

Κλινικές μελέτες

Νίκος Πανταζής, PhD

ΕΔΙΠ Ιατρικής Στατιστικής & Επιδημιολογίας

Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής

Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

npantaz@med.uoa.gr

Περίγραμμα

- Ο SARS-CoV-2 και η COVID-19
- Θεραπευτική προσέγγιση
- Το ΕΥΕΙΣ ως μέλος του δικτύου INSIGHT
- INSIGHT 10 – Remdesivir
- Ανασκόπηση ευρημάτων για Remdesivir + WHO Solidarity trial
- INSIGHT 13 – ITAC – Υπερανοσοποιητική σφαιρίνη
- INSIGHT 14 – TICO – Μονοκλωνικά αντισώματα
- Άλλες μελέτες του ΕΚΠΑ

Εισαγωγή

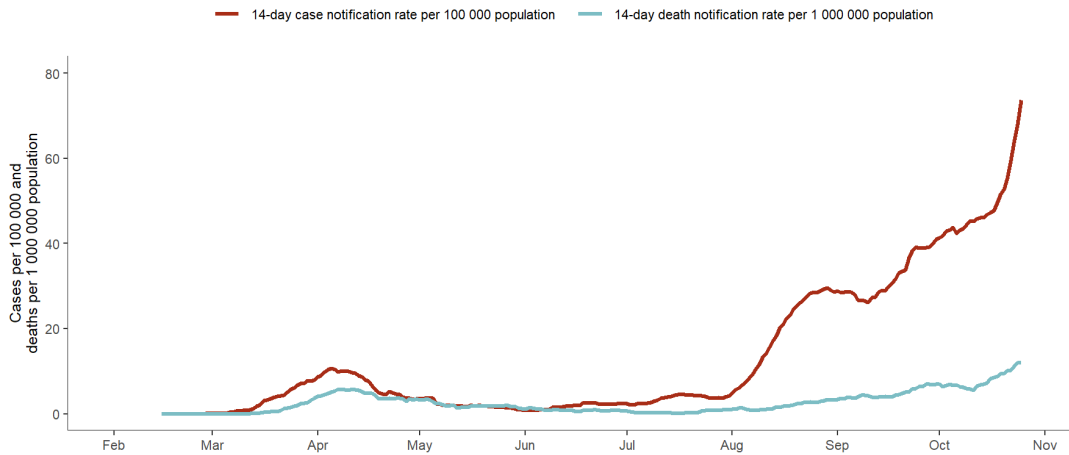
Ο SARS-CoV-2 και η COVID-19

- Δεκέμβριος του 2019: μεγάλος αριθμός περιπτώσεων ιογενούς πνευμονίας άγνωστης αιτιολογίας στην πόλη Wuhan της Κίνας
- Ανάλυση αλληλουχίας: ταυτοποίηση νέου ιού της οικογένειας των κορωνοϊών SARS-CoV-2
- Η ασθένεια που προκαλούσε ονομάστηκε Corona Virus Induced Disease 2019 (COVID-19)
- Φεβρουάριος 2020: εμφανής η διαδεδομένη μετάδοση εκτός Κίνας
- 12 Μαρτίου 2020: ο ΠΟΥ χαρακτήρισε την κατάσταση ως πανδημία
- SARS-CoV-2: μικρότερη θνητότητα από άλλους κορωνοϊούς (MERS και ο SARS-CoV-1) αλλά μεγαλύτερη από την εποχική γρίπη. Μεγάλη μεταδοτικότητα.
- Βασικοί παράγοντες κινδύνου: ηλικία άνω των 65 ετών, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), παχυσαρκία, κάπνισμα
- Ιούλιος 2020: >10.000.000 κρούσματα, >500.000 θάνατοι
- Σήμερα: >47.000.000 κρούσματα, >1.200.000 θάνατοι

Εξέλιξη της επιδημίας στην Ελλάδα

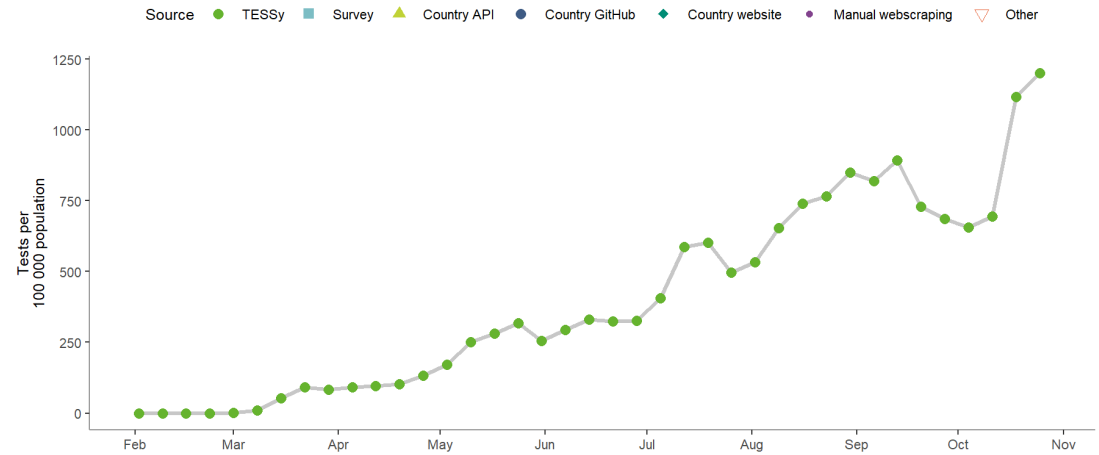
Greece: 14-day COVID-19 case and death notification rates

