

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

« ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΥΠΟΨΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ
ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ»

ΜΑΡΙΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΑΔΑΜΗ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2024

- Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής: 17/09/2019
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 08/10/2019
- Ημερομηνία κατάθεσης θέματος και πρωτοκόλλου διδακτορικής διατριβής: 07/01/2020
- Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 20/11/2020
- Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 23/12/2021
- Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 29/02/2024

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Καθηγητής Ευάγγελος Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης, Επιβλέπων
2. Καθηγητής Γεώργιος Δημόπουλος
3. Καθηγητής Ηρακλής Τσαγκάρης

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Π. Σφηκάκης

Επταμελής συμβουλευτική επιτροπή:

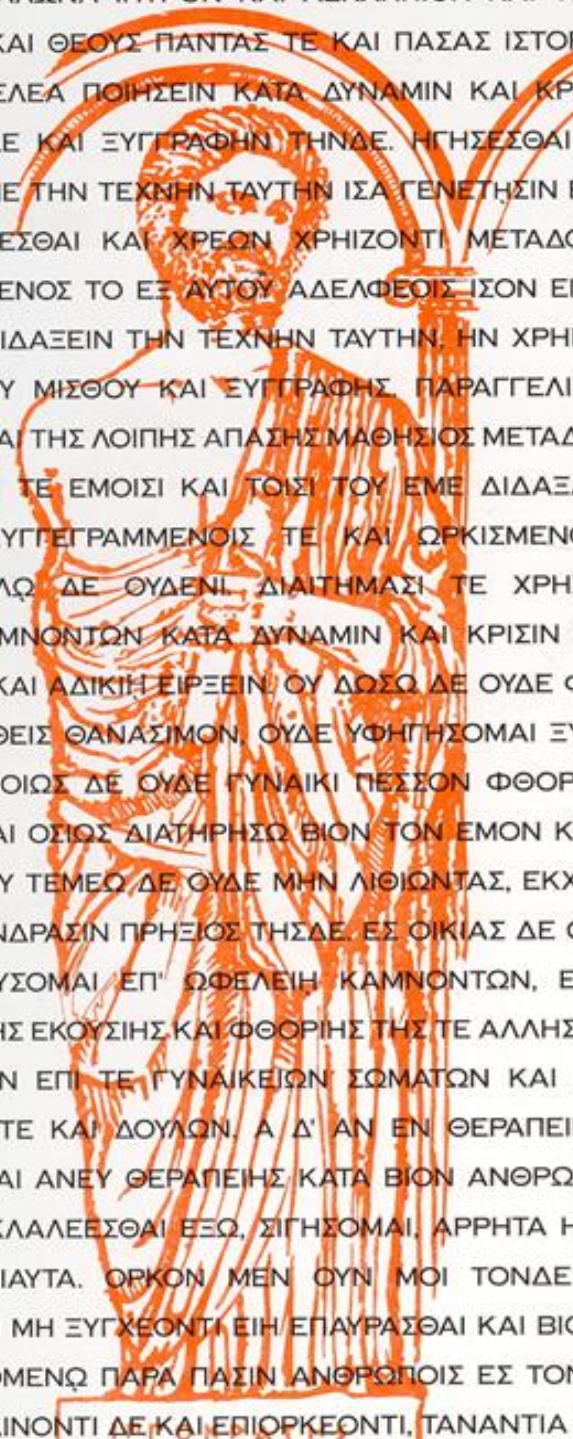
1. Καθηγητής Ευάγγελος Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
2. Καθηγητής Γεώργιος Δημόπουλος
3. Καθηγητής Ηρακλής Τσαγκάρης
4. Καθηγητής Σωτήριος Τσιόδρας
5. Καθηγητής Ιωάννης Παρίσης
6. Καθηγητής Αντώνιος Παπαδόπουλος
7. Επίκουρη Καθηγήτρια Έφη Πολυζωγοπούλου

Υγεία και νους εσθλά τω βίω δύο.

Μένανδρος, 4^{ος} αιών π.Χ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ. ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΞΕΙΡΕΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΒΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

«Σα βγεις στον πηγαιμό για την Ιθάκη,
να εύχεσαι νάναι μακρύς ο δρόμος,
γεμάτος περιπέτειες, γεμάτος γνώσεις.

Τους Λαιστρυγόνας και τους Κύκλωπας,
τον θυμωμένο Ποσειδώνα μη φοβάσαι,
τέτοια στον δρόμο σου ποτέ σου δεν θα βρεις,
αν μόν' η σκέψις σου υψηλή, αν εκλεκτή
συγκίνησις το πνεύμα και το σώμα σου αγγίζει.

Να εύχεσαι νάναι μακρύς ο δρόμος.
Πολλά τα καλοκαιρινά πρωιά να είναι
που με τι ευχαρίστησι, με τι χαρά
θα μπαίνεις σε λιμένας πρωτοειδωμένους·
να σταματήσεις σ' εμπορεία Φοινικικά,
και τες καλές πραγμάτειες ν' αποκτήσεις,
σεντέφια και κοράλλια, κεχριμπάρια κ' έβενους,
και ηδονικά μυρωδικά κάθε λογής,
όσο μπορείς πιο άφθονα ηδονικά μυρωδικά·
σε πόλεις Αιγυπτιακές πολλές να πας,
να μάθεις και να μάθεις απ' τους σπουδασμένους.

Πάντα στον νου σου νάχεις την Ιθάκη.
Το φθάσιμον εκεί είν' ο προορισμός σου.
Αλλά μη βιάζεις το ταξείδι διόλου.

Καλλίτερα χρόνια πολλά να διαρκέσει·
και γέρος πια ν' αράξεις στο νησί,
πλούσιος με όσα κέρδισες στον δρόμο,
μη προσδοκώντας πλούτη να σε δώσει η Ιθάκη.

Η Ιθάκη σ' έδωσε τ' ωραίο ταξείδι.
Χωρίς αυτήν δεν θα βγαινεις στον δρόμο.
Αλλά δεν έχει να σε δώσει πια.

Κι αν πτωχική την βρεις, η Ιθάκη δεν σε γέλασε.
Έτσι σοφός που έγινες, με τόση πείρα,
ήδη θα το κατάλαβες η Ιθάκες τι σημαίνουν.»

Ιθάκη– Κ.Π. Καβάφης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Είθισται μια διδακτορική διατριβή να συνοδεύεται από ευχαριστίες προς αυτούς που συνετέλεσαν στην εκπόνησή της. Για εμένα αυτές δεν είναι ένα τυπικό στοιχείο αλλά μια ουσιαστική αναγνώριση.

Αρχικά, θα ήθελα να αναφέρω πως η εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε για εμένα ένα μακρύ, ακαδημαϊκό ταξίδι. Όπως κάθε ταξίδι, περιλάμβανε ευχάριστες στιγμές, στιγμές γνώσης, αλλά και στιγμές αγωνίας που, όμως, οδήγησαν σε επιστημονική ωρίμανση και σοφία. Παρά την προσωπική αφοσίωση που χρειάστηκε αυτό το ταξίδι, ποτέ δεν αισθάνθηκα μόνη, αφού κάθε στιγμή είχα δασκάλους-καθοδηγητές που μου ενέπνεαν εμπιστοσύνη και αγαπητούς συναδέλφους-συνοδοιπόρους. Σε όλους αυτούς, λοιπόν, και στον καθένα ξεχωριστά, οφείλω να πω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ.

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον δάσκαλο και καθοδηγητή μου, κ. Ευάγγελο Ι. Γιαμαρέλλο-Μπουρμπούλη MD, PhD, FISAC, Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμώξεων, Διευθυντή Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία» του ΕΚΠΑ, Επικεφαλή του European Sepsis Alliance, Μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου του Global Sepsis Alliance, Πρόεδρο του Ελληνικού Ινστιτούτου Μελέτης της Σήψης και Πρόεδρο της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας. Τον ευχαριστώ θερμά για την πολύτιμη καθοδήγησή του κατά την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής η οποία διήρκεσε από τη σύλληψη του θέματος μέχρι την κατάθεσή της. Ιδιαίτερη χαρά και τιμή για εμένα αποτελεί, επίσης, η εμπιστοσύνη που έδειξε- και συνεχίζει να δείχνει- στο πρόσωπό μου από τα πρώτα μου βήματα στον χώρο της ιατρικής και της έρευνας.

Από καρδιάς ευχαριστώ και τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής μου επιτροπής, τον Καθηγητή Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας στο ΕΚΠΑ κ. Γεώργιο Δημόπουλο και τον Καθηγητή Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας στο ΕΚΠΑ κ. Ηρακλή Τσαγκάρη για την εμπιστοσύνη και την υποστήριξή τους κάθε φορά που χρειάστηκα την συμβολή και συμβουλή τους.

Ευχαριστώ θερμά και προσωπικά έναν προς έναν και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Παθολογίας και Λοιμωξιολογίας του ΕΚΠΑ κ. Σωτήριο Τσιόδρα, τον Καθηγητή Παθολογίας και Λοιμωξιολογίας του ΕΚΠΑ κ. Αντώνιο Παπαδόπουλο, τον Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ κ. Ιωάννη Παρίση και την Επίκουρη Καθηγήτρια Επείγουσας Ιατρικής του ΕΚΠΑ κ. Έφη Πολυζωγοπούλου για την ιδιαίτερη τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν στην αξιολόγηση της παρούσας διατριβής διαθέτοντας τόσο τις πολύτιμες γνώσεις τους όσο και τον χρόνο τους.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω τις ευχαριστίες στους συναδέλφους από το εργαστήριο καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της ερευνητικής ομάδας του Ελληνικού Ινστιτούτου Μελέτης της Σήψης που πραγματικά ως ομάδα συνέβαλαν στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Τέλος, όσο αναμενόμενο και αν ακούγεται, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους πολύ δικούς μου ανθρώπους για την στήριξη, την αγάπη, την φροντίδα και την ψυχική ενθάρρυνση σε στιγμές αδυναμίας σε αυτό το μακρύ ταξίδι της γνώσης.

Στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	9
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
1. Επιδημιολογία και ορισμός της σήψης	20
2. Βιοδείκτες και σήψη	25
3. Παραδοσιακοί βιοδείκτες στη σήψη: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και προκαλσιτονίνη (PCT)	28
4. suPAR: διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου	
4.1. Δομή, προέλευση και κινητική	30
4.2. Μέθοδοι υπολογισμού του βιοδείκτη suPAR και η μεταξύ τους σύγκριση	31
4.3. Τιμές suPAR στον γενικό πληθυσμό	33
4.4. Ο διαγνωστικός ρόλος του βιοδείκτη suPAR	35
4.5A. Ο προγνωστικός ρόλος του βιοδείκτη suPAR	36
4.5B. Ο προγνωστικός ρόλος του βιοδείκτη suPAR στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ)	38
4.6. suPAR και λοιμώξεις	42
4.7. suPAR σε ειδικούς πληθυσμούς	48
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	52
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	53
ΜΕΘΟΔΟΙ	55
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	69
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	108

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	111
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	112
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	114

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Παρούσα θέση 06/2020 ως σήμερα	Ειδικευόμενη Ιατρός Εσωτερικής Παθολογίας Δ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ
09/2017-12/2017, 09/2019-05/2020	Επιστημονική Συνεργάτης, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ
01/2018-08/2019	Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Γενικό Νοσοκομείο Θήρας (12/2017 - 12/2018) και Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Κ.Υ Ίου απο 1/2019 έως 8/2019
Σπουδές 20011-2017	<ul style="list-style-type: none">• 2011-2017: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης με βαθμό πτυχίου «Άριστα» (8,57)• 08/2016-12/2016: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Σουηδίας, Linköping Medical University (Πρόγραμμα Erasmus plus)• 01/2017-02/2017: Πρακτική άσκηση στο Medical Campus της Βοστώνης και στο Boston Medical Center (BMC)
Μεταπτυχιακές Σπουδές 2019-2021	<ul style="list-style-type: none">• Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών-“ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ” του ΕΚΠΑ, έτος φοίτησης 2019-2021, βαθμός πτυχίου «Άριστα» (9,75)• Τίτλος Διπλωματικής εργασίας : Ανοσιακή δυσρύθμιση στη Ν. COVID-19, 07/2021
Υποψήφια Διδάκτωρ 1/2020 ως σήμερα	Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΡΙΣΗ

1. **Adami, M. E.**, Kotsaki, A., Antonakos, N., Giannitsioti, E., Chaltatzis, S., Saridaki, M., Avgoustou, C., Akinosoglou, K., Dakou, K., Damoraki, G., Katrini, K., Koufargyris, P., Lekakis, V., Panagaki, A., Safarika, A., Eugen-Olsen, J., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2024). qSOFA combined with suPAR for early risk detection and guidance of antibiotic treatment in the emergency department: a randomized controlled trial. *Critical care (London, England)*, 28(1), 42.
2. Karakike, E., **Adami, M. E.**, Lada, M., Gkavogianni, T., Koutelidakis, I. M., Bauer, M., Giamarellos-Bourboulis, E. J., & Tsangaris, I. (2019). Late Peaks of HMGB1 and Sepsis Outcome: Evidence For Synergy With Chronic Inflammatory Disorders. *Shock (Augusta, Ga.)*, 52(3), 334–339.

3. Kyriazopoulou, E., Sinapidis, D., Halvatzis, S., Velissaris, D., Alexiou, N., Kosmas, V., **Adami, M. E.**, Kyprianou, M., Kyprianou, A., Stefos, A., Lada, M., Koutoukas, P., Pavlaki, M., Kyriakoudi, A., Makina, A., Gogos, C., Niederman, M. S., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2020). Survival benefit associated with clarithromycin in severe community-acquired pneumonia: A matched comparator study. *International journal of antimicrobial agents*, 55(1), 105836.
4. Katsaros, K., Renieris, G., Safarika, A., **Adami, E. M.**, Gkavogianni, T., Giannikopoulos, G., Solomonidi, N., Halvatzis, S., Koutelidakis, I. M., Tsokos, N., Tritzali, M., Koutoukas, P., Avgoustou, C., Vasishta, A., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. Heparin Binding Protein for the Early Diagnosis and Prognosis of Sepsis in the Emergency Department: The Prompt Multicenter Study. *Shock (August 2022)*.
5. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Damoraki G, Gkavogianni T, **Adami ME**, Katsaounou P, Ntaganou M, Kyriakopoulou M, Dimopoulos G, Koutsodimitropoulos I, Velissaris D, Koufargyris P, Karageorgos A, Katrini K, Lekakis V, Lupse M, Kotsaki A, Renieris G, Theodoulou D, Panou V, Koukaki E, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, Kyriazopoulou E, Gkavogianni T, **Adami ME**, Damoraki G, Koufargyris P, Karageorgos A, Bolanou A, Koenen H, van Crevel R, Droggiti DI, Renieris G, Papadopoulos A, Netea MG. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell*. 2020 Oct 15;183(2):315-323.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.051.
7. Azam TU, Shadid HR, Blakely P, O'Hayer P, Berlin H, Pan M, Zhao P, Zhao L, Penathur S, Pop-Busui R, Altintas I, Tingleff J, Stauning MA, Andersen O, **Adami ME**, Solomonidi N, Tsilika M, Tober-Lau P, Arnaoutoglou E, Keitel V, Tacke F, Chalkias A, Loosen SH, Giamarellos-Bourboulis EJ, Eugen-Olsen J, Reiser J, Hayek SS; International Study of Inflammation in COVID-19. Soluble Urokinase Receptor (SuPAR) in COVID-19-Related AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Nov;31(11):2725-2735. doi: 10.1681/ASN.2020060829.

8. Pan M, Vasbinder A, Anderson E, Catalan T, Shadid HR, Berlin H, Padalia K, O'Hayer P, Meloche C, Azam TU, Khaleel I, Michaud E, Blakely P, Bitar A, Huang Y, Zhao L, Pop-Busui R, Loosen SH, Chalkias A, Tacke F, Giamarellos-Bourboulis EJ, Reiser J, Eugen-Olsen J, Hayek SS; **ISIC Group**: Salim S Hayek, Penelope Blakely, Hanna Berlin, Tariq U Azam, Husam Shadid, Michael Pan, Patrick O'Hayer, Chelsea Meloche, Rafey Feroze, Kishan J Padalia, Elizabeth Anderson, Danny Perry, Abbas Bitar, Rayan Kaakati, Yiyuan Huang, Lili Zhao, Jochen Reiser, Beata Samelko, Alex Hlepas, Priya P Patel, Xuexiang Wang, Jesper Eugen-Olsen, Izzet Altintas, Marius Stauning, Morten Baltzer Houlind, Mette B Lindstrøm, Hejdi Gamst-Jensen, Line Jee Hartmann, Jan O Nehlin, Thomas Kallelose, Imran Parvaiz, Christian Rasmussen, Ove Andersen, Jens Tingleff, Evangelos J Giamarellos-Bourboulis, **Maria-Evangelia Adami**, Nicky Solomonidi, Maria Tsilika, Maria Saridaki, Vasileios Lekakis, Sven H Loosen, Tom Luedde, Verena Keitel, Athanasios Chalkias, Eleni Arnaoutoglou, Ioannis Pantazopoulos, Eleni Laou, Konstantina Kolonia, Anargyros Skoulakis, Frank Tacke, Pinkus Tober-Lau, Raphael Mohr, Florian Kurth, Leif Erik Sander, Christoph Jochum. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Outcomes in Patients Hospitalized for COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2021 Dec 21;10(24):e023535. doi: 10.1161/JAHA.121.023535. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34889102; PMCID: PMC9075226.

9. Luo S, Vasbinder A, Du-Fay-de-Lavallaz JM, Gomez JMD, Suboc T, Anderson E, Tekumulla A, Shadid H, Berlin H, Pan M, Azam TU, Khaleel I, Padalia K, Meloche C, O'Hayer P, Catalan T, Blakely P, Launius C, Amadi KM, Pop-Busui R, Loosen SH, Chalkias A, Tacke F, Giamarellos-Bourboulis EJ, Altintas I, Eugen-Olsen J, Williams KA, Volgman AS, Reiser J, Hayek SS; **ISIC (International Study of Inflammation in COVID-19) Group**. Salim S Hayek, Penelope Blakely, Hanna Berlin, Tariq U Azam, Husam Shadid, Michael Pan, Patrick O'Hayer, Chelsea Meloche, Rafey Feroze, Kishan J Padalia, Elizabeth Anderson, Danny Perry, Abbas Bitar, Rayan Kaakati, Yiyuan Huang, Lili Zhao, Jochen Reiser, Beata Samelko, Alex Hlepas, Priya P Patel, Xuexiang Wang, Jesper Eugen-Olsen, Izzet Altintas, Marius Stauning, Morten Baltzer Houlind, Mette B Lindstrøm, Hejdi Gamst-Jensen, Line Jee Hartmann, Jan O Nehlin, Thomas Kallelose, Imran Parvaiz, Christian Rasmussen, Ove Andersen, Jens Tingleff, Evangelos J Giamarellos-Bourboulis, **Maria-Evangelia Adami**, Nicky Solomonidi, Maria Tsilika, Maria Saridaki, Vasileios Lekakis, Sven H Loosen, Tom Luedde, Verena Keitel, Athanasios Chalkias, Eleni Arnaoutoglou, Ioannis Pantazopoulos, Eleni Laou, Konstantina Kolonia, Anargyros Skoulakis, Frank Tacke, Pinkus Tober-Lau, Raphael Mohr, Florian Kurth, Leif Erik Sander, Christoph Jochum

Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Venous Thromboembolism in COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 20;11(18):e025198.

10. Vasbinder, A., Anderson, E., Shadid, H., Berlin, H., Pan, M., Azam, T. U., Khaleel, I., Padalia, K., Meloche, C., O'Hayer, P., Michaud, E., Catalan, T., Feroze, R., Blakely, P., Launius, C., Huang, Y., Zhao, L., Ang, L., Mikhael, M., Mizokami-Stout, K., ... Jochum, C. (2022). **(ISIC) Investigator Group:** Salim S Hayek, Penelope Blakely, Hanna Berlin, Tariq U Azam, Husam Shadid, Michael Pan, Patrick O'Hayer, Chelsea Meloche, Rafey Feroze, Kishan J Padalia, Elizabeth Anderson, Danny Perry, Abbas Bitar, Rayan Kaakati, Yiyuan Huang, Lili Zhao, Jochen Reiser, Beata Samelko, Alex Hlepas, Priya P Patel, Xuexiang Wang, Jesper Eugen-Olsen, Izzet Altintas, Marius Stauning, Morten Baltzer Houlind, Mette B Lindstrøm, Hejdi Gamst-Jensen, Line Jee Hartmann, Jan O Nehlin, Thomas Kallelose, Imran Parvaiz, Christian Rasmussen, Ove Andersen, Jens Tingleff, Evangelos J Giamarellos-Bourboulis, **Maria-Evangelia Adami**, Nicky Solomonidi, Maria Tsilika, Maria Saridaki, Vasileios Lekakis, Sven H Loosen, Tom Luedde, Verena Keitel, Athanasios Chalkias, Eleni Arnaoutoglou, Ioannis Pantazopoulos, Eleni Laou, Konstantina Kolonia, Anargyros Skoulakis, Frank Tacke, Pinkus Tober-Lau, Raphael Mohr, Florian Kurth, Leif Erik Sander, Christoph Jochum Inflammation, Hyperglycemia, and Adverse Outcomes in Individuals With Diabetes Mellitus Hospitalized for COVID-19. *Diabetes care*, 45(3), 692–700.
11. Chalkias A, Huang Y, Ismail A, Pantazopoulos I, Papagiannakis N, Bitterman B, Anderson E, Catalan T, Erne GK, Tilley CR, Alaka A, Amadi KM, Presswalla F, Blakely P, Bernal-Morell E, Cebreiros López I, Eugen-Olsen J, García de Guadiana Romualdo L, Giamarellos-Bourboulis EJ, Loosen SH, Reiser J, Tacke F, Skoulakis A, Laou E, Banerjee M, Pop-Busui R, Hayek SS; International Study of Inflammation in COVID-19 **(ISIC) Investigator Group:** Salim S Hayek, Penelope Blakely, Hanna Berlin, Tariq U Azam, Husam Shadid, Michael Pan, Patrick O'Hayer, Chelsea Meloche, Rafey Feroze, Kishan J Padalia, Elizabeth Anderson, Danny Perry, Abbas Bitar, Rayan Kaakati, Yiyuan Huang, Lili Zhao, Jochen Reiser, Beata Samelko, Alex Hlepas, Priya P Patel, Xuexiang Wang, Jesper Eugen-Olsen, Izzet Altintas, Marius Stauning, Morten Baltzer Houlind, Mette B Lindstrøm, Hejdi Gamst-Jensen, Line Jee Hartmann, Jan O Nehlin, Thomas Kallelose, Imran Parvaiz, Christian Rasmussen, Ove Andersen, Jens Tingleff, Evangelos J Giamarellos-Bourboulis, **Maria-Evangelia Adami**, Nicky Solomonidi, Maria Tsilika, Maria Saridaki, Vasileios Lekakis, Sven H Loosen, Tom Luedde, Verena Keitel, Athanasios Chalkias, Eleni Arnaoutoglou, Ioannis Pantazopoulos, Eleni Laou, Konstantina Kolonia, Anargyros Skoulakis, Frank Tacke, Pinkus

Tober-Lau, Raphael Mohr, Florian Kurth, Leif Erik Sander, Christoph Jochum Intubation Decision Based on Illness Severity and Mortality in COVID-19: An International Study. Crit Care Med. 2024 Feb 23.

12. Antimicrobial use in European long-term care facilities: results from the third point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Euro surveillance : bulletin Europeensur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, Ricchizzi, E., Latour, K., Kärki, T., Buttazzi, R., Jans, B., Moro, M. L., Nakitanda, O. A., Plachouras, D., Monnet, D. L., Suetens, C., Kinross, P., & **The Halt Study Group** (2018). 23(46), 1800394. Luigi Segagni Lusignani (Medical University Vienna, Vienna, Austria); Reinhild Strauss (Federal Ministry for Labour, Social Security, Health and Consumer Protection (BMAGSK) Vienna, Austria); Katrien Latour (Sciensano, Brussels, Belgium); Béatrice Jans (Sciensano, Brussels, Belgium); Dana Hedlová (National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic); Vlastimil Jindrák (National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic); Zrinka Bošnjak (University of Zagreb School of Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia); Ana Budimir (University of Zagreb School of Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia); Elena Gabriel (Ministry of Health, Nicosia, Cyprus); Christian Stab Jensen (Statens Serum Institut (SSI), Copenhagen, Denmark); Outi Lyytikäinen (National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland); Emmi Sarvikivi (National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland); Anne Savey (CPIas Auvergne-Rhône-Alpes, University Hospital (HCL), Lyon, France); Côme Daniau (National Public Health Agency (Santé publique France), Saint Maurice, France) ; Nicole Schmidt (Healthcare-associated Infections, Surveillance of Antibiotic Resistance and Consumption, Infectious Disease Epidemiology, Robert Koch-Institute (RKI), Berlin, Germany); Claudia Ruscher (Applied Infection Control and Hospital Hygiene; Department of Infectious Diseases, Robert Koch-Institute (RKI); Berlin, Germany); **Maria-Evangelia Adami** (Heraklion University Hospital (PAGNH), Heraklion, Greece); Symeon H. Panagiotakis (Heraklion University Hospital (PAGNH), Heraklion, Greece); István Veress (Department of Hospital Hygiene and Epidemiological Surveillance, Budapest, Hungary)

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **20^ο Επιστημονικό Συνέδριο φοιτητών ιατρικής στην Ελλάδα και 8^ο Διεθνές Φόρουμ φοιτητών ιατρικής και νέων ιατρών, Θεσσαλονίκη 2014**
Επιδημιολογική καταγραφή των Gram-αρνητικών μικροβίων στις β-λακτάμες και τις καρβαπενέμες στην κοινότητα της Κρήτης, Ελλάδα, επιβλέπων καθηγητής κ. Δ. Κοφτερίδης
- **21^ο Επιστημονικό Συνέδριο φοιτητών ιατρικής στην Ελλάδα και 9^ο Διεθνές Φόρουμ φοιτητών ιατρικής και νέων ιατρών, Αθήνα 2015** Λοίμωξη από HPV και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, επιβλέπων καθηγητής κ. Κ. Ρελάκης
- **20^ο Επιστημονικό Συνέδριο φοιτητών ιατρικής στην Ελλάδα και 8^ο Διεθνές Φόρουμ φοιτητών ιατρικής και νέων ιατρών, Θεσσαλονίκη 2014**
Επιδημιολογική καταγραφή των Gram-αρνητικών μικροβίων στις β-λακτάμες και τις καρβαπενέμες στην κοινότητα της Κρήτης, Ελλάδα, επιβλέπων καθηγητής κ. Δ. Κοφτερίδης
- **21^ο Επιστημονικό Συνέδριο φοιτητών ιατρικής στην Ελλάδα και 9^ο Διεθνές Φόρουμ φοιτητών ιατρικής και νέων ιατρών, Αθήνα 2015** Λοίμωξη από HPV και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, επιβλέπων καθηγητής κ. Κ. Ρελάκης
- **22^ο Επιστημονικό Συνέδριο φοιτητών ιατρικής στην Ελλάδα και 10^ο Διεθνές Φόρουμ φοιτητών ιατρικής και νέων ιατρών, Πάτρα 2016**
Ενδημικές ζωνόσοι στην Ελλάδα, *Brucella spp*, επιβλέπων καθηγητής κ. Δ. Κοφτερίδης
- **3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο συνεχούς εκπαίδευσης στην εσωτερική παθολογία με διεθνή συμμετοχή, Θεσσαλονίκη 2017:** Κλινικά, επιδημιολογικά και μικροβιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με λοίμωξη από *Clostridium Difficile* σε Ελληνικό Τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Κρήτης, Ελλάδα , επιβλέπων καθηγητής κ. Α. Γκίκας
- **Humankind in the times of Viruses- Η ανθρωπότητα στην «εποχή των ιών», Αθήνα 14-16/04/2022**
Μια ενδιαφέρουσα κλινική περίπτωση COVID-19 λοίμωξης, Ευγλυκαιμική Διαβητική Κετοξέωση στην Εγκυμοσύνη σε ασθενή με Ν. COVID-19, επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Α. Αντωνιάδου

- **ΟΨΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΠΑΝΙΑΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΟΙΑΖΟΝΤΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΡΑΒΔΟΜΥΟΛΥΣΗΣ** , Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 5/2023 (Προφορική ανακοίνωση)

Μ. Αδάμη , Σ. Φλούδα, Κ. Παρδάλη , Π. Ψαραύτης-Σουράνης , Χ. Ταμβάκος, Δ. Μπούμπας , Α. Πελεκάνου
- Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης- Καλαμάτα 29/9-1/10/2023. Μελέτη SUPERIOR. Τι μας συμβουλεύει; **Μ. Αδάμη**
- 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων , Αθήνα 5-8/5/2022 - Αποτελεσματικότητα των ώσεων κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με επιδεινούμενη σοβαρή πνευμονία COVID-19 υπό διπλή ανοσοτροποποιητική αγωγή: αναδρομική μελέτη κοορτής(Προφορική ανακοίνωση) Αγγελική Κατσαρού, Ανδρομάχη Μπλίζου, Ελισάβετ Μαστροσταμάτη, Κωνσταντίνος Νεαμονιτός, **Μαρία Ευαγγελία Αδάμη**, Κατερίνα Χαβάτζα, Σταυρούλα-Πορφυρία Χάχαλη, Χαράλαμπος Χαραλαμπίδης, Εμμανουήλ Βρέντζος, Ιωάννης Γρηγορόπουλος, Αναστασία Αντωνιάδου, Δήμητρα Καββαθά.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **ICPIC15-ABS**, Conference: 3rd International Conference on Prevention and Infection Control (ICPIC 2015) Geneva, Switzerland. 16-19 June 2015: Four years of experience with carbapenem-resistant gram-negative bacteria in two tertiary care hospitals in Crete, Greece. Constantinos Tsioutis, Spyridon Karageorgow, Sultana Stratakou, Emmanouil Bolikas, Eirini Astrinaki, Argyro Messaritaki, **Maria Adami**, Alexandros Georgilakis, Anna Kassimati, Achilleas Gikas (αναρτημένη ανακοίνωση)
- **Biologia Balcanica, 2017**: Clinical, epidemiological and microbiological characteristics of patients with *clostridium difficile* infection in a greek tertiary hospital. **Maria Evangelia Adami**¹, Meropi Gkika¹, Aristos Aristodimou¹, Petros Ioannou¹, Andreas Panoskaltis¹ and Achilles Gikas¹ (αναρτημένη ανακοίνωση)

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **ESS Congress 2023, Austria. suPAR combined with qSOFA as a prediction tool at the emergency department to guide early antibiotic treatment: a randomized trial | abstract 142** Maria Adami, Greece

ΒΡΑΒΕΙΑ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

3^ο Βραβείο Έρευνας ESS ENIAC Finalist-Young investigator και Travel award

Adami ME, Akinosgolou K, Giannitsioti E, Halvatzis S, Avgoustou C, Eugen-Olsen J, Kotsaki A, Giamarellos-Bourboulis EJ (abstract 142)

suPAR combined with qSOFA as a prediction tool at the emergency department to guide early antibiotic treatment: a randomized trial. 20th Congress of the European Shock Society, September 2023, Vienna, Austria

3^η Καλύτερη επίδοση (83,3%) στις γραπτές εξετάσεις του 16^{ου} Σχολείου Κλινικής Ηπατολογίας της Ελληνικής Εταιρίας Μελέτης του ήπατος (ΕΕΜΗ). Συμμετοχή 2022-2023, Αθήνα (CME-CPD credits:52)

***ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

1. Επιδημιολογία και ορισμός της σήψης

Η σήψη αποτελεί σημαντική πρόκληση στον τομέα της παγκόσμιας υγείας που αφορά τόσο χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα όσο και χώρες υψηλού εισοδήματος, αντιπροσωπεύοντας μία ισχυρά θανατηφόρο νόσο. Υπολογίζεται πως το 19,7% όλων των θανάτων αποδίδεται στη σήψη,¹ επομένως είναι σαφές πως ισοδυναμεί με ιατρικό επείγον. Η ανάγκη προσδιορισμού αυτού του συνδρόμου απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα πολύ πριν την εισαγωγή των αντιμικροβιακών. Ο πρώτος ορισμός της σήψης δόθηκε σχεδόν πριν έναν αιώνα, το 1914, από τον Hugo Schottmüller και τους συνεργάτες του. Σύμφωνα με αυτόν ως σήψη ορίστηκε η συνεχής ή περιοδική είσοδος των βακτηρίων στην κυκλοφορία του αίματος προκαλώντας υποκειμενικά ή αντικειμενικά συμπτώματα.² Έκτοτε, ο ορισμός της σήψης έχει τροποποιηθεί αρκετές φορές στην πορεία του χρόνου κατά τον 20^ο αιώνα.

