



BREAKING NEW GROUND IN MEDICINE: COVEND WELCOMES THE FIRST PATIENTS IN THE PIONEERING ARDS CLINICAL TRIAL IXION 2.0

From vision to reality – a rocky path

The EU-funded COVend consortium announces the enrolment of first patients in the IXION 2.0 clinical trial at the Goethe University Hospital Frankfurt. Originally targeting the progression of mild to severe COVID-19 in high-risk patients, the trial entailed a precision medicine approach with the innovative therapeutic agent FX06. However, given the evolving dynamics of COVID-19, a strategic change has been made to instead investigate potential benefits of the drug for acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. Critical cases of COVID-19 and ARDS have a common molecular cause: an unbalanced immune response of the human body against pathogens or severe tissue damage leads to systemic endothelial dysfunction and subsequent failure of the lungs and other organs.

Prof. Kai Zacharowski, MD PhD ML FRCA FESAIC, the scientific coordinator of COVend, heads the Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy at Goethe University Hospital Frankfurt. Prof. Zacharowski and Dr. Petra Wuelfroth, the co-founder of F4 Pharma in Vienna, have spearheaded this new scientific direction of IXION 2.0. The consortium and clinical trial were restructured in record time, underlining the unwavering joint commitment to innovative medical research in critical health conditions.

The burden of ARDS and the innovative therapeutic agent named FX06

ARDS is a critical medical challenge without drug-based treatment options and often develops as a result of an unbalanced immune response caused by viral or bacterial infections, severe trauma, major surgery, or blood transfusions. In ARDS patients, the gas exchange is impaired due to dysfunctional capillaries, damaged alveoli, and fluid accumulation in the lungs. Studies report 7-23 cases of ARDS per 100,000 inhabitants in Europe each year. ARDS accounts for around 10% of all ICU admissions and around 20% of mechanically ventilated patients, with in-hospital mortality rates of up to 45%. Despite decades of research, no effective drug treatment has yet been developed, which emphasises the urgent need for innovative therapeutic approaches.

FX06, a naturally occurring fibrin fragment in the human body, introduces a novel mechanism of action targeting the molecular origin of ARDS. It binds to vascular endothelial cadherin, a molecule at the surface of the endothelial cells lining the inside of capillaries. FX06 has an anti-inflammatory and capillary-protecting effect and can thus counteract the vicious spiral that progressively worsens the patient's condition.



Funded by the European Union. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or the European Health and Digital Executive Agency (HADEA). Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.