National totals as of 25 Oct 2020: 29 992 cases (earliest 27 Feb, latest 25 Oct 2020), 564 deaths (12 Mar, 25 Oct 2020)



ECDC. Figure produced 29 October 2020.
Source: Epidemic Intelligence, national daily data

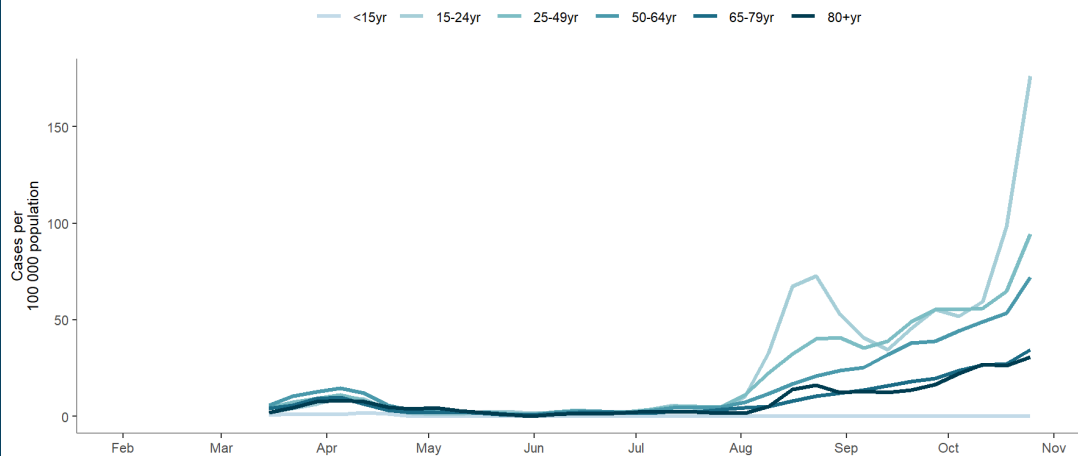
Greece: weekly testing rate



ECDC. Figure produced 29 October 2020.
Source: TESSy/survey/online sources, weekly COVID-19 testing data

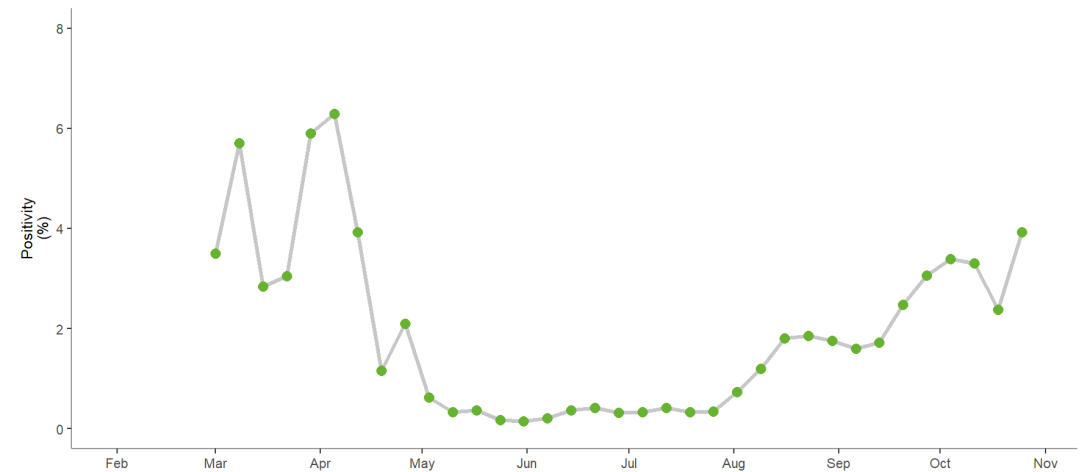
Greece: 14-day age-specific COVID-19 case notification rate

Age-specific weekly data available from weeks ending 1 Mar to 25 Oct 2020, n = 28 389 (94.7% of the official national total to 25 Oct 2020)



ECDC. Figure produced 29 October 2020.
Source: TESSy COVID-19, national weekly data

Greece: weekly test positivity



ECDC. Figure produced 29 October 2020.
Source: TESSy/survey/online sources, weekly COVID-19 testing data; Epidemic Intelligence, national daily data