Η πρώτη διεθνής συνεδρίαση για τη σήψη, γνωστή ως Σήψη-1, διεξήχθη το 1991 στις ΗΠΑ από την επιστημονική κοινότητα Επείγουσας Ιατρικής Φροντίδας και το Αμερικανικό Κολλέγιο Πνευμονολόγων (Society of Critical Care Medicine and the American College of Chest Physicians).³ Για πρώτη φορά εισήχθη η έννοια της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) και φλεγμονής. Συνεπώς, ως σήψη θεωρείται η φλεγμονώδης διεργασία ως απάντηση στη λοίμωξη, που εκφράζεται με την εκδήλωση συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) ως ένα συνεχές φαινόμενο μετάβασης από τη λοίμωξη στη σοβαρή σήψη και στη σηπτική καταπληξία. Έως το 2016, ενδεικτικά κριτήρια σήψης θεωρήθηκαν η παρουσία 2 εκ των 4 ακόλουθων κριτηρίων: α) θερμοκρασία $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ή $\leq 36^{\circ}\text{C}$, β) καρδιακή συχνότητα > 90 παλμοί/λεπτό, γ) αναπνευστική συχνότητα > 20 αναπνοές/λεπτό ή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2) $< 32\text{mmHg}$ και δ) αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $> 12000/\text{mm}^3$ ή $< 4000/\text{mm}^3$ ή παρουσία άωρων μορφών $> 10\%$.³ Στη συνέχεια ακολούθησαν επόμενες συνεδριάσεις τροποποίησης των κριτηρίων αυτών με βασικότερη του 2016 γνωστή ως Σήψη-3.⁴

Στην αναθεώρηση του 2016 μια επιτροπή 19 Ειδικών στον τομέα αυτό αναγνώρισε τη σήψη ως μια κατάσταση περισσότερο περίπλοκη από αυτήν της λοίμωξης ή της φλεγμονής. Έκτοτε έως και σήμερα, ως σήψη ορίζεται η κατάσταση οργανικής δυσλειτουργίας που είναι απειλητική για τη ζωή και η οποία είναι αποτέλεσμα της μη ρυθμισμένης απάντησης του ξενιστή σε μία λοίμωξη.⁴ Για πρώτη φορά τα στάδια

λοίμωξης και φλεγμονής γνωστά ως SIRS ήδη από τις κατευθυντήριες γραμμές της Σήψης-1 και Σήψης-2 αφαιρούνται. Εντούτοις, εισάγεται μια νέα βαθμολογία με το ακρωνύμιο SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ως μέτρο της κλινικής έκφρασης της διαταραγμένης ομοιοστασίας και οργανικής ανεπάρκειας που παρατηρείται στη σήψη.⁵ Η βαθμολογία SOFA αποτελείται από 6 παραμέτρους (Πίνακας 1) και η συνολική τιμή της προ του σηπτικού επεισοδίου θεωρείται ίση με μηδέν.⁶ Με τον ορισμό οργανική δυσλειτουργία αναφέρεται η οξεία αύξηση της συνολικής βαθμολογίας SOFA κατά 2 βαθμούς, που αντανάκλα σε τουλάχιστον 10% συνολική θνητότητα στο γενικό πληθυσμό των νοσηλευόμενων με λοίμωξη.⁴ Ως σηπτική καταπληξία ορίζεται μια υποκατηγορία της σήψης με κυκλοφορική και κυτταρική/μεταβολική δυσλειτουργία που συνοδεύεται από μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου ο οποίος ανέρχεται στο 40%.⁴

Πίνακας 1. Μεταβλητές για τον υπολογισμό της βαθμολογίας SOFA

Μεταβλητή	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Αιμοπετάλια (/mm ³)	<150	<100	<50	<20
Υπόταση	Μέση Αρτη- ριακή Πίεση <70mmHg	Δοβουταμίνη οποιαδήποτε δόση	Αδρεναλίνη ≤0,1μg/kg/min ή Νοραδρεναλίνη≤0,1 mg/kg/min	Αδρεναλίνη >0,1μg/kg/min ή Νοραδρεναλίνη>0,1 mg/kg/min
Κλίμακα Γλασκώβης	13-14	10-12	6-9	<6
Χολερυθρίνη (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Κρεατινίνη (mg/dl) ή διούρηση	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ή ούρα<500ml/ημέρα	≥5 ή ού- ρα<200ml/ημέρα

Προσαρμοσμένο από Vincent, και συν.⁵

Καθώς τα δεδομένα για τη βαθμολογία SOFA προέρχονται κυρίως από νοσηλευόμενους ασθενείς στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), κρίθηκε απαραίτητη η δημιουργία μιας νέας κλίμακας αξιολόγησης βασιζόμενης σε κλινικά σημεία του ασθενούς με στόχο την ταχεία αναγνώριση του σηπτικού ασθενή εκτός ΜΕΘ. Συνεπώς, οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες γραμμές της Σήψης-3 εισήγαγαν την κλίμακα quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA).⁴ Σε αυτήν ενσωματώνονται η κλίμακα Γλασκώβης, ο ρυθμός αναπνοής και η τιμή της αρτηριακής πίεσης (Πίνακας 2). Σύμφωνα με αυτή, οι ασθενείς με υποψία λοίμωξης και τουλάχιστον δύο από τα ανωτέρω σημεία διατρέχουν τουλάχιστον 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου μετά από 28 ημέρες.⁴ Συνεπώς, για τους ασθενείς με τιμή qSOFA 2 ή 3 είναι επιτακτική η ανάγκη έγκαιρης αντιμετώπισης.

Πίνακας 2. Μεταβλητές για τον υπολογισμό της βαθμολογίας qSOFA
Έκπτωση επιπέδου συνείδησης (κλίμακα Γλασκώβης < 13)
Αναπνοές >22/λεπτό
Συστολική αρτηριακή πίεση < 100mmHg
Προσαρμοσμένο από Singer, και συν. ⁴

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) η αναγνώριση και αντιμετώπιση της σήψης έχει κηρυχθεί ως βασική προτεραιότητα για την παγκόσμια υγεία.⁷ Η επίπτωση της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας φάνηκε να αυξάνεται, μετά τη θέσπιση ειδικών κριτηρίων το 1991 καθώς η χρήση των νέων ορισμών βοήθησε στην αναγνώριση και καταγραφή περισσότερων περιπτώσεων. Αναφορές πριν το 2017 αφορούν περισσότερο σε ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος δεδομένα ή ανακοινώσεις σε επίπεδο χωρών παρά σε παγκόσμια επιδημιολογική καταγραφή.^{1,8-13} Σύμφωνα με αυτά, η επίπτωση της σήψης για το χρονικό διάστημα 2005-2015 ανέρχονταν σε 437 περιπτώσεις ανά 100.000 ανθρωπο-έτη [95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ):334-571], ενώ για την σοβαρή σήψη 270 (95% ΔΕ: 176-412), με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα να υπολογίζεται στο 17% για τους ασθενείς με σήψη και στο 26% για τους ασθενείς με σηπτική καταπληξία.¹ Έως το 2017, 49 εκατομμύρια περιπτώσεις σήψης και 11 εκατομμύρια θάνατοι σχετιζόμενοι με τη σήψη έχουν καταγραφεί παγκοσμίως.^{7,14} Στην ακριβέστερη καταγραφή δεδομένων εκτός από την συνεχή αναθεώρηση των κριτηρίων συνετέλεσαν η χρήση κωδικών Διεθνούς Ταξινόμησης νοσημάτων [International Classification of Diseases 10th edition (ICD 10)], καθώς και τα ηλεκτρονικά συστήματα καταγραφής.¹³

Παρά την πρόοδο της σύγχρονης ιατρικής η επίπτωση νέων περιπτώσεων σήψης και σηπτικής καταπληξίας τείνει να αυξάνεται. Η ολοένα αυξανόμενη αυτή τάση μπορεί να αποδοθεί από την μία πλευρά στην συστηματική καταγραφή και αναγνώριση των περιπτώσεων σήψης και από την άλλη πλευρά στο ίδιο το σύστημα υγείας με την βελτίωση της ποιότητας παροχής φροντίδας. Η προχωρημένη ηλικία των ασθενών ιδιαίτερα στις Δυτικές Χώρες, ο αυξημένος αριθμός επεμβατικών παρεμβάσεων, η ευρεία χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων καθώς και η

ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής αποτελούν μερικά μόνο παραδείγματα.¹⁵ Συνεπώς, είναι πολύ πιθανό η επίπτωση της σήψης να συνεχίσει να αυξάνεται και στο μέλλον.^{16,17} Η ορθή επιδημιολογική καταγραφή και η διατύπωση όσο το δυνατόν ακριβέστερων και ευρέως αποδεκτών κριτηρίων της σήψης και σηπτικής καταπληξίας συνεχίζει να παραμένει πρώτιστης σημασίας.

2. Βιοδείκτες και σήψη

Καθώς η σήψη αποτελεί μία κλινική κατάσταση ποικίλων μη ειδικών κλινικών εκδηλώσεων δεν είναι λίγες οι φορές που καθίσταται δυσχερής η ορθή και έγκαιρη διάγνωσή της. Φαίνεται πως οι διαφορετικοί ορισμοί της σήψης ανά τις χρονικές περιόδους δεν δύνανται να αντιπροσωπεύσουν με ακρίβεια κάθε ετερογενή ομάδα ασθενών.^{18,19} Ακόμη και η χρήση των σύγχρονων ταχέων κλιμάκων αξιολόγησης κλινικών σημείων της βαρύτητας του ασθενή με λοίμωξη που προτείνεται από τον οργανισμό Surviving Sepsis Campaign, όπως οι κλίμακες SOFA, qSOFA φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία.^{20,21}

Αρχικά, η κλίμακα SOFA μελετήθηκε σε νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη εντός Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).⁴ Η ευαισθησία της για την εκτίμηση της θνητότητας στις 28 ημέρες για τους ασθενείς εκτός ΜΕΘ ήταν σαφώς μικρότερη (87.5%) συγκριτικά με τους ασθενείς εντός ΜΕΘ (95.8%). Αναφορικά με την βαθμολογία qSOFA, σχετικά πρόσφατη ανάλυση των νέων κριτηρίων ορισμού της Σήψης-3 σε 3346 ασθενείς με λοίμωξη εκτός ΜΕΘ και αντίστοιχα 1058 ασθενείς εντός ΜΕΘ, ανέδειξε ότι η ευαισθησία για την πρόγνωση του θανάτου στις 28 ημέρες 2 βαθμών της κλίμακας qSOFA ανέρχεται στο 60.8%, ενώ η ευαισθησία της όσον αφορά την πρώιμη διάγνωση οργανικής δυσπραγίας ήταν μικρότερη από την αντίστοιχη των κριτηρίων SIRS.²¹

Η αβεβαιότητα της μεμονωμένης χρήσης αυτών των κλιμάκων γίνεται κατανοητή ακόμη και στην πιο πρόσφατη αναθεώρηση των κατευθυντήριων γραμμών του 2021.²² Εντούτοις, ενθαρρύνεται η χρήση συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης για την αξιολόγηση των φυσικών σημείων των ασθενών όπως η βαθμολογία NEWS2 (National Early Warning Score 2) η οποία προτείνεται ως πιο ευαίσθητη της βαθμολογίας qSOFA στην αναγνώριση της σήψης σε ασθενή με υποψία λοίμωξης.^{22,23} Επομένως, αποτελεί πρόκληση η ορθή διάγνωση της σήψης και η έγκαιρη αναγνώριση και επιτυχημένη εφαρμογή μιας προσωποποιημένης παρέμβασης²⁴

Προκειμένου να καλυφθεί το κενό στους υπάρχοντες ορισμούς της σήψης, την τελευταία δεκαετία έχει γίνει σημαντική πρόοδος με στόχο τον προσδιορισμό διαφόρων υποτύπων της σήψης για την εξατομικευμένη διαχείρισή τους.¹⁹ Στην πρόοδο αυτή σημαντικό συντελεστή αποτελεί η ανεύρεση νέων βιοδεικτών.

Περισσότεροι από 250 διαφορετικοί βιοδείκτες έχουν διερευνηθεί στον τομέα της σήψης, γεγονός που επιβεβαιώνει την πολυπλοκότητα της υποκείμενης ανοσιακής κατάστασης καθώς και την αδυναμία εύρεσης ενός μόνο “ιδανικού” βιοδείκτη^{19,25} Στον ΠΙΝΑΚΑ 3 περιλαμβάνονται μερικοί από τους πιο μελετημένους βιοδείκτες στην σήψη ανά παθοφυσιολογική κατηγορία.

Πίνακας 3. Κατηγορίες και παραδείγματα ανά κατηγορία βιοδεικτών που έχουν μελετηθεί στη σήψη

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ
Κυτταροκίνες	HMGB, IL-1b, IL-6,-8,-10,18, MIF, TNF
Κυτταρικοί δείκτες	CD48, CD64, sCD163, mHLA-DR
Υποδοχείς	CCR3, TLR-2,-4, GP130, TREM-1, suPAR, πρε-σηψίνη
Πήξη	PAI, Θρομβομοδουλίνη, PF-4, Αντιθρομβίνη
Ενδοθηλιακή βλάβη	Αγγειοποιητίνη, Ενδοκάνη, ADAMTS-13
Αγγειοδιαστολή	ProADM, CNP, NO, Νευροπεπτίδιο Υ
Οργανική ανεπάρκεια	ANP, BNP, επιφανειοδραστικός παράγοντας, NSE, τροπονίνη
Πρωτεΐνες οξείας φάσης	Αμυλοειδές ορού Α, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Προκαλσιτονίνη, Φερριτίνη, IP-10/CRP/TRAIL
Άλλοι	Κασπάση-1, Αλβουμίνη, Συμπλήρωμα, Προεγκεφαλίνη

Προσαρμοσμένο από Pierakos C , Vincent JL και συν^{24,25}

Ως κατάλληλος βιοδείκτης θεωρείται αυτός που μπορεί να αναπαραχθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα και που μπορεί να αναγνωρίσει και να αναδείξει την υποκείμενη παθοφυσιολογική διεργασία.²⁶ Ιδανικά είναι αυτός που μπορεί να προσφέρει ταυτόχρονα υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία για την διάγνωση μιας συνθήκης,²⁷ στην προκειμένη περίπτωση στην διάγνωση της σήψης. Επιπλέον, θεωρείται αναγκαία η ικανότητα προσδιορισμού της βαρύτητας και της πρόγνωσης του σηπτικού ασθενή, η απόκρισή του στην χορηγούμενη θεραπεία και πιθανά η καθοδήγηση της κλιμάκωσης ή αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής.

Στον τομέα της σήψης οι βιοδείκτες διαχωρίζονται σε αυτούς με διαγνωστική και προγνωστική ικανότητα.^{25,28} Οι πρώτοι μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν ένα λοιμώδες από ένα μη λοιμώδες νόσημα ή να βοηθήσουν στην ανεύρεση ενός συγκεκριμένου παθογόνου. Οι προγνωστικοί βιοδείκτες είναι εξαιρετικά χρήσιμοι για τον προσδιορισμό του κινδύνου δυσμενούς πρόγνωσης των ασθενών με σήψη, επιπλέον, έχουν τη δυνατότητα να ταξινομήσουν τους ασθενείς βάσει αυτού του κινδύνου. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί μια νέα κατηγορία βιοδεικτών με τον όρο «theragnostics». Αυτή η κατηγορία χαρακτηρίζει την ταξινόμηση των ασθενών βάσει συγκεκριμένων βιοδεικτών ή σηματοδοτικών μονοπατιών τα οποία χρησιμοποιούνται ως στόχος θεραπευτικής αντιμετώπισης.^{19,29}

Συνεπώς, το διαγνωστικό και ερευνητικό πεδίο της σήψης φαίνεται να διαφοροποιείται. Στόχο της σύγχρονης ιατρικής αποτελεί η αντικατάσταση των παραδοσιακών διαγνωστικών δοκιμασιών από την προσωποποιημένη θεραπευτική αντιμετώπιση με την οποία οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε περισσότερο ομοιογενείς υποπληθυσμούς τους οποίους χαρακτηρίζουν κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.^{19,29,30} Οι βιοδείκτες αποτελούν το μέσο για την επίτευξη αυτού του σκοπού. Ωστόσο, μεταξύ των βιοδεικτών που έχουν μελετηθεί πολύ λίγοι χρησιμοποιούνται στην καθιερωμένη κλινική πρακτική.²⁵ Ακόμη και στον ετερογενή πληθυσμό των ασθενών του τμήματος των επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) η χρήση βιοδεικτών φαίνεται να παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά την πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με σήψη.

3. Παραδοσιακοί βιοδείκτες στην σήψη: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και προκαλσιτονίνη (PCT)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αποτελεί ίσως τον περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενο βιοδείκτη στην κλινική πρακτική. Η πρωτεΐνη αυτή παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1930 από τους Tillett και Francis ως μόριο που προσδένεται στο C-πολυσακχαριδικό αντιγόνο της κάψας του πνευμονιοκόκκου.³¹ Πρόκειται για μια πενταμερή πρωτεΐνη οξείας φάσης παραγόμενη από το ήπαρ και εκλυόμενη από φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η παραγωγή της κατευθύνεται κυρίως από την (IL)-6 και ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος καθώς επίσης και την φαγοκυττάρωση.³² Η CRP παρουσιάζει προφλεγμονώδεις αλλά και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ενώ αυξημένα επίπεδα CRP μπορεί να προκαλέσουν ποικίλες καταστάσεις, λοιμώδεις και μη, όπως η κακοήθεια ή νοσήματα συνδετικού ιστού.³² Ωστόσο, σημαντικά υψηλές τιμές φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με λοιμώδεις παράγοντες.³³ Φυσιολογικές τιμές της CRP αποτελούν τιμές χαμηλότερες από 2 mg/L αλλά μπορούν να φθάσουν έως 10 mg/L αναλόγως της ηλικίας και του φύλου. Τα επίπεδά της αρχίζουν να αυξάνονται στον ορό περί τις 12-24 ώρες, ενώ την μέγιστη τιμή παρουσιάζουν την δεύτερη με τρίτη ημέρα της λοίμωξης.³³

Η προκαλσιτονίνη (PCT) αποδεικνύεται ως πολύ περισσότερο υποσχόμενος βιοδείκτης όσον αφορά την πρώιμη ανίχνευση βακτηριακών λοιμώξεων. Πρόκειται για ένα μόριο 116 αμινοξέων που ενώ οι πρώτες αναφορές σε αυτό διαπιστώνονται το 1984 η διαγνωστική του αξία δεν είχε αναγνωριστεί έως το 1993.³⁴ Τότε, οι Assicot και συν. παρουσίασαν θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων προκαλσιτονίνης ορού και των ασθενών με ευρήματα συμβατά με βακτηριακή λοίμωξη και σήψη, όπως η ανάδειξη θετικών καλλιιεργειών αίματος. Επιπλέον, διαπίστωσαν πως τα επίπεδά της παρουσιάζουν πτώση μετά από χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας, ενώ δεν αυξάνονται σε ιογενείς λοιμώξεις.³⁵

Υπο φυσιολογικές συνθήκες η προ-προκαλσιτονίνη συντίθεται στα C κύτταρα του θυρεοειδούς, στη συνέχεια μετατρέπεται σε προκαλσιτονίνη (PCT) από ενδοπεπτιδάσες, με τελικό προϊόν την καλσιτονίνη, μια ορμόνη 32 αμινοξέων υπεύθυνη για την ομοιοστασία των επιπέδων ασβεστίου.³⁶ Οι φυσιολογικές τιμές της PCT είναι χαμηλότερες από 0.05 ng/mL, ωστόσο μπορεί να αυξηθεί έως 100 με 1000 φορές λόγω κυκλοφορούντων ενδοτοξινών ή κυτταροκινών όπως η (IL)-6, ο (TNF)-alpha και η IL-

1b.³⁷ Αντιθέτως, κυταροκίνες που εκλύονται σε ιογενείς λοιμώξεις όπως η ιντερφερόνη-γ (INF)-gamma, μπορεί να οδηγήσουν σε καταστολή της PCT.³⁸ Αναφορικά με την κινητική της, αυτή παρουσιάζει αύξηση τις πρώτες 6 με 12 ώρες μετά την βακτηριακή λοίμωξη, ενώ συνεχίζει να αυξάνεται σταθερά τις πρώτες δύο έως τέσσερις ώρες από την έναρξη της σήψης.^{37,39} Η PCT έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20 με 24 ώρες. Όταν πρόκειται για ανοσοεπαρκείς ασθενείς η τιμή της μπορεί να μειωθεί κατά 50% μετά τις 24 ώρες.⁴⁰

Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη κλινική μελέτη με το ακρωνύμιο PROGRESS (Procalcitonin-guided Antimicrobial Therapy to Reduce Long-Term Sequelae of Infections) 266 ασθενών με σήψη σύμφωνα με τον ορισμό της Σήψης κατά Σήψη-3 ανέδειξε πως η καθοδηγούμενη από την προκαλσιτονίνη διακοπή των αντιμικροβιακών μείωσε αποτελεσματικά την επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με χρονίζουσες λοιμώδεις επιπλοκές, τη θνητότητα 28 ημερών και το κόστος νοσηλείας.⁴¹ Επιπλέον ανέδειξε πως η πρώιμη διακοπή των αντιμικροβιακών αποτρέπει τον αποικισμό του εντέρου από πολυανθεκτικά παθογόνα συνεπώς και την εκδήλωση λοίμωξης από αυτά τα στελέχη.⁴¹

Σύγκριση των ανωτέρω βιοδεικτών σε συστηματική ανάλυση ως προς τη διαγνωστική τους ικανότητα για την ανίχνευση της σήψης σε τμήματα βαρέως πασχόντων, όπως οι ΜΕΘ, και σε τμήματα αυξημένης προσέλευσης ασθενών με ποικίλη βαρύτητα και ανάγκες, όπως το ΤΕΠ, ανέδειξε υπεροχή της PCT με επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under the curve (AUC)) ίση με 0.85 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 0.81-0.88).⁴² Μία εκ των μελετών αυτής με ασθενείς με υποψία λοίμωξης στο ΤΕΠ ανέδειξε ομοίως υψηλότερη AUC για την PCT 0.79, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες της (IL)-6 (AUC 0.70) και CRP (AUC 0.67).⁴³ Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται και σε πρόσφατη συστηματική ανάλυση η οποία ανέδειξε υπεροχή της PCT ως διαγνωστικού βιοδείκτη της σήψης συγκριτικά με την CRP και το γαλακτικό.⁴⁴ Τέλος, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Surviving Sepsis Campaign αποτρέπεται η χρήση της PCT για τον καθορισμό έναρξης θεραπείας με αντιμικροβιακά, εντούτοις, συστήνεται η κλινική αξιολόγηση.²² Ωστόσο, η PCT προτείνεται πως βοηθά στην απόφαση περί διακοπής των αντιμικροβιακών σε ασθενείς με σήψη, ειδικά όταν η ενδεδειγμένη διάρκεια αγωγής είναι ασαφής.²²

4.1 suPAR: Δομή, προέλευση και κινητική

Ο βιοδείκτης suPAR (soluble form of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) αποτελεί την διαλυτή μορφή του υποδοχέα ουροκινάσης πλασμινογόνου, ο οποίος με τη σειρά του αποτελεί μια μεμβρανική πρωτεΐνη γλυκοζυλ-φωσφατιδυλοϊνσιτόλης (glycosyl-phosphatidylinositol, GPI). Ο υποδοχέας uPAR ανιχνεύεται σε ποικίλα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος όπως τα μονοκύτταρα, τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, καθώς επίσης και σε ενδοθηλιακά κύτταρα, κερατινοκύτταρα, ινοβλάστες, λεία μυϊκά κύτταρα, μεγακαρυοκύτταρα και καρκινικά κύτταρα.^{45,46} Το suPAR, προέρχεται από την αποκοπή και απελευθέρωση στην κυκλοφορία του μεμβρανικού υποδοχέα uPAR. Υπό αυτήν την διαλυτή μορφή ο υποδοχέας uPAR ανευρίσκεται σε διάφορα βιολογικά υγρά όπως το πλάσμα, τα ούρα, το αίμα, ο ορός και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.⁴⁷⁻⁵⁰ Οι συγκεντρώσεις οι οποίες ανιχνεύεται εξαρτώνται από το επίπεδο “ενεργοποίησης” του ανοσιακού συστήματος.

Το suPAR, αφορά ένα υδρόφιλο μόριο 60 KDa⁵¹ του οποίου η βιολογική λειτουργία έχει μελετηθεί εκτενώς ήδη από το 1991 από τον Ploug και τους συνεργάτες του.⁵² Το γονίδιο του uPAR βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19q13.2 και αποτελείται από 7 εξώνια και 6 εσώνια⁵³⁻⁵⁵ με το βασικό τμήμα δράσης του εκκινήτη να εντοπίζεται στο τμήμα -141 bp έως +47 bp.^{56,57} Το γονίδιο μεταφράζεται σε 313 αμινοξέα μονών πολυπεπτιδίων που περιλαμβάνουν τρεις επαναλήψεις; DI, DII και DIII.⁵⁸ Τα επίπεδά του αυξάνονται με την επιδείνωση της νόσου ή αντίστοιχα μειώνονται σε περίπτωση βελτίωσης, ωστόσο, οι μεταβολές των τιμών αυτών γίνονται με μικρότερο ρυθμό συγκριτικά με την CRP.⁵⁹ Λόγω της σταθερής κινητικής του βιοδείκτη δεν απαιτείται ειδική προετοιμασία για την ορθή λήψη του δείγματος ή προηγηθείσα νηστεία. Όσον αφορά τον υγιή πληθυσμό η τιμή suPAR παρουσιάζει μικρή διακύμανση στον χρόνο⁶⁰⁻⁶¹ με τα επίπεδα suPAR στο πλάσμα να κυμαίνονται από 2-3 ng/mL. Οι τιμές αυτές διαφέρουν σε περιπτώσεις υποκείμενης φλεγμονής, λοίμωξης και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.⁵⁹

4.2 Μέθοδοι υπολογισμού του βιοδείκτη suPAR και η μεταξύ τους σύγκριση

Διάφορες δοκιμές έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση των επιπέδων suPAR, συμπεριλαμβανομένων α) των ανοσοενζυμικών τεχνικών με ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) όπως το Human uPAR Quantikine ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN) και το suPARnostic ELISA (Virogates, Copenhagen, Denmark); β) πλατφόρμες πρωτεομικής που περιλαμβάνουν δοκιμασίες με βάση τα απταμερή, τα τελευταία αποτελούν μικρές αλληλουχίες τεχνητών DNA, RNA, XNA ή πεπτιδίων τα οποία συνδέονται σε συγκεκριμένους μοριακούς στόχους ή οικογένειες μοριακών στόχων, της SomaLogic (SomaLogic, Boulder, CO) και γ) δοκιμασίες όπως proximity extension assays (PEA) οι οποίες ανιχνεύουν και ποσοτικοποιούν ειδικές πρωτείνες σε βιολογικά υλικά όπως στον ορό ή το πλάσμα με τη δοκιμασία Olink Explore (Olink, Uppsala, Sweden).⁶² Οι τιμές suPAR και οι συσχετίσεις τους με κλινικά αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τη δοκιμή που χρησιμοποιείται⁶³⁻⁶⁶

Αναφορικά με την τεχνική υπολογισμού των επιπέδων suPAR με πλατφόρμες πρωτεομικής, αν και αρκετά χρήσιμες ως προς την διαγνωστική τους ικανότητα, παρουσιάζουν αρκετούς περιορισμούς όπως η εκδήλωση διασταυρούμενης αντίδρασης, η έλλειψη ειδικότητας, ύπαρξης συμπλόκων πρωτεϊνών και μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών που αλλάζουν τη συνάφεια των απτομερών ή των αντισωμάτων.⁶⁴ Επιπλέον, οι μετρήσεις αυτές δεν έχουν επικυρωθεί με την τεχνική της ELISA.⁶² Η συσχέτιση των επιπέδων suPAR που μετρούνται με μεθόδους πρωτεομικής και με δοκιμασίες PEA αναδεικνύεται μέτρια.^{62,63} Ωστόσο, διαφορές ως προς την μέτρηση των επιπέδων suPAR φαίνεται να υπάρχουν και μεταξύ των διαφορετικών ανοσοενζυμικών τεχνικών με ELISA. Τα επίπεδα suPAR που μετρούνται με τη χρήση της δοκιμασίας suPARnostic φαίνεται να είναι υψηλότερα από τις υπόλοιπες ανοσοενζυμικές τεχνικές.^{62,65}

Ο βιοδείκτης suPAR ανιχνεύεται στην κυκλοφορία σε διαφορετικές ισομορφές και με διαφορετικά επίπεδα γλυκοζυλίωσης, καθένα με ξεχωριστή βιολογική δραστηριότητα. Κάθε δοκιμασία, από όσες αναφέρθηκαν παραπάνω, παρουσιάζει διαφορετική ικανότητα ανίχνευσης των διαφόρων ισομορφών του suPAR. Όσον αφορά τις ανοσοενζυμικές δοκιμασίες με την μέθοδο ELISA της suPARnostic δύο μονοκλωνικά αντισώματα παγιδεύουν το ένα το τμήμα DIII και το δεύτερο το τμήμα DII, παγιδεύοντας έτσι το πλήρες μόριο suPAR (DIDIIDII) και την αντίστοιχη ισομορφή DIIDIII, αλλά

δεν παγιδεύει το τμήμα DI. Η δοκιμασία Human uPAR Quantikine χρησιμοποιεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα παγίδευσης και πολυκλωνικά αντισώματα ανίχνευσης. Οι ισομορφές suPAR που ανιχνεύονται από τις πλατφόρμες πρωτεομικής δεν είναι γνωστές. Τέλος, οι δοκιμασίες με δυνατότητα ανίχνευσης της πλήρους αλλά και των μικρότερων ισομορφών του suPAR, όπως η μέθοδος suPARnostic, εξηγεί την ανίχνευση υψηλότερων επιπέδων suPAR και την υπεροχή ως προς την προγνωστική ικανότητα αυτής της μεθόδου. Επομένως, η ασυμφωνία μεταξύ των παραπάνω δοκιμασιών μπορεί να σχετίζεται με τη διαφορετική ικανότητα ανίχνευσης των ισομορφών suPAR.⁶²

4.3 Τιμές suPAR στον γενικό πληθυσμό

Ο βιοδείκτης suPAR παρά την σταθερή κινητική παρουσιάζει μεγάλο εύρος τιμών που εξαρτάται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Διαφορές στην τιμή suPAR διαπιστώνονται ακόμη και μεταξύ των δύο φύλων. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές συγκριτικά με το άρρεν φύλο με μέσο όρο 3 ng/mL και 2,5 ng/mL, αντίστοιχα.⁶⁷⁻⁷¹ Επιπλέον, η τιμή suPAR αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας, ενώ οι υποκείμενες συννοσηρότητες φαίνεται να επηρεάζουν σε μικρότερο βαθμό τα επίπεδα αυτά συγκριτικά με άλλους εξωτερικούς παράγοντες ακόμη και με τον τρόπο ζωής.⁶⁷

Από τους εξωτερικούς παράγοντες κινδύνου βασικότερο αποτελεί το κάπνισμα, το οποίο μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα suPAR κατά 1-1,5 ng/mL.⁶⁷⁻⁶⁹ Η μη υγιεινή διατροφή ή η περιορισμένη φυσική άσκηση μπορούν ομοίως να αυξήσουν τα επίπεδα του βιοδείκτη, αν και σε μικρότερο βαθμό περί τα 0,2 ng/mL.⁶⁹ Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου μπορούν επιπρόσθετα να επηρεάσουν την τιμή suPAR, καθώς έχει διαπιστωθεί θετική συσχέτιση αύξησης του βιοδείκτη με υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης και αρνητική συσχέτιση με τιμές HDL χοληστερόλης.⁶⁷⁻⁶⁹ Ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου μπορεί να αυξήσει την τιμή suPAR κατά 0,4 ng/mL^{69,72} Επιπλέον, δύο καρδιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει συσχέτιση μεταξύ σταδίου αρτηριακής πίεσης και τιμής suPAR^{67,68} αν και αυτή δεν επιβεβαιώθηκε σε επόμενες παρατηρήσεις. Τέλος, ασθενείς με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος >40 παρουσιάζουν αύξηση της τιμής suPAR κατά 0,5ng/mL συγκριτικά με τιμές ΔΜΣ εντός των φυσιολογικών ορίων.⁶⁹

Καθώς οι ανωτέρω παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν την τιμή suPAR μεμονωμένα, η παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου φαίνεται να παρουσιάζει σχεδόν αθροιστικά μεγαλύτερη συσχέτιση με αποτέλεσμα την ανίχνευση υψηλότερων τιμών του βιοδείκτη. Πιο συγκεκριμένα, προσαρμοσμένη ανάλυση αναδεικνύει πως άνδρας 30 χρονών, μη καπνιστής σε καλή φυσική κατάσταση θα έχει επίπεδα suPAR περί τα 2,5ng/mL, ενώ άνδρας ίδιας ηλικίας, βαρύς καπνιστής που ακολουθεί μη υγιεινό τρόπο ζωής μπορεί να παρουσιάζει επίπεδα suPAR περί τα 5,4ng/mL.⁶⁹ Τα αυξημένα επίπεδα suPAR στον γενικό πληθυσμό σχετίζονται με την μελλοντική εμφάνιση νοσημάτων και συννοσηροτήτων, όπως κακοήθειες, καρδιαγγειακές παθήσεις, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και αποτελούν προγνωστικό δείκτη πρώιμης θνητότητας καθώς και νεφρικής ανεπάρκειας^{67,68,71,72} Συνεπώς, η τιμή suPAR στον

γενικό πληθυσμό αποτελεί ένα πρόδρομο προειδοποιητικό σημάδι το οποίο χρήζει ορθής αξιολόγησης.