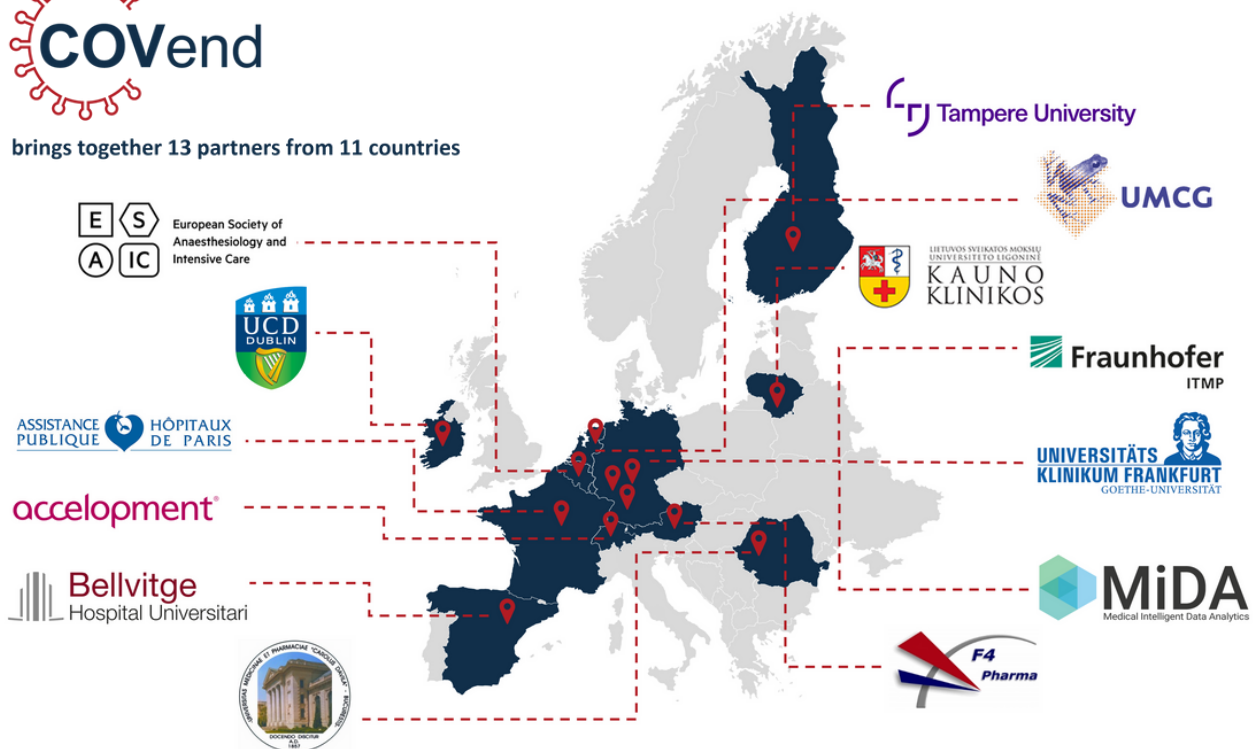
Harmonising research across borders – for patients and healthcare professionals

The IXION 2.0 study is an exploratory, randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel phase II clinical trial. IXION 2.0 is being conducted in five European countries (France, Germany, Lithuania, Romania and Spain) and is open to patients of both sexes and all ethnicities, ensuring a diverse study population representative for all European citizens. It is embedded in the EU-funded COVend project – a multidisciplinary initiative that brings together clinicians, biochemists, data scientists, and economists to gain a comprehensive understanding of ARDS and identify effective treatment strategies for real-world scenarios.

Clinical studies in ARDS have been notoriously unsuccessful. The results of the IXION 2.0 study will therefore include patient-relevant outcomes and use an exploratory molecular analysis of the proteins, lipids, and metabolites in the blood of the study participants (known as ‘multi-omic analysis’) to identify subtle pathophysiological differences between patient groups. AI tools complement the data and enable an individualised clinical practice to select patients who will benefit from the therapy and monitor its efficacy based on unique biomarkers. Advanced cell biology methods using endothelial cell lines will uncover the molecular mechanism of FX06, contributing to knowledge-based trust and transparency in medicine and potentially paving the way for further life-saving applications. In addition to scientific research, the COVend consortium is also dedicated to the evaluation of FX06 from a health economic perspective. By developing a dynamic model, the socio-economic benefits and cost-effectiveness of FX06 will be assessed to ensure its practical feasibility in healthcare.



brings together 13 partners from 11 countries



Funded by the European Union. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or the European Health and Digital Executive Agency (HADEA). Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.

Advancing a resilient healthcare future: Innovative focus on host response offers new hope in current and future critical clinical needs

Healthcare systems across Europe and around the world are struggling with challenges such as staff shortages, high workloads, mental health issues among medical workers, and the constant threat of emerging pathogens. The adaptation of the IXION 2.0 study to focus on ARDS provides a proactive and strategic response to these issues.

