyprianou M, van der Meer JW, Eugen-Olsen J, Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife*. 2021 Mar 8;10:e66125.
10. Thair SA, He YD, Hasin-Brumshtein Y, Sakaram S, Pandya R, Toh J, Rawling D, Remmel M, Coyle S, Dalekos GN, Koutsodimitropoulos I, Vlachogianni G, Gkeka E, **Karakike E**, Damoraki G, Antonakos N, Khatri P, Giamarellos-Bourboulis EJ, Sweeney TE. Transcriptomic similarities and differences in host response between SARS-CoV-2 and other viral infections. *iScience*. 2020 Dec 16;24(1):101947.
 11. **Karakike E**, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care*. 2019 Nov 29;23(1):387.
 12. Kyriazopoulou E, **Karakike E**, Ekmektzoglou K, Kyprianou M, Gkolfakis P, Chalkias A, Kouskouni E, Xanthos T. Sinus Bradycardia During Targeted Temperature Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2020 Mar;10(1):17-26.
 13. **Karakike E**, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019 Jan 31;10:55.
 14. **Karakike E**, Adami ME, Lada M, Gkavogianni T, Koutelidakis IM, Bauer M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I. Late Peaks of HMGB1 and Sepsis Outcome: Evidence For Synergy With Chronic Inflammatory Disorders. *Shock*. 2019 Sep;52(3):334-339.
 15. Costescu Strachinaru DI, Chaumont M, Gobin D, Sattar L, Strachinaru M, **Karakike E**, Roman A, Konopnicki D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated to *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis- a case report. *Acta Clin Belg*. 2018 Jun;73(3):220-223.
 16. **Karakike E**, Moreno C, Gustot T. Infections in severe alcoholic hepatitis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(2):152-160.
 17. Dauby N, Coussement J, **Karakike E**, Ungureanu C, De Wit S, Payen MC. Acute myocardial infarction following thalidomide treatment for AIDS-related ulcers. *AIDS*. 2015 Jun 1;29(9):1119-20.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **E. Karakike**, B.P. Scicluna, M. Roumpoutsou, I. Mitrou, N. Karampela, K. Psaroulis, E. Massa, A. Pitsoulis, P. Chaloulis, E. Pappa, I.T. Schrijver, M. Lada, N. Dauby, D. De Bels, S. Anisoglou, E. Antoniadou, M. Patrani, G. Vlachogianni, E. Mouloudi, D. Grimaldi, T. Roger, I. Tsangaris, E.J. Giamarellos-Bourboulis Effect of intravenous clarithromycin on mortality among patients with sepsis, respiratory and multiple organ dysfunction syndrome: the INCLASS randomized clinical trial. Poster presentation for the 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Lisbon, Portugal (April 2022)
2. **E. Karakike**, S. Metallidis, G. Poulakou, M. Kosmidou, N. Gatselis, V. Petrakis, N. Rovina, E. Gkeka, M. Kyprianou, E. J. Giamarellos-Bourboulis. Prognosis and selection of immunotherapy in bacterial sepsis and severe COVID-19 through clinical phenotyping: a cohort study. Poster and Oral Presentation for the 40th ISICEM conference, Brussels, Belgium, (September 2021).
3. I.T. Schrijver, **E. Karakike**, C. Th roude, P. Baumgartner, A. Harari, E.J. Giamarellos-Bourboulis, T. Calandra, T. Roger. High levels of monocytic myeloid-derived suppressor cells are beneficial in sepsis patients with MODS. Poster presentation for the 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, Austria (July 2021)
4. **E.Karakike**, M. Roumpoutsou, M. Kyprianou, K. Psaroulis, E. Massa, N. Karampela, A. Pitsoulis, P. Chaloulis, E. Pappa, E.J. Giamarellos-Bourboulis. Clinical phenotypes in sepsis: Validation from a new randomized controlled clinical trial. Poster presentation for the eISICEM conference (virtual, March 2020)
5. **E. Karakike**, M. Roumpoutsou, N. Karampela, E. Massa, E. Antypa, K. Psaroulis, P. Chaloulis, E. Pappa, V. Kolonia, E. J. Giamarellos-Bourboulis, I. Tsangaris. A double- blind, randomized, placebo-controlled clinical study of the efficacy of intravenous clarithromycin as adjunctive treatment in patients with sepsis and respiratory and multiple organ dysfunction syndrome: the

- INCLASS study. Poster presentation for the 39th ISICEM conference, Brussels, Belgium, (March 2019)
6. **E. Karakike**, A. Alban, E. J. Giamarellos-Bourboulis, S. E. Chick. Exploring alternative trial designs for pragmatic clinical studies: A Bayesian decision-theoretic model applied on a real ongoing one-stage trial. Poster presentation for the 39th ISICEM conference, Brussels, Belgium, (March 2019)
 7. **E. Karakike**, I. Tsangaris, A. Savva, C. Routsis, K. Leventogiannis, M. Tsilika, V. Apollonatos, I. Tomos, J. L. Vincent, E. J Giamarellos-Bourboulis. Can early changes in SOFA score predict early outcome? An analysis of two cohorts. Poster presentation for the 38th ISICEM conference, Brussels, Belgium (March 2018)
 8. L. Otero Sanchez, **E. Karakike**, H. Njimi, D. Degré, E. Trepo, F. Jacobs, C. Moreno, T. Gustot. Comparisons of infectious complications in severe alcoholic hepatitis and decompensated alcoholic cirrhosis. Poster presentation for the 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases : The Liver Meeting 2017, Washington DC, USA (October 2017)
 9. **E. Karakike**, E. Trepo, M. Hites, S. Roisin, J. Prevost, FS Taccone, R. Surin, C. Montesinos, D. De Backer, T. Gustot, F. Jacobs. Infections in patients with severe Alcoholic Hepatitis: A cohort study. Poster presentation for the 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark (April 2015)
 10. **E. Karakike**, E. Najar, P. Golfakis, E. Maillart, Y. Miendje, R. Wens, S. Cherifi. Humerus Osteoarthritis due to *Aspergillus niger* in an immunocompetent patient. Poster presentation for the Joined Symposium of the SBIMC/SBMHA on Invasive Mycoses In Non-Haematological Patients, Brussels, Belgium (November 2012)

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΕΘΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Εφαρμογή μηχανικής αναπνοής και οργανική ανεπάρκεια. Διημερίδα της Ελληνικής Ομάδας μελέτης της Σήψης, 4-5/09/2021, Μαραθώνας, Ελλάδα
2. Προσωποποιημένη ανοσοθεραπεία στη σήψη (Μελέτες Immunoserp και ESCAPE): το πρωτόκολλο. Διημερίδα της Ελληνικής Ομάδας μελέτης της

Σήψης, COVID-19 : η σύγχρονη μορφή της ιογενούς σήψης 12-13/09/2020, Αθήνα, Ελλάδα

3. Ανοσοπαρέμβαση στη Gram-αρνητική σήψη: αποτελέσματα μελέτης INCLASS Διημερίδα της Ελληνικής Ομάδας μελέτης της Σήψης, 1-2/06/2019, Καλάβρυτα, Ελλάδα
4. Πορεία νέων μελέτων: η μελέτη INCLASS. 44ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 9-12/05/2018, Αθήνα, Ελλάδα

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ

1. Scientific Reports- Nature, Εκδόσεις Springer
2. Elife, Elife sciences publications Ltd
3. Frontiers in Immunology, Εκδόσεις Frontiers
4. Journal of Global Antimicrobial Resistance, Εκδόσεις Elsevier
5. Journal of International Medical Research, Εκδόσεις SAGE
6. Journal of Hepatology Reports, Εκδόσεις Elsevier

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

Β΄ Βραβείο επάθλου «Σωτήριος Παπασταμάτης» για την εργασία:

Προσωποποιημένος αλγόριθμος πρόγνωσης και επιλογής θεραπείας ανοσοπαρέμβασης στη βακτηριακή σήψη και στη σοβαρή νόσο COVID-19 μέσω κλινικής φαινοτυποποίησης. Ελένη Καρακικέ, Συμεών Μεταλλίδης, Γαρυφαλλιά Πουλάκου, Μαρία Κοσμίδου, Νικόλαος Γατσέλης, Βασίλειος Πετράκης, Νικολέττα Ροβίνα, Ελένη Γκέκα, Στυλιανή Συμπάρδη, Ηλίας Παπανικολάου, Ιωάννης Κουτσοδημητρόπουλος, Βασιλική Τζαβάρα, Γεώργιος Αδάμης, Κωνσταντίνος Τσιάκος, Βασίλειος Κουλούρας, Ελένη Μουλούδη, Ελένη Αντωνιάδου, Γλυκερία Βλαχογιάννη, Σουζάνα Ανίσογλου, Νικόλαος Μάρκου, Αντωνία Κουτσούκου, Περικλής Παναγόπουλος, Χαράλαμπος Μηλιώνης, Γεώργιος Ν. Νταλέκος, Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης.

47^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Μαΐος 2021

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Ανοσολογίας Λοιμώξεων της Δ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Ως πολυκεντρική μελέτη, απαίτησε τη συμμετοχή και τη στήριξη πολλών ιατρικών και νοσηλευτικών ομάδων. Ευχαριστώ πρωτίστως τον Επιβλέποντα Καθηγητή, κύριο Ευάγγελο Γιαμαρέλλο-Μπουρμπούλη, για την έμπνευση, την ακούραστη επιστημονική καθοδήγηση και βοήθειά του. Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου, κύριο Αρμαγανίδη και Τσαγκάρη, για τη στήριξη τους σε όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας.

Στους φίλους και συναδέφλους, Μαρία Ρουμπότσου, Ιωάννη Μήτρου και Ευδοξία Κυριαζοπούλου, που πάσχισαν δίπλα μου για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στους πολύτιμους συνεργάτες κύριο Μιλτιάδη Κυπριανού, κύριο Αθανάσιο Καραγεώργο, κυρία Παρασκευή Κανελλακοπούλου, και κυρία Νίκη Καραμπελά.

Σε όλους τους ερευνητές της μελέτης που εργάστηκαν με ενθουσιασμό, ευσυνειδησία και καλή διάθεση ώστε να τελεσφορήσει η προσπάθεια αυτή, κυρίους Ελένη Μουλούδη, Γλυκερία Βλαχογιάννη, Ελένη Αντωνιάδου, Σουζάνα Ανίσογλου, Αναστασία Αντωνιάδου, Μαρία Πατράνη, Ιωάννη Φλώρο, Μαλβίνα Λαδά, David Grimaldi, Nicolas Dauby, Ελένη Μάσσα, Ευαγγελία Μιχαηλίδου, Κωνσταντίνο Ψαρούλη, Ελένη Αιμονιώτου, Αχιλλέα Πιτσούλη, Μαρία Βασιλείου, Έλλη Αντύπα, Παναγιώτη Χαλούλη, Ευανθία Παππά, Άννα Μέγα, Μιχάλη Παράσχο, Χρυσόστομο Κάτσενο, Dominique Durand, Coca Necsoi, Tatiana Besse, Alain Roman, και Philippe Deschamps. Στους συναδέλφους που πρόσφεραν τη βοήθειά τους σε καίρια σημεία της ανάλυσης της μελέτης, κυρίους Brendon Scicluna, Irene Schrijver, Steven Chick και Andres Alban.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους συναδέλφους του εργαστηρίου αναστολογίας λοιμώξεων για τη συνεισφορά τους στην διαλογή, ανάλυση και διαφύλαξη των βιολογικών δειγμάτων, κυρίως Γεωργία Δαμοράκη, Θεολογία Γκαβογιάννη, Κωνσταντίνα Κατρίνη, Παναγιώτη Κουφαργύρη. Στις κυρίες Λήδα Ευστρατίου και Βαρβάρα Περράκη για τη βοήθεια και την αυταπάρνησή τους κατά τη διεκπεραίωση των διοικητικών πλευρών της μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ τους συμμετέχοντες ασθενείς και τις οικογένειές τους, για τη συνεργασία και την εμπιστοσύνη.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μακρολίδες είναι από τους πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενους αντιμικροβιακούς παράγοντες, με κυριότερη χρήση στις λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η αντιμικροβιακή τους δράση έγκειται σε αναστρέψιμη πρόσδεση στην υπο-μονάδα 50S του βακτηριακού ριβοσώματος, με αποτέλεσμα την αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης των ευαίσθητων μικρο-οργανισμών, όπως *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, αλλά και ενδοκυττάριων παθογόνων, όπως *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella chlamydophila*, και *Chlamydia pneumoniae*.¹ Η βιβλιογραφία καταγράφει αυξανόμενα ποσοστά αντοχής στον *S. pneumoniae* (20-40%),² ενώ υπάρχουν αναφορές για αναδυόμενη αντοχή και στο *M. Pneumoniae*.³

Ωστόσο, οι μακρολίδες έχουν ενδιαφέρον και για λόγους που δε σχετίζονται άμεσα με το αντιμικροβιακό τους φάσμα.^{4,5} Συγκεκριμένα, μακρολίδες με 14- (κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη) ή 15-μελείς (αζιθρομυκίνη) λακτονικούς δακτυλίους φέρονται να έχουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες που μεγαλύτερα μέλη της οικογένειας δε διαθέτουν, και ομοιάζουν δομικά με τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες tacrolimus και ραπαμυκίνη.¹ Η πλειοτροπική τους δράση έχει μελετηθεί κλινικά κυρίως στην πνευμονία της κοινότητας (ΠΚ), σε άλλες λοιμώξεις και φλεγμονώδεις νόσους του αναπνευστικού, ενώ λιγότερα είναι τα δεδομένα για τις βαρύτερες μορφές κλινικής έκφρασης της λοίμωξης, όπως η σήψη και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.

Μακρολίδες στην πνευμονία της κοινότητας

Οι πιο πρόσφατα επικαιροποιημένες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τη συνδυασμένη αγωγή β-λακτάμης/ μακρολίδης ως θεραπεία εκλογής της ΠΚ σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ενώ η θέση της μονοθεραπείας με μακρολίδες σε μη νοσηλευόμενους εξαρτάται από την αντιμικροβιακή αντοχή της κοινότητας.⁶ Η συνδυαστική αγωγή με μακρολίδες προτείνεται ως ισχυρή σύσταση, με μέτρια ή υψηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων τόσο για τη σοβαρή όσο και για τη μη σοβαρή πνευμονία σε νοσηλευόμενους, αντίστοιχα. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία, ειδικότερα της τελευταίας δεκαετίας στηρίζεται κυρίως σε αναδρομικές μελέτες παρατήρησης και κατά πολύ λιγότερο σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Μελέτες που αξιολογούν την ωφέλεια της συνδυαστικής αγωγής με μακρολίδες στην πνευμονία της κοινότητας (ΠΚ) την τελευταία δεκαετία

Αναφορά	Τύπος, Σχεδιασμός	Πληθυσμός	Παρέμβαση, (n)	Έκβαση για τη συνδυαστική αγωγή με M
Falcone M ⁷	Πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη παρατήρησης με propensity score matching	ΠΚ και σηπτική καταπληξία	BL (αντιψευδομοναδική)+ M+ ασπιρίνη, n= 46 BL+ M, n= 26 BL+ Ασπιρίνη 29	Θνητότητα μετά από 30 ημέρες AK 0,24, 95 % ΔΕ 0,08–0,79, P= 0,01
Mongardon N ⁸	Πολυκεντρική, αναδρομικού τύπου	Σοβαρή πνευμονοκοκκική ΠΚ στη ΜΕΘ	Συνδυασμός με M, n= 163 Συνδυασμός χωρίς M, n= 59	Ενδονοσοκομειακή θνητότητα Χωρίς διαφορά στην πολυπαραγοντική ανάλυση
Martin-Loeches I ⁹	Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης	ΠΚ με επεμβατικό μηχανικό αερισμό στη ΜΕΘ	BL+ M, n= 46 BL+ FQN, n= 54 Άλλος συνδυασμός ή μονοθεραπεία, n= 118	Θνητότητα στη ΜΕΘ (έναντι FQN) AK 0,48, 95% ΔΕ 0,23– 0,97, P= 0,04
Paul M ¹⁰	Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη με propensity score adjustment	ΠΚ σε νοσηλευόμενους	BL+ M n= 282 BL n= 169	Θνητότητα μετά από 30 ημέρες OR 0,29 (95% ΔΕ 0,16–0,52; P =0,0001), <i>Propensity and PSI-adjusted</i> OR 0,39, 95% ΔΕ 0,19–0,79)
Gaillat J ¹¹	Πολυκεντρική, Προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη	Βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ΠΚ (εντός και εκτός ΜΕΘ, με PaO ₂ ≤ 60, βαθμολογία SAPS ≥10 ή ≥7 με συνοσηρότητες)	BL+FQN, n= 58 BL+ M n= 59	Θνητότητα μετά από 30 ημέρες ή κλινική βελτίωση χωρίς διαφορά
Garin N ¹²	Ανοικτή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, μη	Νοσηλευόμενοι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ΠΚ	BL+ M, n= 289 BL, n= 291	Απουσία κλινικής σταθερότητας στις 7 ημέρες Διαφορά 7,6% (95% ΔΕ –0,8%

	κατωτερότητας			
Postma DF ¹³	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κατά ομάδες, μελέτη εναλλαγής, μη κατωτερότητας	Ενήλικες με υποψία ΠΚ νοσηλευόμενοι εκτός ΜΕΘ	BL+ M, v= 739 BL, v= 656 FQN, v= 888	έως 16,0%; P=0,07), Επανεισαγωγή στις 30 ημέρες σημαντικά χαμηλότερη (P= 0,01) Θνητότητα μετά από 90 ημέρες Διαφορά +1.9% (90% ΔΕ -0,6 to 4,4)
Waterer G W ¹⁴	Πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη παρατήρησης	Ενήλικες με πνευμονιοκοκκική ΠΚ	Συνδυαστική αγωγή, v= 102 • BL+ M, v= 43, • με FQN, v= 38, • άλλη, v= 19 Μονοθεραπεία, v= 99 • BL, v= 37 • FQN, v= 55	Ενδονοσοκομειακή θνητότητα OR συνδυαστικής αγωγής 3,0 (95% ΔΕ 1,2-7,6; P= 0,02)
Ambroggio L ¹⁵	Πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοορτής	Παιδιά νοσηλευόμενα με ΠΚ	BL+ M, v= 4934, BL, v= 15809	Μειωμένη παραμονή στο νοσοκομείο ΣΚ 0,80 (95% ΔΕ 0,75-0,86) Απουσία διαφοράς στην επανεισαγωγή μετά από 14 ημέρες
Laserna E ¹⁶	Πολυκεντρική μελέτη πληθυσμού αναδρομικού τύπου	Νοσηλευόμενοι ασθενείς ≥ 65 ετών με ΠΚ από <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Συνδυασμός με M, v= 171 Συνδυασμός χωρίς M, v= 231	Θνητότητα μετά από 30 ημέρες 18,7% έναντι 16.5%, AK 1,14 (95% ΔΕ 0,70-1,83; P=0,50)
Naucner P ¹⁷	Πολυκεντρική μελέτη εθνικής κοορτής	Ενήλικες με πνευμονιοκοκκική ΠΚ και βακτηριαιμία	BL+ M, v= 26 BL+ FQN, v= 31 BL, v= 1098 BL+ άλλο, v= 272	Θνητότητα μετά από 30 μέρες χωρίς διαφορά
König R ¹⁸	Δευτερογενής ανάλυση προοπτικής	Νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΠΚ μέτριας βαρύτητας	BL+ M, v= 2449 BL, v= 2449	Θνητότητα μετά από 180 ημέρες χωρίς διαφορά

	πολυκεντρικής μελέτης παρατήρησης με propensity score matching	(εκτός ΜΕΘ)		
Falcone M ¹⁹	Πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης με propensity score matching	Σοβαρή πνευμονία σύμφωνα με τα κριτήρια IDSA/ ATS	Συνδυασμός με Ασπιρίνη-μακρολίδη, v= 148 Μόνο Ασπιρίνη, v= 237 Μόνο Μακρολίδη, v= 294 Άλλο, v= 616	Ωφέλεια επιβίωσης για ασθενείς με καρδιαγγειακές συνοσηρότητες ή χρόνιες πνευμονολογικές συνοσηρότητες και ≥10 λευκοκύτταρα ανά οπτικό πεδίο στις αναπνευστικές εκκρίσεις OR 0,55 (95%ΔΕ 0,44-0,68; P< 0,001) Θνητότητα μετά από 30 μέρες για το συνδυασμό 0,71 (95% ΔΕ 0,58- 0,88; P = 0,002)
Gilbert TT ²⁰	Μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη κοορτής	Ενήλικες με ΠΚ	BL+ M (3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη), v= 70 FQN, v= 101	Επανεισαγωγή στις 30 μέρες OR 1,42 (95% ΔΕ 0,41–4,91; P= 0,580)
Ceccato A ²¹	Μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης	Ενήλικες με ΠΚ και θετική μικροβιολογία	BL+ M, v= 932 FQN+/- BL, v= 783	Θνητότητα στις 30 μέρες χωρίς διαφορά Στην πολυπαραγοντική ανάλυση με propensity score matching, OR 0,28 (95% ΔΕ 0,09-0,92; P=0,036) σε ασθενείς με πνευμονιοκοκκική ΠΚ και υψηλή φλεγμονώδη απάντηση
Izadi M ²²	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένα	Νοσηλεύομενοι ασθενείς με ΠΚ	BL+ M, v= 75 FQN, v= 75	Απουσία διαφοράς στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα, στην αποτυχία της θεραπείας ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες
Arnold FW ²³	Δευτερογενής ανάλυση	Νοσηλεύομενοι ασθενείς	Συνδυασμός με M (εκ	Θνητότητα μετά από 30 ημέρες

	πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης παρατήρησης	με ΠΚ και βακτηριαιμία	των οποίων 99% BL+ M), v= 247 Συνδυασμός χωρίς M, v= 302	χωρίς διαφορά (18,4% έναντι 29,6%), προσαρμοσμένος ΣΚ 0,81 (95% ΔΕ 0,50-1,33; P = 0,41). Ενδονοσοκομειακή θνητότητα μικρότερη (7,3% έναντι 18.9%), προσαρμοσμένος ΣΚ 0,54 (95% ΔΕ 0,30-0,98; P = 0,043). Παρόμοια αποτελέσματα στις υποομάδες με σοβαρή και μη σοβαρή ΠΚ.
Rodrigo C ²⁴	Πολυκεντρική, προοπτική, παρατήρησης	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς με ΠΚ	BL+ M, v= 3239 BL, v= 2001	Ενδονοσοκομειακή θνητότητα μετά από 30 ημέρες χαμηλότερη, προσαρμοσμένο OR 0,72 (95% ΔΕ 0,60-0,85). Σε μέτριας βαρύτητας ΠΚ, OR 0,54 (95% ΔΕ 0,41-0,72) Σε υψηλής βαρύτητας ΠΚ, OR 0,76 (95% ΔΕ 0,60- 0,96)
Williams DJ ²⁵	Πολυκεντρική, προοπτική, μελέτη πληθυσμού με ενεργό επιτήρηση	Νοσηλεύόμενα παιδιά με ΠΚ (χαμηλή συχνότητα σοβαρής ΠΚ)	BL+ M, v= 399 BL, v= 1019	Διάρκεια νοσηλείας χωρίς διαφορά στο σύνολο της κοορτής και μετά από propensity score matching
Pereira JM ²⁶	Προοπτική, παρατήρησης, πολυκετρική, μελέτη κοορτής	Ενήλικες ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ με (σοβαρή) ΠΚ	Συνδυαστική θεραπεία, v= 381 • Με M, v= 305 • Με άλλο, v= 76 Μονοθεραπεία, v= 121	Ενδονοσοκομειακή θνητότητα και θνητότητα μετά από 6 μήνες χαμηλότερες OR 0,19 (% ΔΕ 0,06-0,61) και 0,24(% ΔΕ 0,08-0,69) αντίστοιχα
Van Werkhoven CH ²⁷	Αναδρομική ανάλυση τυχαιοποιημένης μελέτης	Ενήλικες ασθενείς με υποψία ΠΚ που έλαβαν μονοθεραπεία με β-λακτάμες για >48 ώρες	Άτυπη κάλυψη: 131 • BL+ M, v= 43 • Μονοθεραπεία M, v= 3	Θνητότητα μετά από 30 ημέρες, διάρκεια νοσηλείας, και κλιμάκωση της αγωγής χωρίς διαφορά με ή χωρίς άτυπη

Figueiredo-Mello C ²⁸	Μονοκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη	πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο (εκτός ΜΕΘ) HIV+/AIDS ενήλικες νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΠΚ	• FQN, v= 85 Μονοθεραπεία BL, v= 48 BL+ M (κεφτριαξόνη), v= 113 BL (με εικονικό), v= 112	κάλυψη Ενδοноσοκομειακή θνητότητα χωρίς διαφορά AK 1,22 (% ΔΕ 0,57-2,59; P= 0,61).
Ceccato A ²⁹	Διερευνητική αναδρομική ανάλυση μιας πολυκεντρικής διπλής τυφλής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης	Ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ΠΚ και υψηλή φλεγμονώδη ανταπόκριση (CRP≥15 mg/dl)	BL+ M, v= 13 BL+ M+ μεθυλπρεδνιζολόνη, v= 15 BL+ FQN, v= 37 BL+ FQN+ μεθυλπρεδνιζολόνη, v= 41	Αποτυχία θεραπείας και ενδοноσοκομειακή θνητότητα χωρίς διαφορά
Ito A ³⁰	Αναδρομική ανάλυση προοπτικής, μονοκεντρικής μελέτης παρατήρησης	Ασθενείς ≥15 ετών νοσηλευόμενοι με ΠΚ	BL+ M, v= 377 BL+ FQN, v= 119 BL+ άλλο, v= 90 BL, v= 248	Θνητότητα μετά από 30 μέρες χαμηλότερη OR 0,50 (95% ΔΕ 0,26-0,97; P= 0,04).
Lee MG ³¹	Μελέτη παρατήρησης εθνικού επιπέδου	Ενήλικες εξωτερικοί ασθενείς με ΠΚ	BL+ M, v= 505 BL, v= 5049 FQN, v= 3702	Αποτυχία θεραπείας, επανεισαγωγή και θνητότητα μετά από 30 ημέρες χωρίς διαφορά
Kyriazopoulou E ³²	Αναδρομική ανάλυση προοπτικού πολυκεντρικού μητρώου, με propensity score matching	Νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΠΚ που πληρούν τα κριτήρια σήψης κατά sepsis-3	BL+ M (κλαριθρομυκίνη), v= 130 BL+ M (αζιθρομυκίνη), v= 130 FQN, v= 130 BL, v= 130	Θνητότητα μετά από 28 ημέρες χαμηλότερη στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες OR 0,46 (95% ΔΕ 0,27-0,41; P= 0,006)
Okumura J ³³	Αναδρομική ανάλυση προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης	Ενήλικες ασθενείς νοσηλευόμενοι για ΠΚ (ή HCAP), με χαμηλό κίνδυνο για ανθεκτικά	BL+ M, v= 225 BL, v= 369	Θνητότητα μετά από 30 ημέρες χαμηλότερη OR 0,28 (95% ΔΕ 0,09-0,87; P= 0,027)

De la Calle C ³⁴	Μονοκεντρική αναδρομική ανάλυση προοπτικά συλλεχθέντων δεδομένων με propensity score matching	παθογόνα Νοσηλεύόμενοι ασθενείς με ΠΚ και βακτηριαιμία	BL συνδυαστική θεραπεία (3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη), n= 314 • BL+ M, n= 183 • BL+ FQN, n= 131 BL μονοθεραπεία (3 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνη), n= 69	Θνητότητα μετά από 7 και μετά από 30 ημέρες χαμηλότερη για την ομάδα συνδυαστικής θεραπείας OR 0,31 (% ΔΕ 0,10-0,97; P= 0,04) και 0,35 (% ΔΕ 0,13-0,94; P= 0,04), αντίστοιχα
Ito A ³⁵	Μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης με propensity score matching	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς (>15 ετών) με ΠΚ εκτός ΜΕΘ	BL+ M, n= 179 BL, n= 952	Θνητότητα μετά από 30 ημέρες χωρίς διαφορά. Ωστόσο, μειωμένη θνητότητα για την υποομάδα ασθενών με σοβαρή ΠΚ σύμφωνα με τα κριτήρια IDSA/ ATS OR 0,13 (% ΔΕ 0,02-0,99; P= 0,049)
Adrie C ³⁶	Πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς με ΠΚ στη ΜΕΘ	BL+ M, n= 164 BL, n= 471 BL+ FQN, n= 230	Θνητότητα μετά από 60 ημέρες χωρίς διαφορά

Συντομογραφίες ΑΚ: Αναλογικός Κίνδυνος (hazard ratio), ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας, ΠΚ:

Πνευμονία της κοινότητας, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος (relative risk), BL: β-λακτάμες, BL+M συνδυασμός β-λακτάμης με μακρολίδη,

FQN: φλουοροκινολόνες, M μακρολίδες, IDSA/ ATS: Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society, OR:

πηλίκιο συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio),

* Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μακρολίδες ήταν η κλαριθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη.