4.4 Ο Διαγνωστικός ρόλος του βιοδείκτη suPAR

Όπως έχει ήδη αναφερθεί υπο φυσιολογικές συνθήκες ο υποδοχέας uPAR εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια ουδετεροφίλων, μονοκυτάρων, μακροφάγων και ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων.⁷³ Έχει αποδειχθεί πως οι συγκεντρώσεις αυτού του βιοδείκτη στον ορό αυξάνονται τόσο σε καθαρά φλεγμονώδεις όσο και σε λοιμώδεις καταστάσεις αντικατοπτρίζοντας τον βαθμό ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος⁷⁴⁻⁷⁸

Η διαγνωστική αξία του βιοδείκτη suPAR, σε αντίθεση με τον προγνωστικό του ρόλο, στην βιβλιογραφία είναι αμφιλεγόμενη. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε έναυσμα πολλών κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων ως προς την ανάδειξη της διαγνωστικής του ικανότητας.⁷⁹⁻⁸¹ Οι περισσότερες συστηματικές ανασκοπήσεις μέχρι σήμερα αναφέρουν πως ο βιοδείκτης suPAR παρουσιάζει μέτρια διαγνωστική αξία σχετικά με την διαφορική διάγνωση βακτηριακών λοιμώξεων από καταστάσεις συστηματικής φλεγμονής.^{79,80} Πιο συγκεκριμένα, βιβλιογραφική ανασκόπηση του Backes και των συν. του αναφέρει πως ο βιοδείκτης suPAR δεν είναι αρκετά ειδικός για την διάγνωση λοιμώξεων. Ωστόσο, η ανασκόπηση του περιελάμβανε περιορισμένο αριθμό μελετών.⁷⁹

Τα ανωτέρω ευρήματα δεν επιβεβαιώνονται σε πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση η οποία ανέδειξε πως ο βιοδείκτης suPAR παρουσιάζει σημαντική διαγνωστική αξία στην διαφορική διάγνωση της σήψης από καταστάσεις συστηματικής φλεγμονής όπως το SIRS. Η ανασκόπηση αυτή συμπεριέλαβε συνολικά 30 μελέτες με 6906 ασθενείς.⁸¹ Η ευαισθησία και ειδικότητα του suPAR για την διάγνωση της σήψης ήταν 0,76 (95% ΔΕ, 0,63-0,86) και 0,78 (95% ΔΕ, 0,72-0,83), αντίστοιχα με εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) 0,83 (95% ΔΕ, 0,80-0,86). Επιπρόσθετα η AUC για την διαφοροδιάγνωση της σήψης από το SIRS ήταν 0,81 (95% ΔΕ, 0,77-0,84) με ευαισθησία και ειδικότητα 0,67 (95%ΔΕ, 0,58-0,76) και 0,82(95% ΔΕ, 0,73-0,88), αντίστοιχα.⁸¹

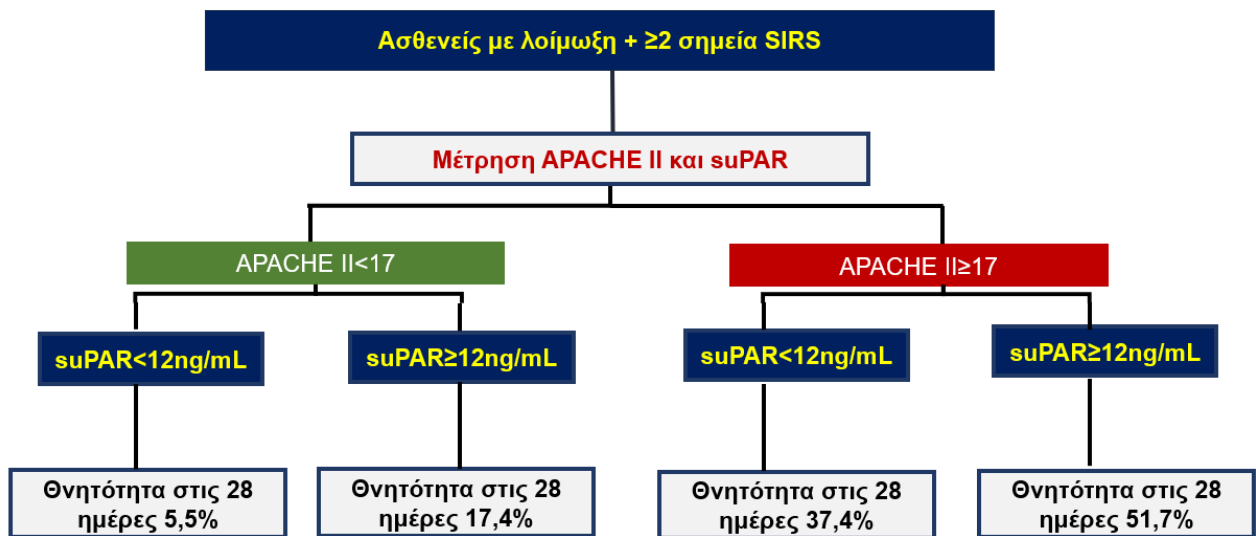
Συνεπώς, δεδομένης της έλλειψης κατάλληλων βιοδεικτών για την ανίχνευση της σήψης, ο βιοδείκτης suPAR μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στην έγκαιρη διάγνωση των ασθενών αυτών.

4.5A Ο προγνωστικός ρόλος του βιοδείκτη suPAR

Η άμεση αναγνώριση του σηπτικού ασθενή αποτελεί μια κατάσταση που δεν έχει ακόμη επιτευχθεί πλήρως και εξακολουθεί να παραμένει απόλυτη ανάγκη και πεδίο συνεχούς έρευνας στον τομέα της σήψης. Η ανεύρεση και υιοθέτηση νέων βιοδεικτών αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση. Ο βιοδείκτης suPAR αποτελεί ιδανικό εργαλείο πρόγνωσης της έκβασης ασθενών με σήψη όσον αφορά τη θνητότητα⁸²⁻⁸⁶ και την εισαγωγή τους στις ΜΕΘ⁸⁷⁻⁸⁹ παρουσιάζοντας υψηλότερο δείκτη επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) ευαισθησίας και ειδικότητας συγκριτικά με τους ευρέως χρησιμοποιούμενους βιοδείκτες όπως η PCT και η CRP.^{81, 90-92} Ήδη πριν τη δημοσίευση των κριτηρίων κατά Σήψη-3, είχαν διεξαχθεί δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές στην Ελλάδα για τη διαγνωστική και προγνωστική αξία του suPAR στη σήψη. Στην πρώτη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 180 νοσηλεύόμενοι ασθενείς από δύο ΜΕΘ που παρουσίαζαν σήψη σε έδαφος πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα η οποία ανέδειξε ότι επίπεδα suPAR στο πλάσμα μεγαλύτερα από 11,9 ng/mL αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα δυσμενούς έκβασης.⁸⁵ Βασιζόμενη σε αυτό το εύρημα, μια δεύτερη πολυκεντρική μελέτη, 1914 ασθενών πρότεινε τον συνδυασμό του βιοδείκτη suPAR και της κλινικής κλίμακας αξιολόγησης της βαρύτητας των ασθενών APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ως προγνωστικό εργαλείο της θνητότητας στις 28 ημέρες βάσει τεσσάρων επιπέδων διαστρωμάτωσης του κινδύνου.⁸³ Η ομάδα ασθενών με APACHE II ≥ 17 και suPAR ≥ 12 ng/mL εμφάνισε το υψηλότερο ποσοστό θνητότητας στις 28 ημέρες κατά 51,7% σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με APACHE II ≥ 17 και suPAR <12 ng/mL με θνητότητα 37,4% στις 28 ημέρες. Ομοίως, για την ομάδα ασθενών με APACHE II <17 και suPAR ≥ 12 ng/mL και APACHE II <17 και suPAR <12 ng/mL τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 17,4% και 5,5%.⁸³ (Εικόνα 1).

Συνεπώς, η χρήση του βιοδείκτη suPAR στους ασθενείς με υποψία λοίμωξης αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη δυσμενούς έκβασης.

Εικόνα 1. Ο προγνωστικός ρόλος του βιοδείκτη suPAR σε συνάρτηση με την κλίμακα βαρύτητας APACHE II για ασθενείς νοσηλευόμενους εντός και εκτός μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).



Προσαρμογή από Giamarellos-Bourboulis και συν⁸³

Συνομογραφίες: suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

4.5 Β Ο προγνωστικός ρόλος του βιοδείκτη suPAR στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ)

Η πρώιμη ανίχνευση του κινδύνου που διακατέχουν οι ασθενείς που εισέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αποτελεί βασική μέριμνα όλων των δευτεροβάθμιων και τριτοβάθμιων νοσοκομείων καθώς η ορθή τους αξιολόγηση βάσει βαρύτητας και εν συνεχεία η έγκαιρη αντιμετώπισή τους, μπορεί να επηρεάσει την τελική τους έκβαση. Ωστόσο, η δυσκολία επιτυχούς κατηγοριοποίησης της βαρύτητας κατά την διαλογή συχνά αυξάνεται όταν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι δυσδιάκριτα ή ασαφή. Για τον λόγο αυτό, η εισαγωγή των βιοδεικτών αποσκοπεί στην καλύτερη αξιολόγηση αυτής της ομάδας ασθενών.

Η προγνωστική αξία του βιοδείκτη suPAR στη σήψη επιβεβαιώνεται και σε μελέτες που ακολούθησαν την τροποποίηση του ορισμού της σήψης κατά Σήψη-3. Η κλινική μελέτη TRIAGE III⁸⁹, μια μελέτη παρέμβασης που πραγματοποιήθηκε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών της Δανίας, είχε σκοπό να εξετάσει τη συμβολή του suPAR στην ορθή κατηγοριοποίηση των ασθενών στο τμήμα διαλογής με βάση τη βαρύτητα. Η μελέτη αυτή στην οποία συμμετείχαν 4420 ασθενείς έδειξε πως η μέτρηση του suPAR βελτίωσε την προγνωστική αξία του Δανέζικου συστήματος διαλογής, Danish Emergency Process Triage (DEPT), κατατάσσοντας περισσότερους ασθενείς στις κατηγορίες υψηλού κινδύνου όπως η Κόκκινη και η Πορτοκαλί κατηγορία. Ως εκ τούτου, απέδειξε πως η χρήση αυτού του βιοδείκτη οδήγησε στην αξιολόγηση με μεγαλύτερη ευαισθησία της προτεραιότητας των ασθενών κατά τη διαλογή και βελτίωσε την πρόβλεψη της θνητότητας στις επόμενες 7 ημέρες, με τον δείκτη επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για τον συνδυασμό του βιοδείκτη suPAR με το DEPT να φτάνει το 0,81 σε σύγκριση με 0,71 για το DEPT μόνο του.⁸⁹

Μετα-ανάλυση των δεδομένων της δοκιμής TRIAGE III απέδειξε ότι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εξιτήριο τις πρώτες 24 ώρες, το εύρος των τιμών suPAR κυμάνθηκε από 2,6 έως 4,7 ng/mL για όσους επέζησαν τις επόμενες 30 ημέρες και από 6,7 έως 11,8 ng/mL για όσους αντίστοιχα απεβίωσαν. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι συγκεντρώσεις suPAR < 4 ng/mL θεωρούνται φυσιολογικές και επιτρέπουν με ασφάλεια την μη εισαγωγή του ασθενούς, ενώ συγκεντρώσεις > 6 ng/mL είναι ενδεικτικές σοβαρού κινδύνου θανάτου και προειδοποιούν πως ο ασθενής χρήζει ιατρικής αξιολόγησης. Εντούτοις, ως γκρίζα ζώνη θεωρούνται οι τιμές suPAR μεταξύ 4 και 6 ng/ml.⁸⁹ Επιπλέον, για τους ασθενείς στους οποίους έγινε μέτρηση του δείκτη

suPAR σημειώθηκε μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο κατά 6,5 ώρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($P < 0,05$).⁸⁹

Η σημασία του suPAR ως προγνωστικού βιοδείκτη του τμήματος επειγόντων περιστατικών επιβεβαιώθηκε και κατά την περίοδο της Πανδημίας από τον Sars-CoV-2. Ασθενείς με πνευμονία COVID-19 με ή χωρίς ανάγκη συμπληρωματικού οξυγόνου με τιμές suPAR 6ng/mL ή μεγαλύτερες φάνηκε να υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια ή/και θάνατο τις πρώτες 14 ημέρες.⁹³

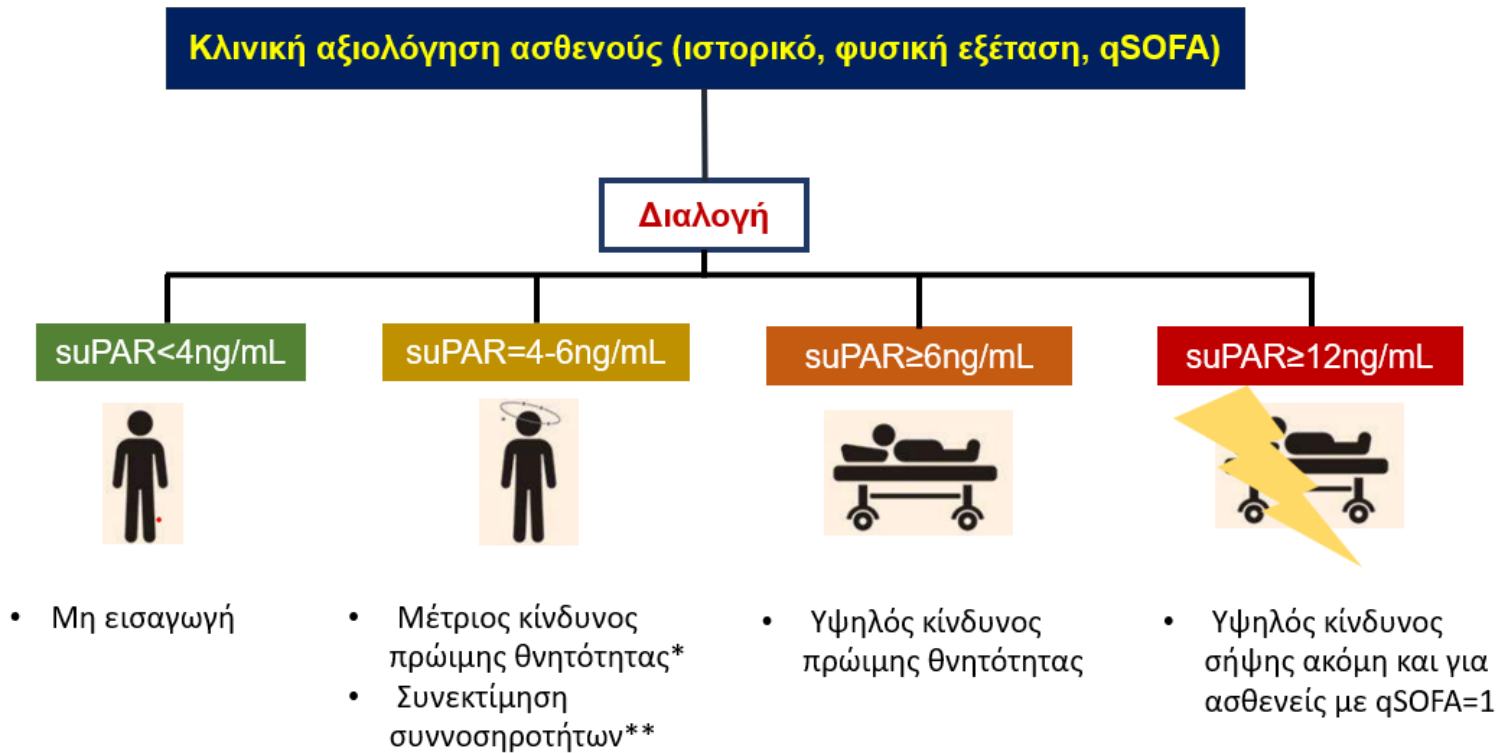
Η βελτίωση της προγνωστικής ακρίβειας της έκβασης του σηπτικού ασθενή με τη χρήση νέων βιοδεικτών, συμπεριλαμβανομένου του βιοδείκτη suPAR, σε συνδυασμό με τις κλίμακες αξιολόγησης των φυσικών σημείων των ασθενών που προτείνονται από τον οργανισμό Surviving Sepsis Campaign διαπιστώνεται σε πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης.⁹⁴ Σε αυτήν, ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της βαθμολογίας NEWS2 και της κλίμακας qSOFA με τους βιοδείκτες suPAR και προκαλσιτονίνης για την πρόβλεψη της θνητότητας σε 30 ημέρες των ασθενών με υποψία λοίμωξης που συναντώνται στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών (ΤΕΠ). Η συσχέτιση των βιοδεικτών suPAR και προκαλσιτονίνης με τη θνητότητα αξιολογήθηκε σε υποομάδες ασθενών με χαμηλό και υψηλό qSOFA (< 1 και ≥ 1) και χαμηλό και υψηλό NEWS2 (< 7 και ≥ 7). Συνολικά, 43 (4,5%) ασθενείς πέθαναν εντός των 30 ημερών μετά την επίσκεψη στο ΤΕΠ με AUC για τον βιοδείκτη suPAR και την προκαλσιτονίνη ίση με 0,76 και 0,71, αντίστοιχα. Επίπεδα suPAR ≥ 6 ng/ml συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας 5,5% έναντι 0,9% ($P < 0,01$) σε ασθενείς με qSOFA = 0 και 10,7% έναντι 2,1% ($P = 0,02$) σε ασθενείς με qSOFA ≥ 1 . Υπήρξε επίσης συσχέτιση μεταξύ προκαλσιτονίνης $\geq 0,25$ ng/mL και θνητότητας: 5,5% έναντι 1,9% ($P = 0,02$) για qSOFA = 0 και 11,9% έναντι 4,1% ($P = 0,03$) για qSOFA ≥ 1 . Παρόμοιες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με NEWS2 < 7 (5,9% έναντι 1,2% για suPAR και 7,0% έναντι 1,7% για την προκαλσιτονίνη, $P < 0,001$). Διαπιστώνεται πως οι ασθενείς που κατατάσσονται ως χαμηλού κινδύνου με βάση τις κλίμακες αξιολόγησης των φυσικών σημείων, όπως οι κλίμακες NEWS2 και qSOFA, εξακολουθούν να έχουν υψηλό κίνδυνο θνητότητας όταν έχουν υψηλή τιμή suPAR ή προκαλσιτονίνης.⁹⁴

Μία ομάδα ειδικών της Ελληνικής Ομάδας μελέτης της Σήψης,⁶ αφού έλαβε υπόψη τα ανωτέρω ευρήματα των δημοσιευμένων μελετών διατύπωσε τη θέση ότι ο δείκτης suPAR αίματος πρέπει να αξιολογείται παράλληλα με την κλινική εικόνα του ασθενούς και να ερμηνεύεται ως εξής:⁹⁵ (Εικόνα 2)

- Τιμές μικρότερες από 4ng/mL υποδηλώνουν πολύ χαμηλό κίνδυνο δυσμενούς έκβασης και επιτρέπουν την έξοδο από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
- Τιμές 6ng/mL ή μεγαλύτερες υποδηλώνουν κίνδυνο ταχείας δυσμενούς έκβασης ανεξάρτητα από την αιτία προσέλευσης του ασθενούς
- Σε ασθενείς με λοίμωξη και ένα από τα τρία σημεία της βαθμολογίας qSOFA, τιμές 12ng/mL ή μεγαλύτερες θέτουν ισχυρά την υπόνοια σήψης
- Σε ασθενείς με σήψη, τιμές 12ng/mL ή μεγαλύτερες υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο θανάτου ακόμα και αν η βαθμολογία APACHE II είναι χαμηλή.

Συνεπώς, ο δείκτης suPAR εκτός από ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κλινικής έκβασης, δύναται να προβλέψει την κλινική επιδείνωση των ασθενών με υποψία λοίμωξης πριν την εκδήλωση παθολογικών σημείων και συμπτωμάτων κατά τη φυσική εξέταση.

Εικόνα 2. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη χρήση του suPAR σε ασθενή με υποψία λοίμωξης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών



Προσαρμογή από Velissaris και συν.⁹⁵

Συντομογραφίες: suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου, qSOFA quick sequential organ failure assessment

*Τις πρώτες 30 ημέρες

** Χρόνια νεφρική νόσος, κακοήθεια συμπαγών οργάνων, χρόνια λοίμωξη από ιό ε-πίκτητης ανοσοανεπάρκειας

4.6 suPAR και λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις παραμένουν σημαντικό πρόβλημα υγείας, συμβάλλοντας στην θνητότητα και τη θνησιμότητα παγκοσμίως. Η χρήση αξιόπιστων βιοδεικτών για την πρώιμη διάγνωση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία είναι σημαντική για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών αυτών. Ο δείκτης suPAR ανιχνεύεται σε υψηλότερα επίπεδα στον ορό ασθενών με λοίμωξη συγκριτικά με τους υγιείς και φαίνεται πως υψηλότερα επίπεδα suPAR σχετίζονται τόσο με προχωρημένη νόσο όσο και με χειρότερη πρόγνωση. Αυτό ισχύει για διάφορες λοιμώξεις μεταξύ άλλων: HIV,⁹⁶⁻¹⁰⁰ Ηπατίτιδα Β,¹⁰⁶ Ηπατίτιδα C,¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ φυματίωση,^{109,110} ελονοσία,^{111,112} μηνιγγίτιδα,^{113,114} πνευμονία,^{85,115} καθώς και τη νόσο COVID-19.^{93,116-123}

Ασθενείς με HIV

Στον ορό ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ανιχνεύονται ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα suPAR τα οποία αυξάνονται με το στάδιο της νόσου σύμφωνα και με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ). Η πρώτη μελέτη με HIV λοίμωξη έδειξε ότι ο δείκτης suPAR ήταν εξίσου ισχυρός προγνωστικός δείκτης της φυσικής προόδου της HIV νόσου όσο ο αριθμός των CD4⁺ και το ιικό φορτίο.⁹⁶ Η αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) προκαλεί μείωση των επιπέδων suPAR κατά περίπου 17%,⁹⁷ ωστόσο, μετά από 5 χρόνια θεραπείας, τα επίπεδα suPAR των ασθενών αυτών συνεχίζουν να παραμένουν υψηλότερα από αυτά των υγιών.⁹⁷ Εκτός από τη συσχέτιση με την ιολογική και ανοσολογική κατάσταση της λοίμωξης, τα επίπεδα suPAR σχετίζεται με την ηλικία, το μεταβολικό σύνδρομο, το κάπνισμα και τη χαμηλή μυϊκή μάζα⁹⁸ Σε ασθενείς HIV που έχει επιτευχθεί ιική καταστολή μετά την έναρξη της ART, φαίνεται πως ο δείκτης suPAR συνεχίζει να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξης συννοσηροτήτων που δεν σχετίζονται με το AIDS όπως η εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και νεφρικής νόσου.⁹⁹

Ασθενείς με σήψη

Όπως έχει ήδη αναφερθεί για τους ασθενείς με σήψη^{99,101} ο δείκτης suPAR φαίνεται να κατέχει σημαντική διαγνωστική αξία καθώς αυξάνεται με την βαρύτητα της σήψης σε τιμές που συχνά υπερβαίνουν τα 10 ng/mL, όπως σε ασθενείς με σοβαρή πολυοργανική ανεπάρκεια.^{102,103} Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν πως η CRP και η προκαλιτονίνη παρουσιάζουν υψηλότερη διαγνωστική ικανότητα αναφορικά με

την διάγνωση της βακτηριακής σήψης, ενώ ο βιοδείκτης suPAR παρουσιάζει υψηλότερη προγνωστική ικανότητα.^{101,104} Η προγνωστική αξία του suPAR επιβεβαιώνεται σε μελέτη κοορτής ασθενών, η οποία αναδεικνύει πως ο συνδυασμός suPAR με την κλίμακα APACHE II μπορεί να βελτιώσει την κατηγοριοποίηση του κινδύνου των ασθενών με σήψη.¹⁰⁵

Ασθενείς με λοίμωξη από ηπατοτρόπους ιούς (HBV, HCV)

Υψηλά επίπεδα suPAR ανιχνεύονται σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β και ηπατική ίνωση σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ή με ελαφριά ίνωση. Έτσι, ο δείκτης suPAR μπορεί να είναι χρήσιμος για τον εντοπισμό ασθενών με ηπατίτιδα Β που παρουσιάζουν σημαντική ίνωση.¹⁰⁶ Ομοίως, και στους ασθενείς με ηπατίτιδα C τα επίπεδα suPAR είναι υψηλότερα και τείνουν να αυξάνονται με την βαρύτητα της ίνωσης. Καθώς η ηπατική νόσος και η ίνωση επηρεάζουν τις τιμές suPAR, η προγνωστική αξία και η αντανάκλαση της βαρύτητας της νόσου είναι πιθανόν αποτέλεσμα της κατάστασης του ήπατος παρά της ίδιας της λοίμωξης.¹⁰⁷ Αυτό υποστηρίζεται από δεδομένα που δείχνουν ότι το suPAR συσχετίζεται επίσης με την βαρύτητα και την πρόγνωση ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.¹⁰⁸

Ασθενείς με λοίμωξη από M.tuberculosis

Η ενεργός φυματίωση (TB) προκαλεί σημαντική αύξηση των επιπέδων suPAR, με τιμές συνήθως σε 6-7 ng/mL.¹⁰⁹ Μια μελέτη από τη Γουινέα-Μπισάου έχει δείξει ότι η τιμή suPAR που μετράται κατά την έναρξη της αγωγής για την φυματίωση αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνητότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μέτρηση των επιπέδων suPAR μετά από ένα μήνα θεραπείας έχει δείξει ότι η μεταβολή της τιμής του βιοδείκτη συνδέεται επίσης με τη θνητότητα. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν μεταβολή, είτε μείωση είτε αύξηση, έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς που παρουσιάζουν μείωση μετά από ένα μήνα θεραπείας.¹¹⁰

Ασθενείς με ελονοσία

Ο βιοδείκτης suPAR έχει μελετηθεί ακόμη και σε παιδιά, ενήλικες και έγκυες γυναίκες με ελονοσία. Όσον αφορά τη λοίμωξη στα παιδιά, παρατηρείται διπλασιασμός της τιμής του suPAR ο οποίος μειώνεται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από 14

ημέρες αποτελεσματικής θεραπείας.¹¹¹ Σε ενήλικες ασθενείς με ελονοσία και οξεία νεφρική βλάβη, ο βιοδείκτης αυτός συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νεφρικής βλάβης με υψηλότερες τιμές σε ασθενείς που αργότερα χρειάστηκαν να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση.¹¹² Για τις εγκύους με λοίμωξη από ελονοσία, οι υψηλές τιμές suPAR συσχετίζονται με χαμηλό βάρος γέννησης του μωρού.¹¹²

Ασθενείς με πνευμονία από κοινά παθογόνα

Σε παιδιά με πνευμονία, ο βιοδείκτης suPAR φαίνεται να συσχετίζεται με τη βαρύτητα της λοίμωξης και τη διάρκεια νοσηλείας.¹¹⁵ Αναφορικά με τους ενήλικες με σήψη και πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα οι τιμές suPAR σχετίζονται ισχυρά και ανεξάρτητα με αρνητική προγνωστική αξία.⁸⁵

Ασθενείς με νόσο COVID-19

Η σοβαρή νόσος COVID-19 μπορεί να διαγνωσθεί ως ένα σύνδρομο “υπερφλεγμονής” το οποίο χαρακτηρίζεται από την εκσεσημασμένη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος εκκλύοντας έναν καταρράκτη κυτταροκινών οδηγώντας τελικά σε πολυοργανική ανεπάρκεια.¹²⁴⁻¹²⁶ Στη σοβαρή και συμπτωματική νόσο COVID-19 ένα ευρύ φάσμα φλεγμονωδών κυτταροκινών αυξάνεται, γεγονός που συσχετίζεται τόσο με το ιικό φορτίο όσο και με την βαρύτητα της νόσου¹²⁴⁻¹²⁸