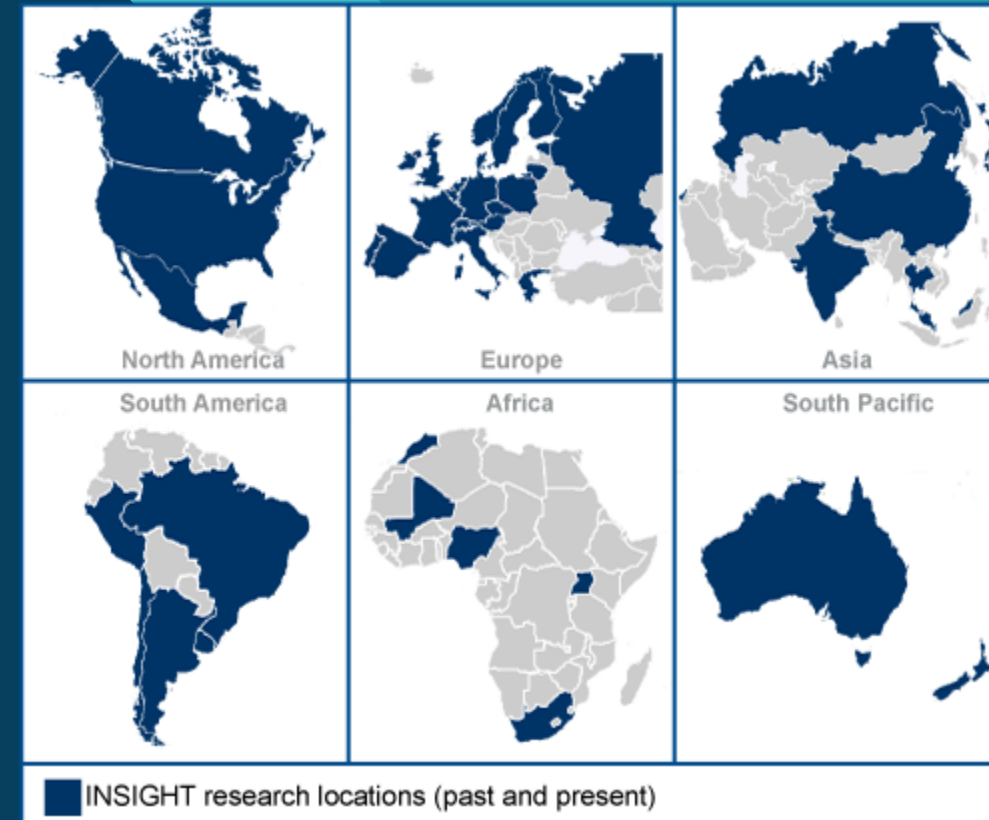
Θεραπευτική προσέγγιση

- Απουσία επαρκών στοιχείων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στην αρχή της επιδημίας
- Διεθνείς και ελληνικές οδηγίες σύστηναν συμπτωματική και εμπειρική αγωγή με έμφαση στην αντιμετώπιση επιπλοκών της πνευμονίας
- Φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν: Χλωροκίνη, Υδροξυχλωροκίνη, Αζιθρομυκίνη, Ιντερφερόνη α (IFN-α), Iopinavir/ritonavir, ριμπαβιρίνη
- Οι τρέχουσες συστάσεις είναι γενικά κατά της χορήγησης των πιο πάνω
- Όπου είναι δυνατό προτινόταν (και συνεχίζει να προτείνεται) η ένταξη των ασθενών σε εγκεκριμένα ερευνητικά πρωτόκολλα
- Οι φαρμακευτικές ουσίες που προτείνονται σήμερα (ανάλογα και με τη βαρύτητα της νόσου) είναι η ρεμδεσιβίρη (αντιϊκό) και η δεξαμεθαζόνη (γλυκοκορτικοειδές). (+Πλάσμα από αναρρώσαντες, στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών)

Κλινικές μελέτες - ΕΚΠΑ

Το ΕΥΕΙΣ ως μέλος του δικτύου INSIGHT

- Το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής (ΕΥΕΙΣ) της Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ έχει μακρά παράδοση συνεργασίας με το δίκτυο μελετών INSIGHT (International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials)
- Το INSIGHT χρηματοδοτήθηκε για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών στο πεδίο του HIV από το 2006 από το National Institute of Allergy and Infectious Diseases που υπάγεται στο National Institutes of Health των Η.Π.Α.
- Έκτοτε, το πεδίο εφαρμογής της INSIGHT έχει διευρυνθεί και τώρα πια διεξάγει επίσης πολλές μελέτες για τη γρίπη και την COVID-19.
- Η αποστολή του είναι να καθορίσει τις βέλτιστες στρατηγικές για τη διαχείριση του HIV και άλλων μολυσματικών ασθενειών μέσω ενός παγκόσμιου δικτύου κλινικής έρευνας
- Το INSIGHT διεξάγει μελέτες παγκοσμίως