Numerous clinical events induce the immune pathways that ultimately lead to systemic endothelial dysfunction and ARDS; thus, it remains a major burden for intensive care units. In the field of infectious diseases, ARDS is not limited to COVID-19, but is also caused by other viruses of concern such as Dengue, Lassa fever, and Ebola. The focus on ARDS patients of different aetiologies addresses the immediate need for effective therapies while improving the resilience and preparedness of the healthcare system for future pandemics. This approach acknowledges the common pathophysiological mechanisms of systemic endothelial inflammation and damage that are causative for the past and likely critical for future outbreaks and clinical needs. The development of the FX06 precision therapy is particularly important given the innovative mechanism of FX06. By targeting the host response, the action of FX06 remains independent of viral mutations and strains. The COVend consortium aims to create an immediately available, precisely defined, and cost-effective treatment option that strengthens the healthcare system against a wide variety of future threats related to systemic endothelial inflammation and multiple organ dysfunction.

It is always difficult to have a vaccine or therapeutic against a disease, which we don't know. Fortunately, nature has equipped us with a defence system that is working against known and unknown pathogens. FX06 improves the response of the body and arms us against future threats.

Dr. Petra Wuelfroth

COVend Innovation Manager

Amidst the complex challenges of modern healthcare, the multidisciplinary and innovative approach of the COVend consortium is a testament to the power of scientific collaboration, diversity, and collective resilience in pushing new frontiers in medicine. For a deeper insight into our groundbreaking work, we invite you to explore further on the [COVend website](#) and join our community on social media ([LinkedIn](#), [X](#)).

Questions to be directed to:

- COVend (grant agreement no. 101045956): contact@covend-project.eu
- Project coordinator, Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt: Prof. Kai Zacharowski, MD PhD ML FRCA FESAIC, zacharowski@med.uni-frankfurt.de
- FX06, F4 Pharma, Dr. Petra Wuelfroth, PhD, petra.wuelfroth@f4-pharma.com



NEUE WEGE IN DER MEDIZIN BESCHREITEN: COVEND BEGRÜSST DIE ERSTEN PATIENTEN IN DER WEGWEISENDEN ARDS- STUDIE IXION2 .0

Von der Vision zur Realität - ein steiniger Weg

Das EU-geförderte COVend-Konsortium gibt die Rekrutierung der ersten Patienten in der IXION2.0 Studie am Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt bekannt. Ursprünglich zielte die Studie darauf ab, das Fortschreiten einer leichten bis mittleren COVID-19-Erkrankung bei Hochrisikopatienten mit dem innovativen Therapeutikum FX06 zu verhindern. Angesichts der sich entwickelnden Dynamik von COVID-19 wurde ein strategischer Wechsel vollzogen, um den potenziellen Nutzen des Medikaments für Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) zu untersuchen. Schwer erkrankte COVID-19 und ARDS Fälle haben eine gemeinsame molekulare Ursache: eine überschüssige Immunreaktion gegen Krankheitserreger, was zu einer schweren Gewebeschädigung führen kann. In beiden Fällen sind die kleinen Blutgefäße betroffen, deren Schädigung zu einem multiplen Organversagen führen können.

Prof. Kai Zacharowski, der wissenschaftliche Koordinator von COVend und Leiter der Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt und Dr. Petra Wülfroth, Mitbegründerin von F4 Pharma, dem Hersteller von FX06, in Wien, haben diese neue wissenschaftliche Ausrichtung von IXION2.0 maßgeblich vorangetrieben. Konsortium und klinische Studie wurden in Rekordzeit umstrukturiert, um gemeinsam neue Lösungsansätze in der Intensivmedizin zu entwickeln.

Die Problematik von ARDS und das innovative Therapeutikum FX06

ARDS ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild, welches sich infolge viraler oder bakterieller Infektionen, aber auch nach grösseren Verletzungen, Operationen oder auch nach Bluttransfusionen entwickeln kann. Eine medikamentöse Behandlung gibt es zur Zeit noch nicht.. Bei ARDS-Patienten ist der Gasaustausch in der Lunge gestört und es kommt zu Flüssigkeitsansammlungen. Studien berichten von 7-23 ARDS-Fällen pro 100.000 Einwohner in Europa pro Jahr. Auf ARDS entfallen etwa 10 % aller Einweisungen in die Intensivstation und etwa 20 % der mechanisch beatmeten Patienten, wobei die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus bis zu 45 % beträgt.