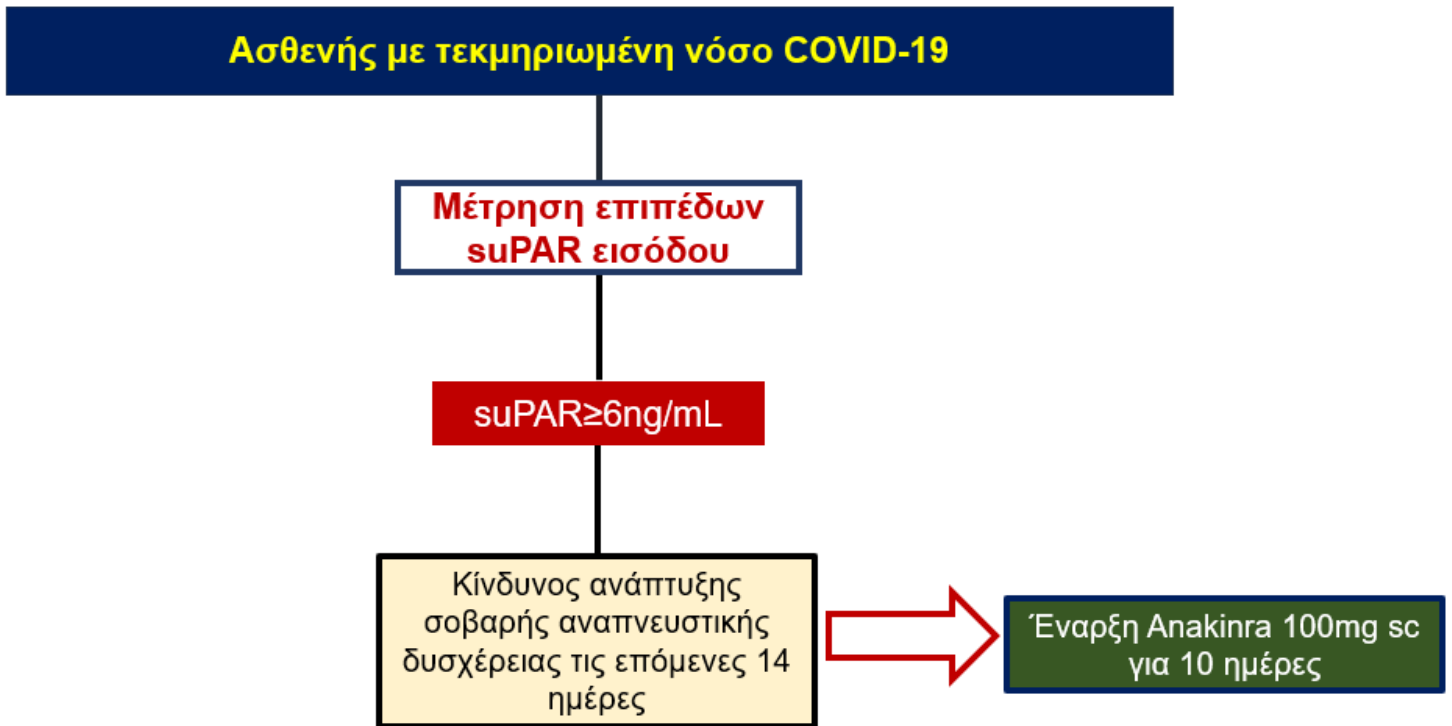
Τα επίπεδα του δείκτη suPAR θεωρείται πως αντικατοπτρίζουν τη συνολική δραστηριότητα του υποδοχέα της ουροκινάσης, που με τη σειρά του αποτελεί βασικό ρυθμιστή της ισορροπίας μεταξύ φλεγμονής, ανοσιακής κατάστασης και πήξης του αίματος.^{73,129-131} Ο υποδοχέας uPAR εκτός των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος εκφράζεται και σε όργανα όπως ο πνεύμονας. Έτσι, τα επίπεδά του suPAR στον ορό ανιχνεύονται αυξημένα σε περιπτώσεις λοίμωξης του αναπνευστικού τόσο ιογενείς ιδιαίτερα απο RNA ιούς (hantavirus, human immunodeficiency virus, and SARS-CoV-2) όσο και σε βακτηριακές λοιμώξεις.¹³²⁻¹³³ Αυτό το χαρακτηριστικό, θέτει το suPAR ως ένα βιοδείκτη αρκετά ευαίσθητο στο να εντοπίσει ασθενείς υψηλού κινδύνου εκδήλωσης σοβαρών επιπλώσεων σχετιζόμενων με τη νόσο COVID-19. Αύξηση των επιπέδων suPAR συναντάται σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για COVID-19, όπως η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη.⁷³

Καθώς τα επίπεδα IL-1α και IL-β είναι δύσκολο να μετρηθούν στην κυκλοφορία, στην κλινική πράξη έχει χρησιμοποιηθεί ένας αρκετά μεγάλος αριθμός “θρομβο-

φλεγμονωδών” βιοδεικτών του αίματος, συμπεριλαμβανομένων της CRP, της φερριτίνης, των Δ-Διμερών (D-dimers), της interleukin-6 (IL-6), της προκαλσιτονίνης και του suPAR, για την πρόγνωση του κινδύνου των ασθενών με νόσο COVID-19.^{127,134} Σύμφωνα με μια μικρή μελέτη 187 ασθενών, ο δείκτης suPAR αναδείχθηκε ως ένας ελπιδοφόρος βιοδείκτης για την πρόγνωση της βαρύτητας και την διαλογή των ασθενών με COVID-19.¹¹⁶ Ο βιοδείκτης suPAR σχετίζεται ισχυρά με την πρώιμη ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας οδηγώντας στην παραγωγή IL-1β, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα επίπεδα suPAR. Η πρώιμη αύξηση των επιπέδων suPAR πάνω από 6ng/mL υποδηλώνει ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος ως προς την κατεύθυνση της υπερφλεγμονής οδηγώντας σε μια κατάσταση δυσρύθμισης του ανοσιακού συστήματος.¹³⁵

Έτσι προέκυψε η υπόθεση πως οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπερέκφραση της IL-1 δύναται να ευνοηθούν περισσότερο από μία στοχευμένη θεραπεία όπως η χορήγηση του ανακίνρα, αναστολέα της IL-1. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης CORIMUNO-ANA-1 trial η οποία βασίστηκε στην χορήγηση ανακίνρα καθολικά για όλους τους ασθενείς με νόσο COVID-19 ήταν αποθαρρυντικά ως προς αυτό το καταληκτικό σημείο.¹¹⁹ Αντίθετα, οι μελέτες SAVE και SAVE-MORE κατάφεραν να εντοπίσουν την ομάδα ασθενών με τον υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης αναπνευστικής δυσχέρειας σε έδαφος νόσου COVID-19, βασιζόμενες στον βιοδείκτη suPAR με τιμές cut-off ίσες με 6 ng/mL. Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική και αρνητική προγνωστική αξία για την τιμή αυτή όσον αφορά την πρόβλεψη για εκδήλωση σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας ήταν 85,7%, 91,7%, 85,7% και 91,7% αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές υποδεικνύουν την ανάγκη έναρξης στοχευμένης θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν ιδιαίτερα σημαντικά, καθώς η θεραπεία με ανακίνρα παρουσίασε σχετικό λόγο πιθανοτήτων (OR) ίσο με 0,36 για χειρότερη έκβαση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την ημέρα 28. Οι λόγοι πιθανοτήτων για τις ημέρες 60 και 90 ήταν 0,4 (95% ΔΕ 0,28-0,57) και 0,46 (95% ΔΕ 0,32-0,67), αντίστοιχα, ανεξαρτήτως του χρόνου μεταξύ εκδήλωσης των συμπτωμάτων και της έναρξης της θεραπείας με ανακίνρα.^{122,123,136} (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Προτεινόμενος αλγόριθμος διαχείρισης ασθενών με νόσο COVID-19



Προσαρμοσμένο από Kyriazopoulou,¹²² Rovina¹³² και συν.

Συνομογραφίες: suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου

Ο προγνωστικός ρόλος των βιοδεικτών εξετάστηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 959 ασθενείς με νόσο COVID-19 στους οποίους έγινε μέτρηση των βιοδεικτών 48 ώρες από την προσέλευσή τους στο ΤΕΠ. Οι βιοδείκτες που μετρήθηκαν ήταν οι ακόλουθοι: CRP, φερριτίνη, προκαλσιτονίνη, Δ-διμερών, IL-6, γαλακτική δευδρογονάση (LDH), και το suPAR.¹²¹ Τα αποτελέσματα αυτής ανέδειξαν τιμές AUC για το συνδυαστικό καταληκτικό σημείο των εκδηλώσεων σχετιζόμενων με τη νόσο COVID-19 που περιλάμβανε την εκδήλωση σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας, την ανάγκη αιμοδιήθησης και τη θνητότητα. Ο δείκτης suPAR παρουσίαζε την μεγαλύτερη τιμή AUC ίση με 0,80 [95%ΔΕ (0,75-0,83)], στη συνέχεια ακολουθούσε η προκαλσιτονίνη με τιμή ίση με 0,75 [95%ΔΕ (0,71-0,78)], η LDH με τιμή 0,71 [95%ΔΕ (0,68-0,75)], και η IL-6 με τιμή ίση με 0,67 [95%ΔΕ (0,62-0,72)].¹²¹

Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε μια πιο πρόσφατη διεθνής, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη με μεθοδολογία και σκοπό όμοιο με την προηγούμενη δηλαδή την ανάδειξη της προγνωστικής ικανότητας των βιοδεικτών σε ασθενείς με νόσο COVID-19 που μετρώνται πρώιμα, εντός 48 ωρών από την προσέλευσή τους στο ΤΕΠ. Στην μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 3000 ασθενείς με νόσο COVID-19 και ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η θνητότητα κατά τη διάρκεια νοσηλείας και η ανάγκη μηχανικού αερισμού. Συνολικά, 356 ασθενείς πληρούσαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο της θνητότητας ($n = 197$) ή την ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ($n = 290$). Ο δείκτης suPAR ήταν ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας με τον υψηλότερο δείκτη κάτω από την καμπύλη (AUC) ίση με 0,712, οι AUCs για τους ακόλουθους βιοδείκτες όπως η CRP, η φερριτίνη, η IL-6, τα Δ-διμερή και η προκαλσιτονίνη ήταν 0,642, 0,619, 0,614, 0,606 και 0,596, αντίστοιχα. Συνεπώς μεταξύ των συχνά μετρούμενων βιοδεικτών, ο δείκτης suPAR φαίνεται πως παρέχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα του κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς με νόσο COVID-19.¹³⁷

4.7 suPAR σε ειδικούς πληθυσμούς

Ασθενείς με υποκείμενη χρόνια φλεγμονή

Η υποκείμενη χρόνια φλεγμονή αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα παθογένεσης και προόδου των κοινών, σχετιζόμενων με την ηλικία χρόνιων νοσημάτων όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οι κακοήθειες και οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές.¹³⁸ Επομένως, η ύπαρξη αξιόπιστων βιοδεικτών της συστημικής χρόνιας φλεγμονής είναι αναγκαία.

Η χρόνια φλεγμονή μετριέται συνήθως με τη συνδυαστική χρήση των κοινών βιοδεικτών που χρησιμοποιούνται στην οξεία φλεγμονή,¹³⁸ πολλοί από τους οποίους, ωστόσο, παρουσιάζουν βραχύ χρόνο ημιζωής και ασταθή επίπεδα, γεγονός που περιπλέκει την κατάσταση. Η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως βιοδείκτης χρόνιας φλεγμονής τόσο στην κλινική πράξη, όσο και σε ερευνητικό επίπεδο,¹³⁹ ωστόσο, ο δείκτης suPAR είναι ένας νεότερος βιοδείκτης φλεγμονής, που φαίνεται να συσχετίζεται τόσο με την οξεία όσο και με τη χρόνια φλεγμονή. Παρόλο που η CRP και το suPAR συσχετίζονται θετικά, φαίνεται να καταγράφουν διαφορετικές πτυχές της φλεγμονής.¹⁴¹ Σε μια μελέτη με 997 συμμετέχοντες τα υψηλά επίπεδα suPAR συσχετίστηκαν με επιταχυνόμενο ρυθμό βιολογικής γήρανσης σε επίπεδο λειτουργίας πολλών οργάνων και σημάδια εκφύλισης του εγκεφάλου. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες με υψηλότερα επίπεδα suPAR εμφάνισαν μεγαλύτερη έκπτωση της φυσικής και νοητικής τους κατάστασης σε σχέση με εκείνους με χαμηλότερα επίπεδα suPAR.¹⁴²

Τα επιχειρήματα υπέρ του ότι το suPAR είναι κατάλληλος βιοδείκτης για την αξιολόγηση της χρόνιας φλεγμονής σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία συνοψίζονται ως εξής: (1) Η έκφραση και η απελευθέρωση του suPAR αυξάνεται κατά την ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος, (2) Τόσο ο υποδοχέας uPAR όσο και ο δείκτης suPAR εκτελούν προ-φλεγμονώδεις λειτουργίες, (3) Το suPAR συσχετίζεται με την ποσότητα των κυκλοφορούντων κυττάρων του ανοσοποιητικού, (4) Τα επίπεδα suPAR στο αίμα συσχετίζονται με τα επίπεδα των λοιπών φλεγμονωδών βιοδεικτών, (5) Το suPAR διατηρεί σταθερά επίπεδα και δεν επηρεάζεται από τον κερκάρδιο ρυθμό (6) Όπως και η χρόνια φλεγμονή έτσι και ο δείκτης suPAR σχετίζεται μη ειδικά με πολλαπλές νόσους, (7) Τόσο ο δείκτης suPAR όσο και η χρόνια φλεγμονή αποτελούν προγνωστικούς δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας, (8) και οι δύο μοιράζονται τους ίδιους παράγοντες κινδύνου, (9) Το suPAR σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου και

αποτελέσματα φλεγμονής πέρα από άλλους φλεγμονώδεις βιοδείκτες, (10) Τα επίπεδα suPAR μπορεί να μειωθούν με χορήγηση αντιφλεγμονωδών παρεμβάσεων και με θεραπεία της νόσου. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, φαίνεται πως ο δείκτης suPAR αντιπροσωπεύει μια κοινή υποκείμενη διαδικασία εξέλιξης των νοσημάτων, όπως αντίστοιχα παρόμοιος μηχανισμός συναντάται και στις καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής.¹⁴²

Ασθενείς με νεφρική νόσο

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας που επηρεάζει το 8–16% του παγκόσμιου πληθυσμού.¹⁴³ Οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου, νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, νοσηλείας και θνητότητας.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Η εντόπιση ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ μπορεί να οδηγήσει σε πρωιμότερες ιατρικές παρεμβάσεις μειώνοντας τη νοσηρότητα και την θνητότητα που συνδέεται με την πρόοδο της νεφρικής νόσου.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ Ωστόσο, οι τρέχουσες μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας, όπως ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) και η πρωτεϊνουρία, φαίνεται πως δεν είναι αρκετά ευαίσθητοι προγνωστικοί δείκτες εμφάνισης νεφρικής νόσου^{147,149,150}

Το 2015, ο δείκτης suPAR περιγράφηκε ως ένας νέος βιοδείκτης για τη μείωση του eGFR και τη ΧΝΝ σε μια μελέτη κοορτής ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα.¹⁵¹ Υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα που υποδεικνύουν πως ο βιοδείκτης suPAR μπορεί να αντικατοπτρίζει την παθογένεση της νεφρικής νόσου, και θεωρείται πως και ο ίδιος μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική νόσο προκαλώντας βλάβη στα ποδοκύτταρα.^{152,153} Η προγνωστική ικανότητα του suPAR ως βιοδείκτη αποδεικνύεται για ακόμη μία φορά στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αφού διαπιστώνεται πως μπορεί να εντοπίσει την ομάδα των ασθενών που διατρέχει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου μετά το εξιτήριο.¹⁵⁴ Σε μια μελέτη κοορτής 25.497 ασθενών χωρίς προηγούμενο ιστορικό νεφρικής νόσου που έχρηζε επείγουσας νοσηλείας, διαπιστώθηκε πως η υψηλή τιμή suPAR κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σχετίζεται σημαντικά με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου και θνητότητας σε μέση διάρκεια παρακολούθησης 2 ετών. Αυτές οι συσχετίσεις ήταν ανεξάρτητες από την ηλικία, το φύλο, την τιμή eGFR, την CRP, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης ή διαβήτη. Σε προσαρμοσμένο μοντέλο, κάθε διπλασιασμός της τιμής suPAR φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου κατά 57% και τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής νόσου κατά 151%.¹⁵⁵

Για τους ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή σπειραματονεφρίτιδα, τα υψηλά επίπεδα suPAR σχετίζονται με μειωμένο eGFR και παρουσία πρωτεϊνουρίας.¹⁵⁶ Σε ασθενείς υπο τεχνητό νεφρό, η μέση τιμή suPAR είναι 14,8ng/mL , και σε αυτή την κατηγορία ασθενών όσο υψηλότερα επίπεδα suPAR τόσο μεγαλύτερος κίνδυνος θνητότητας και νοσηλείας.¹⁵⁷

Ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις

Το suPAR αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη πρόγνωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς αυξάνεται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής και επιπλέον σχετίζεται με συνήθειες του τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το σύστημα uPA/uPAR διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης.¹⁵⁸ Φυσιολογικά, εμπλέκεται στην ινοδόλυση, στην αγγειογένεση και σε λειτουργίες του ανοσιακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της μετανάστευσης, του πολλαπλασιασμού και της αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας κατά την ιστική αναδόμηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας.¹⁵⁹ Το uPAR εκφράζεται σε διάφορα κύτταρα που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των κυττάρων της λείας μυϊκής μάζας, επίσης έχει βρεθεί αποθηκευμένο εντός της αθηρωματικής πλάκας.¹⁶⁰

Καθώς, οι νεφροί διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και της ομοιόστασης των υγρών, το suPAR μπορεί να συσχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια και την καρδιακή συμφόρηση.^{68,72} Παρόμοια επίδραση του suPAR στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια ενδέχεται να σχετίζεται με την εκδήλωση αγγειακής φλεγμονής και θρόμβωσης.⁶⁸ Σε πέντε μεγάλες μελέτες, που περιλάμβαναν συνολικά 4866 συμμετέχοντες,^{90,161-164} το suPAR φάνηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσησης και θνητότητας στον γενικό πληθυσμό ακόμα και μετά την στάθμιση με την επικυρωμένη κλίμακα κινδύνου όπως το Framingham score, λαμβάνοντας υπόψη και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η CRP και άλλοι βιοδείκτες που σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Γενικά, η προγνωστική αξία των βασικών επιπέδων (baseline) suPAR για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων φαίνεται να είναι ισχυρότερη στις νεότερες ηλικιακές ομάδες και στους άνδρες.¹⁶⁴

Σε ασθενείς με υποψία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) ο βιοδείκτης suPAR βελτιώνει την διαστρωμάτωση του κινδύνου πέρα από τους παραδοσιακούς

παράγοντες κινδύνου.¹⁶⁵ Μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με υποψία (ΟΣΣ) έδειξε πως το suPAR αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας και επανεισαγωγής λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και νέου επεισοδίου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα επίπεδα suPAR στους μη επιζήσαντες φάνηκε να είναι σημαντικά υψηλότερα από ότι στους επιζήσαντες, και, αντίστοιχα, η συγκέντρωση του suPAR ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που επανεισήχθησαν στο νοσοκομείο.¹⁶⁵ Σε άλλη μελέτη 1314 ασθενών που εισήχθησαν στο ΤΕΠ με υποψία εμφράγματος του μυοκαρδίου τα επίπεδα suPAR της εισαγωγής εξετάσθηκαν ως προς την προγνωστική τους ικανότητα για τον προσδιορισμό θνητότητας από όλες τις αιτίες σε διάστημα ενός έτους με σχετικό κίνδυνο (HR) 12,6 ($p < 0.001$) για τιμές που ανήκαν στο μεγαλύτερο τεταρτημόριο των τιμών suPAR συγκριτικά με τις τιμές του μικρότερου τεταρτημορίου.¹⁶² Επιπλέον, η προσθήκη του βιοδείκτη suPAR βελτίωσε την προγνωστική ικανότητα του κινδύνου της κλίμακας GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events).¹⁶²

Επομένως, τα επίπεδα suPAR είναι υψηλότερα σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Υψηλές τιμές suPAR συσχετίζεται με ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, ισχαιμική καρδιοπάθεια, φλεβική θρόμβωση, εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και συνολικά δυσμενή πρόγνωση.

***ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έγκαιρη αναγνώριση και η έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας αποτελούν θεμελιώδη αρχή στην διαχείριση των ασθενών με σήψη.¹⁶⁶ Ωστόσο, ο παραπάνω στόχος συχνά αποτυγχάνει. Προκειμένου να βελτιωθεί κατά το δυνατόν περισσότερο η έγκαιρη αναγνώριση της σήψης έχουν εισαχθεί ειδικές βαθμολογίες αξιολόγησης του κινδύνου εκδήλωσής της.^{5,167-169} Το qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment Score) αποτελεί μια ταχεία κλίμακα αξιολόγησης του κινδύνου ενδονοσοκομειακής θνητότητας για ασθενείς με λοίμωξη εκτός ΜΕΘ, βασιζόμενη σε τρία σημεία: το επίπεδο επικοινωνίας του ασθενούς υπολογιζόμενο με την κλίμακα Γλασκώβης, την αναπνευστική συχνότητα και την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς με την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.⁴ Οι ασθενείς με υποψία λοίμωξης και τουλάχιστον δύο από τα παραπάνω κλινικά σημεία θέτουν υψηλό κίνδυνο θανάτου μετά από 28 ημέρες. Ο κίνδυνος αυτός είναι σχεδόν τριπλάσιος από εκείνους με qSOFA ίσο με μηδέν. Συνεπώς, δεν υπάρχει αμφιβολία πως η έγκαιρη αναζωογόνηση ασθενών με λοίμωξη και βαθμολογία qSOFA ίση με 2 ή 3 είναι αναγκαία. Ωστόσο, δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη η διαχείριση των ασθενών που παρουσιάζουν βαθμολογία qSOFA ίση με ένα.^{20,21}

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις του βιοδείκτη suPAR στο αίμα σε επίπεδα 12 ng/mL ή περισσότερο είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θανάτου μετά από 12 ημέρες σε ασθενείς με λοίμωξη.⁸⁵ Το suPAR, η διαλυτή μορφή του υποδοχέα uPAR, βρίσκεται στην μεμβράνη των μυελοειδών κυττάρων από όπου αποκολλάται σε καταστάσεις φλεγμονής, προάγοντας την χημειοταξία και την μετανάστευση κυττάρων.^{59,79,80} Βασιζόμενοι στα παραπάνω, υποθέσαμε πως η χρήση του βιοδείκτη suPAR μπορεί να βελτιώσει την πρώιμη ανίχνευση της σήψης σε ασθενείς με ένα μόνο βαθμό της κλίμακας qSOFA.

Οι τρέχουσες οδηγίες του οργανισμού Surviving Sepsis Campaign δεν υποστηρίζουν τη χρήση της βαθμολογίας qSOFA για την πρώιμη ανίχνευση της σήψης.²² Η ανάλυση δεδομένων που προέρχονται από την Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης (HSSG) αναδεικνύει την ύπαρξη σημαντικού κινδύνου θνητότητας για τους ασθενείς με λοίμωξη και ένα σημείο της βαθμολογίας qSOFA κατά την εισαγωγή τους.²¹ Έτσι, σχεδιάστηκε μια ερευνητική προσέγγιση αποτελούμενη από δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος διεξήχθη αναδρομική ανάλυση μιας μεγάλης προοπτικής μελέτης

προκειμένου να αποδειχθεί η ύπαρξη υψηλού κίνδυνου θνητότητας στους ασθενείς με qSOFA ίσο με ένα και αυξημένα επίπεδα suPAR. Στο δεύτερο μέρος, διεξήχθη η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με το ακρώνυμο SUPERIOR (SUPar guided double-blind randomised controlled trial of Initiation Of antibiotics foR presumed infection at the emergency department). Στόχος της δοκιμής SUPERIOR ήταν να διερευνήσει εάν η πρώιμη θεραπεία με χορήγηση αντιμικροβιακών καθοδηγούμενη από τα υψηλά επίπεδα suPAR για ασθενείς με ένα βαθμό της κλίμακας qSOFA ενδέχεται να επηρεάσει την έκβασή τους.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρώτο μέρος: Αναδρομική ανάλυση προοπτικής κοορτής του HSSG

Δεδομένα συλλέχθηκαν από το αρχείο καταγραφής κλινικών δεδομένων και βιολογικών υλικών της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της σήψης και αφορούσαν 39 διαφορετικές κλινικές από όλη την Ελλάδα, συμπεριλαμβανομένων τμημάτων Εσωτερικής Παθολογίας, Χειρουργικής και Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν τη μελέτη συλλέχθηκαν από τον Μάιο του 2006 έως το Δεκέμβριο του 2016. Δεδομένου ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής, οι ορισμοί της σήψης κατά Σήψη-3 δεν είχαν ακόμη εισαχθεί, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν εκ των υστέρων ως προς την κλίμακα qSOFA. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του κάθε νοσοκομείου και οι ασθενείς συμμετείχαν στην μελέτη μετά από ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεση που παρείχαν οι ίδιοι ή οι πρώτου βαθμού συγγενείς τους (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κέντρα μελέτης του HSSG και οι αντίστοιχοι αριθμοί εγκρίσεων

Κέντρα Μελέτης	Αριθμός έγκρισης
B' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Γ. Γεννηματάς", Θεσσαλονίκη	55/27-06-2008
B' Ουρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Σισμανόγλειο", Αθήνα	18606/01-10-2008
Δ' Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ", Αθήνα	163/05-06-08
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Κωνσταντοπούλειο", Αθήνα	209/06-06-2006
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Λαϊκό", Αθήνα	384/03-07-2006
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Κοργιαλένιο-Μπενάκειο", Αθήνα	226/10-06-2008
B' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Σισμανόγλειο", Αθήνα	24380/19-12-2008
A' Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο "Θριάσιο", Ελευσίνα	38694/29-09-2006
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ", Αθήνα	3004/19-02-2008
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "ΤΖΑΝΕΙΟ", Πειραιάς	15/24-01-2014
ΜΕΘ Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟ", Αθήνα	7/18-12-2006
Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο, Χίος	6/03-10-2006
Γ' Πνευμονολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο "Σισμανόγλειο", Αθήνα	2426/07-02-2007
Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο, Άργος	136/07-07-2008
Χειρουργική Κλινική, Φενικό Νοσοκομείο, Ναύπλιο	4/08-08-2007
Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ "Πατρών"	19956/29-07-2008
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Ιωαννίνων"	587/06-06-2008
A' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Γ. Γεννηματάς", Αθήνα	4187/19-02-2008
E' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ", Αθήνα	125/02-04-2008
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Μποσδάκειο", Πτολεμαΐδα	1/28-01-2009
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Καρδίτσα"	12/16-12-2008
A' Χειρουργική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο "Ασκληπιείο", Βούλα	6/08-01-2008
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Σωτηρία"	14207/05-06-2009
Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Λακωνίας-Σπάρτη	67/08-09-2009
Κλινική Θεραπευτικής Γενικό Νοσοκομείο "Αλεξάνδρας", Αθήνα	3970/26-11-2009
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλλων	40/04-12-2009
Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Λάρισα"	157/04-11-2009
Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο "Άγιος Διονύσιος", Ζάκυνθος	3231/25-05-2010
A' ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Ευαγγελισμός"	299/17-12-2014
ΜΕΘ Εγκαυμάτων Γενικό Νοσοκομείο "Γ. Γεννηματάς"	8253/31-03-2010
Τμήμα Ουρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας	483/30-05-2011
ΜΕΘ 251 Γενικό Νοσοκομείο Ενόπλων Δυνάμεων, Αθήνα	1464/21-01-2011
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "ΚΑΤ", Αθήνα	38/01-02-2010
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Άγιος Δημήτριος", Θεσσαλονίκη	14377/24-10-2012
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου	112/14-12-2011
ΜΕΘ Π.Γ.Ν. 'Αλεξανδρούπολης	15/10-04-2009
B' Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο "Θριάσιο", Αθήνα	38694/29-09-2006
ΜΕΘ Γενικό Νοσοκομείο "Άγιος Παύλος", Θεσσαλονίκη	31/07-03-2013
Πνευμονολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας	153/06-04-2015

Οι ασθενείς

Συνολικά 5.054 ασθενείς καταχωρημένοι στην βιοτράπεζα του HSSG από τον Μάιο του 2006 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2016 εξετάστηκαν ως προς τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Τα δεδομένα του HSSG περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, κλινικές πληροφορίες, εργαστηριακές εξετάσεις, το είδος της λοίμωξης και την μικροβιολογική τεκμηρίωσή της. Επίσης περιλάμβαναν εργαλεία πρόγνωσης του κινδύνου βαρύτητας όπως οι βαθμολογίες SOFA, qSOFA και APACHE II και βιοδείκτες λοίμωξης όπως το suPAR, η CRP και η PCT. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν ασθενείς εκτός ΜΕΘ, που εισήχθησαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με υποψία λοίμωξης ή ασθενείς που νοσηλεύονταν ήδη εκτός ΜΕΘ και παρουσίαζαν συμπτωματολογία συμβατή με λοίμωξη τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή τους. Παρακολουθήθηκαν για 28 ημέρες και η κατάσταση επιβίωσης καταγράφηκε σε όλες τις περιπτώσεις.

Παρακάτω δίδονται τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στην μελέτη.

Κριτήρια ένταξης:

1. Ηλικία ≥ 18 ετών, άνδρες ή γυναίκες.
2. Έναρξη των σημείων λοίμωξης εντός των τελευταίων 48 ωρών.
3. Εκδήλωση μίας από τις ακόλουθες λοιμώξεις: πνευμονία κοινότητας, νοσοκομειακή πνευμονία, πνευμονία που σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα, οξεία πυελονεφρίτιδα, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, πρωτογενής βακτηριαιμία, οξείες βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών, λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος.
4. Τουλάχιστον δύο σημεία SIRS.

Κριτήρια αποκλεισμού:

1. Λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)
2. Ουδετεροπενία με τιμή ουδετεροφίλων μικρότερη από $1000/ \text{mm}^3$.

Παρεμβάσεις της κλινικής δοκιμής

Η λήψη του αίματος πραγματοποιούνταν τις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη του SIRS. Οι πληροφορίες που καταγράφονταν ήταν οι ακόλουθες: κλίμακες βαρύτητας, συννοσηρότητες, μικροβιολογική τεκμηρίωση, χορηγούμενα αντιμικροβιακά και η

έκβαση στις 28 ημέρες. Τα επίπεδα suPAR μετρούνταν δυο φορές στον ορό χρησιμοποιώντας μια ανοσοενζυμική μέθοδο με τεχνική ELISA, την suPARnostic ELISA, ViroGates. Ως χαμηλότερο όριο ανίχνευσης θεωρούνταν τα 0,4 ng/mL.

Καταληκτικό σημείο

Ο στόχος της μελέτης ήταν να εξεταστεί εάν για τους ασθενείς με qSOFA ίσο με ένα, η τιμή suPAR \geq 12 ng/mL θα μπορούσε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση στις 28 ημέρες.

Στατιστική ανάλυση

Τα δημογραφικά δεδομένα εκφράστηκαν ως συχνότητες και διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (ΔE) για τα ποιοτικά δεδομένα και ως μέσες τιμές (SD) ή διάμεσες τιμές και τεταρτημοριακά εύρη (IQR) για ποσοτικές μεταβλητές με κανονική ή μη κανονική κατανομή. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με πολυπαραγοντική αναλογική εξάρτηση- Cox regression. Ο σχετικός κίνδυνος (Hazard ratio, HR) και το διάστημα εμπιστοσύνης (ΔE) 95% καθορίστηκε για τους ανεξάρτητους παράγοντες που συσχετίζονται με τη θνητότητα στις 28 ημέρες. Η τιμή suPAR στον ορό με την μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για την πρόβλεψη του θανάτου στις 28 ημέρες για τους ασθενείς με qSOFA ίσο με 1 υπολογίστηκε μετά τον σχεδιασμό της καμπύλης ROC (Receiver Operator Characteristics) χρησιμοποιώντας το δείκτη Youden. Κάθε τιμή p μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε σημαντική. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το IBM SPSS-Statistics v23.

Δεύτερο μέρος: Κλινική μελέτη SUPERIOR

Η κλινική δοκιμή SUPERIOR είναι μια προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δύο τριτοβάθμια πανεπιστημιακά νοσοκομεία στην Ελλάδα. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από τις Επιτροπές Βιοηθικής των νοσοκομείων που συμμετείχαν (αριθμός έγκρισης 276/03-05-2018 από το Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "Αττικών", αριθμός έγκρισης 1060/05-12-2018 του Γενικό Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών), από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής της Ελλάδας (106/24-07-2018) και από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (αριθμός έγκρισης 141/21-05-2020). Η μελέτη είναι εγγεγραμμένη στη βάση

δεδομένων της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2018-001008-13) και στο Clinicaltrials.gov (NCT03717350).