Από το σύνολο των μελετών που παρατίθενται στον **Πίνακα 1**, η πλειοψηφία (17/30, 56,7%) υποδηλώνει ωφέλεια της συνδυαστικής αγωγής με μακρολίδες, η οποία κυρίως αφορά τη σοβαρή πνευμονία, πνευμονιοκοκκικής αιτιολογίας, και με στοιχεία υπερφλεγμονώδους ανταπόκρισης. Ενδεικτικά, σε βακτηριαιμική ΠΚ, η συνδυαστική αγωγή σχετίστηκε με 3-πλάσια μείωση της θνητότητας 30 ημερών, σε σχέση με τη μονοθεραπεία.³⁴ Στη σοβαρή ΠΚ, βάσει των κριτηρίων IDSA/ ATS, η ομάδα συνδυαστικής αγωγής με αζιθρομυκίνη εμφάνιζε υπο-οκταπλάσιο κίνδυνο θνητότητας 30 ημερών.³⁵ Αντίστοιχα, σε μελέτη που περιλάμβανε 1174 ασθενείς με ΠΚ που πληρούσαν τα κριτήρια σήψης κατά sepsis-3, η προσθήκη κλαριθρομυκίνης σχετιζόταν με μικρότερη θνητότητα 28 ημερών συγκριτικά με κάθε άλλη θεραπεία (OR 0,51; % ΔΕ 0,29-0,90; P= 0,026 ως προς το συνδυασμό με αζιθρομυκίνη, OR 0,55; % ΔΕ 0,31-0,96; P= 0,049 ως προς τη μονοθεραπεία με β-λακτάμες, OR 0,46; % ΔΕ 0,27-0,80; P=0,009 ως προς τη μονοθεραπεία με κινολόνες).³²

Τρεις τυχαίοποιημένες μελέτες συνέκριναν την ωφέλεια του συνδυασμού β-λακτάμης με μακρολίδες ως προς τη μονοθεραπεία με β-λακτάμες την τελευταία δεκαετία. Η μεγαλύτερη ήταν μια μελέτη εναλλαγής και τυχαιοποίησης κατά ομάδες, σε ασθενείς εκτός της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), η οποία κατέδειξε μη κατωτερότητα της μονοθεραπείας ως προς τη συνδυαστική αγωγή ή τις φλουοροκινολόνες (απόλυτη διαφορά 1.9 % (90% ΔΕ -0.6 έως 4.4, με όριο για την κατωτερότητα -3%). Ωστόσο, λόγω του ότι το 40% των ασθενών με μονοθεραπεία τελικά έλαβε και κάλυψη για άτυπα παθογόνα κατά τη διάρκεια νοσηλείας, και λόγω του ελαφρά χαμηλότερου αριθμού συμμόρφωσης στην εντεταγμένη αγωγή των ασθενών με συνδυασμό β-λακτάμης και μακρολίδης, η μελέτη μπορεί να υπερεκτίμησε τη σχετική ωφέλεια της μονοθεραπείας με β-λακτάμη.¹³ Άλλη μελέτη, που επέτρεπε την ένταξη ασθενών με πνευμονία μέτριας βαρύτητας, δεν κατέδειξε τη

μη κατωτερότητα της μονοθεραπείας ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, που ήταν η επίτευξη κλινικής σταθερότητας την ημέρα 7 στο συνολικό πληθυσμό (διαφορά -7,6%; κατώτερο όριο % 90 ΔΕ -13, με όριο για την κατωτερότητα -8%). Αντίθετα, η συνδυαστική αγωγή έδειξε τάση προς ωφέλεια στον πληθυσμό με σοβαρή πνευμονία [σε βαθμολογία PSI IV: AK 0,81 (95% ΔΕ 0,59-1,10; P =0,18), σε βαθμολογία CURB65 ≥ 2 : HR 0,80 (95% ΔΕ, 0,61-1,06; P=0,09)], ενώ ταυτόχρονα η ομάδα συνδυαστικής αγωγής είχε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επανεισόδου στο νοσοκομείο εντός 30 ημερών (3,1% έναντι 7,9% με μονοθεραπεία, P= 0,01).¹² Τέλος, μια μικρότερη μελέτη με HIV+ ασθενείς με πνευμονία κοινότητας, δεν έδειξε διαφορά μεταξύ συνδυαστικής αγωγής και μονοθεραπείας ως προς την ενδοноσοκομειακή θνητότητα (AK 0,82; % ΔΕ 0,39-1,75; P= 0,61 για τη συνδυαστική αγωγή), ούτε ως προς τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία (Σχετικός κίνδυνος για θνητότητα μετά από 14 ημέρες ΣΚ 2,38; % ΔΕ 0,57-6,53; P= 0,09, ανάγκη για αγγειοσυσπαστική αγωγή OR 1,18; % ΔΕ 0,60 -2,29; P=0,63 ή μηχανικό αερισμό OR 1,24; % ΔΕ 0,64-2,40; P= 0,52, διάρκεια νοσηλείας; P= 0,80 και χρόνος έως την επίτευξη κλινικής σταθερότητας; P= 0,31), γεγονός που υποδηλώνει ότι η ανοσοτροποιοτική δράση των μακρολιδών περιορίζεται όταν οι υποκείμενη φυσική ανοσία είναι ήδη διαταραγμένη.²⁸

Οι πιο πρόσφατες μελέτες συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης αναφέρονται σε λίγες τυχαιοποιημένες προοπτικές και κυρίως σε παλαιότερες της δεκαετίας μελέτες παρατήρησης. Στην πλειοψηφία τους δείχνουν ωφέλεια της συνδυαστικής αγωγής β-λακταμών με μακρολίδες σε σχέση με τη μονοθεραπεία με β-λακτάμες.³⁷ Σε μετα-ανάλυση που περιέλαβε 16 μελέτες κοορτής σε σύνολο 42942 ασθενών, η συνδυαστική αγωγή σχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνητότητας (OR 0,67; 95% ΔΕ 0,61-0,73; P < 0,001), με ελάχιστη ετερογένεια.³⁸ Μεταγενέστερη

μετα-ανάλυση σε σύνολο 33332 ασθενών (3 παρεμβατικές τυχαιοποιημένες ή μη μελέτες και 11 παρατήρησης) ανέδειξε αντίστοιχα αποτελέσματα (OR 0,80; 95% ΔΕ 0,69-0,92; P = 0,002) με υψηλότερη ετερογένεια, και περαιτέρω αναλύσεις έδειξαν ότι η ωφέλεια της συνδυαστικής αγωγής ήταν εμφανέστερη στη σοβαρή πνευμονία (PSI \geq IV).³⁹ Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται και από άλλη ομάδα, που σε σύνολο 38 μελετών κατέδειξε μείωση της θνητότητας (OR 0,76; 95% ΔΕ 0,64-0,89).⁴⁰ Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύου, που περιορίστηκε στις τυχαιοποιημένες μελέτες (κατά κύριο λόγο ανοικτού τύπου) και εξαιρούσε τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ μονοθεραπείας με αναπνευστικές φλουοροκινολόνες, β-λακταμών και συνδυαστικής αγωγής β-λακταμών με μακρολίδες.⁴¹ Ωστόσο, τα αποτελέσματά της καθορίστηκαν από την πολυπληθεστερη μελέτη, και επηρεάζονται από του περιορισμούς που αναφέρθηκαν πιο πάνω.¹³ Αξίζει να αναφερθεί ότι ο πληθυσμός ασθενών που συμμετείχαν στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν μικρότερης ηλικίας και χαμηλότερης βαρύτητας, σε σχέση με τις μελέτες παρατήρησης, των οποίων η θνητότητα ήταν κατά 20% υψηλότερη.⁴² Σε μετα-ανάλυση που περιορίστηκε σε μελέτες παρατήρησης σε βαρέως πάσχοντες, η συνδυαστική αγωγή με μακρολίδες συνοδευόταν από σημαντικά μικρότερη θνητότητα συγκριτικά με οποιαδήποτε άλλη αγωγή (0,84; 95% ΔΕ 0,71-1,00; P = 0,05).⁴³

Η σύγκριση της συνδυαστικής αγωγής β-λακταμών/ μακρολιδών με τις αναπνευστικές φλουοροκινολόνες, είτε σε μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με β-λακτάμες περιλαμβάνει λιγότερες μελέτες, χωρίς να αναδεικνύει διαφορές ωφέλειας ως προς τη βραχυπρόθεσμη θνητότητα,^{42, 44-46} αν και μια μικρότερη μελέτη συσχέτισε το συνδυασμό με μακρολίδες με μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο, συγκριτικά με το συνδυασμό με κινολόνες.⁴⁷ Η σύγκριση μεταξύ των συχνότερα

χρησιμοποιούμενων μακρολιδών, κλαριθρομυκίνης και αζιθρομυκίνης ως επικουρική θεραπεία με β-λακτάμες έχει μελετηθεί ελάχιστα και δεν έχει αναδείξει κλινικά σημαντικές διαφορές.⁴⁸

Μακρολίδες στις ιογενείς νόσους του αναπνευστικού

Η χρήση των μακρολιδών σε αυτή την ένδειξη έχει ελεγχθεί με αντιφατικά αποτελέσματα, τα πιο υποσχόμενα από τα οποία αφορούν τον ιό της γρίππης. Σε μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτού τύπου σε ασθενείς με γρίππη Α, η προσθήκη αζιθρομυκίνης στην αγωγή με οσελταμιβίρη σχετίστηκε με γρηγορότερη λύση του πυρετού (μέγιστη θερμοκρασία την ημέρα 4 μικρότερη στην ομάδα συνδυασμού; $P=0,037$), αν και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα έκφρασης κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη (IL) 1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor-TNF)-α στη διάρκεια του χρόνου.⁴⁹ Αντίστοιχα, σε ασθενείς με γρίππη Α και αυξημένες συννοσηρότητες, η προσθήκη κλαριθρομυκίνης στην αγωγή με αναστολείς νευραμινιδάσης έδειξε ταχύτερη λύση του πυρετού κατά 0,5 ημέρες ($P < 0,05$).⁵⁰ Σε μια μελέτη ανοικτής τυχαιοποίησης που συμπεριέλαβε 324 νοσηλευόμενους ασθενείς με γρίππη Α (H3N2), η ομάδα θεραπείας με συνδυασμό κλαριθρομυκίνης με ναπροξένη και οσελταμιβίρη εμφάνισε σημαντικά μικρότερη θνητότητα 30 ημερών σε σχέση με την ομάδα μονοθεραπείας με οσελταμιβίρη (OR 0,06; 95% ΔΕ 0,004-0,94; $P = 0,04$).⁵¹ Σε μελέτη αντίστοιχου σχεδιασμού, σε 50 νοσηλευόμενους ασθενείς με γρίππη Α ή Β (κυρίως Α/H3N2), ο συνδυασμός αζιθρομυκίνης και οσελταμιβίρης σχετίστηκε με ταχύτερη μείωση της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-6, IL-8, και IL-17, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με οσελταμιβίρη, χωρίς διαφορά στη θνητότητα.⁵²

Αντίθετα, η χρήση μακρολιδών στην περίπτωση των κορωνοϊών δεν έχει καταδείξει πλεονέκτημα επιβίωσης. Συγκεκριμένα, σε αναδρομική μελέτη παρατήρησης 349 βαρέως πασχόντων ασθενών με MERS-CoV, η επικουρική χρήση μακρολιδών, μεταξύ άλλων, δεν είχε επίδραση στη θνητότητα μετά από 90 ημέρες (OR 0,84; 95% ΔΕ 0,47-1,51; P=0,56), ούτε στην κάθαρση του ιικού φορτίου (AK 0,88; 95% ΔΕ 0,47-1,64; P= 0,68).⁵³ Στο παράδειγμα της λοίμωξης από SARS-CoV-2, η πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση καταμετρά 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (με μεγαλύτερη τη μελέτη RECOVERY,⁵⁴ και 11 παρατήρησης σε σύνολο 22984 ασθενών, από τις οποίες φάνηκε ότι η χρήση αζιθρομυκίνης δε μειώνει τη θνητότητα 28 ημερών συγκριτικά με την καθιερωμένη αγωγή (OR 0,95; 95% ΔΕ 0,79-1,13).⁵⁵ Άλλη μετα-ανάλυση, σε σύνολο 9476 ασθενών, κατέληξε ότι η προσθήκη αζιθρομυκίνης δεν επηρεάζει τη θνητότητα μετά από 28 ημέρες, τόσο στους νοσηλευόμενους (Σχετικός κίνδυνος-ΣΚ 0,98; 95% ΔΕ 0,90-1,06), όσο και στους εξωτερικούς ασθενείς (ΣΚ 1,00; 95% 0,06-15,69), αν και με μικρότερο βαθμό βεβαιότητας.⁵⁶ Χαρακτηριστικό γνώρισμα των μελετών που περιλήφθηκαν ήταν ο σχεδιασμός ανοικτού τύπου και η συχνή έλλειψη σύγχρονης αξιολόγησης της μεταβολής της ανοσιακής κατάστασης του ξενιστή υπό την επίδραση των μακρολιδών, ώστε να αξιολογηθεί ο φαινότυπος ασθενών που επωφελούνται περισσότερο από αυτές. Σε μια ανοικτού τύπου μελέτη 90 ασθενών με ήπιας βαρύτητας COVID-19, η πρώιμη χορήγηση κλαριθρομυκίνης (εντός 5 ημερών από την έναρξη συμπτωμάτων) σχετίστηκε με OR 6.62 (1.19–32.63; P= 0,030) για την επίτευξη του σύνθετου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, που ήταν η απουσία ανάγκης για νέα νοσηλεία, η απουσία προόδου προς πνευμονία, η μείωση κατά 50% των αναπνευστικών συμπτωμάτων με σύγχρονη απουσία προόδου προς σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια ή θάνατο. Τα ανωτέρω συνοδεύτηκαν από προοδευτική

μείωση του ιϊκού φορτίου, εκφραζόμενη ως \log_2 αντίγραφα των γονιδίων *E* και *RdRp*, και μειωμένες συγκεντρώσεις IL-6 και TNF- α στον ορό συγκριτικά με σύγχρονους μάρτυρες που δεν έλαβαν κλαριθρομυκίνη.⁵⁷ Δεν είναι κατανοητό εάν οι μακρολίδες διαθέτουν αντι-ιικές ιδιότητες ή η δράση τους σχετίζεται με ανοσοτροποποιητικούς μηχανισμούς. Χρήση κλαριθρομυκίνης στη βρογχιολίτιδα των παιδιών έχει σχετισθεί με χαμηλότερη έκφραση της IL-8 στο ρινικό επιθήλιο αλλά όχι με μικρότερο ιικό φορτίο.⁵⁸

Μακρολίδες στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και τη σήψη

Στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome-ARDS), δευτερογενής ανάλυση μιας προηγούμενης προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης έδειξε ότι η επικουρική αγωγή με αζιθρομυκίνη λειτουργούσε προστατευτικά ως προς τη θνητότητα μετά από 180 ημέρες, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι πνευμονίας (AK 0,49, 95% ΔΕ 0,27–0,87).⁵⁹ Αντίστοιχα, μια ανάλυση αντιστοίχισης βαρύτητας σε 124 ασθενείς με μέτριου ή σοβαρού βαθμού ARDS έδειξε μικρότερο κίνδυνο θνητότητας μετά από 90 ημέρες με την προσθήκη αζιθρομυκίνης (AK 0,49; 95% ΔΕ 0,27-0,87; $P = 0,015$), ενώ ο απογαλακτισμός από το μηχανικό αερισμό ήταν ταχύτερος (AK 1,74; 95% ΔΕ 1,07-2,81; $P = 0,026$).⁶⁰ Ωστόσο, νεότερα δεδομένα από μια πολυπληθέστερη αναδρομικού τύπου μελέτη σε 695 ασθενείς με ARDS σχετιζόμενο με πνευμονία της κοινότητας (με αντιστοίχιση βαρύτητας σε λόγο 1:4), δεν κατέδειξαν διαφορές ως προς τη νοσοκομειακή (34,5% έναντι 37,6%, $P = 0,556$) και τη θνητότητα μετά από 28 ημέρες (46,0% έναντι 49,1%, $P = 0,569$), πιθανώς λόγω των ορισμών που χρησιμοποιήθηκαν, που περιορίζονταν σε διοικητικά (ICD-10) και όχι σε κλινικά δεδομένα κατάταξης.⁶¹

Τα δεδομένα στη σήψη είναι ακόμη λιγότερα. Μια αναδρομική μελέτη 105 ασθενών με σήψη (εκ των οποίων 72% παρουσίαζε συνοδό σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια), έδειξε ότι οι ημέρες παραμονής εκτός Μονάδας Ενατικής Θεραπείας ήταν κατά 5,83 περισσότερες (συντελεστής παλινδρόμησης 5,83; σταθερό σφάλμα 2,03; $P= 0,005$) όταν το αντιμικροβιακό θεραπευτικό σχήμα περιλάμβανε αζιθρομυκίνη, και αυτό ανεξάρτητα από την παρουσία πνευμονίας ως πρωτογενούς εστίας λοίμωξης ή όχι.⁶² Παλαιότερα αναδρομικά δεδομένα σε ασθενείς με σήψη και πνευμονία της κοινότητας επιβεβαιώνουν την ανεξάρτητη προστατευτική δράση των μακρολιδών στη θνητότητα 30 και 90 ημερών (AK 0,3; 95% ΔΕ 0,2-0,7 και HR 0,3, 95% ΔΕ 0,2-0,6 αντίστοιχα), ακόμη και στην περίπτωση παθογόνων με αποδεδειγμένη αντίσταση στις μακρολίδες.⁶³

Δύο μόνο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την επίδραση των μακρολιδών στη σήψη και κατέδειξαν ωφέλεια επιβίωσης ανάμεσα στους βαρύτερα πάσχοντες ασθενείς. Τα αποτελέσματά τους συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με Gram-αρνητικής αιτιολογίας σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια παρατηρήθηκε 5πλάσια μείωση της πιθανότητας θανάτου στους ασθενείς που λάμβαναν επικουρική αγωγή με κλαριθρομυκίνη. Η ωφέλεια αυτή ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με ARDS.⁶⁴ Σε πνευμονία σχετιζόμενη με το μηχανικό αερισμό, η πιθανότητα θανάτου από σήψη και σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας ήταν κατά το ήμισυ μικρότερη στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης.⁶⁵ Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με το χαμηλό κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, δημιουργούν ένα ασφαλές προφίλ κόστους-ωφέλειας για την κλαριθρομυκίνη.⁶⁶

Πίνακας 2. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την επικουρική χρήση μακρολιδών στη σήψη

Αναφορά	Τύπος, Σχεδιασμός	Πληθυσμός	Παρέμβαση, (n)	Έκβαση για τη συνδυαστική αγωγή με M
Giamarellos- Bourboulis EJ ⁶⁴	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη	Ενήλικες ασθενείς με Gram-αρνητική σήψη	Κλαριθρομυκίνη (+ καθιερωμένη αγωγή), n= 302 Εικονικό φάρμακο (+ καθιερωμένη αγωγή), n= 298	Θνητότητα μετά από 28 ημέρες χωρίς διαφορά Χρόνος έως την επίλυση της λοίμωξης 6 ημέρες για την κλαριθρομυκίνη έναντι 10 για το εικονικό ($P=$ 0,037) Θάνατος από σηπτική καταπληξία και σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας ΣΚ για κλαριθρομυκίνη 3,58 (95% ΔΕ 2,29- 5,59) ΣΚ για εικονικό 6,21 (95% ΔΕ 4,16-9,27) $P= 0,036$ Θνητότητα 28 ημερών σε ασθενείς με ARDS OR 0,32 (95% ΔΕ 0,12-0,86 ; $P= 0,034$)
Giamarellos- Bourboulis EJ ⁶⁵	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική	Ενήλικες ασθενείς με σήψη από πνευμονία	Κλαριθρομυκίνη (+ καθιερωμένη αγωγή), n= 100	Επίλυση της λοίμωξης ΑΚ 1,48 (95% ΔΕ 1,00-2,20; $P=$ 0,048) Απογαλακτισμός από το μηχανικό αερισμό 16 (8-28)

μελέτη	σχετιζόμενη με μηχανικό αερισμό	Εικονικό φάρμακο (+ καθιερωμένη αγωγή), n= 100	ημέρες για την κλαριθρομυκίνη έναντι 23 (12-28); $P=$ 0,001 Θνητότητα από σήψη και σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας μετά από 28 ημέρες OR 3,78 (95% ΔΕ 1,36-10,45) για κλαριθρομυκίνη OR 19,00 (% ΔΕ 5,64-64,03) για εικονικό $P= 0,048$
--------	------------------------------------	--	--

Συντομογραφίες ΑΚ: αναλογικός κίνδυνος, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος, ARDS : acute respiratory syndrome,
OR : odds ratio

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θνητότητα που συνοδεύει τη σήψη παραμένει μη αποδεκτά υψηλή, αγγίζοντας το 26,7% για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς και το 41,9% για εκείνους που νοσηλεύονται στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).⁶⁷ Αντιστοιχεί στο 19,7% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως,⁶⁸ και συνοδεύεται από σημαντική μακρόχρονη νοσηρότητα.⁶⁹ Παρά την πρώιμη αναγνώριση, την έγκαιρη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής και την οργανική υποστήριξη, η ανεύρεση επικουρικών στοχευμένων θεραπειών είναι αναγκαία. Ωστόσο, η πλειονότητα των μελετηθέντων παρεμβάσεων που στόχευαν την ανοσοολογική απάντηση του ξενιστή απέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα,⁷⁰⁻⁷⁷ πιθανά λόγω ανεπαρκούς κατανόησης των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.⁷⁸

Οι μακρολίδες φέρονται να ασκούν ανοσοτροποποιητικές δράσεις,⁷⁹ όπως φάνηκε στο παράδειγμα της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας,⁸⁰ και στην αντιμετώπιση της ΠΚ, όπου η συνδυαστική θεραπεία με β-λακτάμες σχετίζεται με μειωμένη θνητότητα και ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης εκλογής.^{6,40} Οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες της κλαριθρομυκίνης έχουν μελετηθεί σε σοβαρές λοιμώξεις από βακτήρια που δεν εμπίπτουν στο αντιμικροβιακό φάσμα των μακρολιδών, όπως η πνευμονία που σχετίζεται με τη χρήση μηχανικού αερισμού (ventilator-associated pneumonia-VAP) και οι λοιμώξεις από Gram-αρνητικά παθογόνα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επικουρική αγωγή με κλαριθρομυκίνη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο βελτιώνει τη θνητότητα μεταξύ των πλέον βαρέως πασχόντων ασθενών, ιδίως αυτών που πάσχουν από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Dysfunction Syndrome-ARDS).^{64,65} Η ωφέλεια αυτή σχετιζόταν με σημεία βελτίωσης της σχετιζόμενης με τη σήψη ανοσοπαράλυσης, χαρακτηριστικής της παρατεταμένης πορείας των νοσοκομειακών/

σχετιζόμενων με τη φροντίδα λοιμώξεων.⁸¹ Τα σημεία αυτά περιλαμβάνουν υψηλότερη παραγωγή ιντερλευκίνης 6 (IL-6) από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, μείωση του λόγου της ιντερλευκίνης 10 (IL-10) προς TNF α (tumor necrosis factor-alpha) και αύξησης της έκφρασης του CD86 στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα.