Συμμετοχή του ΕΥΕΙΣ σε non-COVID19 μελέτες

- Το ΕΥΕΙΣ συντόνισε την Ελληνική συμμετοχή σε δύο πολύ σημαντικές κλινικές δοκιμές με μεγάλη επιρροή στις οδηγίες για τη διαχείριση του HIV και συνεισέφερε σε πολυάριθμες δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την ανάλυση των δεδομένων:
 - **SMART** study (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy)
 - Άρχισε να εντάσσει ασθενείς το 2002. Σκοπός του ήταν να διερευνήσει αν η διακοπτόμενη αντιρετροϊκή θεραπεία (βασισμένη στα επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων) οδηγεί σε διαφορετική νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με τη μη διακοπτόμενη αντιρετροϊκή θεραπεία
 - **START** study (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment)
 - Άρχισε να εντάσσει ασθενείς το 2009. Σκοπός του ήταν να διερευνήσει αν η γρήγορη έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας (σε επίπεδα CD4>500 κύτταρα/μL) μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα σε σχέση με την τότε καθιερωμένη τακτική της αναμονής μέχρι τα CD4 να μειωθούν κάτω των 350 κυττάρων/μL).
- Δεδομένης της πανδημίας του H1N1 το INSIGHT ξεκίνησε μια σειρά μελετών επικεντρώνοντας σε ιούς γρίπης
- Το ΕΥΕΙΣ συντόνισε την Ελληνική συμμετοχή και συνεισέφερε στην ανάλυση των μελετών
 - **FLU 003 Plus** (influenza A, μελέτη παρατήρησης για νοσηρότητα/θνητότητα και εντοπισμό προγνωστικών παραγόντων),
 - **FLU-IVIG** (influenza A ή B, κλινική δοκιμή για ενδοφλέβια ανοσοποιητική σφαιρίνη)

Συμμετοχή του ΕΥΕΙΣ σε COVID19 μελέτες

- **Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές**
 - INSIGHT 010 – ACTT - remdesivir
 - INSIGHT 013 – ITAC - ενδοφλέβια υπερανοσοποιητική σφαιρίνη (hIVIG)
 - INSIGHT 014 – TICO - εξουδετερωποιητικά μονοκλωνικά αντισώματα
- **Μελέτες παρατήρησης**
 - INSIGHT 011 – ICOS
- **Γονιδιακή υπομελέτη**
 - INSIGHT 04 – Genomics
- Μελέτη ΕΝΕαΣ

INSIGHT 010 - ACTT-1 - remdesivir

- A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults
- Η ρεμδεσιβίρη είναι αντιϊκό που είχε δείξει αποτελεσματικό in-vitro έναντι SARS-CoV-1 και MERS-CoV ενώ έδειξε το ίδιο και για SARS-CoV-2. Επιπλέον είχε θετικά αποτελέσματα έναντι του MERS-CoV σε πειραματόζωα (Rhesus Macaques)
- Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Remdesivir vs. Placebo 1:1)
- Ένταξη ασθενών από Φεβρουάριο 2020: 73 κλινικές σε ΗΠΑ (45), Δανία (8), Ηνωμένο Βασίλειο (5), Ελλάδα (4), Γερμανία (3), Κορέα (2), Μεξικό (2), Ισπανία (2), Ιαπωνία (1) και Σιγκαπούρη (1)
- Κύρια έκβαση: Χρόνος έως ανάρρωση, Παρακολούθηση: 28 ημέρες, 8-βαθμη διατεταγμένη κλίμακα κλινικής κατάστασης
- Τυχαιοποίηση 1062 ατόμων (Ηλικία 59.2 ± 15.4 , 63.7% άνδρες, 55.1% λευκοί, 81.2% με συννοσηρότητες)
- Νοσηλευόμενοι ασθενείς (39.0% συμπληρωματικό οξυγόνο, 18.8% Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό, 29.6% επεμβατικό ή ECMO)

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tanson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane, for the ACTT-1 Study Group Members*

ABSTRACT

BACKGROUND

Although several therapeutic agents have been evaluated for the treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19), no antiviral agents have yet been shown to be efficacious.