Οι ασθενείς

Κριτήρια εισόδου:

1. Έγγραφη συναίνεση του ασθενούς ή του νόμιμου εκπροσώπου του στην περίπτωση που ο ασθενής αδυνατεί να συναινέσει
2. Ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 18 ετών
3. Άρρεν ή θήλυ φύλο
4. Κλινική υποψία λοίμωξης
5. Βαθμολογία qSOFA ίση με 1
6. Τιμή suPAR στο αίμα μεγαλύτερη ή ίση των 12ng/ml

Κριτήρια αποκλεισμού:

Οι ασθενείς δεν εντάσσονταν στην μελέτη σε περίπτωση που αρνούνταν να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση, αυτοί ή οι νόμιμοι εκπρόσωποί τους, σε περίπτωση που εμφάνιζαν 2 ή 3 βαθμούς της κλίμακας qSOFA, σε περίπτωση εγκυμοσύνης (επιβεβαιωμένη με αιματολογικές εξετάσεις ή τεστ εγκυμοσύνης ούρων) για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, σε περίπτωση μεταμόσχευσης οργάνου, σε περίπτωση πλήρως εγκατεστημένη σήψη με ανεπάρκεια οργάνων που απαιτεί άμεση αναζωογόνηση όπως καθορίζεται από τους εφημερεύοντες ιατρούς ή σε περίπτωση απόφασης μη αναζωογόνησης του ασθενούς

Έλεγχος επιλεξιμότητας του ασθενούς

Όλοι οι ασθενείς που προσέρχονταν στο ΤΕΠ ήταν υποψήφιοι να ελεγχθούν για ένταξη στην μελέτη υπό την προϋπόθεση ότι είχαν υπογράψει έγγραφη συναίνεση (οι ίδιοι ή ο νόμιμος εκπρόσωπός τους). Ακολούθως, σε όλους τους ασθενείς που πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια εισόδου και κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού πραγματοποιούνταν αιμοληψία από φλεβοκέντηση περιφερικής φλέβας υπό άσηπτες συνθήκες. Οι ασθενείς με τιμή suPAR μεγαλύτερη ή ίση του 12ng/ml μπορούσαν να ενταχθούν στη μελέτη.

Τυχαιοποίηση

Οι ασθενείς που πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης και κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν ενδοφλεβίως μια δόση φυσιολογικού ορού (NaCl 0.9%), είτε 2 γραμμάρια μεροπενέμης. Η τυχαιοποίηση πραγματοποιούνταν από μια αυτοματοποιημένη αλληλουχία μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή και τοποθετούνταν σε σφραγισμένο φάκελο. Ο φάκελος με το αποτέλεσμα της τυχαιοποίησης ανοίγονταν από μη τυφλό ερευνητή που παρασκεύαζε το φάρμακο μελέτης (εικονικό ή ενεργό). Για την εφάπαξ δόση του δραστικού φαρμάκου χορηγούνταν δύο φιαλίδια των 1000mg άμορφης σκόνης μεροπενέμης. Το περιεχόμενο των φιαλιδίων διαλύονταν σε 100ml χλωριούχου νατρίου 0,9%. Ως εικονικό φάρμακο χρησιμοποιούνταν περιέκτης των 100ml χλωριούχου νατρίου 0,9%. Τόσο το παρασκευασμένο δραστικό φάρμακο όσο και το εικονικό φάρμακο είχε παρόμοια εμφάνιση και καλύπτονταν ώστε να αποκρύπτεται η ταυτότητα του υπό ελέγχου προϊόντος. Τα υλικά κάλυψης παρέχονταν από το χορηγό. Στο εξωτερικό του κάθε φαρμάκου ήταν τοποθετημένα με ετικέτα τα αρχικά της μελέτης, ένα γράμμα και ένας τριψήφιος αριθμός. Το γράμμα αναφέρονταν στο κέντρο της μελέτης, ενώ ο τριψήφιος αριθμός στον αύξοντα αριθμό του εγγεγραμμένου ασθενούς στο κέντρο της μελέτης

Παρεμβάσεις της κλινικής δοκιμής

Το δραστικό φάρμακο μελέτης, δηλαδή η μεροπενέμη, παρέχονταν από τον χορηγό σε κάθε κέντρο μελέτης υπό τη μορφή κόνεως σε φιαλίδιο, ενώ το εικονικό φάρμακο σε περιέκτη των 100ml. Όλα τα υπό μελέτη φάρμακα φυλάσσονταν στους 2-8°C, σε ψυγείο όπου καταγράφονταν η θερμοκρασία.

Ο εκπρόσωπος για τον οποίο είχε γίνει άρση της τυφλοποίησης παρείχε το φάρμακο (εικονικό ή δραστικό) στον τυφλοποιημένο ερευνητή που πραγματοποιούσε την έγχυση. Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν οι εξής:

- **Ομάδα Α** - Στους ασθενείς αυτής της ομάδας χορηγούνταν άμεσα 100ml χλωριούχου νατρίου 0,9% ενδοφλέβια σε διάρκεια έγχυσης 15 λεπτά.
- **Ομάδα Β** - Στους ασθενείς αυτής της ομάδας χορηγούνταν άμεσα 2g μεροπενέμης διαλυμένα σε 100ml χλωριούχου νατρίου 0,9% ενδοφλέβια με διάρκεια έγχυσης 15 λεπτά.

Κατόπιν των παρεμβάσεων της μελέτης, οι ασθενείς και των δύο ομάδων εκτιμούνταν από τους θεράποντες ιατρούς του τμήματος επειγόντων περιστατικών. Οι ιατροί ενημερώνονταν για την εφαρμογή της τυφλής παρέμβασης και εξακολουθούσαν να εκτιμούν τον ασθενή σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Ακολουθούσε στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών που εντάσσονταν στη μελέτη είτε εισάγονταν εντός του νοσοκομείου, είτε συνέχιζαν ως εξωτερικοί ασθενείς, προκειμένου να εκτιμηθεί η κλινική τους πορεία και να υπογραμμιστεί η έκβαση της νόσου καθώς και η θνητότητα στις 28, στις 60 και στις 90 ημέρες.

Παρακολούθηση των ασθενών και συλλογή δεδομένων

Όλα τα ιατρικά και νοσηλευτικά στοιχεία του φακέλου του ασθενούς ανασκοπούνταν με απόλυτη τήρηση του πρωτοκόλλου από την ομάδα ερευνητών ιατρών που είχε οριστεί. Οι ακόλουθες πληροφορίες καταγράφονταν για τον κάθε ασθενή σε ένα ατομικό έντυπο αναφοράς περιστατικού (CRF) ξεκινώντας από την ημέρα έναρξης της αντιμικροβιακής αγωγής έως το εξιτήριο ή έως το θάνατο εφόσον αυτός επέλθει κατά τη νοσηλεία του ασθενούς:

- Βαθμολογία qSOFA (Γενικό μέρος-Πίνακας 2)
- Βαθμολογία SOFA (Γενικό μέρος – Πίνακας 1)
- Βαθμολογία κατά APACHEII
- suPAR πλάσματος
- Ατομικό αναμνηστικό - προϋπάρχουσες συννοσηρότητες – Δείκτης συννοσηροτήτων κατά Charlson
- Παρούσα νόσος
- Εστία και είδος της λοίμωξης
- Ζωτικά σημεία
- Φυσική εξέταση
- Είδος, δόση και διάρκεια της χορηγούμενης αντιμικροβιακής θεραπείας
- Απόλυτος αριθμός κυττάρων αίματος (εφόσον είναι διαθέσιμα)
- pH, pO₂, pCO₂, HCO₃ και γαλακτικό (εφόσον είναι διαθέσιμα)
- Βιοχημική ανάλυση - ηπατική και νεφρική βιοχημεία (εφόσον είναι διαθέσιμα)
- aPTT, INR και ινωδογόνο
- β-HCG

- Διερεύνηση της λοίμωξης: μικροβιολογικές εξετάσεις (καλλιέργειες, απεικονίσεις), αριθμός υποτροπών/ επαναλήψεων της λοίμωξης/ επιλοιμώξεων
- Καταγραφή των υποστηρικτικών μέτρων και παρεμβάσεων (δηλ., καθετηριασμοί, τραχειοστομίες και αιμοκάθαρση) εφόσον κατέστη αναγκαίο να διενεργηθούν
- Δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία)
- Τελική έκβαση (επιβίωση ή θάνατος)
- Έξοδος από το νοσοκομείο

Πραγματοποιούνταν καθημερινή επανεκτίμηση της λοίμωξης και των χαρακτηριστικών της καθώς και η ανάγκη για συνέχιση, διακοπή ή έναρξη χορήγησης των αντιμικροβιακών. Καταγράφονταν επίσης, ο χρόνος μέχρι την έναρξη νέου αντιμικροβιακού σχήματος σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού. Όλοι οι ασθενείς που λάμβαναν εξιτήριο από το νοσοκομείο παρακολουθούνταν ως προς την κλινική τους κατάσταση και το επίπεδο της υγείας τους μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας κατά τις ημέρες 28, 60 και 90.

Δειγματοληψία και εργαστηριακές διαδικασίες

Για κάθε ασθενή διενεργούνταν δύο εξετάσεις. Η αρχική μέτρηση πραγματοποιούνταν με το suPARnostic® QuickTriage (Virogates, Blokken 45, 3460 Birkerød, Denmark) μία ταχεία αιματολογική δοκιμασία, προκειμένου να καθοριστεί σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα (20 λεπτά) η τιμή του suPAR. Το δείγμα συλλέγονταν σε σωληνάριο επικαλυμμένο με EDTA. Το δείγμα (10μl πλάσματος) επωάζονταν και επεξεργαζόταν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, προσαρτημένο σε έναν αναλυτή και τα αποτελέσματα παρατίθονταν μέσω LFSoftware. Η μέτρηση ήταν αποτέλεσμα ανοσολογικής δοκιμής πλευρικής ροής (lateral flow immunoassay, LFIA) η οποία συνιστά μια ποσοτική μέτρηση (σε ng/ml) των επιπέδων του suPAR στο πλάσμα, υπό την προϋπόθεση ότι η τιμή του suPAR βρίσκεται εντός του εύρους τιμών 2-15 ng/ml, προκειμένου να θεωρηθεί αξιόπιστη.

Ταυτόχρονα, πραγματοποιούνταν μια δεύτερη επιβεβαιωτική ELISA ως ακολούθως: Για κάθε συμμετέχοντα ασθενή λαμβάνονταν επιπλέον 3 mL αίματος. Το δείγμα συλλέγονταν σε αποστειρωμένα μπουκαλάκια χωρίς πυρετογόνο ή αντιπηκτικό (Vacutainer; BectonDickinson, Cockeysville, MD, USA). Εντός της ίδιας ημέρας, τα δείγματα μεταφέρονταν στο Εργαστήριο Ανοσολογίας των Λοιμώξεων της Δ΄ Παθο-

λογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου “ΑΤΤΙΚΟΝ”. Εκεί, τα δείγματα φυγοκεντρούνταν, και ο ορός φυλάσσονταν στους -70°C μέχρι την ανάλυσή του. Το suPAR υπολογίζονταν εις διπλούν μέσω ενζυμικής ανοσοπροσροφητικής δοκιμασίας (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA -suPARnostic™; ViroGates, Lyngby, Denmark) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η χαμηλότερη ανιχνεύσιμη τιμή ήταν 1,1 ng/ml. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν και καταγράφονταν από δύο τεχνολόγους εκπαιδευμένους στη χρήση του suPARnostic® QuickTriage και της ELISA.

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η αποτελεσματικότητα της καθοδηγούμενης από τον βιοδείκτη suPAR παρέμβασης σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία στην πρόληψη της πρώιμης επιδείνωσης του ασθενούς. Ως πρώιμη επιδείνωση ορίστηκε κάθε αύξηση της συνολικής βαθμολογίας SOFA εισαγωγής κατά ένα τουλάχιστον βαθμό στις πρώτες 24 ώρες

Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία θεωρήθηκαν οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας για κάθε ένα από τα ακόλουθα:

- Πρώιμη επιδείνωση του ασθενούς, όπως ορίζεται για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, ξεχωριστά για κάθε τεταρτημόριο κατανομής των ασθενών σύμφωνα με τη συνολική βαθμολογία SOFA εισαγωγής
- Θνητότητα μετά 7, 28, 60 και 90 ημέρες
- Θνητότητα μετά 28 ημέρες σε ασθενείς που πληρούν τον ορισμό της σήψης κατά Sepsis-3
- Χρόνος μέχρι τη λύση της λοίμωξης
- Τροποποίηση της αρχικής θεραπείας
- Διάρκεια της νοσηλείας
- Συχνότητα εμφάνισης νέας λοίμωξης εντός 90 ημερών

Στατιστική ανάλυση

Η ισχύς της μελέτης υπολογίστηκε για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Σύμφωνα με τα δεδομένα της HSSG, η αναμενόμενη πρώιμη επιδείνωση για την ομάδα A ήταν 30%. Η μέση καθυστέρηση στην έναρξη των αντιμικροβιακών στον υπό μελέτη πληθυσμό για την τρέχουσα κλινική πρακτική υπολογίζεται στις 4 ώρες περίπου. Ως εκ τούτου, η αναμενόμενη πρώιμη επιδείνωση για την ομάδα B ήταν 15%. Προκειμένου να αναδειχθεί αυτή η διαφορά με ισχύ 80% με επίπεδο αξιοπιστίας 10%, χρειαζόνταν να ενταχθούν 110 ασθενείς σε κάθε ομάδα. Η στατιστική ανάλυση της μελέτης έγινε για το σύνολο των ασθενών που αρχικά είχε τυχαιοποιηθεί (intention to treat analysis-ITT). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως αριθμοί και ποσοστά. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση και σταθερή απόκλιση (SD), ή ως μέσα και τεταρτημοριακά εύρη (IQR), ανάλογα με την περίπτωση. Οι συγκρίσεις των κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με την δοκιμασία χ^2 ή με τη δοκιμασία Fischer (Fischer's exact test). Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με την μη-παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney (Mann-Whitney U test) ή με τη δοκιμασία t-test (Student's t-test), ανάλογα με την περίπτωση. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής αναλογικής εξάρτησης προκειμένου να αναγνωριστούν οι μεταβλητές και οι παράγοντες εκείνοι που σχετίζονται με τη θνητότητα στις 7, 28, 60 και 90 ημέρες. Για τα πολυπαραγοντικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία των Hosmer και Lemeshow ως καταλληλότερη για μια τέτοια ανάλυση. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως πιθανότητες λόγου (OR) και διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (ΔΕ). Οι μεταβλητές που εντάχθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο πληρούσαν τουλάχιστον ένα από τα δύο κριτήρια: α) η τιμή p της σύγκρισης μεταξύ ασθενών που πέτυχαν ή όχι το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν μικρότερη από 0,100 ή β) η τιμή p της σύγκρισης μεταξύ των δύο ομάδων ήταν μικρότερη από 0,100.

Δεδομένου ότι η μεταβολή της βαθμολογίας SOFA μετά από 72 και 96 ώρες προτείνεται ως σημαντικός δείκτης πρόγνωσης της πορείας της νόσου, πραγματοποιήθηκε μια post-hoc ανάλυση. Σε αυτήν, ο δείκτης SOFA στις 72 και 96 ώρες υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ της βαθμολογίας SOFA των ημερών 4 και 5 από την βαθμολογία SOFA εισαγωγής. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων έγιναν με την στατιστική δοκιμασία Mann-Whitney U Test. Οποιαδήποτε τιμή p μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το IBM SPSS -Statistics v23.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Τα ανεπιθύμητα συμβάματα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα συλλέγονταν από την αρχική μέχρι την τελευταία εκτίμηση του ασθενούς. Οι ερευνητές παρακολουθούσαν τους συμμετέχοντες στη μελέτη για ανεπιθύμητα συμβάματα και ήταν υπεύθυνοι για την καταγραφή όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονταν σε έναν ασθενή κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ως ανεπιθύμητο σύμβαμα ορίζονταν οποιοδήποτε μη επιθυμητό ιατρικό σύμβαμα σε κάθε ασθενή που λάμβανε ένα φαρμακευτικό προϊόν και το οποίο δεν είχε απαραίτητως αιτιώδη συνάφεια με αυτή τη θεραπεία. Το ανεπιθύμητο συμβάν μπορούσε να είναι ένα σημείο, ένα σύμπτωμα ή ένα μη φυσιολογικό εργαστηριακό εύρημα. Ως ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζονταν κάθε δυσάρεστη και μη επιδιωκόμενη αντίδραση στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, σχετιζόμενη με οποιαδήποτε χορηγηθείσα δόση. Η χρονική σχέση ορίζονταν από τη στιγμή που λάμβανε χώρα η ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής μέχρι και 30 ημέρες ή 5 ημιζωές του σκευάσματος μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν ένα ανεπιθύμητο συμβάν/ανεπιθύμητη ενέργεια πληρούσε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια, θεωρείται σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν/σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια:

- **Θάνατος**
- **Απειλητική για τη ζωή κατάσταση** Ο ασθενής κινδύνεψε να καταλήξει κατά τη στιγμή του ανεπιθύμητου συμβάματος. Δεν αναφέρεται στον υποθετικό κίνδυνο θανάτου, εάν το ανεπιθύμητο σύμβαμα ήταν πιο σοβαρό ή εξελισσόταν.
- **Νοσηλεία στο νοσοκομείο** ή παράταση της προϋπάρχουσας νοσηλείας.
- **Επίμονη ή σημαντική αναπηρία / ανικανότητα** Οποιοδήποτε ανεπιθύμητο σύμβαμα έχει αποτέλεσμα που συνδέεται με σημαντική διαταραχή της ικανότητας να εκτελεί κανονικές λειτουργίες της ζωής, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας για εργασία. Αυτό δεν αποσκοπεί στο να περιλάβει την παροδική διακοπή των καθημερινών δραστηριοτήτων.
- **Συγγενής ανωμαλία / γενετικές ανωμαλίες** Οποιοσδήποτε δομικές ανωμαλίες στους απογόνους του ατόμου που συμβαίνουν μετά από έκθεση του ενδομητρίου στη θεραπεία.

- **Σημαντικά ιατρικά συμβάματα / εμπειρίες** που δεν μπορούν να οδηγήσουν σε θάνατο, να απειλήσουν τη ζωή ή να απαιτήσουν νοσηλεία σε νοσοκομείο μπορεί να θεωρηθούν ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια / εμπειρία όταν, με βάση την κατάλληλη ιατρική κρίση, **μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο το άτομο και μπορεί να απαιτήσουν ιατρική ή χειρουργική αντιμετώπιση προκειμένου να αποτραπεί ένα από τα παραπάνω αποτελέσματα**, δηλαδή θάνατος, απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια / εμπειρία, νοσηλεία σε νοσοκομείο ή παράταση της υφιστάμενης νοσηλείας, μόνιμη ή σημαντική αναπηρία / ανικανότητα ή συγγενής ανωμαλία. Παραδείγματα τέτοιων ιατρικών συμβαμάτων / εμπειριών περιλαμβάνουν αλλεργικό βρογχόσπασμο, που απαιτεί θεραπεία σε τμήμα επειγόντων περιστατικών ή στο σπίτι, αιματολογικές δυσκρασίες ή σπασμούς που δεν οδηγούν σε ενδοноσοκομειακή νοσηλεία ή η ανάπτυξη εξάρτησης από φάρμακα ή η κατάχρηση φαρμάκων.
- **Αυτόματες και εκλεκτικές αποβολές** που αντιμετωπίζει το άτομο που συμμετέχει στη μελέτη.

Ταξινόμηση της σοβαρότητας

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων συμβαμάτων ταξινομούνταν ως εξής:

- **Ήπιο** ανεπιθύμητο σύμβαμα είναι παροδικό και καλά ανεκτό από τον ασθενή
- **Μέτριο** ανεπιθύμητο σύμβαμα προκαλεί δυσφορία και επηρεάζει τις συνήθεις δραστηριότητες του ασθενούς.
- **Βαρύ** Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων συμβαμάτων επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τις συνήθεις δραστηριότητες του ασθενούς και μπορεί να προκαλέσει αναπηρία ή να απειλήσει τη ζωή του.

Συσχέτιση με το φάρμακο

- **Πιθανώς Σχετιζόμενο:** Το ανεπιθύμητο σύμβαμα έχει ισχυρή χρονική σχέση με το φάρμακο ή υποτροπιάζει όταν επαναχορηγηθεί και οποιαδήποτε άλλη αιτιολογία είναι απίθανη ή σαφώς λιγότερο πιθανή.
- **Ενδεχομένως Σχετιζόμενο:** Το ανεπιθύμητο σύμβαμα έχει ισχυρή χρονική σχέση με το φάρμακο και ένα διαφορετικό αίτιο είναι πιθανό ή λιγότερο πιθανό.
- **Πιθανώς μη Σχετιζόμενο:** Το ανεπιθύμητο σύμβαμα έχει μικρή ή καθόλου χρονική σχέση με το φάρμακο και / ή υπάρχει πιο πιθανό εναλλακτικό αίτιο.

- **Μη Σχετιζόμενο**: Το ανεπιθύμητο σύμβαμα οφείλεται σε υποκείμενη ή συνακόλουθη ασθένεια ή σε άλλο φαρμακευτικό προϊόν και δεν σχετίζεται με το φάρμακο (καμία χρονική σχέση και πολύ πιο πιθανή εναλλακτική αιτιολογία).

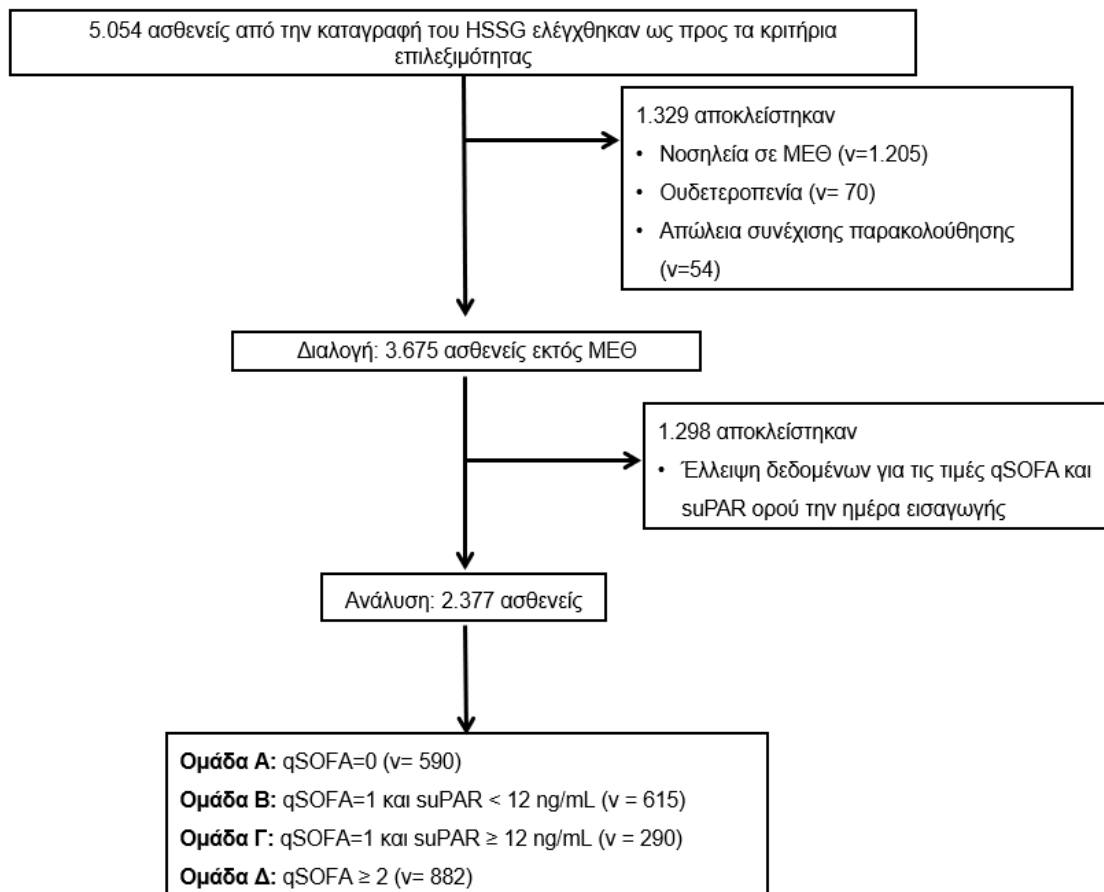
Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάματα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δηλώνονταν στο χορηγό ο οποίος ήταν υπεύθυνος για την αξιολόγησή τους. Τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα/σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δηλώνονταν εντός 24 ωρών με ειδικό έντυπο αναφοράς το οποίο αποστέλλονταν με FAX στο Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πρώτο μέρος: Αναδρομική ανάλυση προοπτικής κοορτής του HSSG

Συνολικά, στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 2.377 ασθενείς από το αρχείο της βιοτράπεζας της HSSG (Εικόνα 1). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες: Η ομάδα Α περιλάμβανε 590 ασθενείς με qSOFA ίσο με 0, η ομάδα Β 615 ασθενείς με qSOFA ίσο με 1 και suPAR<12 ng/mL, η ομάδα Γ 290 ασθενείς με qSOFA ίσο με 1 και suPAR≥12 ng/mL και η ομάδα Δ 882 ασθενείς με qSOFA ίσο με 2 ή 3 (Πίνακας 2). Η ανάλυση ROC για τους ασθενείς με qSOFA ίσο με 1, ανέδειξε τιμή suPAR≥12ng/mL ως το “κατώφλι” με την καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Αυτό το όριο είχε αρνητική προγνωστική αξία ίση με 88,5% για τον αποκλεισμό του κινδύνου θνητότητας μετά από 28 ημέρες (Εικόνα 2).

Εικόνα 1. Επιλογή, τυχαιοποίηση, παρακολούθηση



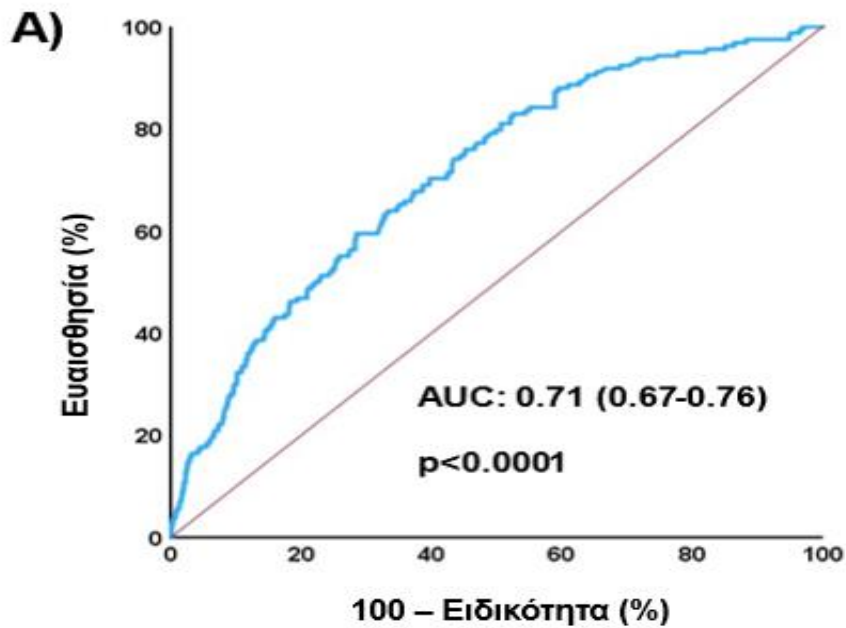
Συντομογραφίες: n αριθμός ασθενών, ΜΕΘ Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, HSSG Hellenic Study Group of the Study of Sepsis-Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης, qSOFA quick sequential organ failure, suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου

Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά 2.377 ασθενών της κοορτής του HSSG

	qSOFA=0 (v=590)	qSOFA=1 and suPAR<12 (v=615)	qSOFA=1 and suPAR≥12 (v=290)	qSOFA≥2 (v=882)	p
Άρρεν φύλο, n (%)	270 (46,9)	310 (51,2)	139 (48,8)	413 (47,7)	0,449
Μέση ηλικία, (SD)	61,7 (21,7)	66,6 (20,1)	75,0 (14,6)	73,3 (16,8)	<0,001
Μέση βαθμολογία APACHE II, (SD)	9,97 (6,85)	12,33 (7,84)	15,95 (6,65)	18,96 (8,54)	<0,001
Δείκτης συννοσηροτήτων του Charlson, μέση (SD)	3,03 (2,63)	3,57 (2,53)	4,85 (2,51)	4,74 (2,80)	<0,001
Μέση βαθμολογία SOFA, (SD)	1,52 (1,93)	2,60 (2,63)	3,84 (3,11)	5,70 (3,91)	<0,001
Λευκά αιμοσφαίρια (/mm ³), μέση (SD)	14.885,42 (8.630,50)	14.133,72 (6.758,53)	16.259,22 (8.914,41)	16.849,82 (11.516,31)	<0,001
PO ₂ /FiO ₂ , μέση (SD)	389 (81,98)	352,42 (116,54)	333,33 (115,37)	300,52 (134,04)	<0,001
Είδος λοίμωξης, n (%)					
Οξεία πυελονεφρίτιδα	242 (41)	221 (35,9)	114 (39,3)	299 (33,9)	0,684
Πνευμονία Κοινότητας	88 (14,9)	171 (27,8)	68 (23,4)	300 (34)	<0,001
Ενδοκοιλιακή Λοίμωξη	173 (29,3)	143 (23,3)	59 (20,3)	148 (16,8)	<0,001
Πρωτοπαθής βακτηριαμία	36 (6,0)	36 (5,9)	31 (10,6)	64 (7,2)	0,012
Νοσοκομειακή πνευμονία	6 (1,0)	10 (1,6)	7 (1,4)	29 (3,3)	0,021
Πνευμονία εξ εισροφήσεως	6 (1)	8 (1,3)	3 (1)	38 (4,3)	<0,001
Λοίμωξη μαλακών μορίων	24 (4,1)	15 (2,4)	3 (1)	17 (1,9)	0,067
Λοίμωξη ΚΝΣ	0	1 (0,2)	2 (0,6)	3 (0,3)	0,224
Συννοσηρότητες, n (%)					
Σακχαρώδης διαβήτης τ. II	127 (21,5)	136 (22,1)	94 (32,4)	273 (31)	<0,001
ΧΑΠ	57 (9,7)	65 (10,6)	31 (10,7)	102 (11,6)	0,206
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	80 (13,6)	98 (15,9)	60 (20,7)	180 (20,4)	<0,001
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	30 (5,1)	26 (4,2)	34 (11,8)	80 (9,1)	<0,001
Στεφανιαία νόσος	33 (5,6)	59 (9,6)	43 (14,8)	107 (12,1)	<0,001
Κολπική μαρμαρυγή	31 (5,3)	62 (10,1)	37 (12,8)	97 (11)	<0,001
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	46 (7,8)	79 (12,9)	46 (16)	175 (19,9)	<0,001
Άνοια	22 (3,8)	59 (9,6)	30 (10,4)	163 (18,5)	<0,001
Κακοήθεια συμπαγών οργάνων	60 (10,2)	83 (13,6)	56 (19,4)	153 (17,4)	<0,001
Λήψη κορτικοειδών	16 (2,7)	26 (4,2)	7 (2,4)	48 (5,5)	0,015

Συντομογραφίες: APACHE II acute physiology, and chronic health evaluation, SOFA sequential organ failure, SD σταθερή απόκλιση, ΚΝΣ κεντρικό νευρικό σύστημα, ΧΑΠ, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, n αριθμός ασθενών, HSSG Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης

Εικόνα 2: Ανάπτυξη του cut-off =12 ng/mL του βιοδείκτη suPAR για την πρόγνωση του κινδύνου μεταξύ ασθενών με qSOFA= 1.



A) Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (ROC) του βιοδείκτη suPAR για την πρόβλεψη της θνητότητας στις 28 ημέρες μεταξύ ασθενών εκτός ΜΕΘ με qSOFA ίσο με ένα. Η τιμή Cut-off για τον βιοδείκτη suPAR υπολογίστηκε από το Δείκτη Youden της αντίστοιχης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (ROC) σε συνάρτηση με τη θνητότητα στις 28 ημέρες.