Βασει αυτών των παρατηρήσεων, διεξήχθη τη μελέτη INCLASS (INtravenous CLArithromycin in Sepsis and multiple organ dysfunction Syndrome) με στόχο να αξιολογηθεί ο επικουρικός ρόλος της κλαριθρομυκίνης στην καθιερωμένη αγωγή για ασθενείς υψηλού κινδύνου με σήψη.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δεοντολογικά ζητήματα

Η μελέτη INCLASS ήταν μια φάσεως 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, που έλαβε χώρα σε 13 κέντρα (11 πολυδύναμες ΜΕΘ και 2 κλινικές Εσωτερικής παθολογίας), σε τριτοβάθμια νοσοκομεία στην Ελλάδα και το Βέλγιο. Το πρωτόκολλο και το έντυπο έγγραφης συγκατάθεσης εγκρίθηκαν στην Ελλάδα [Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (51239/01-06-2017), Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (52086/2017)], και το Βέλγιο [Federal Agency of Medicines and Health Products (1078386/16-04-2018), Central Ethics Committee, Erasme University Hospital (P2018/376, 19-10-2018)]. Η εγγραφή της μελέτης έγινε στη βάση EudraCT (2017-001056-55) και Clinicaltrials.gov (NCT03345992). Πρίν την ένταξη στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς ή οι νόμιμοι αντιπρόσωποι υπέγραψαν το έντυπο έγγραφης συγκατάθεσης.

Συμμετέχοντες

Ενήλικοι ασθενείς με σήψη και σύνδρομο πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας (ΣΠΟΑ) ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη. Τα κριτήρια συμμετοχής ήταν α) η παρουσία σήψης μετά από ενδονοσοκομειακή πνευμονία, πνευμονία σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας, πνευμονία σχετιζόμενη με το μηχανικό αερισμό, πρωτοπαθή Gram-αρνητική βακτηριαιμία ή ενδοκοιλιακή λοίμωξη, β) η παρουσία αναπνευστικής ανεπάρκειας, οριζόμενης ως πηλίκιο $PaO_2/FiO_2 < 200$ και γ) η παρουσία συνολικής βαθμολογίας Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) για οργανικές ανεπάρκειες, πλην του αναπνευστικού, μεγαλύτερης του 3.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν α) η κύηση ή ο θηλασμός, β) η ουδετεροπενία (< 1000 ουδετερόφιλα/ mm^3), γ) η λήψη κορτικοστεροειδών σε δόση μεγαλύτερη από 0,4 mg/kg ισοδύναμου πρεδνιζόνης ημερησίως για τις 15 τελευταίες ημέρες ή λήψη άλλης ανοσοκατασταλτικής αγωγής, δ) η μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή μυελού των οστών, ε) η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας με γνωστά επίπεδα $CD_4 \leq 200/mm^3$, γνωστή ενεργός νεοπλασία ή άλλες παθολογικές καταστάσεις μη σχετιζόμενες με τη σήψη που να σχετίζονται με προσδόκιμο επιβίωσης κάτω από ένα μήνα, ιστορικό αλλεργίας στις μακρολίδες, η προηγούμενη συμμετοχή στη μελέτη, η χορήγηση μακρολιδών για το παρόν λοιμώδες επεισόδιο.

Ορισμοί

Η σήψη και η σηπτική καταπληξία ορίστηκαν βάσει της κατάταξης Sepsis-3.⁸² Οι ορισμοί για τις κύριες λοιμώξεις ήταν οι ακόλουθοι:

Η Νοσοκομειακή Πνευμονία (Hospital-acquired pneumonia -HAP) ορίστηκε από την παρουσία νέου ή εξελισσόμενου ακτινολογικού διηθήματος σε μη

διασωληνομένο ασθενή ο οποίος νοσηλευόταν για περισσότερες από 48 ώρες και παρουσίαζε τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω σημεία:⁸³

- Θερμοκρασία ορθού μεγαλύτερη ή ίση του 38°C
- Λευκοκυττάρωση πάνω από 12000/mm³
- Ρόγχοι ή άλλοι επιπρόσθετοι ήχοι στην πνευμονική ακρόαση
- Πυώδη πτύελα
- Αναπνευστική συχνότητα μεγαλύτερη των 20 αναπνοών/ λεπτό
- Προκαλσιτονίνη ορού μεγαλύτερη από 0,25 ng/ml
- Χρώση Gram σε δείγμα τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος που να καταδεικνύει την παρουσία Gram-αρνητικών βακτηρίων

Η πνευμονία σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας (Healthcare-associated pneumonia- HCAP) ορίστηκε από την παρουσία νέου ή εξελισσόμενου ακτινολογικού διηθήματος σε μη διασωληνομένο ασθενή ο οποίος είχε τουλάχιστον έναν από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου για HCAP:⁸³

- Νοσήλεια τις τελευταίες 90 ημέρες
- Διαμονή σε μονάδα φροντίδας μακράς νοσηλείας
- Χρόνια αιμοκάθαρση

ΚΑΙ ο οποίος εμφάνιζε τουλάχιστον ένα από παρακάτω κλινικά χαρακτηριστικά:

- Θερμοκρασία ορθού μεγαλύτερη ή ίση του 38°C
- Λευκοκυττάρωση πάνω από 12000/mm³
- Ρόγχοι ή άλλοι επιπρόσθετοι ήχοι στην πνευμονική ακρόαση
- Πυώδη πτύελα
- Αναπνευστική συχνότητα μεγαλύτερη των 20 κύκλων/ λεπτό
- Προκαλσιτονίνη ορού μεγαλύτερη των 0,25 ng/ml

- Χρώση Gram σε δείγμα τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος που να καταδεικνύει την παρουσία Gram-αρνητικών βακτηρίων

Η πνευμονία σχετιζόμενη με τη χρήση μηχανικού αερισμού (ventilator-associated pneumonia- VAP) ορίστηκε από την παρουσία νέου ή εξελισσόμενου ακτινολογικού διηθήματος σε ασθενή ο οποίος βρισκόταν υπό μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 48 ώρες και παρουσίαζε τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κλινικά χαρακτηριστικά:⁸³

- Θερμοκρασία ορθού μεγαλύτερη ή ίση του 38°C
- Λευκοκυττάρωση πάνω από 12000/mm³
- Πυώδεις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις
- Προκαλσιτονίνη ορού μεγαλύτερη των 0,25 ng/ml
- Χρώση Gram σε δείγμα τραχειοβρογχικών εκκρίσεων ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος που να καταδεικνύει την παρουσία Gram-αρνητικών βακτηρίων

Η πρωτοπαθής Gram αρνητική βακτηριαιμία (bloodstream infection- BSI) ορίστηκε ως η απομόνωση τουλάχιστον ενός Gram αρνητικού μικροοργανισμού σε καλλιέργεια αίματος, η οποία δε σχετιζόταν με λοίμωξη κεντρικής γραμμής, σε ασθενή που παρουσίαζε ΟΛΑ τα παρακάτω χαρακτηριστικά:⁸⁴

- Θερμοκρασία ορθού μεγαλύτερη ή ίση του 38°C ή λευκοκυττάρωση πάνω από 12000/mm³
- Αποτυχία εντοπισμού της αρχικής εστίας της λοίμωξης παρά την ενδελεχή κλινική και ακτινολογική αξιολόγηση

Η ενδοκοιλιακή λοίμωξη (intra-abdominal infection- IAI) ορίστηκε από την

παρουσία ΟΛΩΝ των παρακάτω χαρακτηριστικών:⁸⁴

- Θερμοκρασία ορθού μεγαλύτερη ή ίση του 38°C ή λευκοκυττάρωση πάνω από 12000/mm³
- Ακτινολογικά ευρήματα από υπερηχογράφημα κοιλίας ή υπολογιστική αξονική τομογραφία ή απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού κοιλίας συμβατά με μια ενδοκοιλιακή λοίμωξη είτε διεγχειρητική τεκμηρίωση ενδοκοιλιακής λοίμωξης.

Δευτερογενείς λοιμώξεις που ταυτοποιήθηκαν κατά την παρακολούθηση ορίστηκαν βάσει συμβατικών κριτηρίων.⁸³⁻⁸⁵ Μόνο κλινικά σημαντικές, συστηματικές λοιμώξεις (πνευμονία, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, πρωτοπαθής βακτηριαιμία, λοίμωξη αιματικής ροής σχετιζόμενη με καθετήρα, λοίμωξη μαλακών μορίων, οξεία πυελονεφρίτιδα, λοίμωξη ουροφόρων οδών σχετιζόμενη με καθετήρα παρουσία συστηματικών εκδηλώσεων, διηθητικές μυκητιάσεις) θεωρήθηκαν δευτερογενείς λοιμώξεις, ενώ τοπικές λοιμώξεις (τραχειοβρογχίτιδα σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, κυστίτιδα, μυκητίαση στόματος, ερπητική στοματίτιδα) όχι.

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ορίστηκε με βάση τα κριτήρια του Βερολίνου.⁸⁶

Όπως αξιολογήθηκε από τις επισκέψεις επιλεξιμότητας, όλα τα κέντρα μελέτης συμμορφώνονταν με τις γραμμές του Surviving Sepsis Campaign για την αντιμετώπιση του σηπτικού συνδρόμου,⁸⁷ καθώς και με τις τοπικές αντιμικροβιακές κατευθυντήριες γραμμές.⁸⁸⁻⁹⁰ Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, οριζόμενη ως η αγωγή που χορηγήθηκε κατά τις πρώτες 48 ώρες από την έναρξη της λοίμωξης,

θεωρήθηκε ως κατάλληλη όταν το παθογόνο ταυτοποιήθηκε και ήταν ευαίσθητο σε ένα τουλάχιστον χορηγούμενο αντιμικροβιακό παράγοντα (με καταγεγραμμένη δοκιμασία αντοχής ή με λογικά αναμενόμενη ευαισθησία-π.χ. μετρονιδαζόλη για *Clostridioides difficile*), και όταν η δόση και η συχνότητα της αντιμικροβιακής αγωγής ήταν βέλτιστη για την εστία λοίμωξης που είχε ταυτοποιηθεί, βάσει των τοπικών αντιμικροβιακών κατευθυντήριων γραμμών.⁸⁸⁻⁹⁰ Η καταλληλότητα των αντιμικροβιακών σχημάτων αξιολογούνταν από τους ερευνητές και επαληθεύονταν από ένα ιατρικό επιτηρητή με εκπαίδευση στις λοιμώδεις νόσους, τυφλό ως προς την τυχαιοποίηση.

Η ανταπόκριση στη σήψη, ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο, ορίστηκε βάσει προηγούμενης δημοσίευσης της ομάδας μας, η οποία κατέδειξε ότι η σχετική μεταβολή της βαθμολογίας SOFA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για τη θνητότητα στις 28 ημέρες.⁹¹

Τυχαιοποίηση και Παρέμβαση

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα τυφλής αγωγής με κλαριθρομυκίνη ή εικονικό φάρμακο με αναλογία 1:1 με ξεχωριστή αλληλουχία ανά κέντρο μελέτης και ανά ομάδες μεγέθους 10 ασθενών. Η λίστα τυχαιοποίησης δημιουργήθηκε από ανεξάρτητο στατιστικολόγο πριν την έναρξη της μελέτης και παραδόθηκε σε κάθε κέντρο μελέτης με τη μορφή σφραγισμένου φακέλου, ατομικού με τον κωδικό του κάθε συμμετέχοντα. Ο κάθε φάκελος αποσφραγιζόταν από το φαρμακοποιό της μελέτης για την παρασκευή της τυχαιοποιημένης αγωγής. Όλοι οι άλλοι εμπλεκόμενοι στη μελέτη (ερευνητές, ασθενείς, ιατρικό/παραϊατρικό προσωπικό, καταγράφωντες των δεδομένων) ήταν τυφλοί ως προς την αγωγή αυτή.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ενδοφλέβια αγωγή με κλαριθρομυκίνη (ανασύσταση 1gr σε 20 ml ενέσιμου ύδατος και στη συνέχεια διάλυση του σε τελικό όγκο 250 ml διαλύματος δεξτρόζης 5%) ή εικονικό φάρμακο (ισοδύναμος όγκος ενέσιμου ύδατος, διαλυμένος σε τελικό όγκο 250 ml διαλύματος δεξτρόζης 5%), χορηγούμενα άπαξ ημερησίως σε έγχυση 1 ώρας, για 4 συνεχόμενες ημέρες. Τα τελικά σκευάσματα είχαν παρόμοια εμφάνιση. Η επιλογή της λοιπής θεραπείας βρισκόταν στην ευχέρεια των θεραπόντων ιατρών. Δεν υπήρχε προκαθορισμένο χρονικό παράθυρο από την ένταξη έως τη χορήγηση του φαρμάκου μελέτης, η οποία απαιτούνταν να είναι το νωρίτερο δυνατό.

Διαδικασίες της μελέτης

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν ημερησίως έως την ημέρα 28 ή την έξοδο από το νοσοκομείο (οποιοδήποτε συνέβαινε πρώτο). Σε περίπτωση εξόδου πριν από την ημέρα 28, η επίσκεψη της συγκεκριμένης ημέρας πραγματοποιούνταν τηλεφωνικώς για την αξιολόγηση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και της ασφάλειας του φαρμάκου μελέτης. Μια δεύτερη τηλεφωνική συνομιλία πραγματοποιούνταν την ημέρα 90 με τον ασθενή ή το φροντιστή του, για την αξιολόγηση της θνητότητας. Τα δεδομένα καταγράφονταν σε ειδικό φύλλο καταγραφής, ενώ η αντιτυπία με τα πηγαία δεδομένα πραγματοποιούνταν από εκπαιδευμένους επιτηρητές κλινικών δοκιμών. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα καταγράφονταν ημερησίως έως τη μέρα 28 ή την έξοδο από το νοσοκομείο, και κατόπιν αναφοράς από τους ασθενείς ή τους φροντιστές έως την ημέρα 90. Η κατάταξη του National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, έκδοση 5.0 (2017) χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή τους. Τα ελλειπή

δεδομένα αντιμετωπίστηκαν ως τέτοια, με παράθεση του αριθμού και του ποσοστού των ασθενών που αφορούσαν.

Οι εργαστηριακές μετρήσεις, που αφορούσαν τους κυτταρικούς πληθυσμούς και την έκφραση του (mHLA)-DR πραγματοποιήθηκαν τις ημέρες 1, 5 και 10, με κυτταρομετρία ροής. Το συνολικό RNA απομονώθηκε από τα φιαλίδια PAXgene blood RNA tubes (Qiagen), που συλλέχθηκαν τις ημέρες 1, 5 και 10, με τα PaxGene Blood miRNA kits βάσει των οδηγιών του παρασκευαστή (Qiagen). Οι βιβλιοθήκες αλληλούχησης του RNA ετοιμάστηκαν χρησιμοποιώντας KAPA RNA Hyperprep with RiboErase (Roche) kits. Οι βιβλιοθήκες αλληλουχήθηκαν χρησιμοποιώντας το εργαλείο Illumina HiSeq4000 (Illumina). Όλες οι διαδικασίες ημέρας 1 έγιναν πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης του φαρμάκου μελέτης.

Καταληκτικά Σημεία

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα μετά από 28 ημέρες, οποιασδήποτε αιτιολογίας. Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η θνητότητα των 90 ημερών, η θνητότητα μετά από 28 ημέρες στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία, η πρώιμη ανταπόκριση της σήψης (μείωση της αρχικής βαθμολογίας SOFA κατά $\geq 25\%$ την 3^η ημέρα), η κλινική ανταπόκριση της σήψης (μείωση της αρχικής βαθμολογίας SOFA κατά $\geq 25\%$ την 7^η ημέρα), η εμφάνιση νέου σηπτικού επεισοδίου στους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση της σήψης, ο χρόνος έως το νέο σηπτικό επεισόδιο και οι διαφορές στους κυτταρικούς πληθυσμούς και τη γονιδιακή έκφραση μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Στατιστική Ανάλυση

Το μέγεθος του δείγματος υπολογίστηκε για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, προβλέποντας θνητότητα μετά από 28 ημέρες 55% σε ασθενείς με σήψη και αναπνευστική ανεπάρκεια, και μείωση κατά 25% υπό συνδυαστική αγωγή με κλαριθρομυκίνη (64,65). Για την ανίχνευση αυτής της διαφοράς με ισχύ 80% στο επίπεδο σημαντικότητας 10%, 55 ασθενείς έπρεπε να εισαχθούν σε κάθε ομάδα θεραπείας. Δεν προβλέφθηκε ενδιάμεση ανάλυση.

Τα κλινικά καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αναλύθηκε με την ακριβή δοκιμασία δύο κατευθύνσεων κατά Fisher και επιβεβαιώθηκε με λογιστική παλινδρόμηση. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της θνητότητας ανά ομάδα θεραπείας, και η επίδραση αυτής στη θνητότητα μετά από 28 ημέρες αναλύθηκε με μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox. Για την αναζήτηση παραγόντων σχετιζόμενων με τη θνητότητα μετά από 28 ημέρες, πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση κατά στάδια, χρησιμοποιώντας προκαθορισμένες μεταβλητές (ηλικία, φύλο, βαθμολογία acute pathophysiology and chronic health evaluation-APACHE II, δείκτης συννοσηροτήτων του Charlson-Charlson comorbidity index-CCI) καθώς και την καταλληλότητα της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Η επίδραση της ομάδας θεραπείας στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία συγκρίθηκε με τη δοκιμασία χ^2 κατά Pearson ή δοκιμασία Fisher διπλής κατεύθυνσης, εάν πρόκειτο για κατηγορικές μεταβλητές, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές αναλύθηκαν με τη δοκιμασία κατά Student, ή κατά Mann-Whitney, όπως αρμόζει.

Οι παρακάτω αναλύσεις υπο-ομάδων είχαν προγραμματιστεί ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και τη θνητότητα μετά από 90 ημέρες: κατά χώρα

ένταξης, κατά τμήμα ένταξης (ΜΕΘ ή παθολογική κλινική), βάσει αγωγής (αναλόγως με το εάν η αγωγή ήταν πλήρης/ ελήφθησαν και οι 4 δόσεις), βάσει παρουσίας σηπτικής καταπληξίας, βάσει κατάταξης στην ομάδα υψηλότερης βαθμολογίας SOFA (οριζόμενης ως το ανώτερο τεταρτημόριο της κατανομής του πληθυσμού της μελέτης), βάσει της παρουσίας ARDS, βάσει της αρχικής εστίας λοίμωξης, βάσει της καταλληλότητας της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής και βάσει της απομόνωσης Gram-αρνητικού ή όχι παθογόνου (για τις λοιμώξεις με θετική μικροβιολογία). Η αλληλεπίδραση μεταξύ των υπο-ομάδων και της ομάδας θεραπείας ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία Breslow-Day και επιβεβαιώθηκαν με λογιστική παλινδρόμηση, για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και τη θνητότητα μετά από 90 ημέρες.

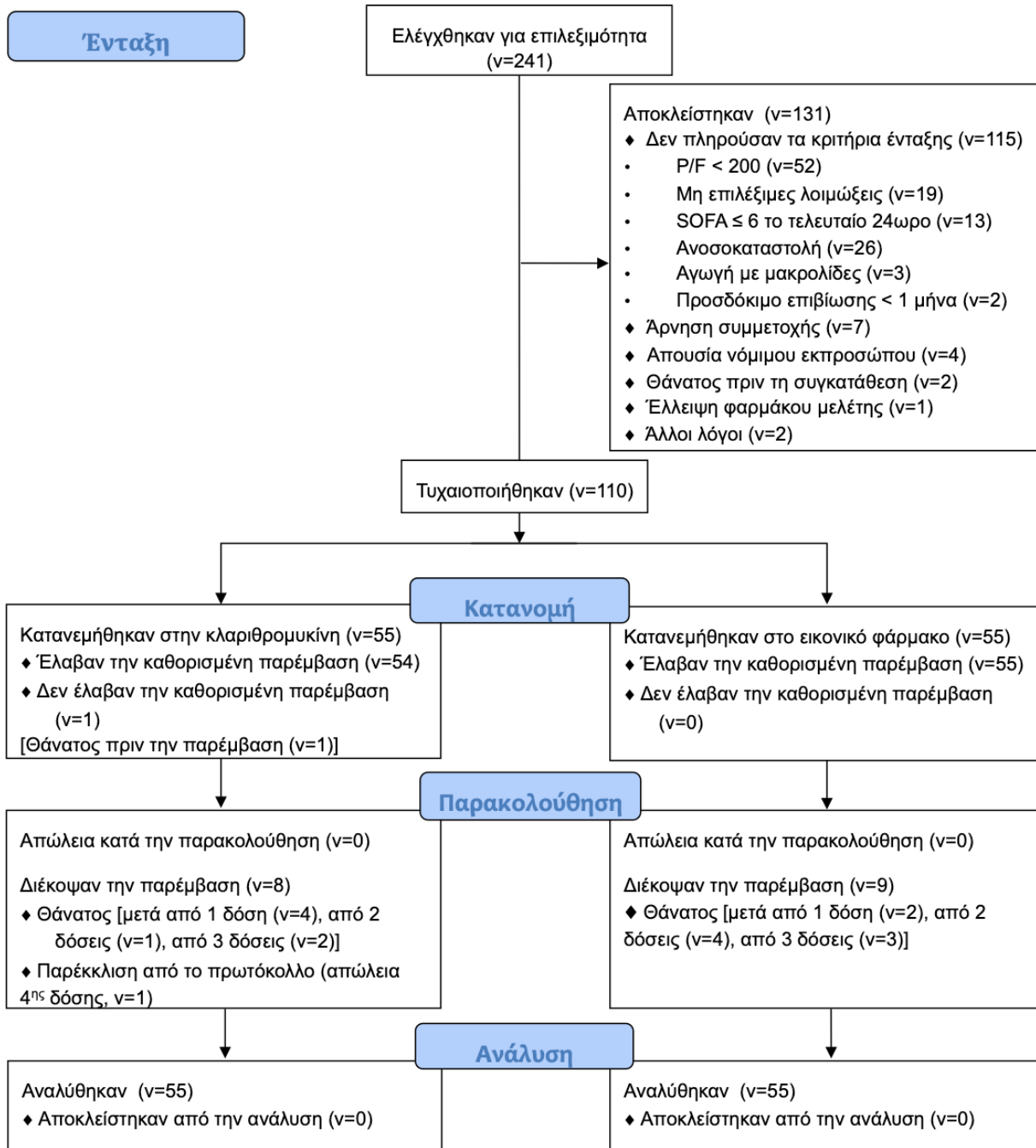
Επίσης πραγματοποιήθηκαν αναδρομικές (post-hoc) πολυπαραγοντικές δοκιμασίες παλινδρόμησης ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, για να προσδιοριστεί α) εάν ένα απλούστερο μοντέλο, προσαρμοσμένο στο δείγμα της μελέτης (που περιέχει τη βαθμολογία SOFA, το δείκτη CCI και την καταλληλότητα της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής), β) εάν η πρώιμη (εντός 48 ωρών από την εκδήλωση της σήψης) σε σχέση με την όψιμη (μετά τις 48 ώρες) παρέμβαση με το φάρμακο μελέτης γ) ή κατά πόσο οι διάφορες κατηγορίες σύγχρονης αντιμικροβιακής αγωγής είχαν επίδραση στη θνητότητα μετά από 28 ημέρες. Η επίδραση του κέντρου μελέτης στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο αξιολογήθηκε με δοκιμασία κατά Breslow-Day και στη συνέχεια με τη δοκιμασία I^2 . Αναδρομικές (post-hoc) δοκιμασίες παλινδρόμησης κατά Cox και Poisson ανέλυσαν τη συνολική επίπτωση της εμφάνισης νέου σηπτικού επεισοδίου, καθώς και τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περαιτέρω (IBM SPSS statistics, έκδοση 24.0). Οποιαδήποτε τιμή του κριτηρίου $P < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Δεν πραγματοποιήθηκε διόρθωση για τις πολλαπλές συγκρίσεις και τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία θα πρέπει να

θεωρηθούν διερευνητικά. Η ανάλυση των δεδομένων αλληλούχισης του RNA, όπως και η δοκιμασία I^2 για την ετερογένεια του κέντρου μελέτης πραγματοποιήθηκε στο περιβάλλον της R (έκδοση 3.51, R Core Team 2014).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξη

Από το Δεκέμβριο του 2017 έως τον Ιούνιο του 2019, 241 ασθενείς ελέγχθηκαν για επιλεξιμότητα και 110 τυχαιοποιήθηκαν σε τυφλή αγωγή. Ο πρώτος ασθενής εντάχθηκε στις 20 Δεκεμβρίου 2017 και η τελευταία επίσκεψη του τελευταίου συμμετέχοντα ήταν στις 22 Σεπτεμβρίου 2019. Οι κυριότεροι λόγοι αποκλεισμού ασθενών ήταν η παρουσία αναπνευστικού πηλίκου ≥ 200 , η παρουσία μη επιλέξιμων λοιμώξεων και ανοσοκαταστολής (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής CONSORT για τη μελέτη INCLASS.