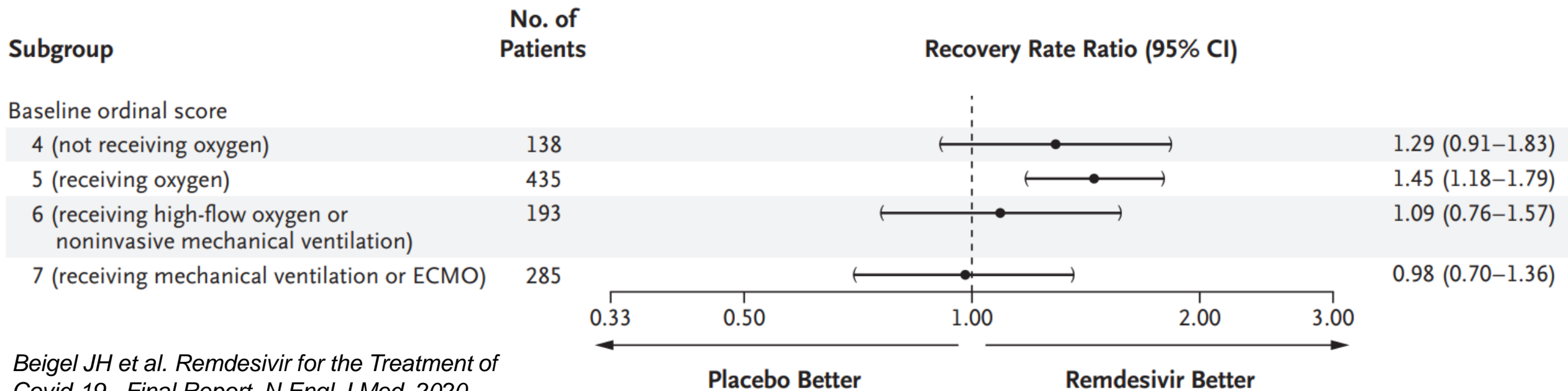
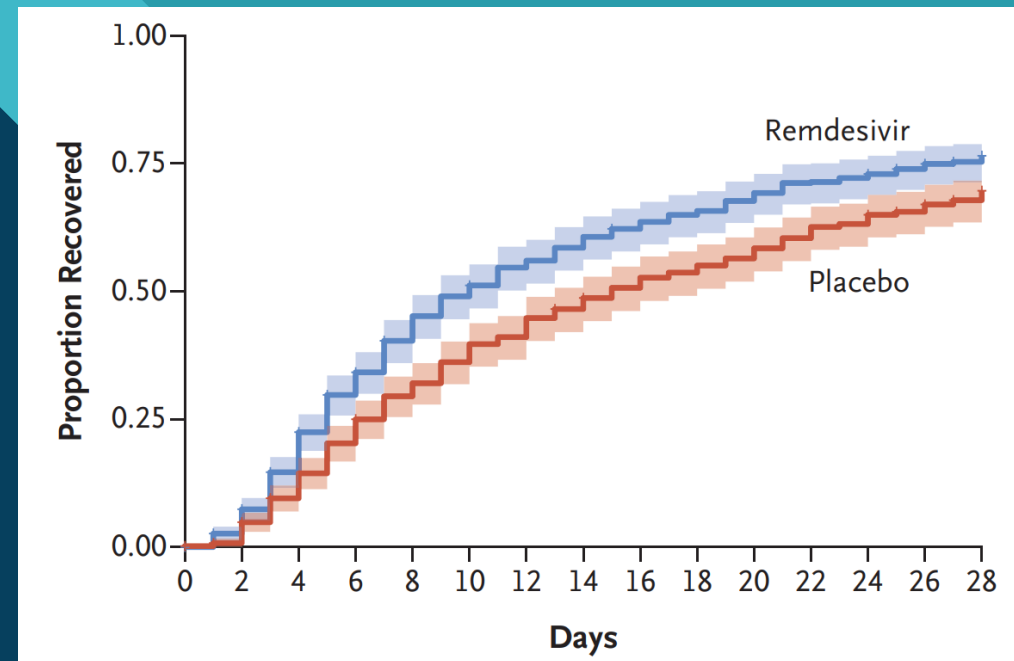
METHODS

We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous remdesivir in adults who were hospitalized with Covid-19 and had evidence of

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Beigel at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, 5601 Fishers Ln., Rm. 7E60, MSC 9826, Rockville, MD 20892-9826, or at jbeigel@niaid.nih.gov.

ACTT-1: Αποτελέσματα

- Μικρότερος χρόνος έως την ανάρρωση (διάμεσος, remdesivir 10 ημέρες, placebo 15 ημέρες), Rate ratio 1.29, 95% CI: 1.12 -1.49, $p < 0.001$
- Odds Ratio για βελτίωση στην 8-βαθμη διατεταγμένη κλίμακα κλινικής κατάστασης (ημ. 15) : 1.5, 95% CI : 1.2-1.9
- Θνησιμότητα
 - έως ημέρα 15 HR= 0.55, 95% CI: 0.36-0.83
 - έως ημέρα 29 HR= 0.73, 95% CI: 0.52-1.03



WHO Solidarity trial vs. ACTT-1: Αντικρουόμενα αποτελέσματα

- Solidarity: Randomized trial (χωρίς placebo)
 - Remdesivir vs. Standard of care (SOC)
 - Υδροξυχλωροκίνη vs. SOC
 - Lopinavir/r vs. SOC
 - Interferon-β1a vs. SOC
- 405 νοσοκομεία, σε 30 χώρες, 11266 ενήλικες (Remdesivir 2750, Υδροξυχλωροκίνη 954, Lopinavir/r 1411, Interferon+Lopinavir/r 651, μόνο Interferon 1412 και SOC 4088)
- Remdesivir RR=0.95 (95% CI 0.81-1.11, p=0.50)
 - Not ventilated RR=0.86 (99% CI 0.67-1.11)
- Αρνητικά αποτελέσματα και για τα 3 άλλα φάρμακα
- Κριτική στη Solidarity
 - *“No data monitoring, no placebo, no double-blinding, no diagnostic confirmation of infection, no timing of symptom duration before treatment initiation, unknown baseline physiological severity, unknown supportive care provided, unknown health care capacity status of enrolling sites, and a large amount of missing data. Poor quality study design cannot be fixed by a large sample size, no matter how large it is.”* Dr. Andre Kalil

INSIGHT 13 - ITAC - Υπερανοσοποιητική σφαιρίνη

- An International Multicenter, Adaptive, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety, Tolerability and Efficacy of Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Adult Hospitalized Patients at Onset of Clinical Progression of COVID-19
- Υπερανοσοποιητική σφαιρίνη - Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin (hIVIG)
 - Πλασμαφαίρεση από αναρρώσαντες δότες
 - Επεξεργασία
 - Περιέχει πολυδύναμα αντισώματα με εξουδετερωτική δράση έναντι του SARS-CoV-2
 - Κυρίως IgG, πολύ χαμηλές περιεκτικότητες IgM, IgA
 - Συγκεκριμένος τίτλος αντισωμάτων
 - Συνεργασία – προϊόντα από διαφορετικές εταιρείες
- Βασική υπόθεση: η hIVIG μειώνει το κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου/θανάτου
- Νοσηλευόμενοι ασθενείς με έναρξη συμπτωμάτων ≤ 12 ημερών
- Remdesivir και στα δύο σκέλη (hIVIG – Placebo)
- 7-βαθμη διατεταγμένη κλίμακα κλινικής κατάστασης
- Στόχος: τυχαιοποίηση 500 ασθενών
- Συμμετέχουν 6 κλινικές από την Ελλάδα (4 Αθήνα, 1 Θεσσαλονίκη και 1 Αλεξανδρούπολη)