Εικόνα 2. Ανάπτυξη του cut-off =12 ng/mL του βιοδείκτη suPAR για την πρόγνωση του κινδύνου μεταξύ ασθενών με qSOFA= 1.

B)

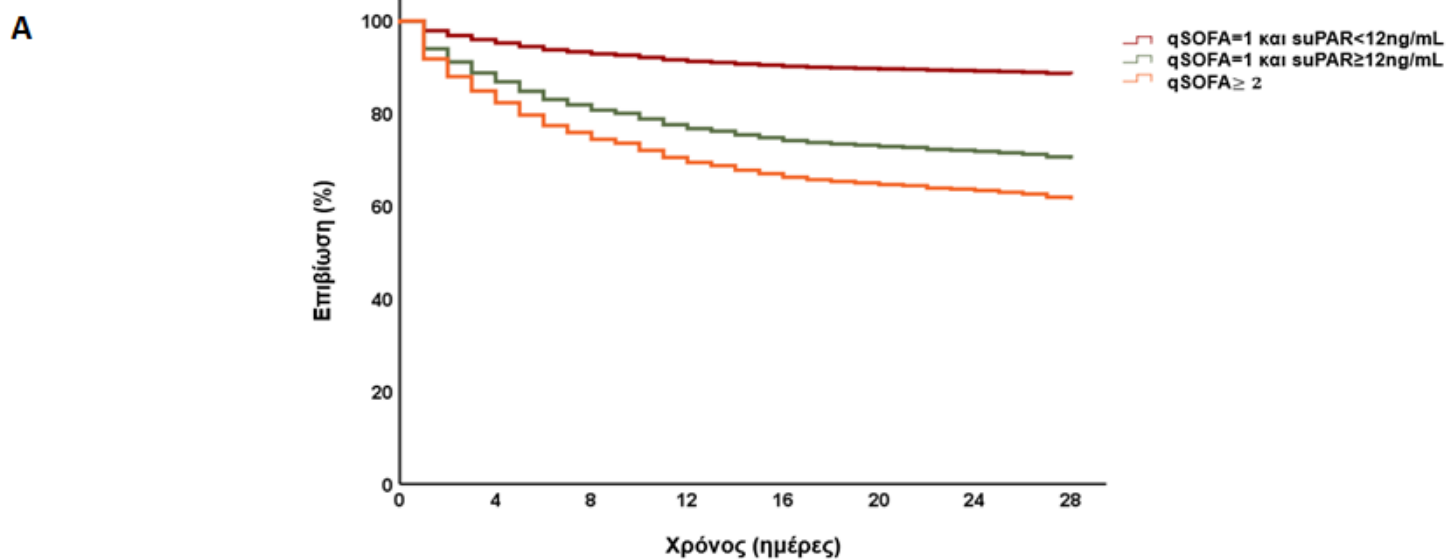
	28 ημέρες για τους μη επιζώντες (v)	28 ημέρες για τους επιζώντες (v)	Σύνολο (v)
suPAR \geq 12ng/mL	87 Ευαισθησία:55.1% PPV: 30.0%	203	290
suPAR<12ng/mL	71	544 Ειδικότητα: 72.8% NPV:88.5%	615
Σύνολο (v)	158	747	905

B) Προγνωστική απόδοση του suPAR \geq 12 ng/mL για την πρόβλεψη της θνητότητας στις 28 ημέρες.

Συντομογραφίες: v αριθμός ασθενών, ΜΕΘ Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, qSOFA quick sequential organ failure, suPAR soluble urokinase plasminogen activator receptor, PPV θετική προγνωστική αξία, NPV αρνητική προγνωστική αξία

Τα ποσοστά θνητότητας μετά από 28 ημέρες ήταν 7,5% (95% ΔΕ 5-10%) για την ομάδα Α, 11,5% (95% ΔΕ 9-14%) για την ομάδα Β, 30% (95% ΔΕ 25-35%) για την ομάδα Γ και 38,7% (95% ΔΕ 35-42%) για την ομάδα Δ. Σε forward step-wise ανάλυση παλινδρόμησης, οι ασθενείς με qSOFA ίσο με 1 και suPAR<12ng/mL θεωρήθηκαν ως σημείο αναφοράς. Ο συνδυασμός qSOFA ίσο με 1 και suPAR≥12ng/mL, αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο θνητότητας (HR: 2,98; 95% ΔΕ 2,11-3,96), πλησιάζοντας τον κίνδυνο θνητότητας για τιμές qSOFA ίσες με 2 ή 3 (HR: 3,99; 95% ΔΕ 3,08-5,16) (Εικόνα 3Α και 3Β). Τέλος, επιπρόσθετος κίνδυνος θανάτου διαπιστώθηκε μετά τον συνδυασμό του βιοδείκτη suPAR σε οποιαδήποτε τιμή της βαθμολογίας qSOFA (Πίνακας 3).

Εικόνα 3Α: Βελτίωση του προγνωστικού κινδύνου δυσμενούς έκβασης με βάση τον συνδυασμό qSOFA και suPAR.



Ασθενείς σε κίνδυνο (n)

qSOFA=1 και suPAR<12ng/mL	615	587	570	560	553	549	545	544
qSOFA=1 και suPAR≥12ng/mL	290	254	237	225	214	211	208	204
qSOFA≥2	882	714	647	604	580	566	555	541

Καμπύλες επιβίωσης 1.878 ασθενών από την προοπτική κοορτή του HSSG με διαστρωμάτωση σε τρεις κατηγορίες βαρύτητας βάσει της τιμής qSOFA και των επιπέδων suPAR στον ορό.

Συνομωγραφίες: n αριθμός ασθενών, SOFA Sequential Organ Failure Assessment Score; suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου

Εικόνα 3B: Μονομετάβλητα και πολυμετάβλητα μοντέλα step-wise παλίνδρομης ανάλυσης ανά κατηγορία βαρύτητας

B	Μη επιζήσαντες	Επιζήσαντες	Μονομετάβλητη ανάλυση		Πολυμετάβλητη ανάλυση	
	(n=499)	(n=1288)	HR (95% ΔΕ)	p	HR (95% ΔΕ)	p
qSOFA = 1 και suPAR < 12ng/mL, v (%) (Κατηγορία αναφοράς)	71 (14.2%)	544 (42.2%)	1 (τιμή αναφοράς)	-	1 (τιμή αναφοράς)	-
qSOFA = 1 και suPAR ≥ 12ng/mL, v (%)	87 (17.4%)	203 (15.8%)	2.89 (2.11-3.96)	<0.001	2.11 (1.52-2.93)	<0.001
qSOFA ≥ 2, v (%)	341 (68.3%)	541 (42.2%)	3.99 (3.08-5.16)	<0.001	1.46 (1.09-1.96)	0.012
APACHE II ≥ 18, v (%)	348 (73.1%)	321 (27.9%)	5.23 (4.26-6.42)	<0.001	2.08 (1.63-2.65)	<0.001
CCI ≥ 4, v (%)	413 (82.9%)	743 (57.8%)	3.02 (2.39-3.82)	<0.001	1.76 (1.37-2.25)	<0.001
SOFA ≥ 5, v (%)	367 (73.5%)	354 (27.5%)	5.44 (4.46-6.65)	<0.001	1.75 (1.35-2.28)	<0.001
ONB, v (%)	140 (28.1%)	115 (8.9%)	3.12 (2.56-3.80)	<0.001	1.39 (1.13-2.72)	0.002
ARDS, v (%)	178 (35.7%)	155 (12.0%)	3.05 (2.54-3.67)	<0.001	1.54 (1.26-1.87)	<0.001
ΔΕΠ, v (%)	75 (15.0%)	25 (1.9%)	5.35 (4.16-6.86)	<0.001	1.84 (1.41-2.40)	<0.001
Σηπτική καταπληξία, v (%)	227 (45.5%)	112 (8.7%)	5.31 (4.44-6.35)	<0.001	2.27 (1.78-2.79)	<0.001

Στον πίνακα παρουσιάζονται τα μονομετάβλητα και πολυμετάβλητα μοντέλα step-wise παλίνδρομης ανάλυσης ανά κατηγορία βαρύτητας. Τιμές Cut-off για την κλίμακα APACHE II, τον δείκτη συννοσηροτήτων Charlson (CCI) και της τιμής SOFA υπολογίστηκαν από το Δείκτη Youden της αντίστοιχης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (ROC) της εκάστοτε βαθμολογίας σε συνάρτηση με τη θνητότητα στις 28 ημέρες.

Συντομογραφίες: n αριθμός ασθενών, ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, ONB οξεία νεφρική βλάβη, ARDS, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation II, ΔΕΠ διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, HSSG, Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης, HR σχετικός κίνδυνος, SOFA Sequential Organ Failure Assessment Score; suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου

Πίνακας 3: Ανάλυση επιβίωσης των ασθενών της προοπτικής κοορτής με διαστρωμάτωση σε πέντε κατηγορίες βαρύτητας βάσει του συνδυασμού των διαφορετικών τιμών qSOFA και suPAR ορού

	Σχετικός Κίνδυνος (HR)	95% ΔΕ	p
qSOFA=1 και suPAR<12	1 (τιμή αναφοράς)	-	-
qSOFA=1 και suPAR≥12	2,98	2,11-3,96	<0,001
qSOFA=2 και suPAR<12	2,24	1,64-3,07	<0,001
qSOFA=2 και suPAR≥12	4,94	3,69-6,62	<0,001
qSOFA=3 και suPAR<12	4,1	2,83-6,04	<0,001
qSOFA =3 και suPAR≥12	9,16	6,63-12,66	<0,001

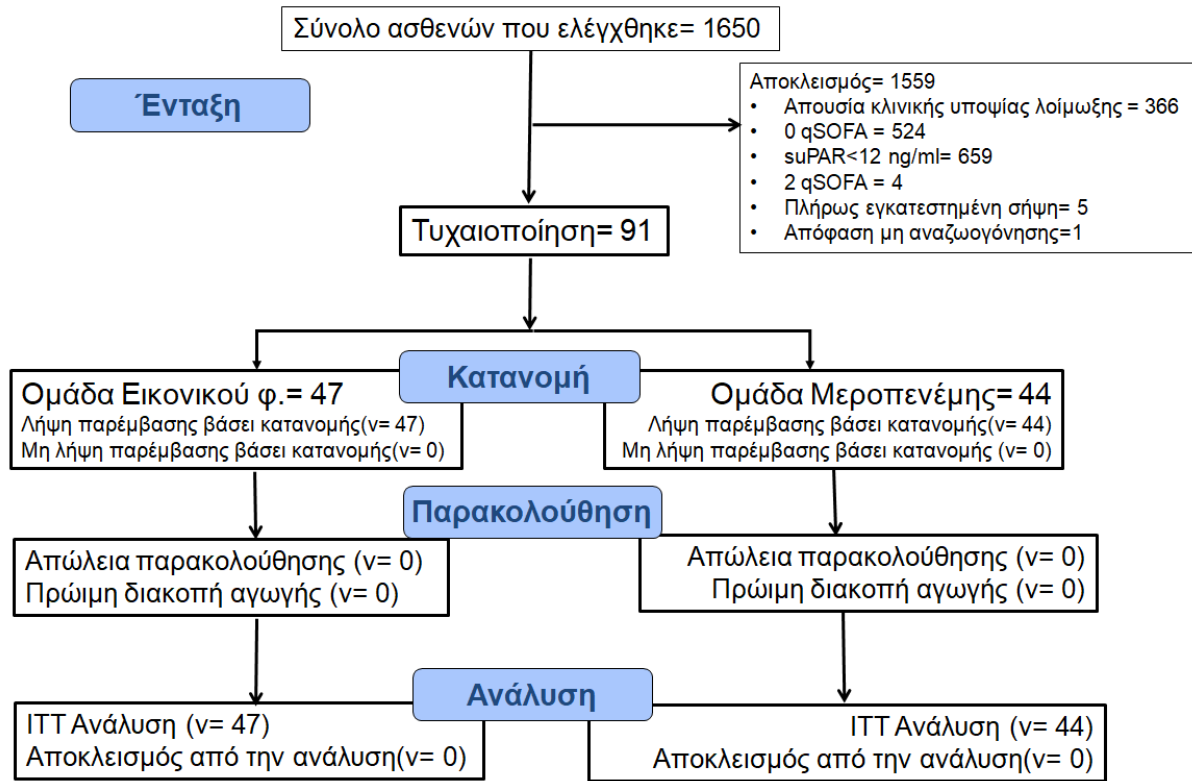
Οι αναλύσεις έγιναν με μοντέλο παλίνδρομης ανάλυσης (stepwise Cox regression analysis).

Συντομογραφίες: ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, qSOFA quick Sequential Organ Failure Assessment Score, suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου

Δεύτερο μέρος: Κλινική μελέτη SUPERIOR

Ο πρώτος ασθενής εγγράφηκε στις 12 Νοεμβρίου του 2018. Ωστόσο, η μελέτη διακόπηκε πρόωρα από τον χορηγό τον Δεκέμβριο του 2020. Ο λόγος για την πρόωρη διακοπή ήταν η πανδημία COVID-19, κατά την οποία η λειτουργία του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών άλλαξε παρέχοντας φροντίδα κυρίως σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2, γεγονός που δεν συνετέλεσε στην ευόδωση της μελέτης. Η τελευταία επίσκεψη του τελευταίου ασθενούς ολοκληρώθηκε στις 13 Ιανουαρίου 2021. Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, εγγράφηκαν 91 ασθενείς, 47 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 44 στην ομάδα της μεροπενέμης (Εικόνα 4). Ογδόντα τέσσερις ασθενείς εγγράφηκαν πριν από την έναρξη της πανδημίας. Αν η μελέτη μπορούσε να εκτελεστεί με τους ίδιους ρυθμούς και στην περίοδο της πανδημίας, ο αριθμός των απαιτούμενων ασθενών που είχε προϋπολογισθεί θα είχε επιτευχθεί. Ωστόσο, η εγγραφή μόνο επτά ασθενών μετά την έναρξη της πανδημίας κατέστη φανερό ότι η μελέτη δεν μπορούσε να συνεχιστεί με τον επιθυμητό ρυθμό εγγραφής και οδήγησε στην απόφαση πρόωρης διακοπής. Όσον αφορά τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, αυτά ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ασθενών (Πίνακας 4 και Πίνακας 5). Ο μέσος χρόνος από την λήψη αίματος μέχρι τον καθορισμό των επιπέδων suPAR ήταν 40 λεπτά και στις δύο ομάδες, ενώ από την λήψη αίματος μέχρι την έναρξη του φαρμάκου μελέτης 50 λεπτά, αντίστοιχα.

Εικόνα 4. Διάγραμμα ροής της μελέτης SUPERIOR



Συντομογραφίες: ITT intent-to-treat στατιστική ανάλυση στο σύνολο των ασθενών που αρχικά τυχαιοποιήθηκε και επρόκειτο να λάβει θεραπεία, v αριθμός ασθενών, qSOFA quick Sequential Organ Failure Assessment Score, suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου

Πίνακας 4, Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης SUPERIOR πριν την τυχαιοποίηση

	Εικονικό φ. (n=47)	Μεροπενέμη (n=44)	p
Άρρεν φύλο, n (%)	15 (31,9)	23 (52,3)	0,058
Μέση ηλικία σε έτη, (SD)	73,2 (16,4)	73,8 (14,4)	0,858
Δείκτης συννοσηροτήτων του Charlson, μέση (SD)	5,49 (2,84)	5,89 (3,01)	0,519
Συννοσηρότητες, n (%)			
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	14 (29,8)	15 (34,1)	0,822
ΧΑΠ	9 (19,1)	8 (18,2)	1,00
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	10 (21,3)	13 (29,5)	0,472
Χρόνια νεφρική νόσος	17 (36,2)	15 (34,1)	1,00
Στεφανιαία νόσος	5 (10,6)	12 (27,3)	0,059
Κολπική μαρμαρυγή	14 (29,8)	13 (29,5)	1,00
N, Parkinson	4 (8,5)	0 (0)	0,118
ΙΑΕΕ	6 (12,8)	3 (7)	0,489
Μέση τιμή αναφοράς κλίμακας SOFA, (SD)	1,51 (1,73)	1,34 (1,38)	0,608
Μέση τιμή κλίμακας SOFA εισαγωγής στο ΤΕΠ, (SD)	3,04 (2,44)	3,43 (1,78)	0,390
Μέση τιμή κλίμακας APACHE II εισαγωγής, (SD)	12,78 (5,47)	14,18 (5,32)	0,223
Λευκά αιμοσφαίρια (/mm ³), μέση (SD)	10.387,2 (4.313,4)	12.272,1 (7.731,2)	0,152
Αριθμός αιμοπεταλίων, (/mm ³), μέση (SD)	249.255,3	235.418,6	0,537

	(116.691,8)	(92.547,8)	
Σημεία qSOFA, ν (%)			
Αναπνευστική Συχνότητα ≥ 22/min	40 (85,1)	39 (88,6)	0,760
Συστολική πίεση <100mmHg	5 (10,6)	4 (9,1)	1,00
Μεταβολή επιπέδου επικοινωνίας	2 (4,3)	1 (2,3)	1,00
Τιμή κρεατινίνης, mg/dl, μέση (SD)	2,05 (2,19)	3,04 (6,04)	0,301
AST, U/l, μέση (SD)	47,9 (47,7)	46,4 (43,9)	0,883
ALT, U/l, μέση (SD)	34,2 (49,4)	40,7 (36,6)	0,487
Ολική χολερυθρίνη, μέση (SD)	1,04 (1,53)	1,27 (1,84)	0,524
Τελική διάγνωση, ν (%)			
Πνευμονία Κοινότητας	13 (27,6)	12 (27,3)	1,00
Πνευμονία σχετιζόμενη με το σύστημα υγείας	11 (23,4)	11 (25,0)	1,00
Οξεία πυελονεφρίτιδα	10 (21,3)	4 (9,1)	0,148
Λοίμωξη ουροποιητικού σχετιζόμενη με ουροκαθετήρα	2 (4,3)	3 (6,8)	0,670
Ενδοκοιλιακή λοίμωξη/ γαστρεντερίτιδα	4 (8,5)	3 (6,8)	0,476
Λοίμωξη χοληφόρων	3 (6,4)	8 (18,2)	0,112
Λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα	2 (4,3)	2 (4,5)	1,00
Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας	2 (4,3)	1 (2,3)	1,00
Συνήθεις απομονωμένοι μικροοργανισμοί, ν (%)			
<i>Escherichia coli</i>	7 (14,9)	7 (15,9)	1,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (14,9)	3 (6,8)	0,318
Χρονικό διάστημα σε λεπτά από τη λήψη έως την έκδοση των επιπέδων suPAR, διάμεση	40,0 (35,0-44,0)	40,0 (35,0-45,0)	0,876

(Q1-Q3)

Χρονικό διάστημα σε λεπτά από τη λήψη έως την έναρξη του φ. μελέτης, διάμεση (Q1-Q3)	50,0 (45,0-58,0)	50,0 (47,5-60,0)	0,667
Συμμόρφωση χορήγησης αντιμικροβιακών μετά τη χορήγηση του φ. μελέτης βάσει των κατευθυντήριων γραμμών της ESCMID, n (%)	40 (85,1)	38 (86,4)	1,00

Συντομογραφίες: ALT αμινοτρανσφεράση αλανίνης, APACHE acute physiology, and chronic health evaluation, AST ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, IAEE Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, n αριθμός ασθενών, ΤΕΠ Τμήμα επειγόντων περιστατικών, ΧΑΠ Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Q τεταρτημόριο, SOFA sequential organ failure, SD σταθερή απόκλιση, suPAR διαλυτός υποδοχέας ουροκινάσης πλασμινογόνου

Πίνακας 5. Αντιμικροβιακά που χορηγήθηκαν μετά την έναρξη του φαρμάκου μελέτης

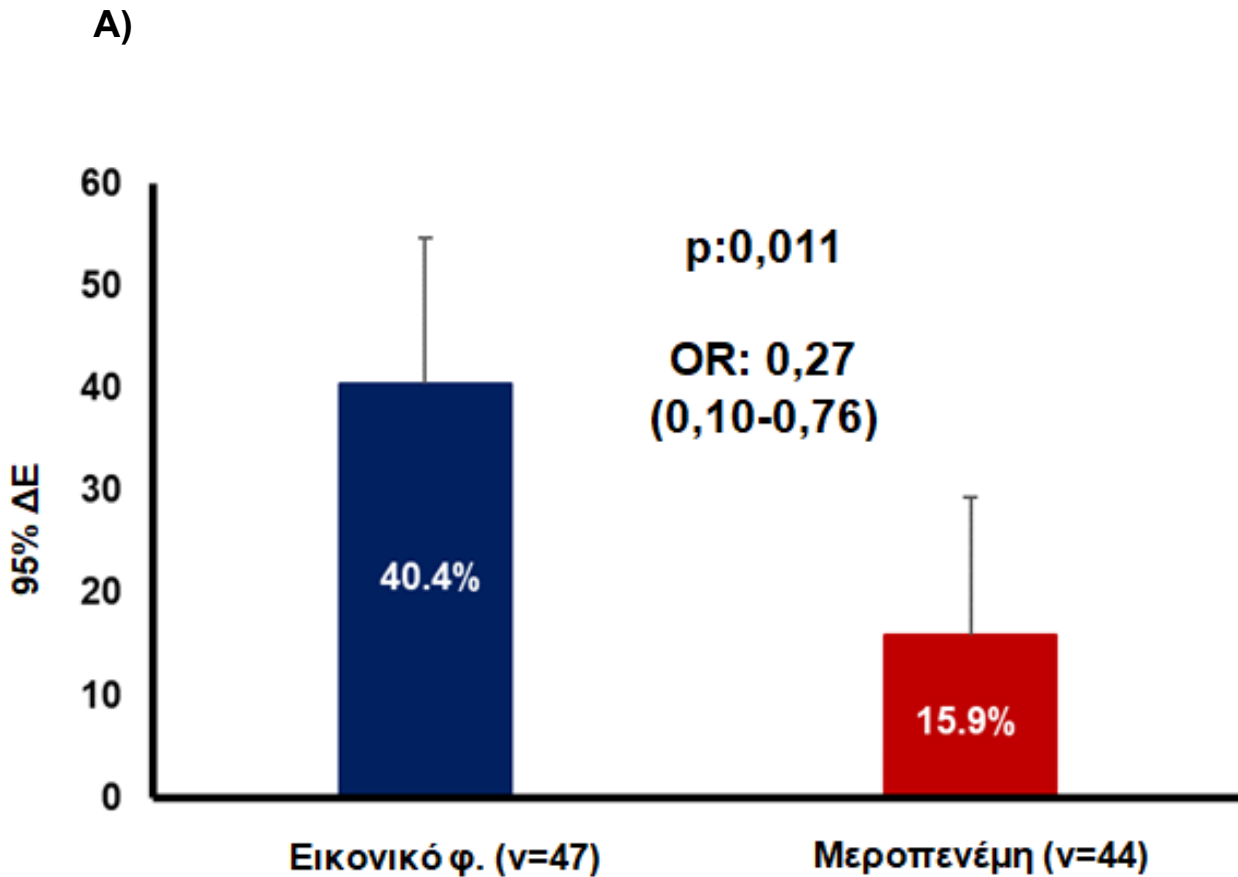
	Εικονικό φ. (n=47)	Μεροπενέμη (n=44)	p
Αναστολείς β-λακταμάσης, n (%)	2 (4,3)	1 (2,3)	1,00
Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη, n (%)	23 (48,9)	19 (43,2)	0,675
2ης γενιάς κεφαλοσπορίνες, n (%)	0	0	1,00
3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες, n (%)	11 (23,4)	14 (31,8)	0,483
Καρβαπενέμη, n (%)	5 (10,6)	5 (11,4)	1,00
Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη, n (%)	1 (2,1)	1 (2,3)	1,00
Κινολόνες, n (%)	2 (4,3)	2 (4,5)	1,00
Γλυκοπεπτιδία, n (%)	6 (12,8)	1 (2,3)	0,112
Δαπτομυκίνη, n (%)	2 (4,3)	1 (2,3)	1,00
Λινεζολίδη, n (%)	2 (4,3)	3 (6,8)	0,670
Κολιμυκίνη, n (%)	3 (6,4)	3 (6,8)	1,00
Μακρολίδες, n (%)	5 (10,6)	10 (22,7)	0,160
Αμινογλυκοσίδες, n (%)	9 (19,1)	12 (27,3)	0,457
Αντιική αγωγή, n (%)	4 (8,5)	6 (13,6)	0,514

Συντομογραφίες: n αριθμός ασθενών

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

Η πρώιμη επιδείνωση του ασθενούς, όπως ορίστηκε η αύξηση κατά τουλάχιστον μίας μονάδας της αρχικής βαθμολογίας SOFA , καταγράφηκε στο 40,4% (95% ΔΕ 26-55%) των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με το 15,9% (95% ΔΕ 5-27%) της ομάδας της μεροπενέμης ($p=0,011$) (Εικόνα 5Α). Η σχετική μεταβολή της αρχικής βαθμολογίας SOFA τις πρώτες 24 ώρες ήταν υψηλότερη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,005$) (Εικόνα 6).

Εικόνα 5Α. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης SUPERIOR.



A) Το γράφημα παρουσιάζει την επίτευξη του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μελέτης SUPERIOR στις δύο ομάδες ασθενών εκφραζόμενη σε ποσοστά. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίζονταν η επίπτωση της πρώιμης επιδείνωσης μετά την παρέμβαση (χορήγηση μεροπενέμης ή εικονικού φαρμάκου) καθοδηγούμενης από το βιοδείκτη suPAR.

Εικόνα 5B. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης SUPERIOR. Μονομετάβλητη και πολυμετάβλητη ανάλυση.

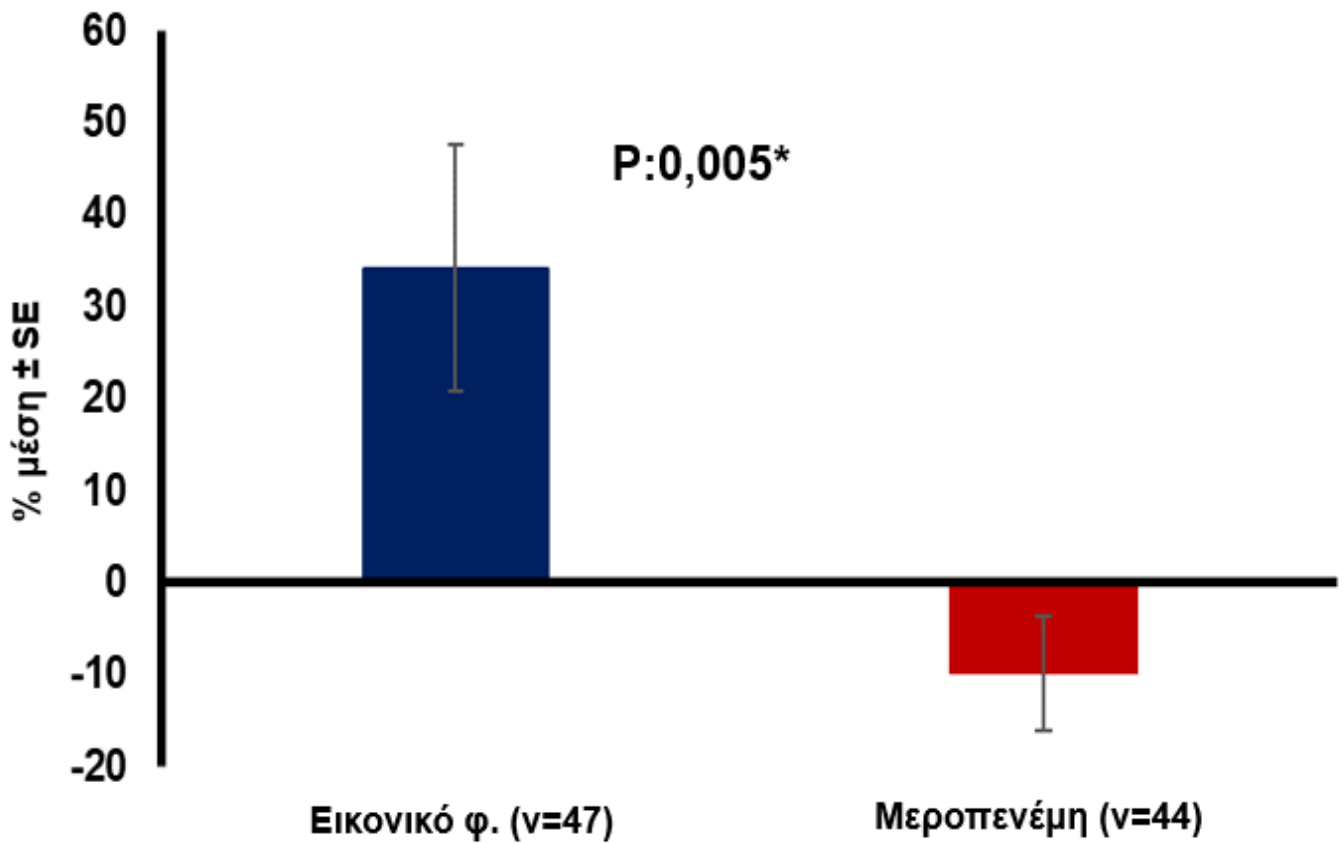
B)

Μεταβλητή	Επίτευξη πρωτογενούς καταληκτικού σημείου		Μονομετάβλητη ανάλυση		Πολυμετάβλητη ανάλυση	
	Όχι (n=65)	Ναι (n=26)	OR (95% ΔΕ)	p	OR (95% ΔΕ)	p
Θεραπεία με μεροπενέμη, ν(%)	37 (56,9)	7 (26,9)	0,28 (0,10-0,76)	0,012	0,14 (0,04-0,50)	0,002
Άρρεν φύλο, ν(%)	26 (40,0)	12 (46,2)	0,78 (0,31-1,95)	0,778	0,86 (0,27-2,71)	0,794
Ιατρικό ιστορικό ΧΑΠ, ν(%)	7 (10,8)	10 (38,5)	5,18 (1,70-15,76)	0,004	5,31 (1,45-19,41)	0,012
Ιατρικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ν(%)	10 (15,4)	7 (27)	2,03 (0,68-6,07)	0,207	2,74 (0,66-11,42)	0,167
Χρόνια λήψη κορτικοειδών, ν(%)	5 (7,7)	6 (23,1)	3,60 (0,99-13,08)	0,052	2,98 (0,69-12,86)	0,142
Κλίμακα APACHE II εισαγωγής, μέση (SD)	12,77 (5,51)	15,12 (4,75)	1,09 (0,99-1,19)	0,064	1,09 (0,97-1,21)	0,155

B) Ο πίνακας παρουσιάζει την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης των παραγόντων που σχετίζονται με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Πέντε συν-μεταβλητές συμπεριλήφθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Τρεις μεταβλητές (ιατρικό ιστορικό ΧΑΠ, χρόνια λήψη κορτικοειδών και τιμή κλίμακας APACHE II εισαγωγής) είχαν τιμές $p < 0.100$ στην μονοπαραγοντική ανάλυση μεταξύ όσων πέτυχαν και όσων δεν πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Δύο μεταβλητές (άρρεν φύλο και ιατρικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου) είχαν τιμή $p < 0.100$ στην σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης.

Συντομογραφίες: APACHE acute physiology and chronic health evaluation, ΔΕ διάστημα εμπιστοσύνης, ΧΑΠ χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, n αριθμός ασθενών, OR λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων.