Συντομογραφίες SOFA: sequential organ failure assessment

Πενήντα πέντε ασθενείς εντάχθηκαν σε κάθε ομάδα μελέτης εντός 2 (1-4) ημερών από τη διαπίστωση των κριτηρίων εισαγωγής και 4 (1-6) ημερών από την εκδήλωση της σήψης. Ένας ασθενής (1,8%) στην ομάδα κλαριθρομυκίνης δεν έλαβε καμία δόση φαρμάκου μελέτης λόγω πρώιμου θανάτου και ένας ασθενής (1,8%) στην ίδια ομάδα δεν έλαβε την τέταρτη δόση του φαρμάκου μελέτης λόγω παρέκκλισης από το πρωτόκολλο, ως αποτέλεσμα σφάλματος της ομάδας μελέτης. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση, χωρίς να αποσύρουν τη συγκατάθεση συμμετοχής και το σύνολο των 110 ασθενών μελέτης συμμετείχαν στην ανάλυση του πρωτογενούς και των καταληκτικών σημείων 90 ημερών.

Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς ήταν κυρίως άρρενες με υψηλό δείκτη συννοσηροτήτων και υψηλές βαθμολογίες βαρύτητας (SOFA και APACHE II) (**Πίνακες 1-2**). Η σχετιζόμενη με τη χρήση μηχανικού αερισμού πνευμονία ήταν η πιο συχνή λοίμωξη. Τα χαρακτηριστικά των λοιμώξεων εμφανίζονται στον **Πίνακα 3**. Η ένταξη ασθενών ανά κέντρο μελέτης παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη INCLASS

	Κλαριθρομυκίνη (n=55)	Εικονικό (n=55)	Σύνολο (N=110)	P
Ηλικία (έτη), διάμεση (Q1-Q3)	74 (67-80)	73 (60-79)	74 (62-80)	0,354
Φύλο, n (%)				0,316
Άρρεν	39 (70,9)	33 (60,0)	72 (65,5)	
Θήλυ	16 (29,1)	22 (40,0)	38 (34,5)	
Δείκτης συννοσηροτήτων του Charlson, μέση (SD)	5,3 (2,8)	5,6 (2,8)	5,4 (2,8)	0,496
Βαθμολογία APACHE II, μέση (SD)	20,0 (6,4)	22,0 (7,1)	21,0 (6,8)	0,193
Βαθμολογία SOFA, διάμεση (Q1-Q3)	10 (9-12)	11 (9-13)	10 (9-12)	0,364
Παρουσία ARDS, n (%)	23 (41,8)	25 (45,5)	48 (43,6)	0,848
Παρουσία σηπτικής καταπληξίας, n (%)	30 (54,5)	39 (70,9)	69 (62,7)	0,114
Εργαστηριακές παράμετροι, διάμεση (Q1-Q3)				
Γαλακτικά, mmol/l	1,8 (1,4-2,6)	2,1 (1,4-3,0)	2,0 (1,4-2,8)	0,459
PaO ₂ /FiO ₂	142 (111-171)	149 (116-167)	144 (114-165)	0,886
Λευκά αιμοσφαίρια, x 10 ³ /mm ³	15,9 (10,8-20,8)	16,7 (10,9-21,4)	16,2 (10,9-20,9)	0,832
Αιμοπετάλια, x 10 ³ /mm ³	130 (196-264)	197 (138-278)	197 (137-268)	0,907
Κρεατινίνη, mg/dl	1,80 (1,05-2,41)	1,40 (0,80-2,40)	1,60 (0,87-2,4)	0,140
CRP, mg/l	169,0	158,0	162,9	0,543

	(91,5-259,4)	(66,2-233,8)	(81,7-254,8)	
PCT, ng/ml	1,42 (0,48-9,54)	1,36 (0,55-5,43)	1,42 (0,55-5,71)	0,900
Οργανική υποστήριξη κατά την ένταξη				
Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ν (%)	45 (81,8)	44 (80,0)	89 (80,9)	1,00
PEEP ¹ , διάμεση (Q1-Q3)	8 (6-10)	8 (7-10)	8 (6-10)	0,524
Αναπνεόμενος όγκος ¹ , διάμεση (Q1-Q3)	502 (460-550)	500 (450-550)	500 (455-550)	0,638
Χρήση νοραδρεναλίνης, ν (%)	54 (98,2)	55 (100,0)	99 (90,0)	1,00
Θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ν (%)	8 (14,5)	9 (16,4)	17 (15,5)	1,00
Αιτιολογία σήψης, ν (%)				
Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού	34 (61,8)	41 (74,5)	75 (68,2)	0,219
Σχετιζόμενη με χώρους παροχής φροντίδας υγείας	12 (21,8)	11 (20,0)	23 (20,9)	1,00
Ενδονοσοκομειακή	6 (10,9)	15 (27,3)	21 (19,1)	0,051
Σχετιζόμενη με τη χρήση μηχανικού αερισμού	16 (29,1)	15 (27,3)	31 (28,2)	1,00
Ενδοκοιλιακή λοίμωξη	15 (27,3)	12 (21,8)	27 (24,5)	0,658
Πρωτοπαθής Gram-αρνητική βακτηριαμία	6 (10,9)	2 (3,6)	8 (7,3)	0,271

¹ Αφορά ασθενείς με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

Συντομογραφίες APACHE: acute pathophysiology and chronic health evaluation;

ARDS: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας; CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη;

PCT: προκαλσιτονίνη; PEEP: positive end-expiratory pressure; SD: σταθερή

απόκλιση; SOFA: sequential organ failure assessment

Πίνακας 2. Συμπληρωματικά χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξη

	Κλαριθρομυκίνη (n=55)	Εικονικό (n=55)	Σύνολο (N=110)
Συννοσηρότητες, n (%)			
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	14 (25,5)	21 (38,2)	35 (31,8)
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	12 (21,8)	17 (30,9)	29 (26,4)
Χρόνια νεφρική νόσος	12 (21,8)	6 (10,9)	18 (16,4)
Στεφανιαία νόσος	11 (20,0)	11 (20,0)	22 (20,0)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	12 (21,8)	11 (20,0)	23 (20,9)
Χρόνια πνευμονοπάθεια	14 (25,5)	26 (47,3)	40 (36,4)
Άνοια	11 (20,0)	7 (12,7)	18 (16,4)
Κακοήθεια	9 (16,4)	8 (14,5)	17 (15,5)
Παχυσαρκία (BMI ≥ 30 kg/m ²)	16 (29,1)	21 (38,2)	37 (33,6)
Διαμονή σε μονάδα χρόνιας φροντίδας	6 (10,9)	6 (10,9)	12 (10,9)
Διάγνωση εισόδου στο νοσοκομείο, n (%)			
Λοίμωξη/ σήψη	29 (52,7)	28 (50,9)	57 (51,8)
Παθολογική, μη λοιμώδης	10 (18,2)	13 (23,6)	23 (20,9)
Χειρουργική	10 (18,2)	9 (16,3)	19 (17,3)
Τραύμα	6 (10,9)	5 (9,1)	11 (10,0)
Χρόνος έως την ένταξη (ημέρες)			
Από την εκδήλωση της σήψης	4 (1-6)	4 (1-6)	4 (1-6)
Εντός 48 ωρών, n (%)	22 (40,0)	20 (36,4)	42 (38,2)
>48 ώρες, n (%)	33 (60,0)	35 (63,6)	68 (61,8)

Από την πλήρωση των κριτηρίων ένταξης	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)
Από την έγγραφη συγκατάθεση	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)
Από την εισαγωγή στο νοσοκομείο	9 (4-18)	9 (4-17)	9 (4-17)
Από την εισαγωγή στη ΜΕΘ ¹	4 (2-12)	5 (2-9)	4 (2-9)
Ζωτικά σημεία, διάμεση (Q1-Q3)			
Glasgow Coma Scale	13 (10-15)	12 (8-14)	13 (9-15)
Καρδιακή συχνότητα (/λεπτό)	100 (77-110)	103 (80-120)	101 (80-114)
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	68,3 (59,7-82,0)	66,3 (55,3-76,7)	67 (60-78)
Αναπνευστικός ρυθμός (/λεπτό)	22 (18-28)	20 (18-25)	21 (18-26)
Θερμοκρασία (°C)	37,9 (36,4-38,5)	38,0 (37,4-38,8)	38,0 (37,0-38,6)
Διούρηση (ml/ 24h)	2460 (1605-3500)	2100 (1300-3430)	2300 (1350-3480)
Εργαστηριακές παράμετροι, διάμεση (Q1-Q3)			
Αιμοσφαιρίνη, (g/dl)	9,4 (8,4-11,3)	9,9 (8,7-11,0)	9,7 (8,5-11,0)
AST, (IU/l)	42 (26-75)	42 (22-91)	42 (24-79)
ALT, (IU/l)	29 (16-52)	29 (13-104)	29 (15-66)
Χολερυθρίνη, (mg/dl)	0,7 (0,4-1,3)	0,8 (0,5-1,9)	0,7 (0,5-1,5)
PT, (sec)	14,1 (12,3-16,0)	14,3 (12,9-16,2)	14,2 (12,7-16,1)
aPTT, (sec)	35,4 (31,5-41,5)	38,1 (31,6-48,3)	36,3 (31,6-44,0)
Ινωδογόνο, (mg/dl)	433 (362-628)	564 (354-732)	460 (359-702)
Θεραπεία ημέρας 1, ν (%)			
Αντιμικροβιακή αγωγή			
Καρβαπενέμες	25 (45,5)	20 (36,4)	45 (40,9)

Νεώτεροι αναστολείς β- λακταμασών	12 (21,9)	14 (15,4)	26 (13,2)
Πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη	14 (25,5)	17 (30,9)	31 (28,2)
Κολιστίνη	22 (40,0)	29 (52,7)	51 (46,4)
Αμινογλυκοσίδες	6 (10,9)	6 (10,9)	12 (10,9)
Κεφεπίμη	2 (3,6)	4 (7,3)	6 (5,5)
Γλυκοπεπτίδια	13 (23,6)	12 (21,8)	25 (22,7)
Λινεζολίδη	15 (27,3)	10 (18,2)	25 (22,7)
Δαπτομυκίνη	2 (3,6)	3 (5,5)	5 (4,5)
Αντιμυκητιακά	22 (40,0)	21 (38,2)	43 (39,1)
Συνδυασμοί αντιμικροβιακών			
Συνδυασμοί κολιστίνης ²			
Με καρβαπενέμες	11 (20,0)	11 (20,0)	22 (20,0)
Με νεώτερους αναστολείς β- λακταμασών	6 (10,9)	5 (9,1)	11 (10,0)
Άλλοι ³	5 (9,1)	13 (23,6)	18 (16,4)
Αριθμός συγχορηγούμενων αντιμικροβιακών (αποκλειούμενων των αντιμυκητιακών			
Εως και 2	35 (63,6)	32 (58,2)	67 (60,9)
Πάνω από 2	20 (36,4)	23 (41,8)	43 (39,1)
Αριθμός συγχορηγούμενων αντιμικροβιακών (συμπεριλαμβανομένων των			

αντιμυκητιακών)			
Έως και 2	26 (47,3)	22 (40,0)	48 (43,6)
Πάνω από 2	29 (52,7)	33 (60,0)	62 (56,4)
Δραστικότητα έναντι Gram-			
θετικών			
Όχι	27 (49,1)	29 (52,7)	56 (50,9)
Ναι	28 (50,9)	26 (47,3)	54 (49,1)
Δοβουταμίνη	2 (3,6)	3 (5,5)	5 (4,5)
Βαζοπρεσσίνη	4 (7,3)	4 (7,3)	8 (7,3)
Επινεφρίνη	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (1,8)
Κορτικοστεροΐδη (υδροκορτιζόνη)	19 (34,5)	29 (52,7)	48 (43,6)
Παράγωγα αίματος	6 (10,9)	8 (14,5)	14 (12,7)
Κρυσταλλοειδή (ml)	1200 (500-2200)	1000 (0-1920)	1059 (386-2000)
Κρυσταλλοειδή (ml/kg)	14 (8,3-32,8)	11,9 (0,0-19,2)	12,5 (3,5-24,3)

¹ Αφορά 88 ασθενείς (45 στην ομάδα κλαριθρομυκίνης και 43 στην ομάδα εικονικού) που εισήχθησαν στη ΜΕΘ

² Αφορά 51 ασθενείς που έλαβαν κολιστίνη

³ Άλλοι συνδυασμοί με κολιστίνη περιλάμβαναν τιγκεκυκλίνη, αναστολείς β-λακταμασών, αμινογλυκοσίδες, 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες ή συνδυασμοί των παραπάνω

Συνομογραφίες: ALT: πυροσταφυλική τρανσαμινάση; aPTT: χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης; AST: οξαλοξική τρανσαμινάση; BMI: δείκτης μάζας σώματος; ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας; PT: χρόνος προθρομβίνης

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά λοιμώξεων κατά την εισαγωγή

	Κλαριθρομυκίνη (n=55)	Εικονικό (n=55)	Σύνολο (N=110)
Συνοδός βακτηριαιμία, n (%)	19 (34,5)	23 (41,8)	42 (38,2)
Ταυτοποιημένο παθογόνο, n (%)			
Τουλάχιστον 1 παθογόνο	33 (60,0)	45 (81,8)	78 (70,9)
2 παθογόνα	15 (27,3)	17 (30,9)	32 (29,1)
≥3 παθογόνα	6 (10,9)	8 (14,5)	14 (12,7)
Προφίλ αντίστασης ¹			
Κανένα	7 (21,2)	9 (20,0)	16 (20,5)
Πολυανθεκτικό (MDR)	10 (30,3)	9 (20,0)	19 (24,4)
Εξαιρετικά ανθεκτικό (XDR)	15 (45,5)	22 (48,9)	37 (47,4)
Πανανθεκτικό (PDR)	1 (3,0)	5 (11,1)	6 (7,7)
Τύπος παθογόνου ¹ , n (%)			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (33,3)	22 (48,9)	33 (42,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (21,2)	13 (28,9)	20 (25,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (15,2)	7 (15,6)	12 (15,4)
<i>Escherichia coli</i>	7 (21,2)	3 (6,7)	10 (12,8)
<i>Candida spp</i>	4 (12,1)	3 (6,7)	7 (9,0)
<i>Enterobacter spp</i>	4 (12,1)	2 (4,4)	6 (7,7)
<i>Enterococcus spp</i>	7 (21,2)	5 (11,1)	12 (15,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (9,1)	4 (8,9)	7 (9,0)
Other	6 (18,2)	6 (13,3)	12 (15,4)
Κατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή ¹ , n (%)	23 (69,7)	30 (66,7)	53 (67,9)

Έλεγχος της λοιμώδους εστίας ² , n (%)	11 (21,8)	9 (16,3)	20 (18,2)
---	-----------	----------	-----------

¹ Αφορά σε 78 λοιμώξεις με ταυτοποιημένο παθογόνο (το προφίλ αντίστασης καθορίστηκε από τον πλέον ανθεκτικό παθογόνο μικροοργανισμό της αρχικής λοίμωξης)

² Έλεγχος της λοιμώδους εστίας ήταν απαραίτητος σε 22 λοιμώξεις και πραγματοποιήθηκε σε 20 από αυτές (2 ασθενείς θεωρήθηκαν μη εγχειρήσιμοι)

Πίνακας 4. Ένταξη ασθενών ανά κέντρο μελέτης

	Κύριος Ερευνητής	Διεύθυνση	N ασθενών που εντάχθηκαν
Β΄Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικών	Καθ Α. Αρμαγανίδης	Ρίμινι 1, 12462, Αθήνα, Ελλάδα	31
Δ΄Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικών	Καθ Α. Αντωνιάδου	Ρίμινι 1, 12462, Αθήνα, Ελλάδα	20
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο ο Άγιος Δημήτριος	Dr. Γ. Βλαχογιάννη	Ελένης Ζωγράφου 2, 54634, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα	10
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο	Dr Ε. Μουλούδη	Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα	10
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Κοργιαλένιο- Μπενάκειο	Dr Μ. Πατράνη	Αθανασάκη 1, 11526, Αθήνα, Ελλάδα	9
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Γ. Γεννηματάς	Dr Ε. Αντωνιάδου	Εθνικής Αμύνης 41, 54635, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα	8
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεαγένειο	Dr. Σ. Ανίσογλου	Συμεωνίδη 2, 54639, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα	7
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Λαϊκό	Dr. Ι. Φλώρος	Αγίου Θωμά 1, 11527, Αθήνα, Ελλάδα	6
Department of Critical Care CUB Hopital Erasme	Prof D. Grimaldi	808, route de Lennik, 1070, Brussels, Belgium	5
Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Brugmann-	Prof D. De Bels	4, Place A. Van Gehuchten, 1020,	1

Site Horta		Brussels, Belgium	
Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Brugmann- Site Brien	Prof D. De Bels	36, Avenue du Foyer Schaerbeekois, 1030, Brussels, Belgium	0
Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Saint- Pierre	Prof S. De Wit	322, rue Haute, 1000, Brussels, Belgium	1

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

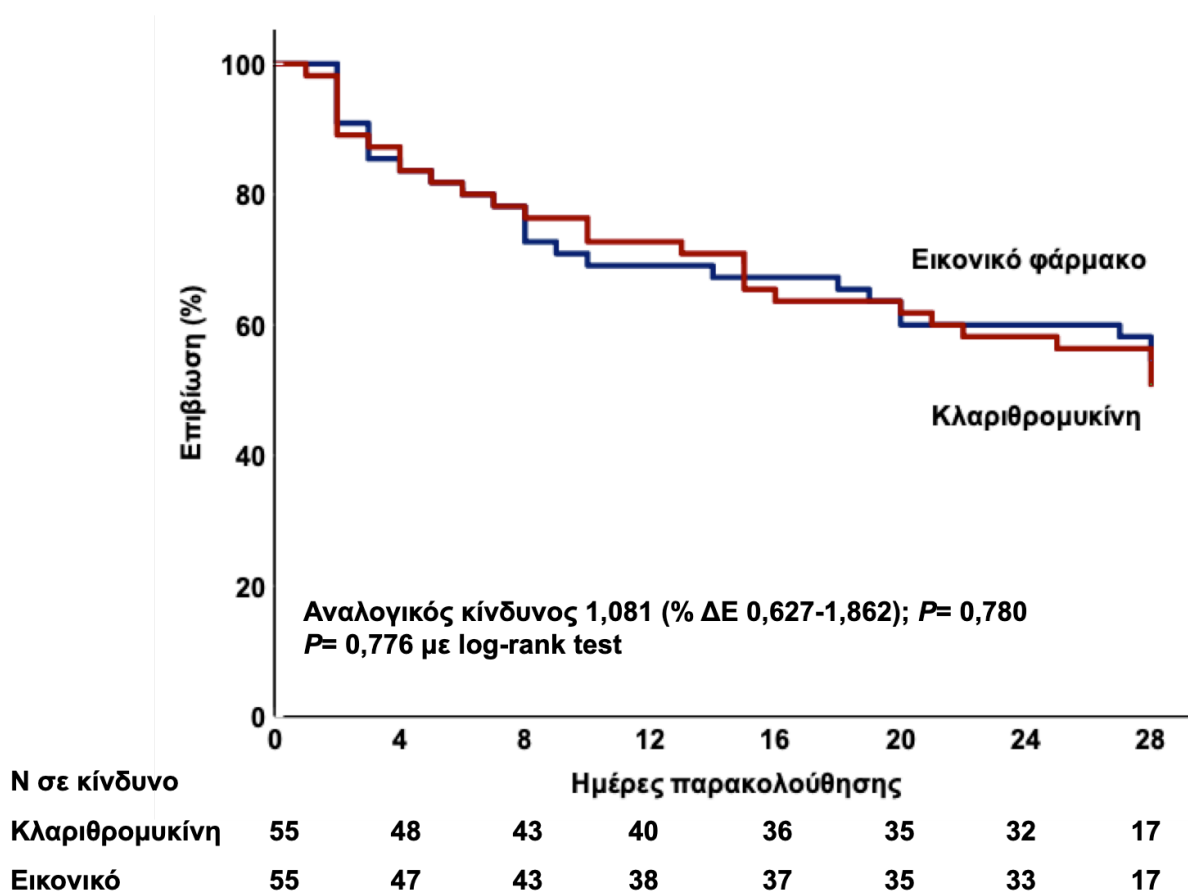
Έως την ημέρα 28, 27 (49,1%) ασθενείς στην ομάδα κλαριθρομυκίνης και 25 (45,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν πεθάνει, με απόλυτη διαφορά στον κίνδυνο θανάτου 3,6% [95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) -15,7 έως 22,7; $P=0,703$]. Το πηλίκο συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio- OR) για την κλαριθρομυκίνη ως προς το εικονικό φάρμακο ήταν 1,16 (95% ΔΕ 0,55-2,45; $P=0,849$) (**Πίνακας 5**), και επιβεβαιώθηκε από την ανάλυση επιβίωσης (**Εικόνα 2**).

Πίνακας 5. Κλινικά καταληκτικά σημεία της μελέτης

	Κλαριθρομυκίνη (n=55)	Εικονικό (n=55)	OR για την κλαριθρομυκίνη	P
Πρωτογενές καταληκτικό, n (% , 95% ΔΕ)				
Θνητότητα 28 ημερών	27 (49,1, 35,5-62,8)	25 (45,5, 32,2- 59,3)	1,157 (0,547-2,448)	0,849
Δευτερογενή καταληκτικά σημεία				
Θνητότητα 90 ημερών, n (% , 95% ΔΕ)	41 (74,5, 60,7-84,9)	38 (69,1, 55,0-80,5)	1,310 (0,569-3,016)	0,672
Πρώιμη ανταπόκριση στη σήψη την ημέρα 3, n (% , 95% ΔΕ)	18 (32,7, 21,1-46,8)	23 (41,8, 28,9-55,9)	0,677 (0,311-1,473)	0,430
Ανταπόκριση στη σήψη την ημέρα 7, n (% , 95% ΔΕ)	23 (41,8, 28,9-55,9)	28 (50,9, 37,2-64,5)	0,693 (0,327-1,471)	0,445
Νέο επεισόδιο σήψης έως την ημέρα 28 ¹ , n (% , 95% ΔΕ)	7 (30,4, 14,1-53,0)	19 (67,9, 47,6-83,4)	0,207 (0,063-0,682)	0,012
Μέρες έως το νέο επεισόδιο σήψης έως την ημέρα 28, μέση (SD) ¹	18 (7)	15 (6)	—	0,368

¹ Αφορά 51 ασθενείς που εμφάνισαν ανταπόκριση στη σήψη, οριζόμενη ως μείωση της βαθμολογίας SOFA κατά $\geq 25\%$ την ημέρα 7

Συντομογραφίες ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης; OR: (odds ratio) λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων; SD: standard deviation



Εικόνα 2. Θνητότητα μετά από 28 ημέρες στους ασθενείς της μελέτης INCLASS.

Ανάλυση με καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier ανά ομάδα θεραπείας με κλαριθρομυκίνη ή εικονικό φάρμακο. Ο αναλογικός κίνδυνος υπολογίστηκε με μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox.