INSIGHT 014 - TICO

- A Multicenter, Adaptive, Randomized, Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for Hospitalized Patients with COVID-19
- “Master protocol”: αξιολόγηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας πολλαπλών πειραματικών φαρμάκων που στοχεύουν στην τροποποίηση της ανοσιακής απάντησης στον SARS-CoV-2
- Σχεδιασμός 2-σταδίων: Στο πρώτο στάδιο γίνεται αξιολόγηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και αναλόγως των αποτελεσμάτων η μελέτη προχωρά στο στάδιο 2
- Στόχος 300 (ή 450 αν αξιολογούνται ταυτόχρονα δύο φάρμακα) ασθενείς στο πρώτο στάδιο και 1000 (1500) για το δεύτερο (συμπεριλαμβανομένων αυτών από το πρώτο στάδιο)
- Placebo+SOC (το SOC μπορεί να περιλάβει φάρμακα που θα αποδειχθούν ασφαλή και αποτελεσματικά στη διάρκεια της μελέτης)
- Εκβάσεις με βάση 2 7-βαθμες διατεταγμένες κλίμακες για Στάδιο 1 (ημ. 5) και χρόνος έως ανάρρωση για Στάδιο 2
- Αρχικό focus: **εξουδετερωποιητικά μονοκλωνικά αντισώματα** (συνθετικά παραγόμενες πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος)

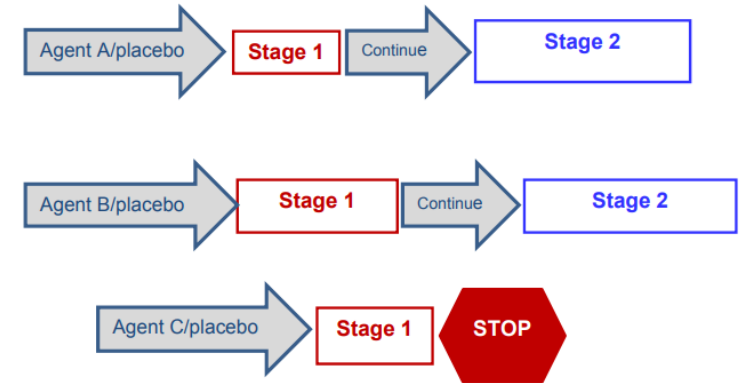
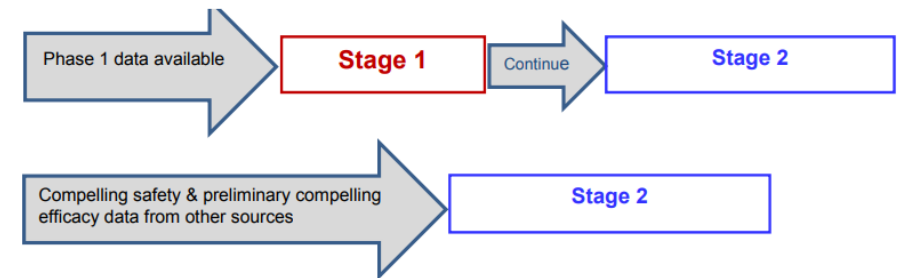