Εικόνα 6. Μεταβολή της κλίμακας SOFA στις πρώτες 24 ώρες



Συντομογραφίες: n αριθμός ασθενών, SE τυπικό σφάλμα

Πολυμετάβλητη ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (Εικόνα 5B). Η μονομετάβλητη ανάλυση έδειξε ότι το ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), η χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών και η βαθμολογία APACHE II ήταν οι μόνες μεταβλητές με τιμή p κάτω από 0,100 κατά την σύγκριση των ασθενών που πέτυχαν και εκείνων που δεν πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (Εικόνα 5B). Οι αντίστοιχες συγκρίσεις των βασικών δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων έδειξαν τιμή p μικρότερη από 0,100 για το φύλο και το ιστορικό νοσημάτων καρδιακής νόσου. Ακολούθως, αυτές οι πέντε μεταβλητές με τιμή $p < 0,100$ συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο step-wise forward ανάλυσης. Το μοντέλο αυτό έδειξε ότι η θεραπεία με μεροπενέμη ήταν η μόνη μεταβλητή που προστάτευε ενάντια στην πρώιμη επιδείνωση τις πρώτες 24 ώρες (Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων: 0,14, 95% ΔΕ 0,04 - 0,50, $p = 0,002$) και ότι το ιστορικό ΧΑΠ ήταν η μόνη μεταβλητή που ευνοούσε την πρώιμη επιδείνωση.

Δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας σε τρία δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως στην αύξηση της βαθμολογίας SOFA εισαγωγής κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς τις πρώτες 24 ώρες, στο ποσοστό λύσης της λοίμωξης και στο χρονικό διάστημα έως τη λύση της λοίμωξης (Πίνακας 6). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση της βαθμολογίας SOFA εισαγωγής κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς στο 21,3% (95% ΔΕ 9-33%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με το 4,5% (95% ΔΕ 3,2-11%) της ομάδας της μεροπενέμης (OR 0,17, 95% ΔΕ 0,05 - 0,86, $p = 0,028$). Το ποσοστό λύσης της λοίμωξης ήταν 61,7% (95% ΔΕ 47-76%) και 84,1% (95% ΔΕ 73-95%) αντίστοιχα, ενώ ο χρόνος λύσης της λοίμωξης ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα της μεροπενέμης.

Πίνακας 6. Καταληκτικά σημεία της μελέτης SUPERIOR

	Εικονικό φάρμακο (n=47)	Μεροπενέμη (n=44)	% διαφορά (95%ΔΕ)	OR (95%ΔΕ)	p
Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: πρώιμη επιδείνωση, n (%)	19 (40,4)	7 (15,9)	24·5 (5,9-40,8)	0,28 (0,10-0,76)	0,011
Δευτερογενή καταληκτικά σημεία					
Αύξηση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς της βαθμολογίας SOFA τις πρώτες 24 ώρες, n (%)	10 (21,3)	2 (4,5)	16·7 (2,7-30,8)	0,18 (0,04-0,86)	0,028
Πρώιμη επιδείνωση ανά τεταρτημόριο της βαθμολογίας SOFA εισαγωγής, n/ ασθενείς στο αντίστοιχο τεταρτημόριο (%)					
SOFA=0-1 βαθμοί	5/15 (33,3)	0/6 (0)	33,3 (-0,09-0,58)	*	0,262
SOFA=2-3 βαθμοί	6/10 (60,0)	7/20 (35,0)	25,0 (-0,11-53·7)		0,255
SOFA=4 βαθμοί	5/12 (41,7)	0/8 (0)	41,7 (2,2-68,1)	*	0,055
SOFA>4 points	3/10 (30,0)	0/10 (0)	30,0 (-7,7-60,3)	*	0,211

Λύση της λοίμωξης, n (%)	29 (61,7)	37 (84,1)	22,4 (4,0-38,7)	3·28 (1,21-8,91)	0,020
Χρόνος έως τη λύση της λοίμωξης σε ημέρες, διάμεση (Q1-Q3)	13,0 (9-60)	12 (8-15,8)	NA	NA	0,018
Θνητότητα στις 7 ημέρες, n (%)	2 (4,3)	0 (0)	4,3 (-4,3-14,3)	*	0,494
Θνητότητα στις 28 ημέρες, n (%)	8 (17,0)	4 (9,1)	7·9 (-6,6-22,2)	0,49 (0,14-1,75)	0,357
Θνητότητα στις 60 ημέρες, n (%)	11 (23,4)	8 (18,2)	5,2 (-11,7-21,5)	0,73 (0,26-2,02)	0,611
Θνητότητα στις 90 ημέρες, n (%)	15 (31,9)	9 (20,5)	11,5 (-6,7-28,5)	0,55 (0,21-1,43)	0,242
Νέα λοίμωξη στις 7 ημέρες, n (%)	4 (8,5)	3 (6,8)	1,7 (-10,8-13,9)	0,79 (0,17-3,73)	1,000
Νέα λοίμωξη στις 60 ημέρες, n (%)	18 (38,3)	14 (30,2)	6,5 (-12,8-25,0)	0,69 (0,29-2,68)	0,507
Τροποποίηση αντιμικροβιακών, n (%)	24 (51,1)	18 (40,9)	10,2 (-10-29,2)	0,66 (0,29-1,52)	0,402
Διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες, διάμεση (εύρος)	8 (5-14)	11 (6,3-17)	NA	NA	0,372

Συνομογραφίες: n αριθμός ασθενών, SD τυπική απόκλιση, SOFA, sequential organ failure, OR odds ratio-λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων

Ανάμεσα στους ασθενείς που δεν εντάχθηκαν στην μελέτη λόγω τιμής suPAR μικρότερης από 12ng/mL (n=274) και τιμής qSOFA ίση με 1, το ποσοστό θνητότητας στις 28 ημέρες ήταν 6,6% (95% ΔΕ 4,2-7,15). Αυτό το ποσοστό ήταν σημαντικά χαμηλότερο από τη θνητότητα στις 28 ημέρες των ασθενών με qSOFA ίσο με 1 και suPAR \geq 12 ng/mL (λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων: 2,92, 95% ΔΕ 1,19-7,16, $p=0,036$).

Post-hoc ανάλυση

Μια Post-hoc ανάλυση έδειξε ότι η βαθμολογία SOFA μετά από 72 και 96 ώρες μειώθηκε σημαντικά περισσότερο στην ομάδα της μεροπενέμης σε σύγκριση με την ομάδα χορήγησης εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 7). Η εμπειρική αγωγή που χορηγήθηκε από τους θεράποντες ιατρούς ως προτεινόμενη θεραπεία τηρήθηκε στο 51,1% (95% ΔΕ 37,2-64,7%) των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και στο 40,9% (95% ΔΕ 27,6-55,6%) της ομάδας της μεροπενέμης [λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων:0,66, 95% ΔΕ (0,29-1,52), $p=0,402$]. Αποκλιμάκωση των αντιμικροβιακών από την αρχική εμπειρική αγωγή πραγματοποιήθηκε στο 34% (95% ΔΕ 22,2-48,3%) των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με το 22,7% (95% ΔΕ 12,8-37%) των ασθενών της ομάδας της μεροπενέμης (Πίνακας 3). Έλεγχος της εστίας της λοίμωξης πραγματοποιήθηκε στο 8,5% (95% ΔΕ 3,4-19,9%) και στο 13,6% (95% ΔΕ 6,4-26,7%) των ασθενών αντίστοιχα. 2,1% (95% ΔΕ 0,4-11,1%) και 2,3% (95% ΔΕ 0,4-11,8%) χρειάστηκε να εισαχθούν στη ΜΕΘ (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Post-hoc ανάλυση της μελέτης SUPERIOR

	Εικονικό φάρμακο (n=47)	Μεροπενέμη (n=44)	% διαφορά (95%ΔΕ)	OR (95%ΔΕ)	p
Δέλτα SOFA 72 ώρες χωρίς LOCF, διάμεση (Q1 to Q3)	0 (-1 to 1) ^α	-1 (-2 to 0) ^β	Δ/Ε	Δ/Ε	0,005
Δέλτα SOFA 96 ώρες χωρίς LOCF, διάμεση (Q1 to Q3)	0 (-1 to 0) ^γ	-1 (-2 to 0) ^δ	Δ/Ε	Δ/Ε	0,033
Τροποποίηση εμπειρικής αγωγής μετά τα αποτελέσματα των καλλιέργειών, n (%)	24 (51,1)	18 (40,9)	10,2 (-10-29,2)	0,66 (0,29-1,52)	0,402
Κλιμάκωση, n (%)	8 (17)	8 (18,2)	1,1 (-14,6-17,2)	1,08 (0,37-3,2)	1,00
Αποκλιμάκωση, n (%)	16 (34)	10 (22,7)	11,3 (-7,3-28,7)	0,57 (0,23-1,44)	0,255
Απουσία μεταβολής, n (%)	23 (48,9)	26 (59,1)	10,2 (-10-29,2)	1,51 (0,66-3,5)	0,402
Διενέργεια ελέγχου εστίας της λοίμωξης, n (%)	4 (8,5)	6 (13,6)	5,1 (-8,4-19,2)	1,70 (0,45-6,5)	0,514
Παροχέτευση νεφρικού αποστήματος, n (%)	2 (4,3)	1 (2,3)	2 (-8-12,2)	0,52 (0,05-6)	1,00
Παροχέτευση επιπλεγμένης πλευριτικής συλλογής/εμπυήματος, n (%)	2 (4,3)	1 (2,3)	2 (-8-12,2)	0,52 (0,05-6)	1,00
Αφαίρεση Pigtail, n (%)	0	1 (2,3)	2,3 (-5,5-11,8)	0,5 (0,4-0,6)	0,484
Διαδερμική διηπατική παροχέτευση, n (%)	0	1 (2,3)	2,3 (-5,5-11,8)	0,5 (0,4-0,6)	0,484

Ακρωτηριασμός γαγγραινώδους δακτύλου, ν (%)	0	1 (2,3)	2,3 (-5,5-11,8)	0,5 (0,4-0,6)	0,484
Χειρουργείο εκκολπωματίτιδας, ν (%)	0	1 (2,3)	2,3 (-5,5-11,8)	0,5 (0,4-0,6)	0,484
Ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ, ν (%)	1 (2,1)	1 (2,3)	0,15 (-9-10)	1,05 (0,1-17,3)	1,00

Συντομογραφίες: ν αριθμός ασθενών, ΔΕ Διάστημα εμπιστοσύνης, LOCF, last observation carried forward- διατήρηση της τελευταίας τιμής SOFA που καταγράφηκε για τον υπολογισμό της διαφοράς του Δέλτα SOFA , ΜΕΘ Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Q, τεταρτημόριο, Δ/Ε Δεν εφαρμόζεται, OR odds ratio-λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων

^α Ο συνολικός αριθμός των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου χωρίς LOCF ήταν 44.

^β Ο συνολικός αριθμός των ασθενών της ομάδας της μεροπενέμης χωρίς LOCF ήταν 41.

^γ Ο συνολικός αριθμός των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου χωρίς LOCF ήταν 42.

^δ Ο συνολικός αριθμός των ασθενών της ομάδας της μεροπενέμης χωρίς LOCF ήταν 41

Ασφάλεια

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην εμφάνιση σοβαρών και μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 8 και Πίνακας 9). Καμία από τις παρενέργειες που παρατηρήθηκαν δεν συνδέθηκε με το φάρμακο της μελέτης.

Πίνακας 8, Οι πιο συχνές (>5%) σοβαρές και μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία

	Εικονικό φάρμακο	Μεροπενέμη	p
	(n=47)	(n=44)	
Τουλάχιστον ένα ΣΑΕ, n (%)	24 (51,1)	27 (61,4)	0,399
Είδος σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας, n (%)			
Σοβαρή αναιμία με ανάγκη μετάγγισης	4 (8,7)	4 (9,1)	1,00
Αιμόπτυση	0	3 (6,8)	0,113
Νέα νοσηλεία	7 (15,2)	9 (20,5)	0,588
Τουλάχιστον μια μη σοβαρή ΣΑΕ, n (%)	44 (93,6)	37 (84,1)	0,188
Είδος μη σοβαρών ΑΕ, n (%)			
Διαρροϊκές κενώσεις	7 (14,9)	5 (11,4)	0,605
Δυσκοιλιότητα	2 (4,3)	4 (9,1)	0,425
Ήπια αναιμία	4 (8,7)	6 (13,6)	0,518
Θρομβοπενία	5 (10,9)	5 (11,4)	1,00
Ηωσινοφιλία	3 (6,5)	1 (2,3)	0,617
Αυξημένη τιμή κρεατινίνης	4 (8,7)	6 (13,6)	0,518
Αυξημένη τιμή ηπατικών ενζύμων	9 (19,6)	11 (25,6)	0,613

Διαταραχή χρόνων πήξης	3 (6,5)	3 (6,8)	1,00
Δύσπνοια	3 (6,5)	2 (4,5)	1,00
Εξάνθημα	6 (13)	1 (2,3)	0,111
Περιφερικό οίδημα	3 (6,5)	1 (2,3)	0,617
Υπεργλυκαιμία	4 (8,7)	1 (2,3)	0,361
Υπογλυκαιμία	2 (4,3)	5 (11,4)	0,257
Υπονατριαιμία	5 (10,9)	6 (13,6)	0,755
Υποκαλιαιμία	11 (23,9)	9 (20,5)	0,802
Υποφωσφαταιμία	3 (6,5)	4 (9,1)	0,711
Υπομαγνησιαιμία	2 (4,3)	3 (6,8)	0,673

Συντομογραφίες: ν αριθμός ασθενών, ΣΑΕ Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που προέκυψε κατά τη θεραπεία, ΑΕ Ανεπιθύμητη ενέργεια που προέκυψε κατά τη θεραπεία

Πίνακας 9, Πλήρης λίστα των σοβαρών και μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία, Ταξινόμηση ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και βάσει προτεινόμενης ορολογίας

	SoC + Εικονικό φάρμακο (n=47)	SoC + Μεροπενέμη (n=44)	Σύνολο (n=91)
Τουλάχιστον ένα ΣΑΕ , n (%)	24 (51,1)	25 (56,8)	49 (53,8)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	23 (48,9)	24 (54,5)	47 (51,6)
Είδος ΣΑΕ			
Διαταραχή αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος, n (%)	4 (8,5)	4 (9,1)	8 (8,8)
Σοβαρή αναιμία με ανάγκη μετάγγισης	4 (8,5)	4 (9,1)	8 (8,8)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	4 (8,5)	4 (9,1)	8 (8,8)
Διαταραχές καρδιαγγειακού συστήματος, n (%)	2 (4,3)	2 (4,5)	4 (4,4)
Κολπική μαρμαρυγή	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
NSTEMI	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος, n (%)	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Αιμορραγία πεπτικού	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Γενικές διαταραχές και διαταραχές σχετιζόμενες με τη θέση χορήγησης της αγωγής, n (%)	22 (46,8)	19 (43,2)	41 (45,1)
Νέος πυρετός	4 (8,5)	4 (9,1)	8 (8,8)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	3 (6,4)	3 (6,8)	6 (6,6)

Νέα νοσηλεία σε 90 ημέρες	7 (14,9)	9 (20,5)	16 (17,6)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	7 (14,9)	9 (20,5)	16 (17,6)
Θνητότητα στις 7 ημέρες	2 (4,3)	0	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	0	2 (2,2)
Θνητότητα στις 28 ημέρες	8 (17)	4 (9,1)	12 (13,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	8 (17)	4 (9,1)	12 (13,2)
Θνητότητα στις 60 ημέρες	12 (25,5)	7 (15,9)	19 (20,9)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	12 (25,5)	7 (15,9)	19 (20,9)
Θνητότητα στις 90 ημέρες	15 (31,9)	9 (20,5)	24 (26,4)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	15 (31,9)	9 (20,5)	24 (26,4)
Λοιμώξεις, n (%)	4 (8,5)	3 (6,8)	7 (7,7)
Εμπύημα	2 (4,3)	0	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	0	2 (2,2)
Ηπατικό απόστημα	0	2 (4,5)	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	2 (4,5)	2 (2,2)
Νέα βακτηριαιμία	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Νέα μυκηταιμία	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος, n (%)	0	2 (4,5)	2 (2,2)
Παροδικό ΙΑΕΕ/ ΙΑΕΕ	0	2 (4,5)	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0

Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	2 (4,5)	2 (2,2)
Διαταραχές νεφρικού και ουρο- ποιογεννητικού συστήματος, n (%)	1 (2,2)	3 (6,8)	4 (4,4)
Οξεία νεφρική βλάβη	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Ολιγοανουρία	0	3 (6,8)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	3 (6,8)	3 (3,3)
Διαταραχές αναπνευστικού, θωρα- κικού και μεσοθωρακίου, n (%)	2 (4,3)	4 (9,1)	6 (6,6)
Αιμόπτυση	0	3 (6,8)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	3 (6,8)	3 (3,3)
Διασωλήνωση	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Τουλάχιστον μία μη σοβαρή ΤΕΑΕ, n (%)	45 (95,7)	40 (90,9)	85 (93,4)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	7 (14,9)	11 (25)	18 (19,8)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	17 (36,2)	18 (40,9)	35 (38,5)
Μη σχετιζόμενο	21 (44,7)	11 (25)	33 (36,3)
Είδος μη σοβαρών ΑΕ:			
Αιμοποιητικού και λεμφικού συ- στήματος, n (%)	17 (36,2)	15 (34,1)	32 (35,2)
Βασεοφιλία	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Υπιοινωδογοναιμία	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Ηωσινοφιλία	3 (6,4)	1 (2,3)	4 (4,4)

Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	3 (6,4)	1 (2,3)	4 (4,4)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	0	0
Παράταση χρόνων πήξης	3 (6,4)	3 (6,8)	6 (6,6)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Μη σχετιζόμενο	3 (6,4)	1 (2,3)	4 (4,4)
Λεμφοκυττάρωση	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Λεμφοπενία	2 (4,3)	0	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σοβαρή αναιμία	4 (8,5)	6 (13,6)	10 (11)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	4 (9,1)	4 (4,4)
Μη σχετιζόμενο	4 (8,5)	2 (4,5)	6 (6,6)
Μονοκυττάρωση	1 (2,1)	2 (4,5)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	2 (4,5)	3 (3,3)
Μη σχετιζόμενο	0	0	0
Θρομβοκυττάρωση	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Μη σχετιζόμενο	0	0	0
Θρομβοπενία	5 (10,6)	5 (11,4)	10 (11)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	4 (8,5)	5 (11,4)	9 (9,9)
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Διαταραχές καρδιαγγειακού συστή- ματος, ν (%)	2 (4,3)	4 (9,1)	6 (6,6)
Βραδυκαρδία	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Ταχυκαρδία	2 (4,3)	3 (6,8)	5 (5,5)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0

Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	3 (6,8)	5 (5,5)
Διαταραχές ενδοκρινικού συστήματος, n (%)	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Θυρεοειδοπάθεια	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος, n (%)	13 (27,7)	13 (29,5)	26 (28,6)
Κοιλιακό άλγος	2 (4,3)	3 (6,8)	5 (5,5)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	3 (6,8)	5 (5,5)
Αμυλασσαιμία	2 (4,3)	0	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Δυσκοιλιότητα	2 (4,3)	4 (9,1)	6 (6,6)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	4 (9,1)	6 (6,6)
Διαρροϊκές κενώσεις	8 (17)	5 (11,4)	12 (13,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	1 (2,1)	3 (6,8)	4 (4,4)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	4 (8,5)	2 (4,5)	6 (6,6)
Μη σχετιζόμενο	3 (6,4)	0	3 (3,3)
Ναυτία/Εμετοί	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	0	2 (2,2)
Μη σχετιζόμενο	0	0	0
Παγκρεατική αντίδραση μετά από ERCP	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	0	1 (1,1)
Γενικές διαταραχές και διαταραχές σχετιζόμενες με τη θέση χορήγησης του φαρμάκου, n (%)	4 (8,5)	2 (4,5)	6 (6,6)
Έλκος κατάκλισης	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	1 (2,3)	2 (2,2)
Περιφερικό οίδημα	3 (6,4)	1 (2,3)	4 (4,4)

Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	3 (6,4)	1 (2,3)	4 (4,4)
Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων, ν (%)	9 (19,6)	11 (25,6)	20 (22,2)
Αύξηση ηπατικών ενζύμων	9 (19,6)	11 (25,6)	20 (22,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	2 (4,3)	6 (13,6)	8 (8,8)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	6 (12,8)	3 (6,8)	9 (9,9)
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	2 (4,5)	3 (3,3)
Διαταραχή ανοσιακού συστήματος, ν (%)	6 (13)	1 (2,3)	7 (7,7)
Εξάνθημα	6 (13)	1 (2,3)	7 (7,7)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	4 (8,5)	1 (2,3)	5 (5,5)
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	0	2 (2,2)
Λοιμώξεις, ν (%)	33 (70,2)	25 (56,8)	58 (63,7)
Λοίμωξη μαλακών μορίων	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Χολαγγειίτιδα	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Κολίτιδα από κλωστηρίδιο το δύσκολο <i>C. difficile</i>	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Μη σχετιζόμενο	0	0	0
Συμπτώματα γριπώδους συνδρομής	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού	17 (36,2)	10 (22,7)	27 (29,7)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	17 (36,2)	10 (22,7)	27 (29,7)
Μονιλίαση	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)

Νέα λοίμωξη σε 7 ημέρες, ν (%)	4 (8,5)	3 (6,8)	7 (7,7)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	4 (8,5)	3 (6,8)	7 (7,7)
Νέα λοίμωξη σε 60 ημέρες, ν (%)	23 (48,9)	13 (29,5)	36 (39,6)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	23 (48,9)	13 (29,5)	36 (39,6)
Νέα λοίμωξη σε 90 ημέρες, ν (%)	23 (48,9)	14 (31,8)	37 (40,7)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	23 (48,9)	14 (31,8)	37 (40,7)
Άλλη κολίτιδα/γαστρεντερίτιδα	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Μη σχετιζόμενο	0	0	0
Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Σήψη	8 (17)	8 (18,2)	16 (17,6)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	8 (17)	8 (18,2)	16 (17,6)
Θρομβοφλεβίτιδα	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Λοίμωξη ουροποιητικού	9 (19,6)	3 (6,8)	12 (13,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	9 (19,6)	3 (6,8)	12 (13,2)
Διαταραχές μεταβολισμού και δια- τροφής, ν (%)	21 (44,7)	25 (56,8)	46 (50,5)
Υπερχλωραιμία	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (2,1)
Υπεργλυκαιμία	4 (8,7)	1 (2,3)	5 (5,5)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0

Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	4 (8,7)	1 (2,3)	5 (5,5)
Υπερκαλιαμία	2 (4,3)	2 (4,5)	4 (4,4)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	2 (4,5)	4 (4,4)
Υπερμαγνησισαιμία	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (2,1)
Υπερνατριαιμία	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Υπερφωσφαταιμία	0	2 (4,5)	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	2 (4,5)	2 (2,2)
Υποχλωραιμία	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,2)
Υπογλυκαιμία	1 (2,1)	5 (11,4)	6 (6,6)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,1)	5 (11,4)	6 (6,6)
Υποκαλιαμία	11 (23,9)	9 (20,5)	20 (22)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	11 (23,9)	9 (20,5)	20 (22)
Υπομαγνησισαιμία	2 (4,3)	3 (6,8)	5 (5,5)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	3 (6,8)	5 (5,5)
Υπονατριαιμία	5 (10,9)	6 (13,6)	11 (12,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	5 (10,9)	6 (13,6)	11 (12,1)
Υποφωσφαταιμία	3 (6,5)	4 (9,1)	7 (7,7)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0

Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	3 (6,5)	4 (9,1)	7 (7,7)
Διαταραχές μυοσκελετικού και συνδετικού ιστού, ν (%)	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Αγγειίτιδα	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Ψυχιατρικές διαταραχές	2 (4,3)	5 (11,4)	7 (7,7)
Αγχώδης διαταραχή/Καταθλιπτική διαταραχή	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Οργανικό ψυχοσύνδρομο	1 (2,2)	2 (4,5)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	2 (4,5)	3 (3,3)
Ζάλη	1 (2,2)	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	1 (2,3)	1 (1,1)
Αυπνία	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Διαταραχές νεφρικού και ουροποιογεννητικού συστήματος, ν (%)	8 (17)	7 (15,9)	15 (16,5)
Υδρονέφρωση	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Αύξηση τιμής κρεατινίνης	4 (8,5)	6 (13,6)	10 (11)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	1 (2,3)	1 (1,1)
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	3 (6,4)	5 (11,4)	8 (8,8)
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (2,1)
Αιματοουρία	1 (2,2)	1 (2,3)	2 (2,2)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	1 (2,3)	2 (2,2)
Ολιγοανουρία	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0

Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	2 (4,3)	1 (2,3)	3 (3,3)
Παραφίμωση	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Διαταραχή του αναπνευστικού, θωρακικού και μεσοθωρακίου, ν (%)	5 (10,6)	2 (4,5)	7 (7,7)
Δύσπνοια	3 (6,4)	2 (4,5)	5 (5,5)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	3 (6,4)	2 (4,5)	5 (5,5)
Ρινική επίσταξη	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πνευμοθώρακας	1 (2,2)	0	1 (1,1)
Πιθανώς σχετιζόμενο	0	0	0
Ενδεχομένως σχετιζόμενο	0	0	0
Πιθανώς μη σχετιζόμενο	0	0	0
Μη σχετιζόμενο	1 (2,2)	0	1 (1,1)

Συντομογραφίες: ΑΕ Ανεπιθύμητη ενέργεια που προέκυψε κατά τη θεραπεία, ΣΑΕ Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που προέκυψε κατά τη θεραπεία, ν αριθμός ασθενών, ΙΑΕΕ Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ERCP Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολάγγειο-παγκρεατογραφία, NSTEMI έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάρση ST διαστήματος, System organ class (SoC) Ταξινόμηση ανά κατηγορία οργάνου συστήματος

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή η μελέτη ακολουθώντας μια διαδικασία δύο σταδίων, απέδειξε πως η συνδυασμένη χρήση της βαθμολογίας qSOFA και του βιοδείκτη suPAR στο τμήμα επειγόντων περιστατικών μπορεί να καθοδηγήσει την έγκαιρη έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης, εμποδίζοντας την πρόωρη επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς. Ακόμη κι αν η μελέτη αυτή διεκόπη πρώιμα λόγω της πανδημίας, κατάφερε να επιτύχει το πρωτογενές καταληκτικό της σημείο καθώς επίσης και επιπλέον τέσσερα δευτερογενή καταληκτικά σημεία: α) αποφυγή αύξησης της βαθμολογίας SOFA κατά τουλάχιστον δύο βαθμούς τις πρώτες 24 ώρες από την εισαγωγή, β) αύξηση του ποσοστού λύσης της λοίμωξης γ) μείωση του χρόνου μέχρι τη λύση της λοίμωξης, και δ) επιβεβαίωση της προγνωστικής ικανότητας του συνδυασμού qSOFA/suPAR. Επιπλέον, η ωφέλεια της έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης με τη χρήση της μεροπενέμης ως προς την μείωση της βαθμολογίας SOFA στις 72 και 96 ώρες επιβεβαιώθηκε σε post-hoc ανάλυση.

Παρόλο που οι νέοι ορισμοί κατά Σήψη-3 έχουν μειώσει το ποσοστό μη αναγνώρισης των βαρέως πασχόντων ασθενών, η σήψη εξακολουθεί να υποδιαγιγνώσκεται ή να διαγιγνώσκεται καθυστερημένα. Ο ρόλος των ευρέως χρησιμοποιούμενων κλιμάκων ταχείας αξιολόγησης των ασθενών έξω από τις ΜΕΘ για την ανίχνευση της σήψης ή της σηπτικής καταπληξίας είναι αμφιλεγόμενος,²⁰ ακόμα και στις πιο πρόσφατες οδηγίες του οργανισμού Surviving Sepsis Campaign του 2021,²² στις οποίες δεν συστήνεται η μεμονωμένη χρήση της βαθμολογίας qSOFA ως προγνωστική κλίμακα αξιολόγησης του κινδύνου θνητότητας. Επιπλέον, βάσει δύο προηγούμενων αναλύσεων επικύρωσης των νέων ορισμών κατά Σήψη-3, η ευαισθησία της βαθμολογίας qSOFA ≥ 2 για την πρόβλεψη της θνητότητας στο νοσοκομείο μετά από 28 ημέρες υπολογίζεται στο 60%.^{21,169} Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει σημαντικός κίνδυνος θανάτου ακόμη και μεταξύ των ασθενών με qSOFA ίσο με 1. Η μελέτη SUPERIOR απέδειξε πως ο κίνδυνος δυσμενούς έκβασης σε αυτή την ομάδα ασθενών μπορεί να μειωθεί με την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση καθοδηγούμενη από τον βιοδείκτη suPAR.

Πριν τη δημοσίευση των κριτηρίων κατά Σήψη-3, στην Ελλάδα είχαν διεξαχθεί δύο μεγάλες μελέτες για τη διαγνωστική και προγνωστική αξία του δείκτη suPAR στη σήψη. Η πρώτη περιλάμβανε 180 ασθενείς με σήψη σε έδαφος πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα που νοσηλεύονταν σε δύο Μονάδες Εντατικής

Θεραπείας, η οποία έδειξε ότι τιμή suPAR πάνω από 11,9 ng/mL ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας δυσμενούς έκβασης.⁸³ Η δεύτερη περιλάμβανε 1.914 ασθενείς και έδειξε πώς η συνδυασμένη χρήση του suPAR με την βαθμολογία APACHE II βελτιώνει την πρόβλεψη κινδύνου.⁸⁵

Η μελέτη SUPERIOR δεν αποτελεί την πρώτη κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε τμήμα επειγόντων περιστατικών και απέδειξε την υπεροχή της προσθήκης του βιοδείκτη suPAR σε υπάρχουσες κλινικές βαθμολογίες αξιολόγησης του κινδύνου θνητότητας. Στην μελέτη TRIAGE III που διεξήχθη στη Δανία, η χρήση του βιοδείκτη suPAR φάνηκε πως ευνοεί το σύστημα διαλογής εξασφαλίζοντας καλύτερη κατηγοριοποίηση και παροχή προτεραιότητας των ασθενών στο ΤΕΠ βάσει κλινικής βαρύτητας σε αντίθεση με τη χρήση του συμβατικού αλγορίθμου ταξινόμησης.⁸⁹ Αντίστοιχο παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός του suPAR με το κλινικό σύστημα αξιολόγησης των ασθενών- National Early Warning Score (NEWS).¹⁷⁰ Επομένως, ο προτεινόμενος αλγόριθμος συνδυαστικής χρήσης βιοδεικτών με τις υπάρχουσες και ευρέως χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης είναι πολύ σημαντικός, καθώς υπάρχουν ασθενείς με λοίμωξη που παρουσιάζουν λίγα ή και κανένα κλινικά σημεία συμβατά με ταχεία κλινική επιδείνωση και που σαφώς απαιτούν υψηλότερη προσοχή και άμεση αντιμετώπιση.^{83,84,86,89,91,94,170} Ωστόσο, καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν κατάφερε να αποδείξει την χρησιμότητα της προγνωστικής ικανότητας του βιοδείκτη suPAR στην κλινική πράξη. Η κλινική μελέτη SUPERIOR είναι η μόνη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη προσέγγιση που βασιζόμενη στην υψηλή τιμή αυτού του βιοδείκτη μπορεί να καθοδηγήσει την αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση.

Η παρούσα μελέτη ακολουθεί το παράδειγμα των κλινικών δοκιμών της SAVE και SAVE-MORE στην COVID-19 λοίμωξη, όπου η χρήση του suPAR στο τμήμα επειγόντων περιστατικών προέβλεψε τον κίνδυνο επικείμενης επιδείνωσης και καθοδήγησε την πρώιμη θεραπεία.^{122,123} Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με COVID-19 πνευμονία και τιμή suPAR>6ng/mL είχαν αυξημένη πιθανότητα κλινικής επιδείνωσης με εκδήλωση σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας.¹³² Αυτός ο κίνδυνος μειώθηκε σημαντικά μετά την καθοδηγούμενη από τα υψηλά επίπεδα suPAR χορήγηση του anakinra, ενός αναστολέα της ενεργοποίησης της interleukin-1, σε 10 ήμερο σχήμα έγχυσης.^{122,123} Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, το suPAR φάνηκε πως προβλέπει όχι μόνο την εκδήλωση πρόωρης αναπνευστικής δυσχέρειας,¹³² αλλά και εκδήλωσης οξείας νεφρικής βλάβης.¹³³ Τα αποτελέσματα της μελέτης SUPERIOR υποδηλώνουν ότι για βακτηριακές λοιμώξεις η τιμή suPAR που αποτελεί “κατώφλι”

καλύτερης πρόγνωσης του κινδύνου και σηματοδοτεί την έναρξη πρώιμης παρέμβασης ισούται με 12 ng/mL, το οποίο είναι υψηλότερο από το αντίστοιχο “κατώφλι” που προτείνεται για τις ιογενείς λοιμώξεις.