Συνομογραφίες ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

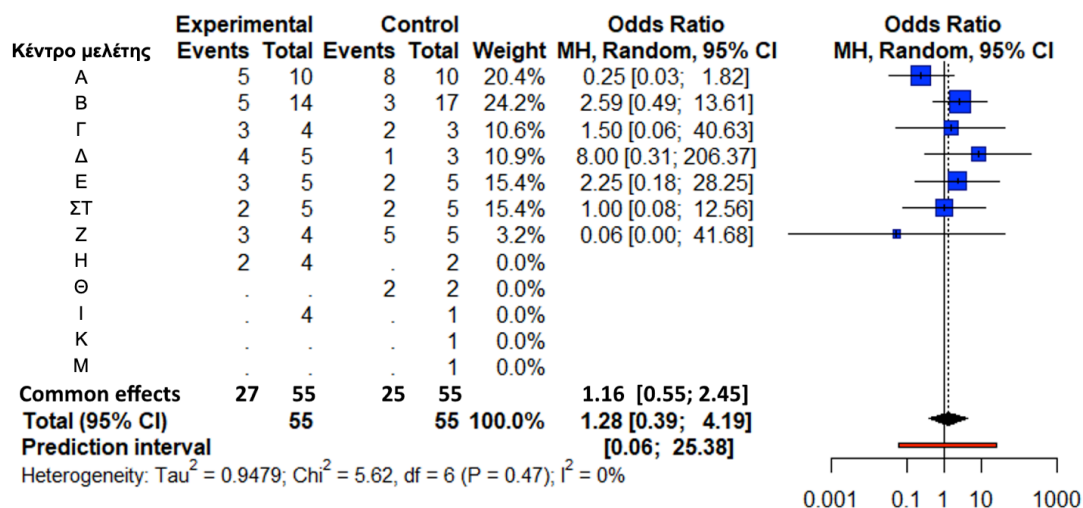
Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, ο αντίστοιχος λόγος ήταν 1,03 (95% ΔΕ 0,35-3,06; $P=0,604$) (**Πίνακας 6**) και το μοντέλο ήταν ικανό να εξηγήσει 30,3% της μεταβλητότητας της θνητότητας μετά από 28 ημέρες. Δεν ανιχνεύθηκε ετερογένεια ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, σχετιζόμενη με το κέντρο μελέτης (**Εικόνα 3**).

Πίνακας 6. Αναδρομική (Post-hoc) ανάλυση παλινδρόμησης για μεταβλητές που σχετίζονται με τη θνητότητα 28 ημερών

	Επιβιώσαντες (n=58)	Θανόντες (n=52)	Μονοπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P	Πολυπαραγοντική ανάλυση OR (95%ΔΕ)	P
Κλαριθρομυκίνη, ν (%)	28 (48,3)	27 (51,9)	1,16 (0,55-2,45)	0,849	1,03 (0,35-3,06)	0,959
Δείκτης Συννοσηροτήτων Charlson, διάμεση (Q1-Q3)	4 (2-6)	7 (5-8)	1,34 (1,14-1,58)	3,36x10⁻⁴	1,52 (1,23-1,88)	1,12x10⁻⁴
Βαθμολογία SOFA ημέρας 1, διάμεση (Q1-Q3)	10 (9-12)	11 (9-13)	1,12 (0,95-1,32)	0,161	1,16 (0,94-1,43)	0,166
Καταλληλότητα εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, ν (%)	31 (53,4)	22 (42,3)	0,66 (0,25-1,70)	0,386	0,43 (0,14-1,36)	0,108

Συντομογραφίες OR: (odds ratio) λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, SOFA: sequential organ failure assessment, ΔΕ:

διάστημα εμπιστοσύνης



Εικόνα 3. Forest plot για την ανάλυση της θνητότητας μετά από 28 ημέρες ανά ομάδα θεραπείας, με διαστρωμάτωση ανά κέντρο μελέτης.

Συνομογραφίες MH: Mantel-Haenszel test

Η πρώιμη ένταξη (εντός 48 ωρών από την εκδήλωση σήψης) δεν είχε επίδραση στην τελική έκβαση (**Πίνακας 7**). Σε αναδρομική (post-hoc) ανάλυση παλινδρόμησης, η επίδραση του φαρμάκου μελέτης παρέμεινε αμετάβλητη, ανεξάρτητα από τον τύπο της σύγχρονης αντιμικροβιακής αγωγής (**Πίνακες 8-11**).

Πίνακας 7. Αναδρομική (Post-hoc) ανάλυση παλινδρόμησης για μεταβλητές που σχετίζονται με τη θνητότητα 28 ημερών, συνυπολογίζοντας το χρόνο από την εκδήλωση της σήψης έως την ένταξη στη μελέτη.

	Επιβιώσαντες (n=58)	Θανόντες (n=52)	Μονοπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P	Πολυπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P
Κλαριθρομυκίνη, n (%)	28 (48,3)	27 (51,9)	1,18 (0,58-2,45)	0,849	0,94 (0,31-2,89)	0,920
Δείκτης Συννοσηροτήτων Charlson, διάμεση (Q1-Q3)	4 (2-6)	7 (5-8)	1,34 (1,14-1,58)	3,36x10⁻⁴	1,52 (1,23-1,88)	1,12x10⁻⁴
Βαθμολογία SOFA ημέρας 1, διάμεση (Q1-Q3)	10 (9-12)	11 (9-13)	1,12 (0,95-1,32)	0,161	1,17 (0,94-1,46)	0,153
Καταλληλότητα εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, n (%)	31 (53,4)	22 (42,3)	0,66 (0,25-1,70)	0,386	0,41 (0,18-1,35)	0,145
Ένταξη εντός 48 ωρών από την εκδήλωση της σήψης, n (%)	23 (39,7)	19 (36,5)	0,88 (0,41-1,89)	0,737	0,42 (0,14-1,29)	0,133

Συντομογραφίες OR: (odds ratio) λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, SOFA: sequential organ failure assessment, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 8. Αναδρομική (Post-hoc) ανάλυση παλινδρόμησης για μεταβλητές που σχετίζονται με τη θνητότητα 28 ημερών, αξιολογώντας διαφορούς συνδυασμούς εμπειρικών αντιμικροβιακών σχημάτων (πάνω από 2 αντιμικροβιακά –εκτός των αντιμυκητιασικών)

	Επιβίωσαντες (n=58)	Θανόντες (n=52)	Μονοπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P	Πολυπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P
Κλαριθρομυκίνη, n (%)	28 (48,3)	27 (51,9)	1,16 (0,55-2,45)	0,849	1,39 (0,61-3,17)	0,431
Δείκτης Συννοσηρότητας Charlson, διάμεση (Q1-Q3)	4 (2-6)	7 (5-8)	1,34 (1,14-1,58)	3,36x10⁻⁴	1,34 (1,143-1,58)	3,36x10⁻⁴
Βαθμολογία SOFA ημέρας 1, διάμεση (Q1-Q3)	10 (9-12)	11 (9-13)	1,12 (0,95-1,32)	0,161	1,08 (0,90-1,29)	0,418
≥2 αντιμικροβιακά (πλην αντιμυκητιασικών), n (%)	21 (36,2)	22 (42,3)	1,29 (0,60-2,78)	0,513	1,73 (0,74-4,07)	0,208

Συντομογραφίες OR: (odds ratio) λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, SOFA: sequential organ failure assessment, ΔΕ:

διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 9. Αναδρομική (Post-hoc) ανάλυση παλινδρόμησης για μεταβλητές που σχετίζονται με τη θνητότητα 28 ημερών, αξιολογώντας διαφορούς συνδυασμούς εμπειρικών αντιμικροβιακών σχημάτων (πάνω από 2 αντιμικροβιακά – συμπεριλαμβανομένων των αντιμυκητιασικών)

	Επιβίωσαντες (n=58)	Θανόντες (n=52)	Μονοπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P	Πολυπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P
Κλαριθρομυκίνη, n (%)	28 (48,3)	27 (51,9)	1,18 (0,55-2,45)	0,849	1,42 (0,62-3,26)	0,406
Δείκτης Συννοσηροτήτων Charlson, διάμεση (Q1-Q3)	4 (2-6)	7 (5-8)	1,348 (1,14-1,58)	3,36x10⁻⁴	1,36 (1,15-1,61)	2,77x10⁻⁴
Βαθμολογία SOFA ημέρας 1, διάμεση (Q1-Q3)	10 (9-12)	11 (9-13)	1,128 (0,95-1,32)	0,161	1,08 (0,90-1,29)	0,403
≥2 αντιμικροβιακά (συμπεριλαμβανομένων αντιμυκητιασικών), n (%)	29 (50,0)	33 (63,5)	1,74 (0,81-3,73)	0,157	2,01 (0,87-4,62)	0,102

Συντομογραφίες OR: (odds ratio) λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, SOFA: sequential organ failure assessment, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 10. Αναδρομική (Post-hoc) ανάλυση παλινδρόμησης για μεταβλητές που σχετίζονται με τη θνητότητα 28 ημερών, αξιολογώντας διαφορούς συνδυασμούς εμπειρικών αντιμικροβιακών σχημάτων (φάσμα έναντι Gram-θετικών)

	Επιβιώσαντες (n=58)	Θανόντες (n=52)	Μονοπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P	Πολυπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P
Κλαριθρομυκίνη, n (%)	28 (48,3)	27 (51,9)	1,18 (0,55-2,45)	0,849	1,38 (0,61-3,14)	0,444
Δείκτης Συννοσηροτήτων Charlson, διάμεση (Q1-Q3)	4 (2-6)	7 (5-8)	1,34 (1,14-1,58)	3,36x10⁻⁴	1,34 (1,14-1,58)	3,36x10⁻⁴
Βαθμολογία SOFA ημέρας 1, διάμεση (Q1-Q3)	10 (9-12)	11 (9-13)	1,12 (0,95-1,32)	0,161	1,10 (0,92-1,31)	0,284
Αντί Gram-θετικό φάσμα, n (%)	31 (53,4)	23 (44,2)	0,69 (0,33-1,47)	0,335	0,69 (0,31-1,57)	0,380

Συντομογραφίες OR: (odds ratio) λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, SOFA: sequential organ failure assessment, ΔΕ:

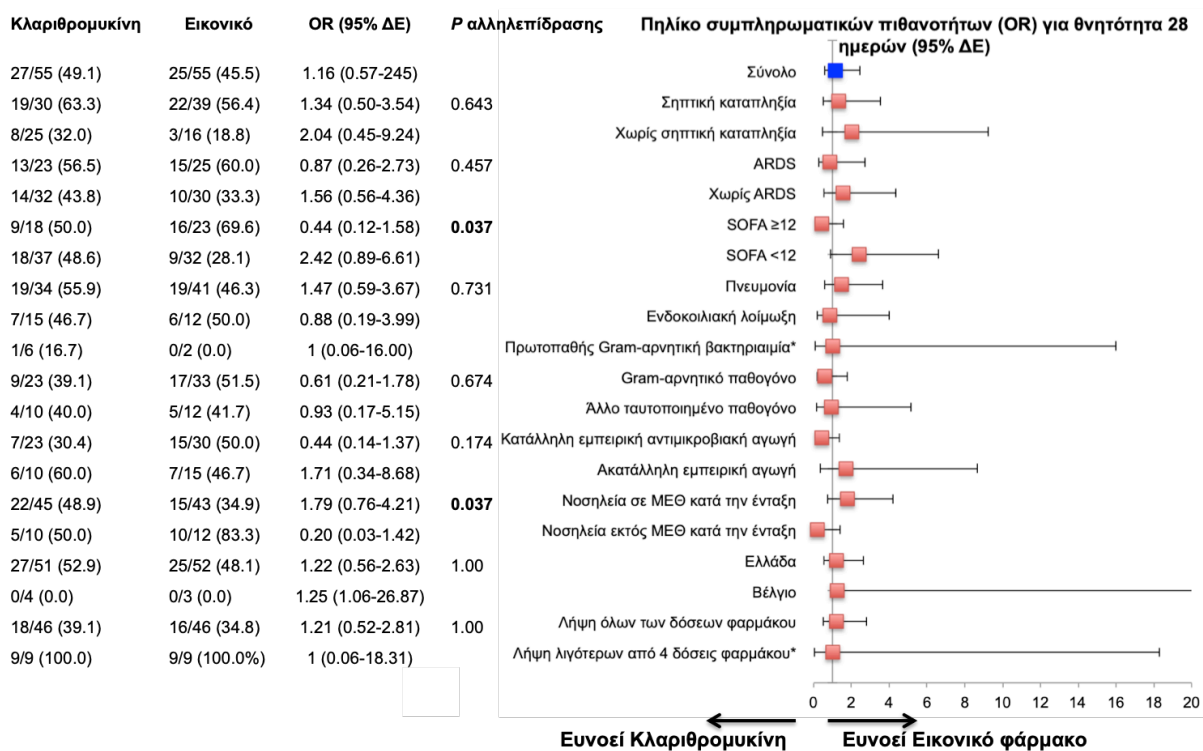
διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 11. Αναδρομική (Post-hoc) ανάλυση παλινδρόμησης για μεταβλητές που σχετίζονται με τη θνητότητα 28 ημερών, αξιολογώντας διαφορούς συνδυασμούς εμπειρικών αντιμικροβιακών σχημάτων (συνδυασμοί με κολιστίνη)

	Επιβιώσαντες (n=58)	Θανόντες (n=52)	Μονοπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P	Πολυπαραγοντική ανάλυση OR (95% ΔΕ)	P
Κλαριθρομυκίνη, n (%)	28 (48,3)	27 (51,9)	1,18 (0,55-2,45)	0,849	1,44 (0,41-5,02)	0,581
Δείκτης Συννοσηροτήτων Charlson, διάμεση (Q1-Q3)	4 (2-6)	7 (5-8)	1,34 (1,14-1,58)	3,36x10⁻⁴	1,43 (1,11-1,85)	0,006
Βαθμολογία SOFA ημέρας 1, διάμεση (Q1-Q3)	10 (9-12)	11 (9-13)	1,12 (0,95-1,32)	0,161	1,12 (0,87-1,44)	0,381
Λήψη κολιστίνης, n (%)	26 (44,9)	25 (48,1)	1,14 (0,54-2,42)	0,733	0,85 (0,15-4,67)	0,851

Συντομογραφίες OR: (odds ratio) λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, SOFA: sequential organ failure assessment, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

Από τις προκαθορισμένες αναλύσεις υπο-ομάδων, δεν ανιχνεύθηκε διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, σχετιζόμενη με την ομάδα θεραπείας. Ωστόσο, σημειώνεται αλληλεπίδραση της ομάδας θεραπείας ως προς τη βαρύτητα νόσου και το τμήμα νοσηλείας κατά την ένταξη. Συγκεκριμένα, ασθενείς εξαιρετικά υψηλής βαρύτητας (εντός του ανώτατου τεταρτημορίου της βαθμολογίας SOFA), είχαν ευνοϊκότερη ανταπόκριση στην κλαριθρομυκίνη, συγκριτικά με αυτούς που παρουσίαζαν χαμηλότερη βαθμολογία SOFA (P αλληλεπίδρασης =0,037). Αντίστοιχα, ασθενείς που νοσηλεύονταν σε πτέρυγα παθολογικής κλινικής κατά την ένταξη στη μελέτη είχαν ευνοϊκότερη ανταπόκριση στην κλαριθρομυκίνη συγκριτικά με αυτούς που βρίσκονταν στη ΜΕΘ (P αλληλεπίδρασης =0,037) (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Κίνδυνος θανάτου μετά από 28 ημέρες σε προκαθορισμένες υπο-ομάδες, μεταξύ των ομάδων θεραπείας με κλαριθρομυκίνη και εικονικό φάρμακο. Οι τιμές P

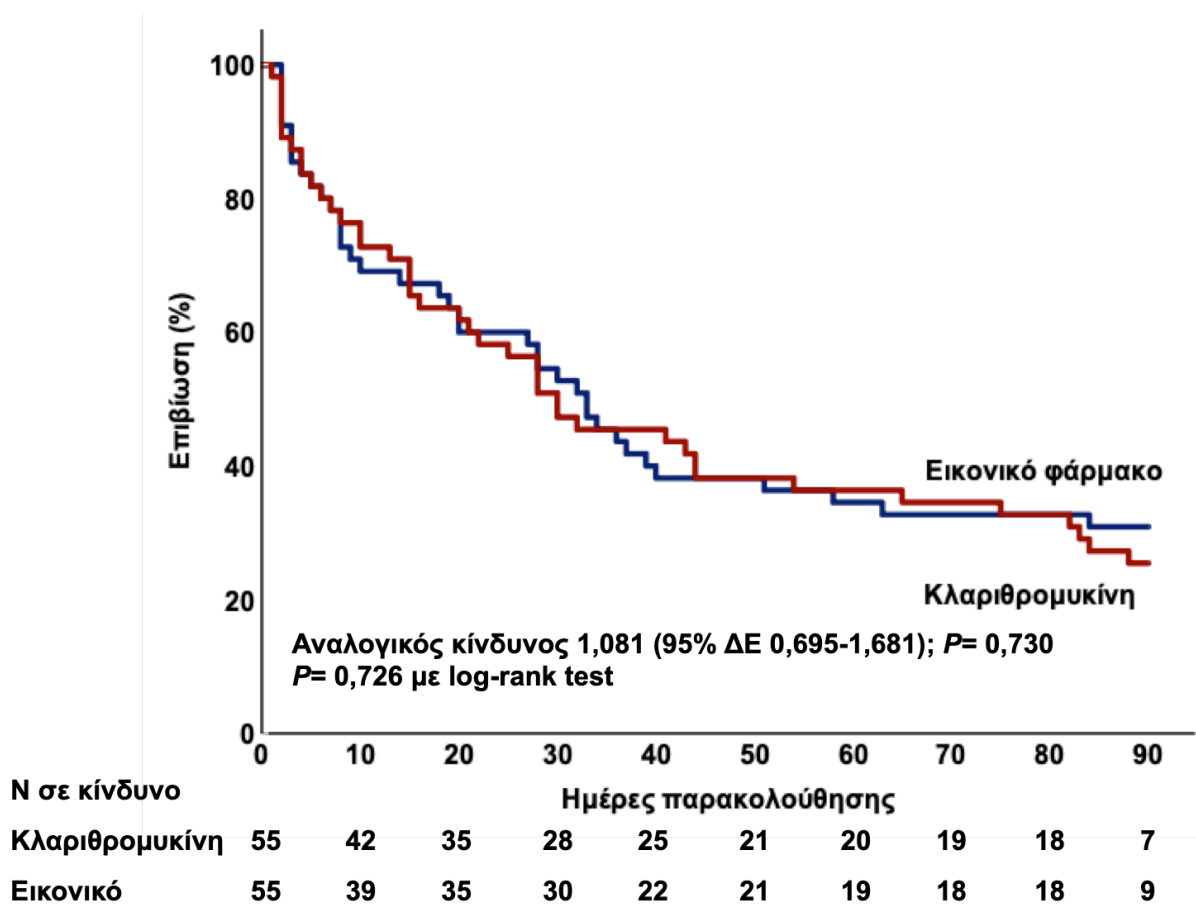
αλληλεπίδρασης μεταξύ της υπο-ομάδας και της ομάδας θεραπείας δίνονται με τη δοκιμασία Breslow-Day.

* Υπολογισμός με τη διόρθωση κατά Firth

Συντομογραφίες ARDS: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (acute respiratory distress syndrome), ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας, SOFA: sequential organ failure assessment

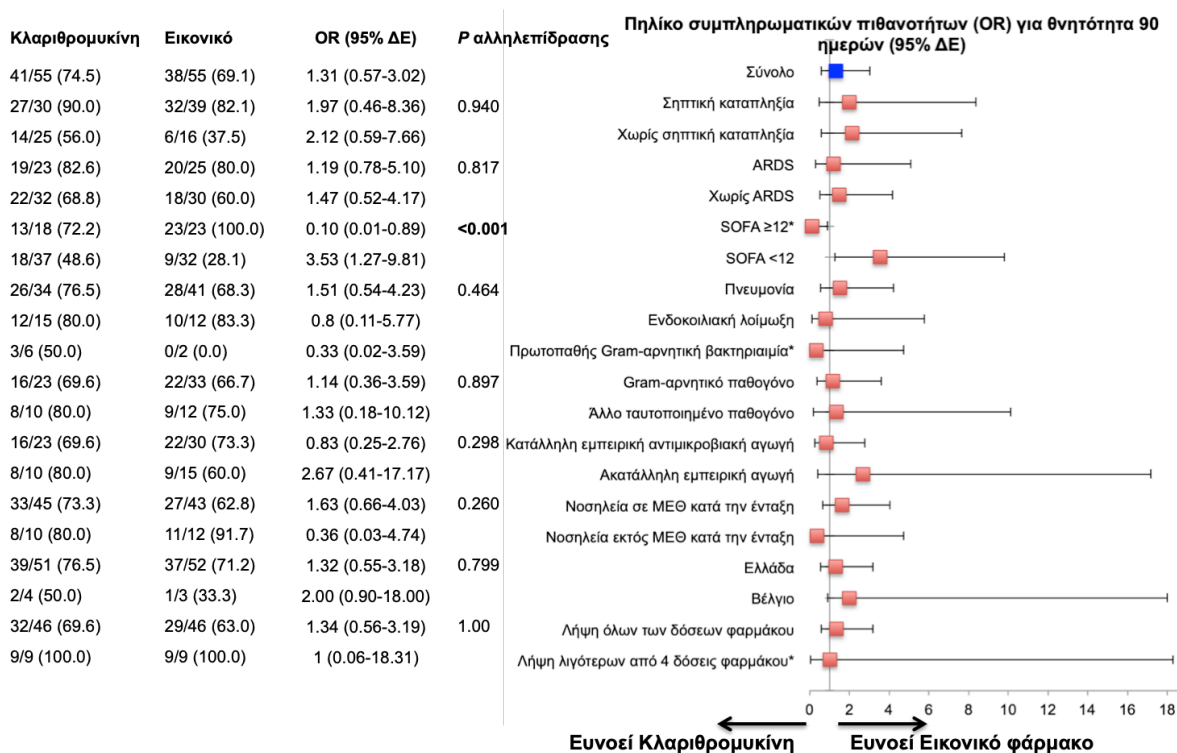
Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Δε σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τη θνητότητα μετά από 90 ημέρες (OR 1,31 [95% ΔΕ 0,57-3,05]; $P=0,672$), όπως επιβεβαιώνεται από την ανάλυση επιβίωσης (**Εικόνα 5**). Η ανάλυση υποομάδων υποδηλώνει διαφορετική επίδραση του φαρμάκου μελέτης μεταξύ ασθενών με και χωρίς εξαιρετικά σοβαρή νόσο, με την κλαριθρομυκίνη να ευνοεί την έκβαση ασθενών με βαθμολογία 12 και πάνω (OR 0,10 [95% ΔΕ 0,01-0,89; $P=0,011$] (**Εικόνα 6**).



Εικόνα 5. Ανάλυση επιβίωσης μετά από 90 ημέρες ανά ομάδα θεραπείας με κλαριθρομυκίνη ή εικονικό φάρμακο, με καμπύλη Kaplan-Meier. Ο αναλογικός κίνδυνος υπολογίστηκε με μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox.

Συνομογραφίες ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης



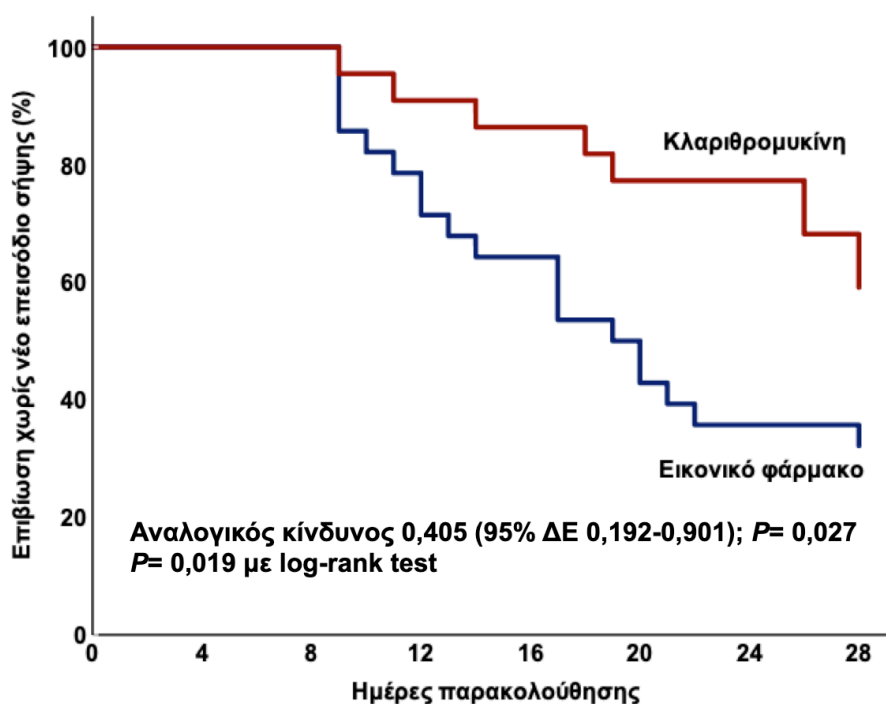
Εικόνα 6. Κίνδυνος θανάτου μετά από 90 ημέρες, σε προκαθορισμένες υπο-ομάδες, μεταξύ των ομάδων θεραπείας με κλαριθρομυκίνη και εικονικό φάρμακο. Οι τιμές *P* αλληλεπίδρασης μεταξύ της υπο-ομάδας και της ομάδας θεραπείας δίνονται με τη δοκιμασία Breslow-Day.

* Υπολογισμός με τη διόρθωση κατά Firth

Συνομογραφίες ARDS: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (acute respiratory distress syndrome), ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας, SOFA: sequential organ failure assessment

Η πρώιμη ανταπόκριση στη σήψη την ημέρα 3 OR 0,68 [95% ΔΕ 0,31-1,47]; *P* =0,430) και η ανταπόκριση την ημέρα 7 (OR 0,69 [95% ΔΕ 0,33-1,47]; *P* =0,445) δε διέφεραν. Εκοσι τρεις ασθενείς στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης και 28 στην ομάδα στην ομάδα του εικονικού εμφάνισαν ανταπόκριση στη σήψη την 7^η ημέρα. Από αυτούς, 7 (30,4%) και 19 (67,9%) αντίστοιχα εμφάνισαν νέο επεισόδιο σήψης (OR

0,21 [95% ΔΕ 0,06-0,68]; $P=0,012$) (Πίνακας 5). Σε μοντέλο παλινδρόμησης Poisson, ο ρυθμός επίπτωσης νέων σηπτικών επεισοδίων ήταν μικρότερος στην ομάδα κλαριθρομυκίνης (λόγος ρυθμών επίπτωσης-incident rate ratio [IRR] 0,44 [95% ΔΕ 0,19-0,99]; $P=0,048$), ενώ στην ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox, η ελεύθερη από νέο σηπτικό επεισόδιο επιβίωση ήταν σημαντικά πιο παρατεταμένη από εκείνη της ομάδας εικονικού φαρμάκου. (**Εικόνα 7**).