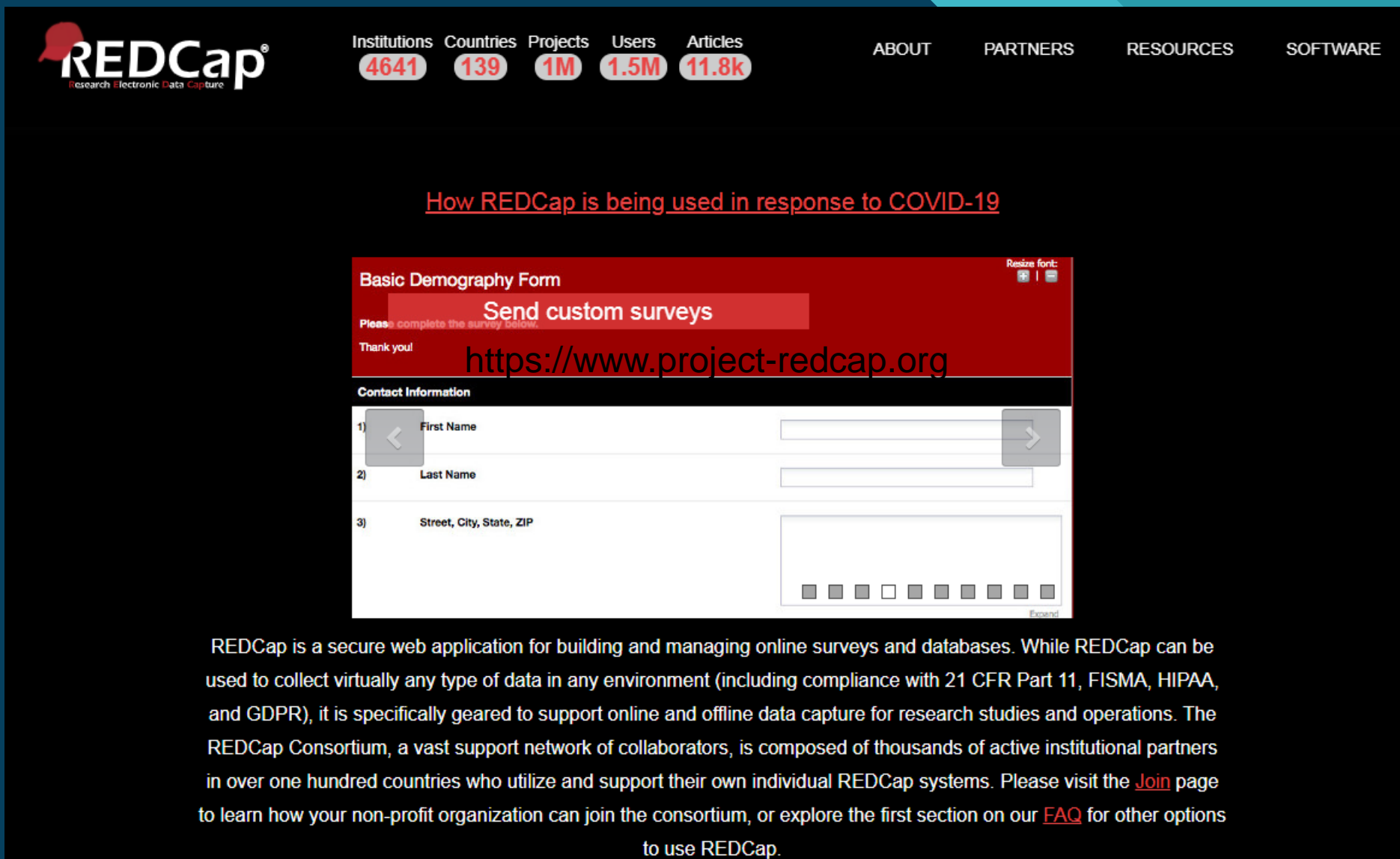
Figure 2 Two Pathways for Entry



Άλλες INSIGHT μελέτες

- INSIGHT 11 – ICOS: Observational Cohort Study μη νοσηλευόμενων ασθενών.
 - Στόχος: η μελέτη της φυσικής πορείας της νόσου σε άτομα που δεν χρειάζονται νοσηλεία κατά την ένταξη στη μελέτη
 - Κύρια έκβαση: χρόνος μέχρι την εισαγωγή σε νοσοκομείο ή θάνατο
 - Παρακολούθηση: 28 ημέρες
 - Έχει ξεκινήσει η ένταξη ασθενών σε κλινικές στην Ελλάδα (Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Αλεξανδρούπολη)
- INSIGHT 04 – Genomics: Υπομελέτη όλων των πιο πάνω.
 - Στόχος: ο εντοπισμός γενετικών παραγόντων που δρουν προστατευτικά ή επιβαρυντικά στην υπό μελέτη νόσο (COVID-19)

Βάσεις δεδομένων - REDCap - <https://www.project-redcap.org>



The screenshot displays the REDCap website interface. At the top left is the REDCap logo with the tagline "Research Electronic Data Capture". To the right, a navigation menu includes "ABOUT", "PARTNERS", "RESOURCES", and "SOFTWARE". A central statistics bar shows: Institutions (4641), Countries (139), Projects (1M), Users (1.5M), and Articles (11.8k). Below this is a link: [How REDCap is being used in response to COVID-19](#). The main content area features a "Basic Demography Form" with a "Send custom surveys" button and a "Thank you!" message with the URL <https://www.project-redcap.org>. The form includes a "Contact Information" section with three numbered fields: 1) First Name, 2) Last Name, and 3) Street, City, State, ZIP. Each field has a corresponding input box and a navigation arrow. A "Expand" button is visible at the bottom right of the form.

REDCap is a secure web application for building and managing online surveys and databases. While REDCap can be used to collect virtually any type of data in any environment (including compliance with 21 CFR Part 11, FISMA, HIPAA, and GDPR), it is specifically geared to support online and offline data capture for research studies and operations. The REDCap Consortium, a vast support network of collaborators, is composed of thousands of active institutional partners in over one hundred countries who utilize and support their own individual REDCap systems. Please visit the [Join](#) page to learn how your non-profit organization can join the consortium, or explore the first section on our [FAQ](#) for other options to use REDCap.