Είναι σαφές πως η μελέτη SUPERIOR επικύρωσε την προγνωστική ικανότητα του συνδυαστικού μοντέλου qSOFA/suPAR, όπως απέδειξε η ανάλυση των δεδομένων της προοπτικής κοορτής του HSSG. Ωστόσο, στην μελέτη SUPERIOR υπήρχαν ορισμένοι περιορισμοί που πρέπει να αναφερθούν και οι οποίοι ήταν: α) ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων λόγω της πρόωρης διακοπής της μελέτης εξαιτίας της πανδημίας β) ο περιορισμένος αριθμός ασθενών με υπόταση ως σημείο του qSOFA, κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να γενικευθούν σε ασθενείς με υπόταση.²² γ) Η μεγάλη αντιπροσώπευση λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος μεταξύ των καταγεγραμμένων λοιμώξεων. Πράγματι, σχεδόν οι μισοί από τους συμμετέχοντες παρουσίαζαν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, ενώ οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ήταν λιγότερο συχνές (25% και 15%, αντίστοιχα) και τέλος δ) η επιλογή ενός ευρέως φάσματος αντιμικροβιακού ως προτεινόμενη θεραπευτική παρέμβαση. Η επιλογή αυτή έγινε λόγω του υψηλού επιπολασμού στην ελληνική κοινότητα λοιμώξεων που προκαλούνται από μικροοργανισμούς που παράγουν ευρέως φάσματος β-λακταμάσες.⁶ Συνεπώς, τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής SUPERIOR πρέπει να εξεταστούν ως προς την ευεργετική επίδραση της συνδυασμένης χρήσης qSOFA/suPAR για την καθοδήγηση της έγκαιρης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η επιλογή των αντιμικροβιακών μπορεί να εξατομικευθεί βάσει επιδημιολογικών δεδομένων κάθε χώρας ακόμη και περιοχής μέσα στην ίδια χώρα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σήψη αποτελεί θανατηφόρο νόσο που δυστυχώς αρκετές φορές η πρώιμη διάγνωσή της μας διαφεύγει. Η μέτρηση του βιοδείκτη suPAR σε ασθενείς με υποψία λοίμωξης που εισέρχονται στο ΤΕΠ έχοντας τιμή qSOFA ίση με ένα, βελτιώνει την εκτίμηση του κινδύνου δυσμενούς έκβασης και πρόωρης κλινικής επιδείνωσης. Αυτή η ομάδα ασθενών αποδεικνύεται πως παρουσιάζει σημαντικό όφελος μετά την έγκαιρη χορήγηση θεραπείας με μεροπενέμη.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Background. Sepsis guidelines suggest immediate start of resuscitation for patients with quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) 2 or 3. However, the interpretation of qSOFA 1 remains controversial. We investigated if measurements of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) may improve risk detection when qSOFA is 1.

Methods. The study had two parts. At the first part, the combination of suPAR with qSOFA was analyzed in a prospective cohort for early risk detection. At the second part, the double-blind, randomized controlled trial (RCT) SUPERIOR evaluated the efficacy of the suPAR-guided medical intervention. SUPERIOR took place between November 2018 and December 2020. Multivariate stepwise Cox regression was used for the prospective cohort, while univariate and multivariate logistic regression were used for the RCT. Consecutive admissions at the emergency department (ED) with suspected infection, qSOFA 1 and $\text{suPAR} \geq 12$ ng/mL were allocated to single infusion of placebo or meropenem. The primary endpoint was early deterioration, defined as at least one-point increase of admission Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score the first 24 hours.

Results. Most of mortality risk was for patients with qSOFA 2 and 3. Taking the hazard ratio (HR) for death of patients with qSOFA=1 and $\text{suPAR} < 12$ ng/mL as reference, the HR of qSOFA=1 and $\text{suPAR} \geq 12$ ng/mL for 28-day mortality was 2.98 (95% CI 2.11-3.96). The prospective RCT was prematurely ended due to pandemic-related ED re-allocations, with 91 patients enrolled: 47 in the placebo and 44 in the meropenem arm. The primary endpoint was met in 40.4% (n= 19) and 15.9% (n= 7), respectively (difference 24.5% [5.9-40.8]; odds ratio 0.28 [0.10-0.76]). One post-hoc analysis showed significant median changes of SOFA score after 72 and 96 hours equal to 0 and -1 respectively.

Conclusions. Combining qSOFA 1 with the biomarker suPAR improves its prognostic performance for unfavorable outcome and may help decision for earlier treatment.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Οι πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές για τη σήψη προτείνουν άμεση έναρξη αναζωογόνησης για τους ασθενείς με λοίμωξη που παρουσιάζουν 2 ή 3 βαθμούς της κλίμακας Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA). Ωστόσο, η αντιμετώπιση των ασθενών με ένα βαθμό παραμένει αμφιλεγόμενη. Σκοπός της μελέτης ήταν η απόδειξη πως η χρήση του βιοδείκτη soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση του κινδύνου και να αποτρέψει την δυσμενή έκβαση των ασθενών με qSOFA 1 με την εφαρμογή έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης.

Μεθοδολογία: Η μελέτη αποτελούνταν από δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος, αναλύθηκαν δεδομένα προοπτικής κοορτής ως προς την προγνωστική ικανότητα του συνδυασμού qSOFA/suPAR. Στο δεύτερο μέρος, διεξήχθη μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με το ακρωνύμιο SUPERIOR που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της καθοδηγούμενης από τον βιοδείκτη suPAR ιατρικής παρέμβασης. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε από τον Νοέμβριο του 2018 έως τον Δεκέμβριο του 2020. Στο πρώτο μέρος χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντική αναλογική εξάρτηση, ενώ στο δεύτερο μοντέλα μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής αναλογικής εξάρτησης. Ασθενείς του τμήματος επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) με υποψία λοίμωξης και τιμές qSOFA 1 και suPAR \geq 12 ng/mL κατανεμήθηκαν είτε στην ομάδα μεροπενέμης είτε εικονικού φαρμάκου. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο θεωρήθηκε η πρώιμη επιδείνωση που ορίστηκε ως η αύξηση κατά τουλάχιστον ένα βαθμό της κλίμακας Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) κατά τις πρώτες 24 ώρες της εισαγωγής.

Αποτελέσματα: Τον υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας διέτρεχαν οι ασθενείς με qSOFA 2 και 3. Λαμβάνοντας ως αναφορά τον σχετικό κίνδυνο (HR) θνητότητας των ασθενών με qSOFA=1 και suPAR <12 ng/mL, ο HR για τη θνητότητα μετά από 28 ημέρες για τους ασθενείς με qSOFA=1 και suPAR \geq 12 ng/mL ήταν 2.98 [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 2,11-3,96]. Η μελέτη SUPERIOR τερματίστηκε πρόωρα λόγω της πανδημίας COVID-19 με αποτέλεσμα την εγγραφή 91 ασθενών. 47 κατανεμήθηκαν στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 44 στην ομάδα μεροπενέμης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επετεύχθη στο 40,4% (n=19) και στο 15,9% (n=7), αντίστοιχα [διαφορά 24,5% (5,9-40,8); συμπληρωματικός λόγος πιθανοτήτων

(OR) 0,28 (0,10-0,76)]. Post-hoc ανάλυση έδειξε σημαντικές διάμεσες αλλαγές της βαθμολογίας SOFA μετά από 72 και 96 ώρες ίσες με 0 και -1, αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η συνδυαστική χρήση του qSOFA 1 με το βιοδείκτη suPAR βελτιώνει την ικανότητα πρόγνωσης δυσμενούς έκβασης αυτής της ομάδας ασθενών και προτείνει την έγκαιρη έναρξη θεραπευτικής αντιμετώπισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fleischmann, C. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193, 259–272 (2016)
2. Gül F, Arslantaş MK, Cinel I, et al. Changing definitions of sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45(3): 129–138.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6): 1644–1655
4. Singer, Mervyn et al. “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).” *JAMA* vol. 315,8 (2016): 801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
5. Vincent, J L et al. “The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.” *Intensive care medicine* vol. 22,7 (1996): 707-10. doi:10.1007/BF01709751
6. Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης – κατευθυντήριες γραμμές 2023 https://sepsis.gr/wp-content/uploads/2023/10/HISS_Booklet_on_Sepsis_2023.pdf
7. WHO. Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current Evidence, Identifying Gaps and Future Directions; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
8. Walkey, Allan J et al. “Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study.” *Critical care medicine* vol. 41,6 (2013): 1450-7. doi:10.1097/CCM.0b013e31827caa89
9. Kaukonen, Kirsi-Maija et al. “Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012.” *JAMA* vol. 311,13 (2014): 1308-16.
10. McPherson, Duncan et al. “Sepsis-associated mortality in England: an analysis of multiple cause of death data from 2001 to 2010.” *BMJ open* vol. 3,8 e002586. 2 Aug. 2013,

11. Rudd, Kristina E et al. "Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study." *Lancet (London, England)* vol. 395,10219 (2020): 200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7,
12. Kadri, Sameer S et al. "Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data." *Chest* vol. 151,2 (2017): 278-285. doi:10.1016/j.chest.2016.07.010,
13. Rhee, Chanu et al. "Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014." *JAMA* vol. 318,13 (2017)
14. Chiu, C.; Legrand, M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2021, 34, 71–76.
15. Vakkalanka, J.P.; Harland, K.K.; Swanson, M.B.; Mohr, N.M. Clinical and epidemiological variability in severe sepsis: An ecological study. *J. Epidemiol. Community Health* 2018, 72, 741–745.
16. Angus, D C et al. "Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care." *Critical care medicine* vol. 29,7 (2001): 1303-10. doi:10.1097/00003246-200107000-00002,
17. Angus, D C et al. "Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population?." *JAMA* vol. 284,21 (2000): 2762-70. doi:10.1001/jama.284.21.2762
18. Ulloa L, Brunner M, Ramos L, Deitch EA. Scientific and clinical challenges in sepsis. *Curr Pharm Des.* 2009;15(16):1918-35. doi: 10.2174/138161209788453248. PMID: 19519432; PMCID: PMC3098530.
19. Giamarellos-Bourboulis, Evangelos J et al. "The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy." *Nature immunology* vol. 25,1 (2024): 19-28. doi:10.1038/s41590-023-01660-5
20. Tusgul S, Carron PN, Yersin B et al. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the pre-hospital setting and at the emergency department triage. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25 (1):108.
21. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect.*2017;23(2):104-109.

22. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247
23. Qiu, Xia et al. "SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis." *Expert review of anti-infective therapy* vol. 21,8 (2023): 891-900. doi:10.1080/14787210.2023.2237192
24. Vincent J-L. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PLoS Med.* 2016;13:e1002022.
25. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care.* 2020;24:287
26. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95
27. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care.* 2022 Jan 6;26(1):14. doi: 10.1186/s13054-021-03862-5. PMID: 34991675; PMCID: PMC8740483.
28. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in sepsis. *Crit Care Clin.* 2018;34:139–52.
29. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021;54:2450–64., Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:20–31.
30. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2017;45:46–50. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50:23–36.
31. Sara M. Nehring; Amandeep Goyal; Bhupendra C. Patel. C Reactive Protein, StatPearls [Internet], Treasure Island FL, StatPearls publishing 2023
32. Anurag Markanday, Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 2, Issue 3, Summer 2015
33. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med.* 2006 Oct;17(6):430-3

34. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett.* 1984 Feb 13;167(1):93-7
35. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515-8
36. Duan S, Gu X, Fan G, Zhou F, Zhu G, Cao B. C-reactive protein or procalcitonin combined with rhinorrhea for discrimination of viral from bacterial infections in hospitalized adults in non-intensive care units with lower respiratory tract infections. *BMC Pulm Med.* 2021 Sep 28;21(1):308
37. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21;23(47):8283-8290.
38. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J.* 2007 Sep;30(3):556-73
39. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25
40. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011 Sep 22;9:107.
41. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Melachroinou N, Drakou E, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:202–210.
42. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426–35
43. Tsalik EL, Jaggars LB, Glickman SW, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med.* 2012;43:97–106.
44. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, et al. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:466–79

45. C.E. De Bock and Y. Wang, *Medicinal Research Reviews* 24 (2004), 13–39., A. Estreicher, J. Miihlhauser, J.L. Carpentier, L. Orci and J.D. Vassalli, *The Journal of Cell Biology* 111 (1990), 783–792.
46. J. Grøndahl-Hansen, L.R. Lund, E. Ralfkiaer, V. Ottevanger and K. Danø, *J Invest Dermatol* 90 (1988), 790–795.
47. H. De Witte, F. Sweep, N. Brunner, J. Heuvel, L. Beex, N. Grebenschikov and T. Benraad, *Int J Cancer* 77 (1998), 236–242,
48. Q. Huai, A.P. Mazar, A. Kuo, G.C. Parry, D.E. Shaw, J. Callahan, Y. Li, C. Yuan, C. Bian, L. Chen, B. Furie, B.C. Furie, D.B. Cines and M. Huang, *Science* 311 (2006), 656–659, C.F. Sier, N. Sidenius, A. Mariani, G. Aletti, V. Agape, A. Ferrari, G. Casetta, R.W. Stephens, N. Brunner and F. Blasi, *Lab Invest* 79 (1999), 717–722
49. R.W. Stephens, A. Pedersen, H.J. Nielsen, M. Hamers, G. Høyer-Hansen, E. Rønne, E. Dybkjær, K. Danø and N. Brunner, *Clin Chem* 43 (1997), 1868–1876.
50. K. Wahlberg, G. Høyer-Hansen and B. Casslen, *Cancer Res* 58 (1998), 3294–3298
51. L.S. Nielsen, G.M. Kellerman, N. Behrendt, R. Picone, K. Danø and F. Blasi, *Journal of Biological Chemistry* 263 (1988), 2358–2363.
52. Ploug, E. Rønne, N. Behrendt, A.L. Jemsen, F. Blasi and K. Danø, *The Journal of Biological Chemistry* 266 (1991), 1926–1933.
53. A. Børglum, A. Byskov, P. Ragno, A.L. Roldan, P. Tripputi, G. Cassani, K. Danø, F. Blasi, L. Bolund and T.A. Kruse, *Am J Hum Genet* 50 (1992), 492–497
54. J.R. Casey, J.G. Petranka, J. Kottra, D.E. Fleenor and W.f. Rosse, *Blood* 84 (1994), 1151–1156.
55. Y. Wang, J. Dang, L.K. Johnson, J.J. Selhamer and W.F. Doe, *Eur J Biochem* 227 (1995), 116–122.)
56. E. Soravia, A. Grebe, L.P. De, K. Helin, T.T. Suh, J.L. Degen and F. Blasi, *Blood* 86 (1995), 624–635.
57. J. Dang, D. Boyd, H. Wang, H. Allgayer, W.F. Doe and Y. Wang, *Eur J Biochem* 264 (1999), 92–99.
58. A.L. Roldan, M.V. Cubellis, M.T. Masucci, N. Behrendt, L.R. Lund, K. Danø, E. Appella and F. Blasi, *The EMBO Journal* 9 (1990), 467–474
59. Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation.

- Front Immunol. 2021 Dec 2;12:780641. doi: 10.3389/fimmu.2021.780641. PMID: 34925360.
60. Schenk M, Eichelmann F, Schulze MB, Rudovich N, Pfeiffer AF, di Giuseppe R, et al.. Reproducibility of Novel Immune-Inflammatory Biomarkers Over 4 Months: An Analysis With Repeated Measures Design. *Biomark Med* (2019) 13:639–48. doi: 10.2217/bmm-2018-0351
61. Haupt TH, Rasmussen LJH, Kalleose T, Ladelund S, Andersen O, Pisinger C, et al.. Healthy Lifestyles Reduce suPAR and Mortality in a Danish General Population Study. *Immun Ageing* (2019) 16:1. doi: 10.1186/s12979-018-0141-8
62. Vasbinder A, Raffield LM, Gao Y, Engstrom G, Quyyumi AA, Reiner AP, Reiser J, Hayek SS. Assay-related differences in SuPAR levels: implications for measurement and data interpretation. *J Nephrol*. 2023 Jan;36(1):157-159. doi: 10.1007/s40620-022-01344-7. Epub 2022 May 14. PMID: 35567697; PMCID: PMC9106999.
63. Raffield LM, Dang H, Pratte KA, Jacobson S, Gillenwater LA, Ampleford E, et al. Comparison of proteomic assessment methods in multiple cohort-studies. *Proteomics*. 2020;20(12):e1900278. doi: 10.1002/pmic.201900278
64. Joshi A, Mayr M. In aptamers they trust: the caveats of the SOMAscan biomarker discovery platform from SomaLogic. *Circulation*. 2018;138(22):2482–2485. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036823.
65. Winnicki W, Sunder-Plassmann G, Sengelge G, Handisurya A, Herkner H, Kornauth C, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in Focal segmental glomerulosclerosis and impact of detection method. *Sci Rep*. 2019;9(1):13783. doi: 10.1038/s41598-019-50405-8.
66. Abraham AG, Xu Y, Roem JL, Greenberg JH, Weidemann DK, Sabbisetti VS, et al. Variability in CKD biomarker studies: suPAR and kidney disease progression in the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Kidney Med*. 2021;5(3):P712–P721. doi: 10.1016/j.xkme.2021.04.007
67. Eugen-Olsen, J. et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J. Intern.Med*. 268, 296–308 (2010),
68. Borné, Y., Persson, M., Melander, O., Smith, J. G. & Engström, G. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated

- with incidence of heart failure but not atrial fibrillation. *Eur. J. Heart Fail.* 16, 377–383 (2014).
69. Haupt, T. H. *et al.* Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population. *Biomark. Insights* 9, 91–100 (2014).
70. Persson, M., Engström, G., Björkbacka, H. & Hedblad, B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis* 220, 502–505 (2012).
71. Langkilde, A. *et al.* Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 20, 609–618 (2011).
72. Hayek, S. S. *et al.* Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 373, 1916–1925 (2015)
73. Thuno M., Macho B. & Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers.* 27, 157–172 (2009)
74. Sandquist M. & Wong H. R. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 10, 1349–1356 (2014)
75. Toldi G. *et al.* Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the assessment of inflammatory activity of rheumatoid arthritis patients in remission. *Clin Chem Lab Med.* 51, 327–332 (2013).
76. Andersen E. S. *et al.* Twelve potential fibrosis markers to differentiate mild liver fibrosis from cirrhosis in patients infected with chronic hepatitis C genotype 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 30, 761–766 (2011). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)],
77. Andersen O., Eugen-Olsen J., Kofoed K., Iversen J. & Haugaard S. B. suPAR associates to glucose metabolic aberration during glucose stimulation in HIV-infected patients on HAART. *J Infect.* 57, 55–63 (2008). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)],
78. Perch M. *et al.* Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with parasitemia in children with acute *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Parasite Immunol.* 26, 207–211 (2004). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

79. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 38 (9):1418–1428, 2012.
80. Ni W, Han Y, Zhao J, Cui J, Wang K, Wang R, Liu Y. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 6:39481, 2016. ,
81. Huang Q, Xiong H, Yan P, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of suPAR in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2020;53(4):416-425
82. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients *Crit Care*. 2011;15:R63.
83. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care*. 2012;16(4):R149. Published 2012 Aug 8.,
84. Rubio Díaz R, de Rafael González E, Martín Torres E, et al. Prognostic power of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for short-term mortality in patients seen in Emergency Departments due to infections. *RevEspQuimioter*. 2022 ;35(1):50-62.
85. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis. *J Infect*. 2011;63: 344–50.
86. Casagrande I, Vendramin C, Callegari T, et al. Usefulness of suPAR in the risk stratification of patients with sepsis admitted to the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2015 Sep;10(6):725–730.)
87. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency-room: a prospective cohort study. *J Intern Med*. 2012 Sep;272(3):247–25628.
88. Loonen AJM, Kesarsing C, Kusters R. et al. High pneumococcal DNA load, procalcitonin and suPAR levels correlate to severe disease development in patients with pneumococcal pneumonia. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis*. 2017 Sep;36(9):1541–1547,

89. Schultz M, Raamussen LJH, Kalleose T, et al. Availability of suPAR in emergency departments may improve risk stratification: a secondary analysis of the TRIAGE III trial. *Scand J Traum Res Emerg Med.* 2019;27:43
90. Sehestedt T, Lyngbæk S, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with subclinical organ damage and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2011; 216(1):237–243.,
91. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(5):375–383.
92. Sharma A, Ray S, Mamidipalli R, et al. A Comparative Study of the Diagnostic and Prognostic Utility of Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor and Procalcitonin in Patients with Sepsis and Systemic Inflammation Response Syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(4):245-251.
93. Rovina, Nikoletta et al. “Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia.” *Critical care (London, England)* vol. 24,1 187. 30 Apr. 2020, doi:10.1186/s13054-020-02897-4
94. Tong-Minh K, Endeman H, Ramakers C, Gommers D, van Gorp E, van der Does Y. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and procalcitonin for risk stratification in patients with a suspected infection in the emergency department: a prospective cohort study. *Eur J Emerg Med.* 2023;30(5):324-330).
95. Velissaris, Dimitrios et al. “Prognostic Role of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor at the Emergency Department: A Position Paper by the Hellenic Sepsis Study Group.” *Infectious diseases and therapy* vol. 9,3 (2020): 407-416. doi:10.1007/s40121-020-00301-w)
96. Sidenius N, Sier CF, Ullum H et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000;96(13):4091-4095.
97. Ostrowski SR, Katzenstein TL, Pedersen M et al. Plasma levels of intact and cleaved urokinase receptor decrease in HIV-1-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy. *Scand J Immunol* 2006;63(6):478-486.
98. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composi-

- tion, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One* 2012;7(12):e51698,
99. Hoenigl M et al and the ACTG NWCS 411 study team. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) is predictive of Non-AIDS Events during Antiretroviral Therapy-mediated Viral Suppression. *Clin Infect Dis*. 2018 cij966
 100. Oliveira I, Andersen A, Furtado A et al. Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study. *BMJ Open* 2012;2(6):e001587
 101. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med* 2012;10:2. doi: 10.1186/1741-7015-10-2.:2-10.
 102. Koch A, Voigt S, Kruschinski C et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15(1):R63.
 103. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz RA, Lopez-Hoyos M, Santibanez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med* 2013;39(11):1945-1952.
 104. Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M. Host response biomarker in sepsis: suPAR detection. *Methods Mol Biol* 2015;1237:241-6. doi: 10.1007/978-1-4939-1776-1_18.:241- 246
 105. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* 2012;16(4):R149.
 106. Sevgi DY, Bayraktar B, Gunduz A et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and interferon-gamma-induced protein 10 levels correlate with significant fibrosis in chronic hepatitis B. *Wien Klin Wochenschr* 20
 107. Berres ML, Schlosser B, Berg T, Trautwein C, Wasmuth HE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with progressive liver fibrosis in hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(4):334-338.
 108. Sjowall C, Martinsson K, Cardell K, Ekstedt M, Kechagias S. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2015;165(6):658-666.

109. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(8):686-692.
110. Rabna P, Andersen A, Wejse C et al. High mortality risk among individuals assumed to be TB-negative can be predicted using a simple test. *Trop Med Int Health* 2009;14(9):986-994.
111. Perch M, Kofoed P, Fischer TK et al. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with parasitemia in children with acute *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Parasite Immunol* 2004;26(5):207-211.
112. Plewes K, Royakkers AA, Hanson J et al. Correlation of biomarkers for parasite burden and immune activation with acute kidney injury in severe falciparum malaria. *Malar J* 2014;13:91. doi: 10.1186/1475-2875-13-91.:91-13
113. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(6):1157-1162. 22.
114. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis* 2004;36(1):14-19
115. Wrotek A, Jackowska T. The role of the soluble urokinase plasminogen activator (suPAR) in children with pneumonia. *Respir Physiol Neurobiol* 2015;209:120-3. doi: 10.1016/j.resp.2014.12.018. Epub; %2015 Jan 17.:120-123.
116. Arnold DT et al. Predicting outcomes of COVID-19 from admission biomarkers: a prospective UK cohort study. *Emerg Med J.* 2021 May 21;emermed-2020-210380. doi: 10.1136/emermed-2020-210380.
117. Oulhaj A et al. Admission levels of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) are Associated with the Development of Severe Complications in Hospitalised COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study. *Int J Infect Dis.* 2021 Apr 20;107:188-194. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.026.
118. Azam et al. Soluble Urokinase Receptor (SuPAR) in COVID-19-Related AKI *J Am Soc Nephrol.* 2020 Nov;31(11):2725-2735.
119. The CORIMUNO-19 Collaborative group Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia: a random-

- ised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
120. Cacalli G and Dagna L, The right place for IL-1 inhibition in COVID-19. *Lancet Respir Med.* Vol 9/3, p223-224 32 Renieris G et al, IL-1 Mediates Tissue Specific Inflammation and Severe Respiratory Failure In Covid-19: Clinical And Experimental Evidence. medRxiv 2021.04.09.21255190
121. Meloche C et al, Biomarkers of Inflammation and Outcomes of Patients Hospitalised for Covid-19: The International Study of Inflammation in Covid-19. *Journal of the American College of Cardiology* 77/18, Supplement 1, 11 May 2021, Page 3030
122. Kyriazopoulou E., Panagopoulos P., Metallidis S., et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife.*2021;10
123. Kyriazopoulou E., Poulakou G., Milionis H., et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1752–1760
124. Liu Y, Zhang C, Huang F, et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):1003-1011.
125. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223): 507-513.
126. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395 (10223):497-506.
127. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, et al. Thromboinflammatory biomarkers in COVID-19: systematic review and meta-analysis of 17,052 patients. *Mayo Clinic Proc Innov Qual Outcome.* 2021;5(2): 388-402.
128. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7): 1021-1028.
129. Möller CC, Altintas MM, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nature Med.* 2008;14(1):55-63.

130. Huai Q, Mazar AP, Kuo A, et al. Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor. *Science*.2006;311(5761):656-659
131. Rosso MD, Margheri F, Serrati S, Chilla A, Laurenzana A, Fibbi G. Theurokinase receptor system, a key regulator at the intersection between inflammation, immunity, and coagulation. *Curr Pharm Des*. 2011;17(19):1924-1943.
132. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giannelos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):187.
133. Azam TU, Shadid HR, Blakely P, et al. Soluble urokinase receptor (SuPAR) in COVID-19-related AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(11): 2725-2735.
134. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: a meta-analysis of 6320 patients. *PLoS ONE*. 2020;15(8): e0238160.
135. Renieris G et al, IL-1 Mediates Tissue Specific Inflammation and Severe Respiratory Failure In Covid-19: Clinical And Experimental Evidence. *medRxiv* 2021.04.09.21255190;
136. Akinosoglou K, Kotsaki A, Gounaridi IM, et al. Efficacy and safety of early soluble urokinase plasminogen receptor plasma-guided anakinra treatment of COVID-19 pneumonia: A subgroup analysis of the SAVE-MORE randomised trial. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101785
137. Vasbinder, Alexi et al. "SuPAR, biomarkers of inflammation, and severe outcomes in patients hospitalized for COVID-19: The International Study of Inflammation in COVID-19." *Journal of medical virology* vol. 96,1 (2024): e29389. doi:10.1002/jmv.29389
138. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25:1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
139. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363–369.
140. Desmedt S, Desmedt V, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54:117–133.

141. Lyngbæk S, Sehestedt T, Marott JL, et al. CRP and suPAR are differently related to anthropometry and subclinical organ damage. *Int J Cardiol.* 2013;167:781–785.
142. Rasmussen LJH, Caspi A, Ambler A, et al. Association Between Elevated suPAR, a New Biomarker of Inflammation, and Accelerated Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(2):318-327.
143. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B., et al. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 382 260–272.
144. Go A. S., Chertow G. M., Fan D., McCulloch C. E., Hsu C. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 351 1296–1305. 10.1056/NEJMoa041031,
145. Astor B. C., Matsushita K., Gansevoort R. T., van der Velde M., Woodward M., Levey A. S., et al. (2011). Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 79,
146. Gansevoort R. T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. R., Jafar T. H., Heerspink H. J. L., Mann J. F., et al. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 382 339–352.
147. James M. T., Hemmelgarn B. R., Tonelli M. (2010). Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 375 1296–1309. 10.1016/S0140-6736(09)62004-3
148. Akbari A., Clase C. M., Acott P., Battistella M., Bello A., Feltmate P., et al. (2014). Canadian society of nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am. J. Kidney Dis.* 65 177–205. 10.1053/j.ajkd.2014.10.013
149. Levey A. S., Cattran D., Friedman A., Miller W. G., Sedor J., Tuttle K., et al. (2009). Proteinuria as a surrogate Outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation and the US food and drug administration. *Am. J. Kidney Dis.* 54 205–226. 10.1053/j.ajkd.2009.04.029,
150. Eloit S., Schepers E., Barreto D. V., Barreto F. C., Liabeuf S., Van Biesen W., et al. (2011). Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6 1266–1273. 10.2215/CJN.09981110

151. Hayek S. S., Quyyumi A. A., Reiser J. (2015). Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 373 1916–1925
152. Wei C., El Hindi S., Li J., Fornoni A., Goes N., Sageshima J., et al. (2011). Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Med.* 17 952–960. 10.1038/nm.2411
153. Hayek S. S., Koh K. H., Grams M. E., Wei C., Ko Y. A., Li J., et al. (2017). A tripartite complex of suPAR, APOL1 risk variants and $\alpha_v\beta_3$ integrin on podocytes mediates chronic kidney disease. *Nat. Med.* 23 945–953. 10.1038/nm.4362
154. Rohun K., Kuliś M., Pawłowska A., Kierzkowska I., Kwella N., Kwella B., et al. (2011). Identifying chronic kidney disease in an emergency department: a chance for an early diagnosis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 121 23–28
155. Iversen E, Houliand MB, Kallelose T, et al. Elevated suPAR Is an Independent Risk Marker for Incident Kidney Disease in Acute Medical Patients. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:339. Published 2020 Jun 12.
156. Musetti C, Quaglia M, Cena T et al. Circulating suPAR levels are affected by glomerular filtration rate and proteinuria in primary and secondary glomerulonephritis. *J Nephrol* 2015 Jun;28(3):299-305
157. Griveas I, Andriopoulos C, Sitaras P et al. Soluble urokinase plasminogen receptor: A future risk marker for hemodialysis patients *Nephrol. Dial. Transplant* 2015;30
158. Fuhrman B. The urokinase system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;222(1):8-14
159. Lyngbaek S, Marott JL, Moller DV, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2012;110(12):1756-1763
160. Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke.* 2012;43(12):3305-3312
161. Botha S, Fourie CM, Schutte R, Eugen-Olsen J, Pretorius R, Schutte AE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker of all-cause and cardiovascular mortality in a black population. *Int J Cardiol.* 2015;184:631-636.

162. Sorensen MH, Gerke O, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is in contrast to high-sensitive C-reactive-protein associated with coronary artery calcifications in healthy middle-aged subjects. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):60-66.
163. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*. 2010;268(3):296-308.
164. Lyngbaek S, Marott JL, Sehestedt T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2904-2911
165. Lyngbaek S, Andersson C, Marott JL, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clin Chem*. 2013;59(11):1621-1629
166. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;**34**(6):1589-96
167. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *CritCareMed*. 1985;**13**(10):818-29
168. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [published correction appears in JAMA 1994 May 4;271(17):1321]. *JAMA*. 1993;**270**(24):2957-2963.
169. Fernando SM, Reardon PM, Rochweg B, et al. Sepsis-3 Septic Shock Criteria and Associated Mortality Among Infected Hospitalized Patients Assessed by a Rapid Response Team. *Chest*. 2018;**154**(2):309-316.
170. Rasmussen LJH, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde GE, Eugen-Olsen J, Andersen O. Combining national early warning score with soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) improves risk prediction in acute medical patients: a registry-based cohort study. *Crit Care Med*. 2018;46(12):1961-1968.