N σε κίνδυνο

	0	4	8	12	16	20	24	28
Κλαριθρομυκίνη	55	48	43	40	36	35	32	17
Εικονικό	55	47	43	38	37	35	33	17

Εικόνα 7. Χρόνος ελεύθερης από νέο σηπτικό επεισόδιο επιβίωσης, ανά ομάδα θεραπείας με κλαριθρομυκίνη ή εικονικό φάρμακο, στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση στη σήψη την ημέρα 7. Ο αναλογικός κίνδυνος υπολογίστηκε με μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox.

Συνομογραφίες ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

Ο τύπος και το υπεύθυνο παθογόνο του πρωτου νέου σηπτικού επεισοδίου, στους ασθενείς που είχαν εμφανίσει ανταπόκριση στη σήψη από την αρχική εστία λοίμωξης, εμφανίζονται στον **Πίνακα 12** και δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Η κατανομή των νέων σηπτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με το αρχικό επεισόδιο σήψης εμφανίζεται στον **Πίνακα 13** και αφορούσε κυρίως περιστατικά πνευμονίας.

Πίνακας 12. Εστία και υπεύθυνο παθογόνο του πρώτου νέου επεισοδίου σήψης έως την ημέρα 28 ή την έξοδο από το νοσοκομείο, μεταξύ ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση στη σήψη την 7η ημέρα από την εισαγωγή στη μελέτη.

Εστία	Παθογόνο, n (%)	Κλαριθρομυκίνη (n=7)	Εικονικό (n=19)	P	Υποτροπή (n=13)
Πνευμονία (n=10)	Όλα	4 (57,1)	6 (31,6)	0,369	9 (69,2)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0,0)	2 (10,5)	1,00	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00	
	Άλλο ¹	2 (28,6)	0 (0,0)	0,065	
	Μη ταυτοποιημένο	2 (28,6)	1 (5,3)	0,167	
Ενδοκοιλιακή λοίμωξη (n=4)	Όλα	2 (28,6)	2 (10,5)	0,546	3 (75,0)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (14,3)	0 (0,0)	0,269	
	Μη ταυτοποιημένο	1 (14,3)	1 (5,3)	0,473	
Πρωτοπαθής Gram (-) βακτηριαιμία (n=6)	Όλα	1 (14,3)	5 (26,3)	0,494	1 (7,7)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0,0)	2 (10,5)	1,00	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (14,3)	1 (5,3)	0,473	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00	
	<i>Providentia stuartii</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00	
Λοίμωξη αιματικής	Όλα	0 (0,0)	2 (10,5)	1,00	0 (0,0)

ροής από

καθετήρα (v=2)

<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00
--------------------------------	---------	---------	------

<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00
------------------------------	---------	---------	------

Πρωτοπαθής

Όλα	0 (0,0)	2 (10,5)	1,00	0 (0,0)
-----	---------	----------	------	---------

μυκηταιμία (v=2)

<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00
-----------------------------	---------	---------	------

<i>Trichosporon asahii</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00
----------------------------	---------	---------	------

Λοίμωξη

<i>Morganella morgannii</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00	0 (0,0)
-----------------------------	---------	---------	------	---------

ουροποιητικού

(v=1)

Λοίμωξη δέρματος

<i>Serratia marcescens</i>	0 (0,0)	1 (5,3)	1,00	0 (0,0)
----------------------------	---------	---------	------	---------

και μαλακών

μορίων (v=1)

Όλα (v=26)

	7 (100)	19 (100)	
--	---------	----------	--

<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0,0)	5 (26,3)	0,278
--------------------------------	---------	----------	-------

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (14,3)	2 (10,5)	1,00
------------------------------	----------	----------	------

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (14,3)	3 (15,8)	1,00
-------------------------------	----------	----------	------

<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0)	2 (10,5)	1,00
------------------------------	---------	----------	------

Fungi	0 (0,0)	2 (10,5)	1,00
-------	---------	----------	------

Άλλο ²	2 (28,6)	3 (15,8)	0,586
-------------------	----------	----------	-------

Μη ταυτοποιημένο	3 (42,9)	2 (10,5)	0,101
------------------	----------	----------	-------

¹ *Legionella non-pneumophila* και *Serratia marcescens*

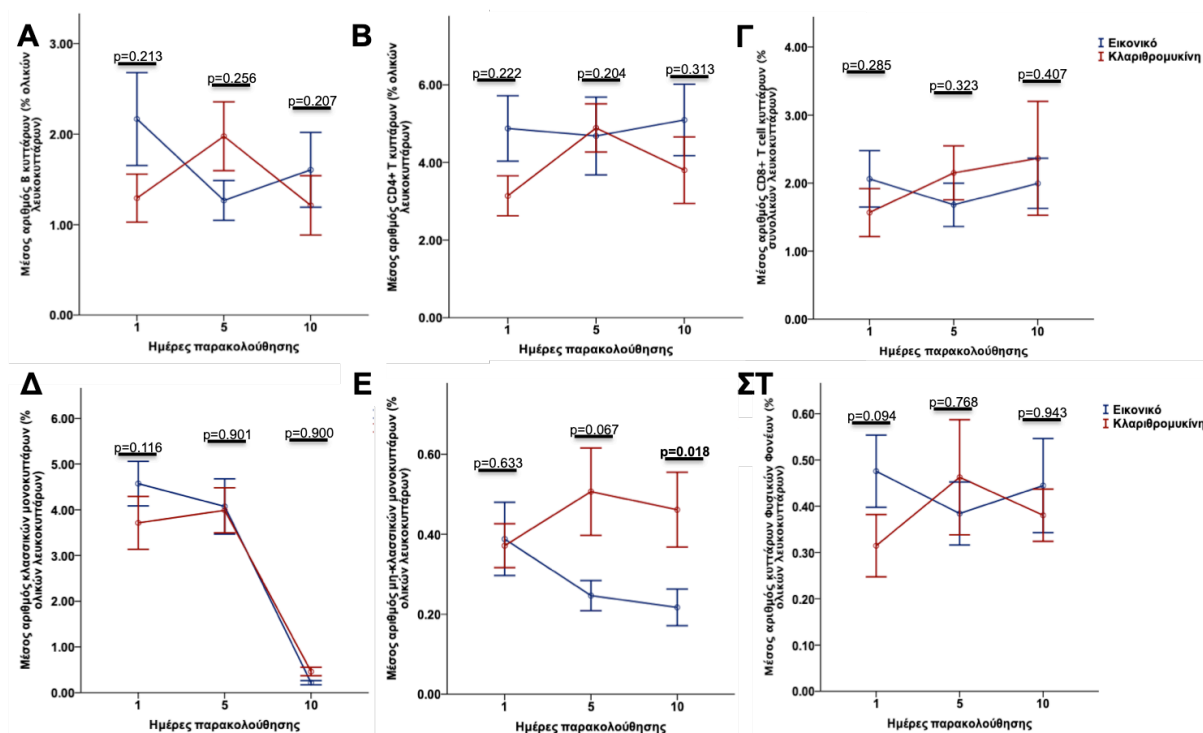
² Περιλαμβάνει *Legionella non-pneumophila*, *Serratia marcescens*, *Providentia stuartii*, *Morganella morgannii*

Πίνακας 13. Εστία λοίμωξης του πρώτου νέου σηπτικού επεισοδίου συγκριτικά με το αρχικό επεισόδιο σήψης, στους ασθενείς που εμφάνισαν ανταπόκριση στη σήψη την 7^η ημέρα από την εισαγωγή.

		Εστία λοίμωξης του αρχικού σηπτικού επεισοδίου, n (%)			P
		Πνευμονία (n=22)	Ενδοκοιλιακή λοίμωξη (n=3)	Πρωτοπαθής Gram (-) βακτηραιμία (n=1)	
Εστία λοίμωξης του πρώτου νέου σηπτικού επεισοδίου	Πνευμονία (n=10)	9 (40,9)	1 (33,3)	0 (0,0)	0,073
	Ενδοκοιλιακή λοίμωξη (n=4)	2 (9,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	
	Πρωτοπαθής Gram(-) βακτηραιμία (n=6)	6 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Λοίμωξη αιματικής ροής από καθετήρα (n=2)	1 (4,6)	0 (0,0)	1 (100,0)	
	Πρωτοπαθής μυκηταιμία (n=2)	2 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Λοίμωξη ουροποιητικού (n=1)	1 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Λοίμωξη οστών και μαλακών μορίων (n=1)	1 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Επίδραση της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη στην ανοσιακή απάντηση του ξενιστή.

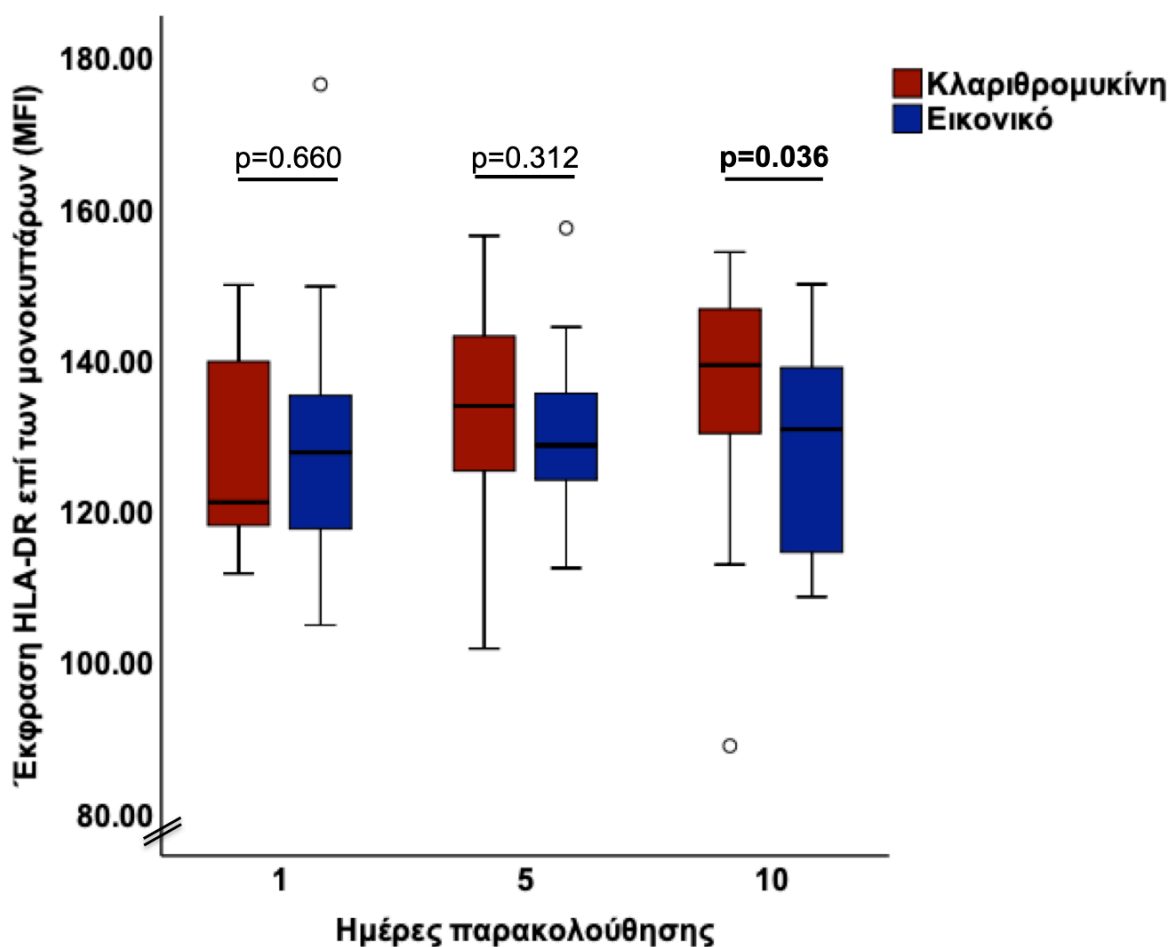
Η λήψη κλαριθρομυκίνης συνδυάστηκε με αύξηση στα μη κλασσικά μονοκύτταρα την ημέρα 10 (**Εικόνα 8**). Οι πληθυσμοί των κλασσικών μονοκυττάρων, των T, B λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων παρέμειναν αμετάβλητοι.



Εικόνα 8. Ανάλυση κυτταρικών πληθυσμών ανά ομάδα θεραπείας με κλαριθρομυκίνη ή εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται για τις ημέρες 1 (πριν τη χορήγηση φαρμάκου μελέτης), 5 και 10 μετά την ένταξη. Α) Β-λεμφοκύτταρα, Β) CD4⁺ T λεμφοκύτταρα, Γ) CD8⁺ T λεμφοκύτταρα, Δ) Κλασσικά μονοκύτταρα, Ε) Μη-κλασσικά μονοκύτταρα και ΣΤ) κύτταρα Φυσικοί φονείς εκφράζονται ως ποσοστά επί του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Οι γραμμές αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές με το αντίστοιχο σταθερό σφάλμα. Συνολικός αριθμός 42 ασθενών (21 για κάθε ομάδα θεραπείας), 45 (22 για την κλαριθρομυκίνη και 23 για το εικονικό φάρμακο) και 33 (16 για την κλαριθρομυκίνη και 17 για το εικονικό φάρμακο) συμμετείχαν στην ανάλυση για τις

ημέρες 1, 5 και 10 αντίστοιχα. Οι τιμές του κριτηρίου P υπολογίστηκαν με τη δοκιμασία Mann-Whitney.

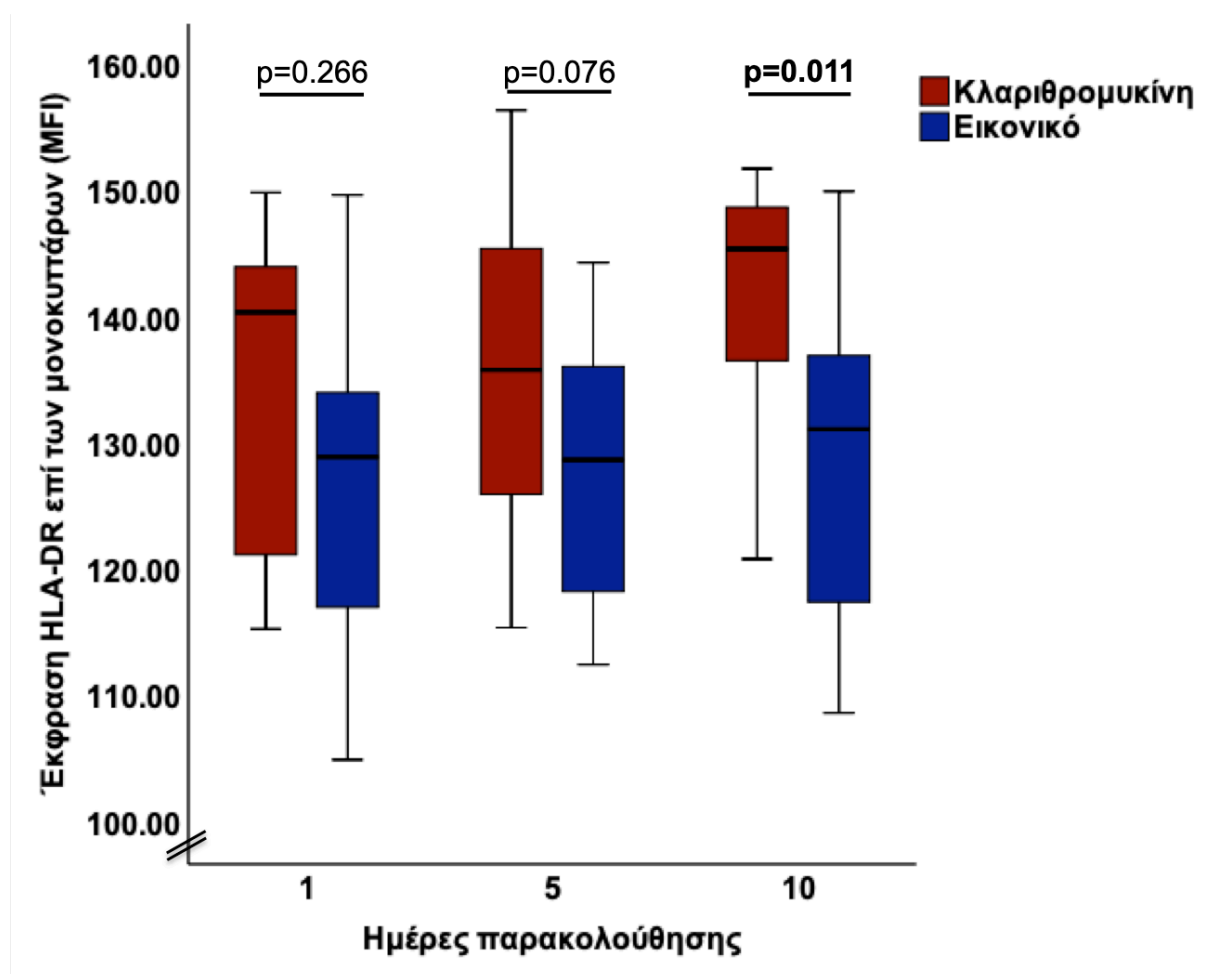
Παράλληλα, η έκφραση του mHLA-DR ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης την ημέρα 10, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (**Εικόνα 9**).



Εικόνα 9. Έκφραση του μορίου HLA-DR επί των μονοκυττάρων ανά ομάδα θεραπείας με κλαριθρομυκίνη ή εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση ένταση φθορισμού (mean fluorescent intensity-MFI) για τις ημέρες 1 (πριν τη χορήγηση του φαρμάκου μελέτης), 5 και 10 μετά την ένταξη. Τα κουτιά αντιπροσωπεύουν διάμεσες τιμές με τα ανώτερα και κατώτερα τεταρτημόρια, ενώ οι γραμμές αντιπροσωπεύουν μέγιστες και ελάχιστες τιμές. Συνολικός αριθμός 49

ασθενών (25 στην ομάδα κλαριθρομυκίνης και 24 στο εικονικό), 46 (22 στην ομάδα κλαριθρομυκίνης και 24 στο εικονικό) και 35 (17 στην κλαριθρομυκίνη και 18 στο εικονικό) συμμετείχαν στην ανάλυση για τις ημέρες 1, 5 και 10 αντίστοιχα. Οι τιμές του κριτηρίου P υπολογίστηκαν με τη δοκιμασία Mann-Whitney.

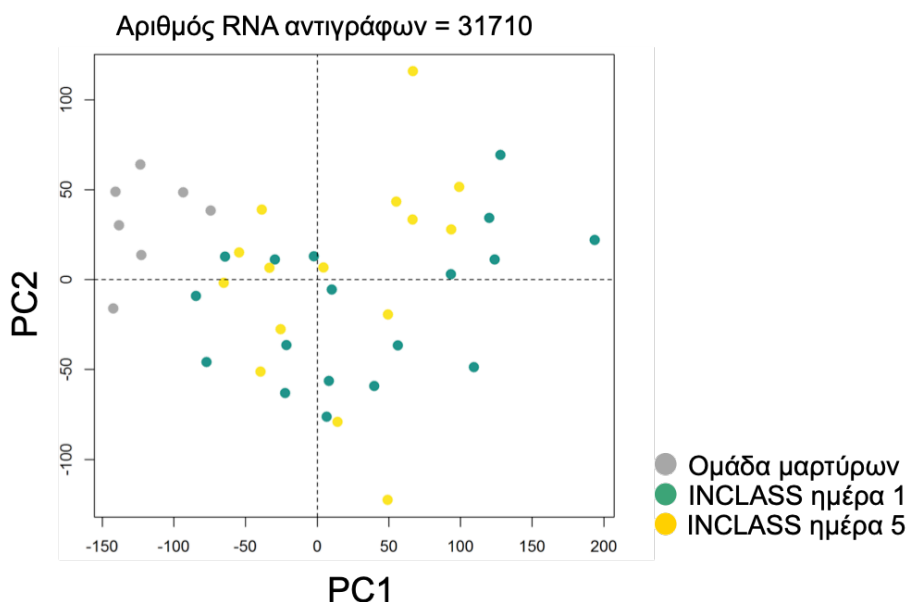
Ομοίως, υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του mHLA-DR παρατηρήθηκαν στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης μεταξύ των ασθενών με ανταπόκριση στη σήψη από την αρχική λοίμωξη, κατά την ημέρα 7 (**Εικόνα 10**).



Εικόνα 10. Έκφραση του μορίου HLA-DR επί των μονοκυττάρων ανά ομάδα θεραπείας με κλαριθρομυκίνη ή εικονικό φάρμακο στους ασθενείς με ανταπόκριση στη σήψη την ημέρα 7 από την ένταξη στη μελέτη. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται

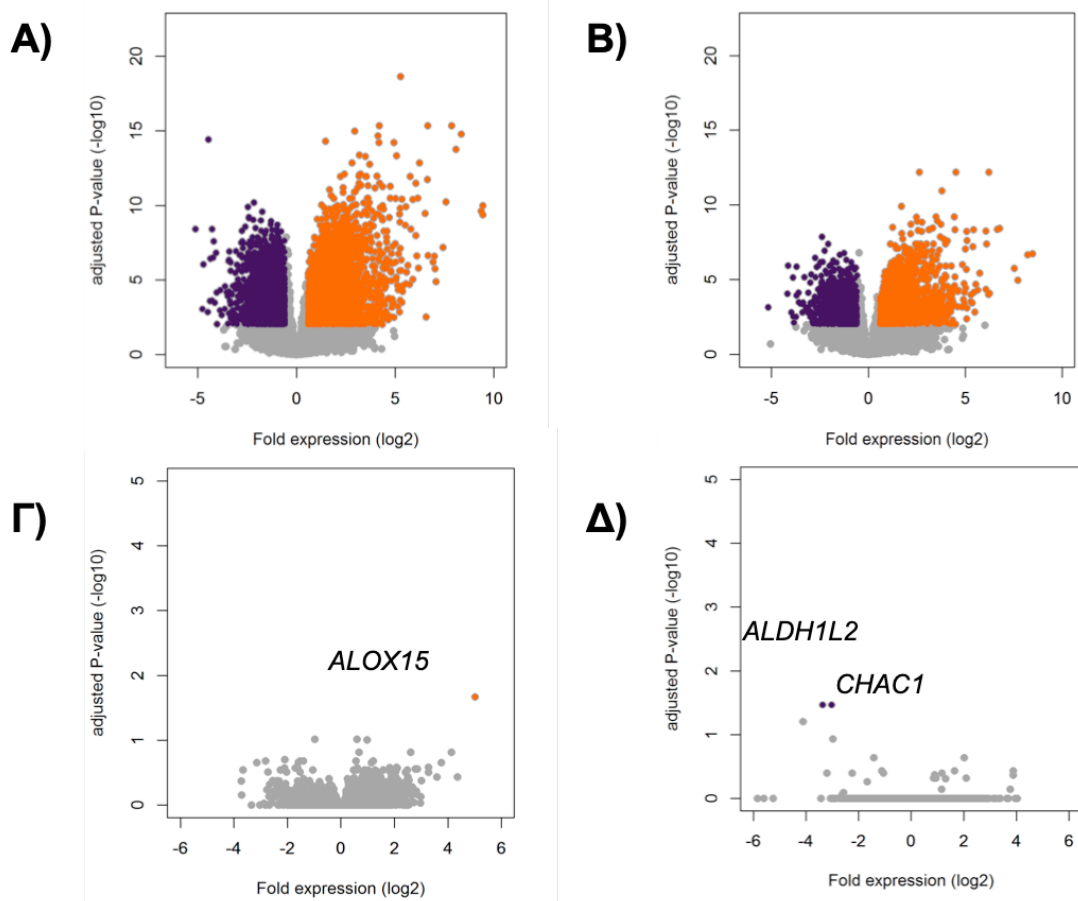
ως μέση ένταση φθορισμού (mean fluorescent intensity-MFI) για τις ημέρες 1 (πριν τη χορήγηση του φαρμάκου μελέτης), 5 και 10 μετά την ένταξη. Τα κουτιά αντιπροσωπεύουν διάμεσες τιμές με τα ανώτερα και κατώτερα τεταρτημόρια, ενώ οι γραμμές αντιπροσωπεύουν μέγιστες και ελάχιστες τιμές. Συνολικός αριθμός 23 ασθενών (9 στην ομάδα κλαριθρομυκίνης και 14 στο εικονικό), 27 (11 στην ομάδα κλαριθρομυκίνης και 16 στο εικονικό) και 30 (11 στην κλαριθρομυκίνη και 19 στο εικονικό) συμμετείχαν στην ανάλυση για τις ημέρες 1, 5 και 10 αντίστοιχα. Οι τιμές του κριτηρίου *P* υπολογίστηκαν με τη δοκιμασία Mann-Whitney.