ΕΝΕαΣ-COVID19 Μελέτη παρατήρησης

- Εξέλιξη νόσου, παράγοντες κινδύνου και επίπεδο αντισωμάτων ατόμων με λοίμωξη SARS-CoV-2
- Ελληνική μελέτη από το ΕΥΕΙΣ
- **Στόχοι**
 - Εκτίμηση του κινδύνου για νοσηλεία σε περιπατητικούς ασθενείς ή κλινικής εξέλιξης νόσου ή/και θανάτου σε νοσηλευόμενους ασθενείς και εντοπισμό σχετιζόμενων παραγόντων – Διερεύνηση επίδρασης και κοινωνικοοικονομικών παραγόντων
 - Εκτίμηση της ανοσιακής απόκρισης μετά την ανάρρωση από τη λοίμωξη και εξέλιξης στο χρόνο των επιπέδων αντισωμάτων
- Follow-up για νοσηλεία/κλινική εξέλιξη στις 7, 14, 28 ημέρες
- Επίπεδα αντισωμάτων IgA, IgG σε τέσσερα χρονικά σημεία μετά την ανάρρωση: 28 ημέρες, 3 μήνες, 6 μήνες, 12 μήνες
- Συμμετέχουν 8 κλινικές

Άλλες κλινικές μελέτες του ΕΚΠΑ

• **GRECCO-19***: «Χορήγηση κολχικίνης σε ασθενείς με coronavirus disease-19 (COVID-19) για την πρόληψη εξέλιξης και των επιπλοκών της νόσου». (Phase II)

(Καθηγητής Χ. Στεφανάδης)

- 24 κέντρα αποκλειστικά από την Ελλάδα
- αναμένεται να εισαχθούν σε αυτήν 180 ασθενείς.

• **Convalescent Plasma for the Treatment of Patients With Severe COVID-19 Infection.** (Phase II) (Καθηγητής

A. Δημόπουλος)

- 6 Νοσοκομεία
- 60 ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID19
- Χορήγηση πλάσματος ιαθέντων

• **ESCAPE** «Προσωποποιημένη ανοσοθεραπεία στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της οργανικής δυσπραγίας που συνδέεται με λοίμωξη από τον νέο ιό SARS-CoV-2 (COVID-19)». (Phase II) (Καθηγητής Ε. Γιαμαρέλλος)

- συμμετέχουν 18 κέντρα, διεξάγεται αποκλειστικά στην Ελλάδα
- προβλέπεται να εισαχθούν 40 ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 και ΣΕΜ (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων) ή ανοσοδυσλειτουργία
- αγωγή με anakinra ή tocilizumab.

• **SAVE**: «Αξιολόγηση του κινδύνου από τον βιοδείκτη suPAR και πρώιμη αντιμετώπιση της σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας της νόσου COVID-19 με την χορήγηση anakinra». (Phase II) (Καθηγητής Ε. Γιαμαρέλλος)

- ανοικτού-τύπου, μη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη
- διεξάγεται σε 10 κέντρα αποκλειστικά στην Ελλάδα
- προβλέπεται να εισαχθούν 100 ασθενείς.

*Deftereos SG et al; GRECCO-19 investigators. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open.

“The clinical primary end point rate was 14.0% in the control group (7 of 50 patients) and 1.8% in the colchicine group (1 of 55 patients) (odds ratio, 0.11; 95% CI, 0.01-0.96; P = .02).”

Συζήτηση

- Συστηματική συμμετοχή του ΕΚΠΑ σε παγκόσμιες κλινικές δοκιμές μεγάλης σημασίας
- Σημαντική ερευνητική δραστηριότητα του ΕΚΠΑ και σε αποκλειστικά Ελληνικές μελέτες
- Κρίσιμη η συνεισφορά των πανεπιστημιακών κλινικών
- Σημαντικά οφέλη για τους Έλληνες ασθενείς
- Ελπίδα για νέες θεραπείες

Συνεργαζόμενες κλινικές στις μελέτες του ΕΥΕΙΣ

- Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών- Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικών» με κύρια ερευνήτρια την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων κ. Αντωνιάδου Αναστασία.
- Α' Παθολογικής Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ» με κύριο ερευνητή τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμώξεων κ. Μεταλλίδη Συμεών.
- Θεραπευτική Κλινική, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Αλεξάνδρα» με κύρια ερευνήτρια την Καρδιολόγο, Επιμελήτρια Α, ΕΣΥ, κ. Τρίκκα Χρυσάνθη.
- Γ' Παθολογική Κλινική, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Σωτηρία» με κύρια ερευνήτρια την Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων κ. Πουλάκου Γαρυφαλλιά.
- Ε' Παθολογική Κλινική & ΜΕΛ του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός» με κύριο ερευνητή τον Παθολόγο Λοιμωξιολόγο, Διευθυντή ΕΣΥ, κ. Παπασταμόπουλο Βασίλειο.
- Κέντρο Υγείας Ν. Μηχανιώνας, Θεσσαλονίκης με κύρια ερευνήτρια την Διευθύντρια ΕΣΥ Γενικής Ιατρικής, κ. Γαβανά Μάγδα.
- Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης με κύριο ερευνητή τον Επίκουρο Καθηγητή, Παθολογίας-Λοιμώξεων, κ. Παναγόπουλο Περικλή.
- Α' Πανεπιστημιακή κλινική εντατικής θεραπείας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Γενικού Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», με Κύριο Ερευνητή τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Καλομενίδη
- Α' Παθολογική-Λοιμώξεων Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Σωτηρία» με κύρια ερευνήτρια την Επιμελήτρια Α, ΕΣΥ κ. Λουρίδα Παναγιώτα