Στην ανάλυση μεταγραφώματος (transcriptomic) συμμετείχαν είκοσι ασθενείς με νόσο εξαιρετικής βαρύτητας (στο ανώτατο τεταρτημόριο της κατανομής της βαθμολογίας SOFA). Μετά τον τελικό έλεγχο ποιότητας, αναλύθηκαν τα δεδομένα 18 ασθενών από την ημέρα 1 (10 από την ομάδα της κλαριθρομυκίνης και 8 από την ομάδα του εικονικού) και 15 ασθενών από την ημέρα 5 (8 από την ομάδα κλαριθρομυκίνης και 7 ασθενείς από την ομάδα του εικονικού). Επτά υγιείς εθελοντές αντιστοιχισμένοι με βάση το φύλο, την ηλικία και το δείκτη συννοσηροτήτων του Charlson, χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα μαρτύρων. Η ανάλυση κυρίων συνιστωσών (Principal component analysis-PCA) των 31710 αντιγράφων διαχώρισε ξεκάθαρα τη γονιδιακή έκφραση των ασθενών της μελέτης INCLASS και της ομάδας μαρτύρων **(Εικόνα 11)**.



Εικόνα 11. Ανάλυση κυρίων συνιστωσών (principal component-PC) για τα εκφραζόμενα αντίγραφα μορίων RNA ($n=31710$), μεταξύ των ασθενών της μελέτης INCLASS ($n=18$) και ομάδας μαρτύρων αντιστοιχισμένω κατά ηλικία, φύλο και δείκτη συννοσηροτήτων του Charlson ($n=7$).

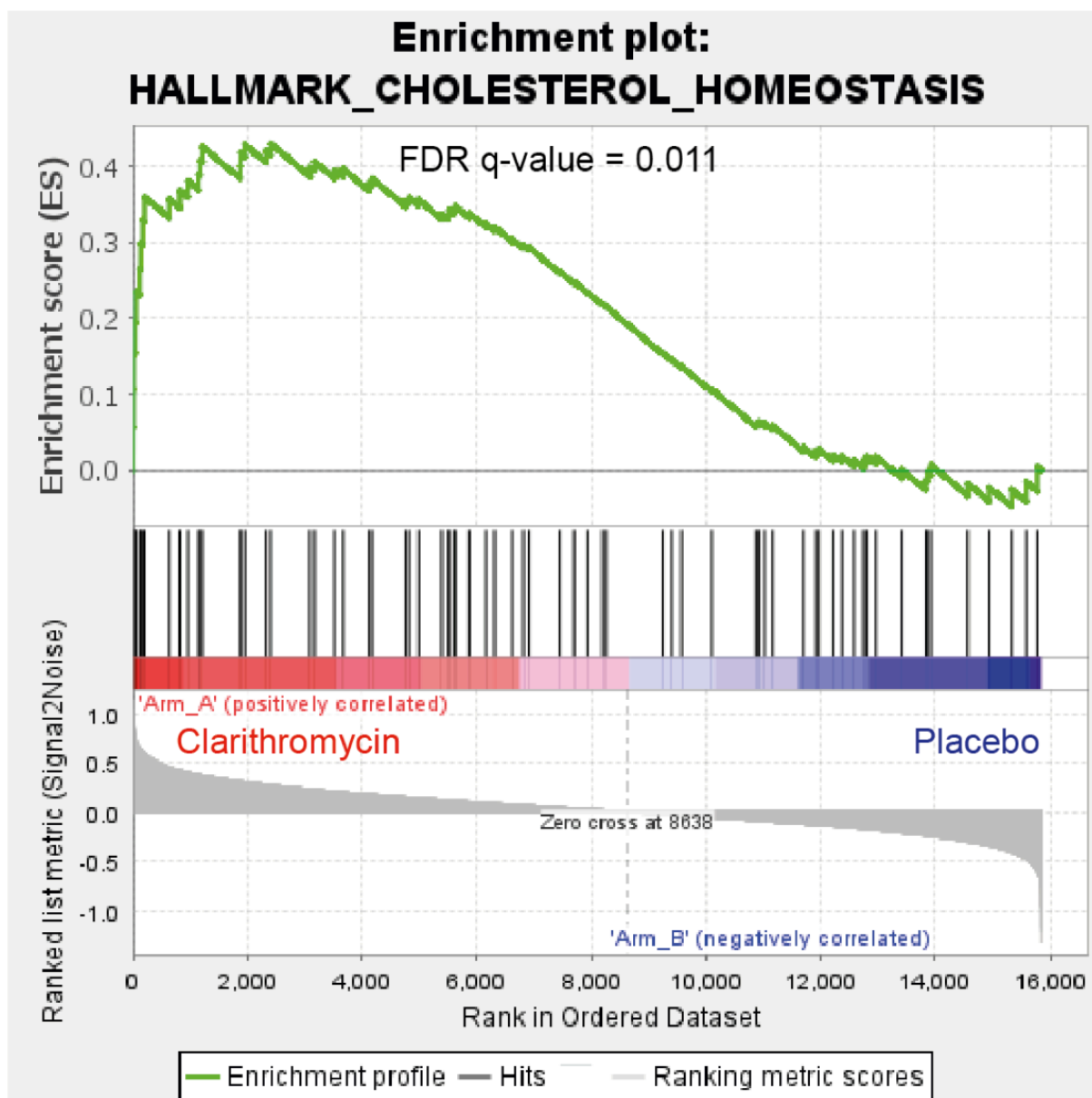
Η ανάλυση διαφορικής έκφρασης μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, λαμβάνοντας υπόψη την αντιστοιχία ηλικίας και φύλου, διέκρινε 6951 και 4960 αντίγραφα με στατιστικά σημαντικές διαφορές έκφρασης (προσαρμοσμένο $P < 0,01$, πολλαπλασιαστική έκφραση $< -1,2$ or $> 1,2$) κατά τις ημέρες 1 και 5 της μελέτης (**Εικόνα 12A και B**)



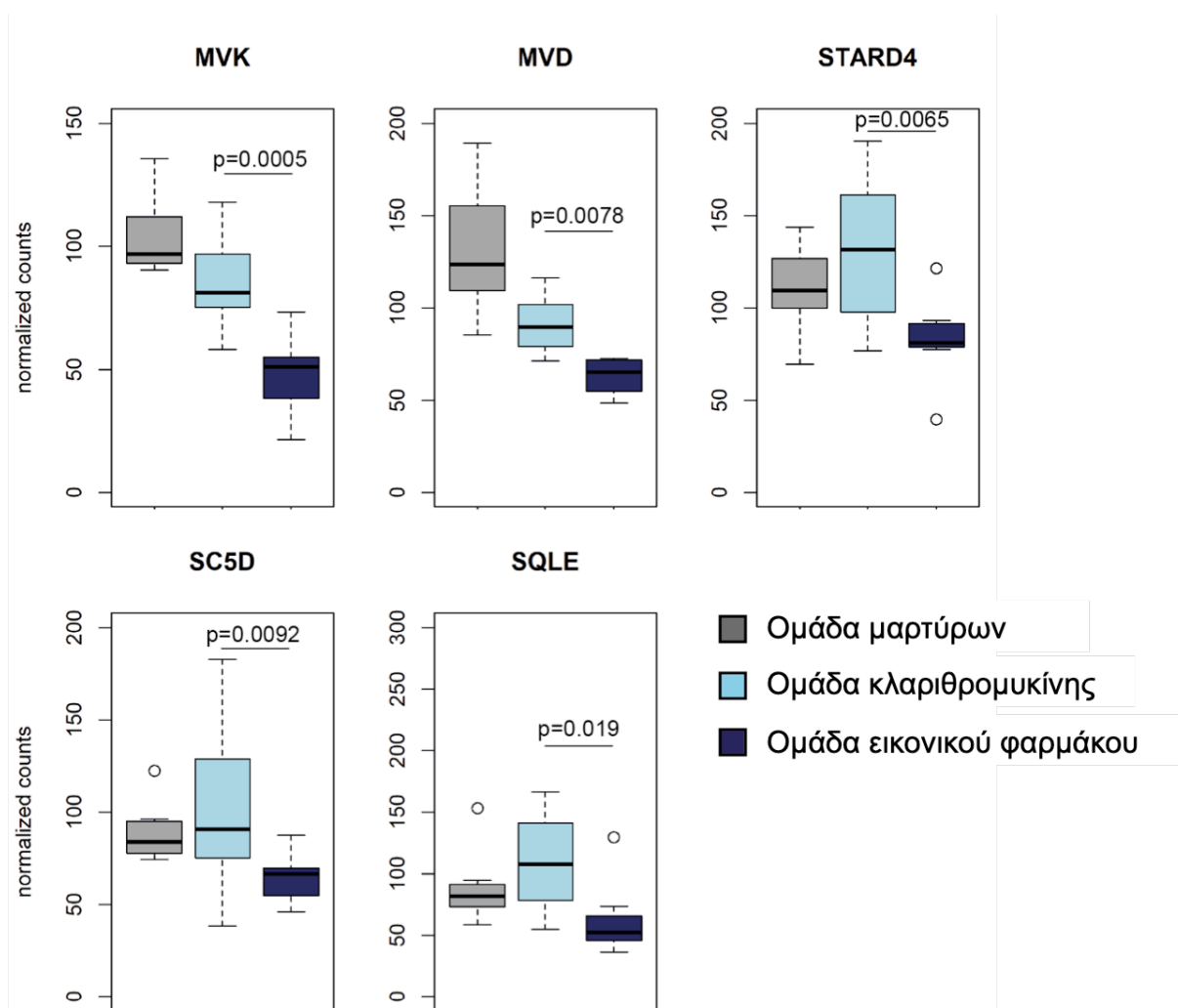
Εικόνα 12. Ανάλυση μεταγραφώματος των λευκοκυττάρων των ασθενών της μελέτης INCLASS. Οι εικόνες A) και B) αντιστοιχούν σε διαγράμματα Volcano (που συμπεριλαμβάνουν τουλάχιστον \log_2 -πλάσιες μεταβολές και τιμές P προσαρμοσμένες για πολλαπλές συγκρίσεις) με διαγενομικές μεταβολές στην έκφραση του RNA μεταξύ των ομάδων θεραπείας με κλαριθρομυκίνη και εικονικό φάρμακο για τις ημέρες 1 (εικόνα A) και 5 (εικόνα B) της μελέτης, αντίστοιχα. Οι εικόνες Γ) και Δ) καταδεικνύουν τα γονίδια με τη σημαντικότερη μεταβολή έκφρασης (υπερέκφρασης ή υποέκφρασης) για την ημέρα 1 (εικόνα Γ) και 5 (εικόνα Δ) της μελέτης αντίστοιχα, μεταξύ της ομάδας κλαριθρομυκίνης και εικονικού. Η υπερέκφραση γονιδίων ορίζεται ως $>1,2$ -πλάσια απόλυτη μεταβολή και με προσαρμοσμένη τιμή κριτηρίου $P < 0,01$. Η υποέκφραση γονιδίων ορίζεται ως $<1,2$ -πλάσια απόλυτη μεταβολή και με προσαρμοσμένη τιμή κριτηρίου $P < 0,01$.

Η συγκριτική ανάλυση διαφορικής γονιδιακής έκφρασης μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας της μελέτης INCLASS ανέδειξε υπερέκφραση του *ALOX15* (κωδικοποιόν γονίδιο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων) στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης ως προς το εικονικό την ημέρα 1, και υποέκφραση του *ALDH1L2* και *CHAC1* (κωδικοποιόντα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέως και της κυτταρικής διαφοροποίησης, ωρίμανσης και οξειδωτικής ισοροπίας αντίστοιχα) την ημέρα 5 (**Εικόνες 12Γ και Δ**).

Από την ανάλυση εμπλουτισμού ομάδων γονιδίων (Gene set enrichment analysis-GSEA) η ομάδα γονιδίων που σχετίζεται με την ομοιοστασία της χοληστερόλης έδειξε να υπερεκφράζεται την ημέρα 5 στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης σε σχέση με το εικονικό (**Εικόνα 13**). Στη συνέχεια, σε στοχευμένη ανάλυση γονιδίων, τα βασικά γονίδια που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης, όπως το *MVK*, *SQLE*, *SC5D*, *MVD* και *STARD4* είχαν σημαντικά διαφοροποιημένη έκφραση στην κλαριθρομυκίνη, συγκριτικά με το εικονικό, και πλησιέστερη σε εκείνη των υγιών μαρτύρων (**Εικόνα 14**).



Εικόνα 13. Επίδραση της ομάδας θεραπείας με κλαριθρομικίνη ή εικονικό φάρμακο στο μονοπάτι της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Ανάλυση εμπλουτισμού ομάδων γονιδίων (gene set enrichment analysis) κλαριθρομικίνης (κόκκινο χρώμα) μείον του εικονικού φαρμάκου (μπλε χρώμα) κατά την ημέρα 5 της μελέτης, για το μονοπάτι βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Οι στατιστικά σημαντικά εμπλουτισμένες ομάδες γονιδίων σημειώνονται από μια προσαρμοσμένη τιμή του κριτηρίου $P < 0,05$.



Εικόνα 14. Θηκόγραμμα απόλυτων τιμών των κύριων γονιδίων που εμπλέκονται στο μονοπάτι βιοσύνθεσης της χοληστερόλης (*MVK*, *SC5D*, *MVD*, *STARD4* and *SQLE*), μεταξύ υγιών μαρτύρων (γκρι χρώμα) και των ομάδων θεραπείας με κλαριθρομυκίνη (γαλάζιο χρώμα) και εικονικό φάρμακο (μπλε χρώμα), κατά την ημέρα 5 της μελέτης. Τα κουτιά αντιπροσωπεύουν διάμεση τιμή, ανώτερο και κατώτερο τεταρτημόριο των DESeq2 κανονικοποιημένων αριθμών αντιγράφων, ενώ οι γραμμές αντιπροσωπεύουν μέγιστη και ελάχιστη τιμή. Δίνονται οι τιμές του κριτηρίου *P* για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Συνομογραφίες: *MVK*: Mevalonate Kinase; *SQLE*: Squalene Epoxidase; *SC5D*: Sterol-C5-Desaturase; *MVD*: Mevalonate Diphosphate Decarboxylase; *STARD4*: StAR Related Lipid Transfer Domain Containing 4

Ασφάλεια

Τουλάχιστον ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (σΑΣ) καταγράφηκε στους περισσότερους συμμετέχοντες. Τα σΑΣ κατανεμήθηκαν ισότιμα μεταξύ των ομάδων θεραπείας (**Πίνακας 14**). Οκτώ περιστατικά οξείας νεφρικής βλάβης σημειώθηκαν ως σΑΣ, εκ τω οποίων 7 στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης. Κανένα από αυτά δε συσχετίστηκε με το φάρμακο μελέτης. Με εξαίρεση ένα περιστατικό σε κάθε ομάδα θεραπείας, τα υπόλοιπα συμβάντα εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου μελέτης. Οι ερευνητές απέδωσαν όλα τα συμβάντα είτε σε πρόοδο της υποκείμενης σηπτικής κατάστασης, είτε σε συγχορήγηση άλλων, πιθανά νεφροτοξικών φαρμάκων (**Πίνακας 15**). Οι ομάδες θεραπείας δε διέφεραν ως προς την επίπτωση των μη σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (**Πίνακας 16**). Σε καμία περίπτωση δε διακόπηκε το φάρμακο μελέτης.

Πίνακας 14. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (σΑΣ)

Ασθενείς, n (%)	Κλαριθρομυκίνη (n=55)	Εικονικό (n=55)	P
Τουλάχιστον ένα σΑΣ, n (%)	50 (90,9)	50 (90,9)	1,000
Λοιμώξεις	31 (56,4)	33 (60,0)	0,847
Οξεία νεφρική βλάβη	7 (12,7)	1 (1,8)	0,060
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00
Αρτηριακή ισχαιμία	7 (12,7)	5 (9,1)	0,761
Καρδιακές επιπλοκές	7 (12,7)	5 (9,1)	0,776
Έμφραγμα χωρίς ανάρση του ST	2 (3,6)	1 (1,8)	0,999
Κοιλιακή ταχυκαρδία	2 (3,6)	2 (3,6)	1,00
Πνευμονικό οίδημα	3 (5,5)	2 (3,6)	1,00
Αγγειακές επιπλοκές	8 (14,5)	6 (10,9)	1,00
Αρτηριακή ισχαιμία	7 (12,7)	5 (9,1)	0,761
Φλεβικό θρομβο-εμβολικό συμβάν	0 (0,0)	1 (1,8)	1,00
Αιμόπτυση	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00
Αιμορραγικές επιπλοκές	3 (5,5)	0 (0,0)	0,243
Αιμορραγία χειρουργικής εστίας με αιμορραγική καταπληξία	2 (3,6)	0 (0,0)	
Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές της θρέψης	2 (3,6)	0 (0,0)	0,495
Μυξοιδηματικό κώμα	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00
Υπογλυκαιμία	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00
Διαταραχές θώρακα, πνεύμονα και μεσοθωρακίου	3 (5,5)	2 (3,6)	1,00

Απόφραξη αεροφόρων οδών (βύσματα τραχειοτομίας)	3 (5,5)	2 (3,6)	1,00
Πνευμοθώρακας	1 (1,8)	1 (1,8)	1,00
Νευρολογικές διαταραχές	1 (1,8)	3 (5,5)	0,618
Εγκεφαλικό Οίδημα	0 (0,0)	1 (1,8)	1,00
Υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια	0 (0,0)	1 (1,8)	1,00
Επιληπτικές κρίσεις	1 (1,8)	1 (1,8)	1,00
Χειρουργικές επιπλοκές	4 (7,3)	1 (1,8)	0,363
Αποκόλληση ρωγμής αμφιβληστροειδούς	0 (0,0)	1 (1,8)	1,00
Νεφροστομία	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00
Ενδοκοιλιακή παραμονή χειρουργικής γάζας	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00
Διάτρηση ειλεού	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00
Σχάση του χειρουργικού τραύματος	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00
Παροχέτευση αποστήματος μεσοθωρακίου	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00

Τα αθροιζόμενα ποσοστά μπορεί να μη φτάνουν το 100% καθότι ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν περισσότερα του ενός ανεπιθύμητα συμβάντα.

Πίνακας 15. Περιγραφή των οκτώ ασθενών που παρουσίασαν οξεία νεφρική βλάβη (ONB) κατά την παρακολούθηση

#	Ομάδα θεραπείας	Κρεατινίνη εισαγωγής (mg/dl)	Κρεατινίνη στην έναρξη της ONB (mg/dl)	Μέγιστη τιμή Κρεατινίνης (mg/dl)	Ημέρες από την ένταξη	Αιτία ONB
1	Κλαριθρομυκίνη	1,40	1,80	3,40	13	Συγχορήγηση βανκομυκίνης
2	Εικονικό	1,10	1,20	2,00	4	Πρόοδος σε καταπληξία με πολυοργανική ανεπάρκεια
3	Κλαριθρομυκίνη	0,80	1,20	1,20	3	Πρόοδος σε καταπληξία με πολυοργανική ανεπάρκεια
4	Κλαριθρομυκίνη	0,60	1,20	1,60	16	Προνεφρική λόγω διάρροιας
5	Κλαριθρομυκίνη	2,90	3,30	3,40	7	Σωληναριακή βλάβη κατόπιν λήψης σκιαγραφικού
6	Κλαριθρομυκίνη	1,90	1,56	1,56	5	Μετεγχειρητική ONB
7	Κλαριθρομυκίνη	2,32	4,93	4,93	6	Προυπάρχουσα νεφρική βλάβη, ανάγκη για έναρξη αιμοδιαδιήθησης
8	Κλαριθρομυκίνη	0,83	1,20	1,60	13	Νέα σηπτική καταπληξία

Συντομογραφίες ONB: Οξεία νεφρική βλάβη

Πίνακας 16. Μη σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (ΑΣ)

Ασθενείς, ν (%)	Κλαριθρομυκίνη (ν=55)	Εικονικό (ν=55)	P
Τουλάχιστον ένα ΑΣ, ν (%)	48 (87,3)	48 (87,3)	1,00
Διαταραχές αίματος και λεμφικού ιστού, ν (%)	23 (41,8)	19 (34,5)	0,556
Ψυχιατρικές διαταραχές, ν (%)	7 (12,7)	10 (18,2)	0,599
Νευρολογικές διαταραχές, ν (%)	6 (10,9)	4 (7,3)	0,742
Καρδιακές αρρυθμίες, ν (%)	14 (25,5)	14 (25,5)	1,00
Αγγειακές παθήσεις, ν (%)	16 (29,1)	14 (25,5)	0,831
Διαταραχές θώρακα, πνεύμονα και μεσοθωρακίου, ν (%)	3 (5,5)	3 (5,5)	1,00
Γαστρεντερικές διαταραχές, ν (%)	26 (47,3)	29 (52,7)	0,703
Αύξηση τρανσαμινασών, ν (%)	27 (49,1)	24 (43,6)	0,702
Διαταραχές δέρματος (αλλεργικές αντιδράσεις) και υποδόριου ιστού (έλκη κατάκλισης), ν (%)	12 (21,8)	12 (21,8)	1,00
Μυοσκελετικές διαταραχές (μυοπάθεια), ν (%)	8 (14,5)	14 (25,5)	0,233
Διαταραχές θρέψης και μεταβολισμού, ν (%)	33 (60,0)	36 (65,5)	0,694

Τα αθροιζόμενα ποσοστά μπορεί να μη φτάνουν το 100% καθότι ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν περισσότερα του ενός ανεπιθύμητα συμβάντα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η επικουρική αγωγή με κλαριθρομυκίνη δεν επηρέασε τη θνητότητα 28 ημερών σε ασθενείς με σήψη, αναπνευστική και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η θεραπεία σχετίστηκε με εμφάνιση λιγότερων δευτερογενών σηπτικών επεισοδίων στους ασθενείς που είχαν ανταπόκριση στην αρχική σήψη, σε συνδυασμό με ευρήματα συνηγορικά επιστροφής της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή προς την ομοιοστασία. Ωστόσο, λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών, τα καταληκτικά σημεία δεν αναπροσαρμόστηκαν για τις πολλαπλές συγκρίσεις και η ανάλυση υπο-ομάδων που είναι ενδεικτικές για ωφέλεια πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή. Η συνολική θνητότητα στη μελέτη ήταν υψηλή. Αυτό ήταν αναμενόμενο δεδομένης της υψηλής βαθμολογίας SOFA κατά την ένταξη (διάμεση τιμή 10 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 11 στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης).

Η μικρότερη συχνότητα σηπτικής υποτροπής ήταν εύρημα σύμφωνο με τη γνωστή ωφέλεια της κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς με ΠΚ. Συγκεκριμένα, σε προηγούμενη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, συγκρίθηκε η μονοθεραπεία με β-λακτάμες με τη συνδυαστική αγωγή β-λακταμών και κλαριθρομυκίνης. Στους ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό, το ποσοστό επανεισαγωγής στο νοσοκομείο την 30^η ημέρα ήταν μικρότερο, με κύριο λόγο επανεισαγωγής την υποτροπή πνευμονίας.¹²

Η ανάλυση υπο-ομάδων υποδήλωσε 90-ήμερη ωφέλεια επιβίωσης στους πιο βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με βαθμολογία SOFA μεγαλύτερη ή ίση του 12. Ωστόσο, αυτή η ωφέλεια δεν καταδείχθηκε στους ασθενείς με βαθμολογία μικρότερη του 12 αλλά μάλλον παρατηρήθηκε βλαπτική επίδραση. Ωστόσο, ο περιορισμένος πληθυσμός της μελέτης κάνει αυτές τις αναδρομικές (post-hoc) παρατηρήσεις

αβέβαιες. Η επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης, αν και καμία χρονική ή αιτιολογική συσχέτιση δε βρέθηκε με το φάρμακο μελέτης.

Το παραπάνω αναφερόμενο κλινικό όφελος της μικρότερης υποτροπής της σήψης στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης θα μπορούσε να σχετισθεί με την αποκατάσταση της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή από την ανοσπαράλυση της σήψης. Αυτό αντανακλάται από την αύξηση της έκφρασης του mHLA-DR και την έκπτυξη του πληθυσμού των μη κλασσικών μονοκυττάρων. Η χαμηλή έκφραση του mHLA-DR αποτελεί σήμα κατατεθέν της ανοσοπαράλυσης της σήψης,⁹² και σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση δευτερογενών λοιμώξεων και θνητότητας, ενώ η αποκατάσταση αυτού είναι ενδεικτική κλινικής βελτίωσης και έχει χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας σε αντίστοιχες κλινικές μελέτες.^{93, 94} Αυτό συνάδει με προηγούμενες παρατηρήσεις από την ομάδα μας, στην πνευμονία που σχετίζεται με τη χρήση μηχανικού αερισμού. Η κλαριθρομυκίνη σχετίστηκε με καλύτερη λειτουργικότητα των περιφερικών μονοκυττάρων, μειούμενο λόγο IL-10/ TNFα, βελτιωμένη αντιγονοπαρουσιαστική εικανότητα των μονοπυρήνων και μεγαλύτερη απόπτωση των μονοκυττάρων, συμβατά με ανοσιακή αποκατάσταση.⁸¹

Παρόλο που δεν αφορούσαν ολόκληρο τον πληθυσμό μελέτης, τα μεταγραφικά δεδομένα έδειξαν ότι τα γονίδια που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης είχαν σημαντικά διαφοροποιημένη ποσοτική έκφραση την ημέρα 5 στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Άλλα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι επίσης συμβατά με την ύπαρξη ενός φυσιολογικού άξονα που συνδέει τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης με τη λειτουργία της αντιγονοπαρουσίασης και τον επαναπρογραμματισμό των μονοκυττάρων προς ένα

φαινότυπο ανοχής και εκπαιδευόμενης ανοσίας.⁹⁵⁻⁹⁷ Κατά πόσο αυτός ο άξονας επηρεάζεται από την κλαριθρομυκίνη μένει να αποδειχθεί.

Η παρούσα μελέτη είχε τους παρακάτω περιορισμούς: α) τον περιορισμένο αριθμό ασθενών που πιθανά δεν επέτρεψε να ανιχνευτούν κλινικές συνέπειες με επαρκή ισχύ, να αναπροσαρμοστούν οι στατιστικές δοκιμασίες για τις πολλαπλές συγκρίσεις και οι να αναδειχθούν διαφορές των υποομάδων, β) την υψηλή συχνότητα λοιμώξεων (πάνω από 50%) από πολυ/ παν-ανθεκτικά στελέχη, κυρίως από *Acinetobacter baumannii*, κάνοντας δύσκολη την άμεση σύγκριση με ευρωπαϊκές Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Αυτό πιθανά δυσχέρανε την κατάδειξη ωφέλειας επιβίωσης. Η μικρότερη πιθανότητα σηπτικής υποτροπής σε αυτό το περιβάλλον υψηλής ανθεκτικότητας μπορεί να θεωρηθεί σημαντικό κλινικό όφελος της κλαριθρομυκίνης, γ) η χρονική καθυστέρηση στην ένταξη ασθενών, που έφτανε έως μια ενδιάμεση τιμή 4 ημερών από την πρώτη εκδήλωση της σήψης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στους ασθενείς με σήψη και σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας, η κλαριθρομυκίνη δε μείωσε τη θνητότητα 28 ημερών. Ωστόσο, σχετίστηκε με λιγότερα νέα επεισόδια σήψης στους ασθενείς που είχαν αρχικά ανταποκριθεί στη σύγχρονη αγωγή. Ο επαναπρογραμματισμός των γονιδίων που εμπλέκονται στην βιοσύνθεση της χοληστερόλης στα κυκλοφορούντα ανοσοκύτταρα μπορεί να αποτελεί τον υποκείμενο μηχανισμό δράσης της κλαριθρομυκίνης.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Background: Clarithromycin may act as immune-regulating treatment in sepsis and acute respiratory dysfunction syndrome. However, clinical evidence remains inconclusive. We aimed to evaluate whether clarithromycin improves 28-day mortality among patients with sepsis, respiratory and multiple organ dysfunction syndrome.

Methods: We conducted a multicenter, randomized, clinical trial in patients with sepsis. Participants with ratio of partial oxygen pressure to fraction of inspired oxygen less than 200 and more than 3 SOFA points from systems other than the respiratory function were enrolled between December 2017 and September 2019. Patients were randomized to receive 1 gr of clarithromycin or placebo intravenously once daily for 4 consecutive days. The primary endpoint was 28-day all-cause mortality. Secondary outcomes were 90-day mortality; sepsis response (defined as at least 25% decrease in SOFA score by day 7); sepsis recurrence; and differences in peripheral blood cell populations and leukocyte transcriptomics.

Results: Fifty-five patients were allocated to each arm. By day 28, 27 (49.1%) patients in the clarithromycin and 25 (45.5%) in the placebo group died (risk difference 3.6% [95% confidence interval (CI) - 15.7 to 22.7]; $P = 0.703$, adjusted OR 1.03 [95%CI 0.35–3.06]; $P = 0.959$). There were no statistical differences in 90-day mortality and sepsis response. Clarithromycin was associated with lower incidence of sepsis recurrence (OR 0.21 [95%CI 0.06–0.68]; $P = 0.012$); significant increase in monocyte HLA-DR expression; expansion of non-classical monocytes; and upregulation of genes involved in cholesterol homeostasis. Serious and non-serious adverse events were equally distributed.

Conclusion: Clarithromycin did not reduce mortality among patients with sepsis with respiratory and multiple organ dysfunction. Clarithromycin was associated with lower sepsis recurrence, possibly through a mechanism of immune restoration.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κλαριθρομυκίνη μπορεί να δράσει ως ανοσο-ρυθμιστική αγωγή στη σήψη και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί ξεκάθαρη κλινική ωφέλεια από τη δράση της σε αυτή την ένδειξη. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί εάν η κλαριθρομυκίνη βελτιώνει τη θνητότητα μετά από 28 ημέρες, στους ασθενείς με σήψη, αναπνευστική και πολυ-οργανική ανεπάρκεια.

Μέθοδοι: Σε αυτή την πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, εντάχθηκαν ασθενείς με σήψη, μερική πίεση οξυγόνου προς μείγμα αναπνεόμενου αέρα μικρότερο από 200, και βαθμολογία SOFA μεγαλύτερη του 3 για ανεπάρκειες οργάνων, εκτός του αναπνευστικού. Η ένταξη πραγματοποιήθηκε μεταξύ Δεκεμβρίου 2017 και Σεπτεμβρίου 2019 και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 1gr κλαριθρομυκίνης ή εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως για 4 συνεχόμενες ημέρες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά στη θνητότητα μετά από 28 ημέρες. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν η θνητότητα μετά από 90 ημέρες, η κλινική ανταπόκριση στη σήψη (οριζόμενη ως μείωση της αρχικής βαθμολογίας SOFA κατά $\geq 25\%$ την 7^η ημέρα), η εμφάνιση νέου σηπτικού επεισοδίου στους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση της σήψης, οι διαφορές στους κυτταρικούς πληθυσμούς και τη γονιδιακή έκφραση μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Αποτελέσματα: Σύνολο 55 ασθενών εντάχθηκαν σε κάθε ομάδα θεραπείας. Έως την ημέρα 28, 27 (49,1%) ασθενείς στην ομάδα κλαριθρομυκίνης και 25 (45,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν πεθάνει [απόλυτη διαφορά 3,6%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) -15,7 έως 22,7; $P = 0,703$, προσαρμοσμένο πηλίκο συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio- OR) 1,03 (95% ΔΕ 0,35-3,06; $P = 0,959$)]. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα μετά από 90

ημέρες ή την κλινική ανταπόκριση στη σήψη. Η επίπτωση της υποτροπής της σήψης ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της κλαριθρομυκίνης [OR 0,21 (95% ΔΕ 0,06-0,68); $P = 0.012$]. Αυτό συνδυάστηκε με αύξηση στην έκφραση του HLA-DR επί των μονοκυττάρων, αύξηση του πληθυσμού των μη-κλασσικών μονοκυττάρων και υπερέκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην ομοιοστασία του μεταβολισμού της χοληστερόλης. Η επίπτωση των σοβαρών και μη σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοια, στις δύο ομάδες θεραπείας.

Συμπεράσματα: Η κλαριθρομυκίνη δεν είχε επίδραση στη θνητότητα των ασθενών με σήψη, αναπνευστική και πολυ-οργανική ανεπάρκεια. Ωστόσο, συνδυάστηκε με μικρότερο κίνδυνο σηπτικής υποτροπής, πιθανά μέσω ενός μηχανισμού ανοσιακής ανάκαμψης.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Restrepo MI, Sole-Violan J, Martin-Loeches I. Macrolide therapy of pneumonia: is it necessary, and how does it help? *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29:212-7.
2. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther.* 2017;24:e361-e369.
3. Waites KB, Ratliff A, Crabb DM, Xiao L, Qin X, Selvarangan R, Tang YW, Zheng X, Dien Bard J, Hong T, Prichard M, Brooks E, Dallas S, Duffy L, Mixon E, Fowler KB, Atkinson TP. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the United States as Determined from a National Surveillance Program. *J Clin Microbiol.* 2019;57:e00968-19.
4. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Bellon H, Vanaudenaerde BM, Somers J, Schoonis A, Schaevers V, Van Raemdonck DE, Neyrinck A, Dupont LJ, Yserbyt J, Verleden GM, Vos R. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016;16:254-61.
5. Keenan JD, Bailey RL, West SK, Arzika AM, Hart J, Weaver J, Kalua K, Mrango Z, Ray KJ, Cook C, Lebas E, O'Brien KS, Emerson PM, Porco TC, Lietman TM; MORDOR Study Group. Azithromycin to Reduce Childhood Mortality in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2018;378:1583-1592.
6. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the

- American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e45-e67.
7. Falcone M, Russo A, Farcomeni A, Pieralli F, Vannucchi V, Vullo V, Violi F, Venditti M. Septic shock from community-onset pneumonia: is there a role for aspirin plus macrolides combination? *Intensive Care Med.* 2016;42:301-2.
 8. Mongardon N, Max A, Bouglé A, Pène F, Lemiale V, Charpentier J, Cariou A, Chiche JD, Bedos JP, Mira JP. Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study. *Crit Care.* 2012;16:R155.
 9. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, Restrepo MI, Rello J. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010;36:612-20.
 10. Paul M, Nielsen AD, Gafter-Gvili A, Tacconelli E, Andreassen S, Almasreh N, Goldberg E, Cauda R, Frank U, Leibovici L. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. *Eur Respir J.* 2007;30:525-31.
 11. Gaillat J, Bru JP, Sedallian A. Penicillin G/ofloxacin versus erythromycin/amoxicillin-clavulanate in the treatment of severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13:639-44.
 12. Garin N, Genné D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, Lamy O, Nendaz M, Petignat PA, Perneger T, Rutschmann O, Seravalli L, Harbarth S, Perrier A. β -Lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1894-901.

13. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, Boersma WG, Compaijen CJ, van der Wall E, Prins JM, Oosterheert JJ, Bonten MJ; CAP-START Study Group. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312-23.
14. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161:1837-42.
15. Ambroggio L, Taylor JA, Tabb LP, Newschaffer CJ, Evans AA, Shah SS. Comparative effectiveness of empiric β -lactam monotherapy and β -lactam-macrolide combination therapy in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Pediatr*. 2012;161:1097-103.
16. Laserna E, Sibila O, Fernandez JF, Maselli DJ, Mortensen EM, Anzueto A, Waterer G, Restrepo MI. Impact of macrolide therapy in patients hospitalized with *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia. *Chest*. 2014;145:1114-1120.
17. Naucner P, Darenberg J, Morfeldt E, Ortqvist A, Henriques Normark B. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax*. 2013;68:571-9.
18. König R, Cao X, Oswald M, Forstner C, Rohde G, Rupp J, Witzel M, Welte T, Kolditz M, Pletz M; CAPNETZ study group. Macrolide combination therapy for patients hospitalised with community-acquired pneumonia? An individualised approach supported by machine learning. *Eur Respir J*. 2019;54:1900824.

19. Falcone M, Russo A, Shindo Y, Farcomeni A, Pieralli F, Cangemi R, Liu J, Xia J, Okumura J, Sano M, Jones C, Vannucchi V, Mancone M, Micek S, Xu F, Violi F, Kollef M. A Hypothesis-Generating Study of the Combination of Aspirin plus Macrolides in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e01556-18.
20. Gilbert TT, Arfstrom RJ, Mihalovic SW, Dababneh AS, Varatharaj Palraj BR, Dierkhising RA, Mara KC, Lessard SR. Effect of β -Lactam Plus Macrolide Versus Fluoroquinolone on 30-Day Readmissions for Community-Acquired Pneumonia. *Am J Ther.* 2020;27:e177-e182.
21. Ceccato A, Cilloniz C, Martin-Loeches I, Ranzani OT, Gabarrus A, Bueno L, Garcia-Vidal C, Ferrer M, Niederman MS, Torres A. Effect of Combined β -Lactam/Macrolide Therapy on Mortality According to the Microbial Etiology and Inflammatory Status of Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2019;155:795-804.
22. Izadi M, Dadsetan B, Najafi Z, Jafari S, Mazaheri E, Dadras O, Heidari H, SeyedAlinaghi S, Voltarelli F. Levofloxacin Versus Ceftriaxone and Azithromycin Combination in the Treatment of Community Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2018;13:228-239.
23. Arnold FW, Lopardo G, Wiemken TL, Kelley R, Peyrani P, Mattingly WA, Feldman C, Gnoni M, Maurici R, Ramirez JA; Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO). Macrolide therapy is associated with lower mortality in community-acquired bacteraemic pneumonia. *Respir Med.* 2018;140:115-121.

24. Rodrigo C, Mckeever TM, Woodhead M, Lim WS; British Thoracic Society. Single versus combination antibiotic therapy in adults hospitalised with community acquired pneumonia. *Thorax*. 2013;68:493-5.
25. Williams DJ, Edwards KM, Self WH, Zhu Y, Arnold SR, McCullers JA, Ampofo K, Pavia AT, Anderson EJ, Hicks LA, Bramley AM, Jain S, Grijalva CG. Effectiveness of β -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. *JAMA Pediatr*. 2017;171:1184-1191.
26. Pereira JM, Gonçalves-Pereira J, Ribeiro O, Baptista JP, Froes F, Paiva JA. Impact of antibiotic therapy in severe community-acquired pneumonia: Data from the Infauci study. *J Crit Care*. 2018;43:183-189.
27. van Werkhoven CH, van de Garde EMW, Oosterheert JJ, Postma DF, Bonten MJM. Atypical coverage in community-acquired pneumonia after outpatient beta-lactam monotherapy. *Respir Med*. 2017;129:145-151.
28. Figueiredo-Mello C, Naucier P, Negra MD, Levin AS. Ceftriaxone versus ceftriaxone plus a macrolide for community-acquired pneumonia in hospitalized patients with HIV/AIDS: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:146-151.
29. Ceccato A, Cilloniz C, Ranzani OT, Menendez R, Agusti C, Gabarrus A, Ferrer M, Sibila O, Niederman MS, Torres A. Treatment with macrolides and glucocorticosteroids in severe community-acquired pneumonia: A post-hoc exploratory analysis of a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12:e0178022.
30. Ito A, Ishida T, Tokumasu H, Washio Y, Yamazaki A, Ito Y, Tachibana H. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a

retrospective study of a prospective observational cohort. *BMC Pulm Med.* 2017;17:78.

31. Lee MG, Lee SH, Chang SS, Chan YL, Pang L, Hsu SM, Lee CC. Comparative Treatment Failure Rates of Respiratory Fluoroquinolones or β -Lactam + Macrolide Versus β -Lactam Alone in the Treatment for Community-Acquired Pneumonia in Adult Outpatients: An Analysis of a Nationally Representative Claims Database. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1662. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2015;94:1.
32. Kyriazopoulou E, Sinapidis D, Halvatzis S, Velissaris D, Alexiou N, Kosmas V, Adami ME, Kyprianou M, Kyprianou A, Stefos A, Lada M, Koutoukas P, Pavlaki M, Kyriakoudi A, Makina A, Gogos C, Niederman MS, Giamarellos-Bourboulis EJ. Survival benefit associated with clarithromycin in severe community-acquired pneumonia: A matched comparator study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105836.
33. Okumura J, Shindo Y, Takahashi K, Sano M, Sugino Y, Yagi T, Taniguchi H, Saka H, Matsui S, Hasegawa Y; Central Japan Lung Study Group. Mortality in patients with community-onset pneumonia at low risk of drug-resistant pathogens: Impact of β -lactam plus macrolide combination therapy. *Respirology.* 2018;23:526-534.
34. De la Calle C, Ternavasio-de la Vega HG, Morata L, Marco F, Cardozo C, García-Vidal C, Del Rio A, Cilloniz C, Torres A, Martínez JA, Mensa J, Soriano A. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: A propensity score analysis. *J Infect.* 2018;76:342-347.

35. Ito A, Ishida T, Tachibana H, Tokumasu H, Yamazaki A, Washio Y. Azithromycin combination therapy for community-acquired pneumonia: propensity score analysis. *Sci Rep.* 2019;9:18406.
36. Adrie C, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Vignoud L, Planquette B, Azoulay E, Kallel H, Darmon M, Souweine B, Dinh-Xuan AT, Jamali S, Zahar JR, Timsit JF; Article Was Written on behalf of the Outcomerea Study Group. Initial use of one or two antibiotics for critically ill patients with community-acquired pneumonia: impact on survival and bacterial resistance. *Crit Care.* 2013;17:R265.
37. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA.* 2016;315:593-602.
38. Nie W, Li B, Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1441-6.
39. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, Namkoong H, Miki M, Miyashita N, Higa F, Takahashi H, Yoshida M, Kohno S, Kaneko T. Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016;21:1193-200.
40. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Apiranthiti KN, Falagas ME. The dilemma of monotherapy or combination therapy in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(12). DOI: 10.1111/eci.12845.

41. Xu LY, Wang CC, Peng XX, Jiao Y, Zhao CZ, Zhang L, Ma L. Empirical antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: a network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;30:1-9.
42. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, Colmers IN, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55:371-80.
43. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42:420-32.
44. Liu S, Tong X, Ma Y, Wang D, Huang J, Zhang L, Wu M, Wang L, Liu T, Fan H. Respiratory Fluoroquinolones Monotherapy vs. β -Lactams With or Without Macrolides for Hospitalized Community-Acquired Pneumonia Patients: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019;10:489.
45. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Falagas ME. Fluoroquinolones or macrolides in combination with β -lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:234-241.
46. Li J, Peng Y, Li X. Meta-analysis of the effects of combination therapies of β -lactams and fluoroquinolones or macrolides in the treatment of community-acquired pneumonia. *Am J Transl Res*. 2021;13:2439-2446.
47. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2017;32:77-84.

48. Al-Salloum J, Gillani SW, Mahmood RK, Gulam SM. Comparative efficacy of azithromycin versus clarithromycin in combination with beta-lactams to treat community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a systematic review. *J Int Med Res.* 2021;49:3000605211049943.
49. Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study. *PLoS One.* 2014;9:e91293.
50. Yatera K, Umeki K, Yamasaki K, Noguchi S, Nishida C, Ishimoto H, Sakamoto N, Ishii H, Kadota JI, Mukae H. The additive effect of clarithromycin on influenza A infection in the elderly patients and patients with comorbid diseases. *Respir Investig.* 2017;55:380-383.
51. Hung IFN, To KKW, Chan JFW, Cheng VCC, Liu KSH, Tam A, Chan TC, Zhang AJ, Li P, Wong TL, Zhang R, Cheung MKS, Leung W, Lau JYN, Fok M, Chen H, Chan KH, Yuen KY. Efficacy of Clarithromycin-Naproxen-Oseltamivir Combination in the Treatment of Patients Hospitalized for Influenza A(H3N2) Infection: An Open-label Randomized, Controlled, Phase IIb/III Trial. *Chest.* 2017;151:1069-1080.
52. Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY, Choi KW, Chan PKS, Kwok A, Lui GCY, Leung WS, Yung IMH, Wong RYK, Cheung CSK, Hui DSC. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res.* 2017;144:48-56.

53. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA, Al-Omari A, Shalhoub S, Mady A, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Al Harthy A, Kharaba A, Jose J, Dabbagh T, Fowler RA, Balkhy HH, Merson L, Hayden FG; Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis*. 2019;81:184-190.
54. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:605-612.
55. Ayerbe L, Risco-Risco C, Forgnone I, Pérez-Piñar M, Ayis S. Azithromycin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:303-309.
56. Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf M-I, Romero CS, Mikolajewska A, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 10. Art. No.: CD015025. DOI: 10.1002/14651858.CD015025.
57. Tsiakos K, Tsakiris A, Tsibris G, Voutsinas PM, Panagopoulos P, Kosmidou M, Petrakis V, Gravvani A, Gkavogianni T, Klouras E, Katrini K, Koufargyris P, Rapti I, Karageorgos A, Vrentzos E, Damoulari C, Zarkada V, Sidiropoulou C, Artemi S, Ioannidis A, Papapostolou A, Michelakis E, Georgiopoulou M, Myrodi DM, Tsiamalos P, Syrigos K, Chrysos G, Nitsotolis T, Milionis H, Poulakou G, Giamarellos-Bourboulis EJ. Early Start of Oral Clarithromycin Is Associated with Better Outcome in COVID-19 of Moderate Severity: The ACHIEVE Open-Label Single-Arm Trial. *Infect Dis Ther*. 2021;10:2333-2351.

58. Zhang Y, Dai J, Jian H, Lin J. Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microbiol Immunol.* 2019;63:343-349.
59. Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest.* 2012;141:1153-1159.
60. Kawamura K, Ichikado K, Takaki M, Eguchi Y, Anan K, Suga M. Adjunctive therapy with azithromycin for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective, propensity score-matching analysis of prospectively collected data at a single center. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:918-924.
61. Suzuki J, Sasabuchi Y, Hatakeyama S, Matsui H, Sasahara T, Morisawa Y, Yamada T, Fushimi K, Yasunaga H. Additional effect of azithromycin over β -lactam alone for severe community-acquired pneumonia-associated acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Pneumonia (Nathan).* 2022;14:1.
62. Afshar M, Foster CL, Layden JE, Burnham EL. Azithromycin use and outcomes in severe sepsis patients with and without pneumonia. *J Crit Care.* 2016;32:120-5.
63. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;33:153-9.
64. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mylona V, Antonopoulou A, Tsangaris I, Koutelidakis I, Marioli A, Raftogiannis M, Kopterides P, Lymberopoulou K, Mouktaroudi M, Papageorgiou C, Papaziogas B, Georgopoulou AP, Tsaganos T, Papadomichelakis E, Gogos C, Ladas M, Savva A, Pelekanou A, Baziaka

- F, Koutoukas P, Kanni T, Spyridaki A, Maniatis N, Pelekanos N, Kotsaki A, Vaki I, Douzinas EE, Koratzanis G, Armaganidis A. Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1111-8.
65. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechère JC, Routsis C, Plachouras D, Kollias S, Raftogiannis M, Zervakis D, Baziaka F, Koronaios A, Antonopoulou A, Markaki V, Koutoukas P, Papadomichelakis E, Tsaganos T, Armaganidis A, Koussoulas V, Kotanidou A, Roussos C, Giamarellou H. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1157-64.
66. Tsaganos T, Raftogiannis M, Pratikaki M, Christodoulou S, Kotanidou A, Papadomichelakis E, Armaganidis A, Routsis C, Giamarellos-Bourboulis EJ. Clarithromycin Leads to Long-Term Survival and Cost Benefit in Ventilator-Associated Pneumonia and Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3640-6.
67. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46:1552-1562.
68. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet.* 2020;395:200-211.
69. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA.* 2018;319:62-75.

70. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301-11.
71. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-1341.
72. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12:CD002243.
73. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, Angus DC, Moldawer LL, Crouser ED, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559). *Crit Care Med*. 2019;47:632-642.
74. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44:275-81.
75. Leentjens J, Kox M, Koch RM, Preijers F, Joosten LA, van der Hoeven JG, et al. Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:838-45.

76. Vincent JL, Marshall JC, Dellinger RP, Simonson SG, Guntupalli K, Levy MM, et al. Talactoferrin in severe sepsis: results from the phase ii/iii oral talactoferrin in severe sepsis trial. *Crit Care Med*. 2015;43:1832-8.
77. Francois B, Jeannet R, Daix T, Walton AH, Shotwell MS, Unsinger J, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight*. 2018;3:e98960.
78. Van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. [The immunology of sepsis](#). *Immunity*. 2021;54:2450-2464.
79. Reijnders TDY, Saris A, Schultz MJ, van der Poll T. Immunomodulation by macrolides: therapeutic potential for critical care. *Lancet Respir Med*. 2020;8:619-630.
80. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD009764.
81. Spyridaki A, Raftogiannis M, Antonopoulou A, Tsaganos T, Routsis C, Baziaka F, et al. Effect of clarithromycin in inflammatory markers of patients with ventilator-associated pneumonia and sepsis caused by Gram-negative bacteria: results from a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3819-25.
82. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
83. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society

- of America and the American thoracic society. Clin Infect Dis. 2016;63:e61-e111.
84. Calandra T, Cohen J. International sepsis forum definition of infection in the ICU consensus conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med. 2005;33:1538-48.
85. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
86. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307:2526-33.
87. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med. 2017;45:486-552.
88. Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης. Ενημερωτικό Δελτίο για τη Σήψη. Αθήνα 2017. <http://sepsis.gr/dmsepsis/wp-content/uploads/2019/04/ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ-ΔΕΛΤΙΟ.pdf>.
89. Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας. Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για το Νοσηλευόμενο Ασθενή. Αθήνα 2017. <https://eex.org.gr/wp-content/uploads/2019/07/guide-2017-eex.pdf>.
90. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee. Recommandations de traitements anti-infectieux en milieu hospitalier, élaborées par la SBIMC. 2017. https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/bapcoc_guidelineshospi_2017_sbimc-bvikm_fr_v1.pdf.

91. Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care*. 2019;23:387.
92. Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, Bruse N, Monard C, Gossez M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit Care*. 2020;24:110.
93. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, Crouser ED, Martin GS, Albertson T, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med*. 2019;45:1360-1371.
94. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:640-8.
95. Brands X, Haak BW, Klarenbeek AM, Butler J, Uhel F, Qin W, et al. An epigenetic and transcriptomic signature of immune tolerance in human monocytes through multi-omics integration. *Genome Med*. 2021;13:131.
96. Barlage S, Gnewuch C, Liebisch G, Wolf Z, Audebert FX, Glück T, et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. *Intensive Care Med*. 2009;35:1877-85.
97. Arts RJ, Novakovic B, Ter Horst R, Carvalho A, Bekkering S, Lachmandas E, et al. Glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity. *Cell Metab*. 2016;24:807-819.