FX06, ein natürlich im menschlichen Körper vorkommendes Fibrinfragment, bietet einen neuartigen Wirkmechanismus, der auf den molekularen Ursprung von ARDS abzielt. Es dockt an ein Protein an, welches die Endothelzellen im Inneren der Blutgefäße miteinander verbindet und verhindert damit, dass die kleinen Blutgefäße löchrig werden. FX06 hat eine entzündungshemmende und kapillarschützende Wirkung und kann so der negativen Abwärtsspirale entgegenwirken, die den Zustand des Patienten immer weiter verschlechtert.



Funded by the European Union. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or the European Health and Digital Executive Agency (HADEA). Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.

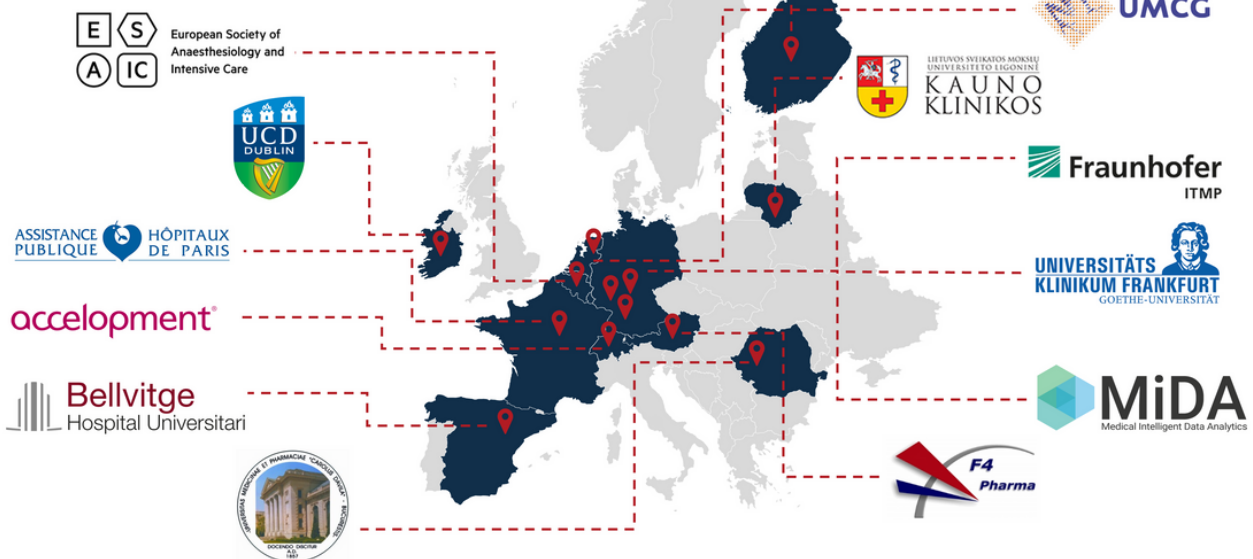
Harmonisierung der Forschung über Grenzen hinweg - für Patienten und medizinisches Fachpersonal

Die IXION2.0-Studie ist eine explorative Placebo- kontrollierte Phase II Studie. IXION2.0 wird in fünf europäischen Ländern (Frankreich, Deutschland, Litauen, Rumänien und Spanien) durchgeführt und steht Patienten, die älter als 18 Jahre sind, offen. Damit soll eine vielfältige, für alle europäischen Bürger repräsentative Studienpopulation gewährleistet sein. Die Studie ist eingebettet in das EU finanzierte COVend-Projekt - eine multi-disziplinäre Initiative, die Kliniker, Biologen, Biochemiker, Datenwissenschaftler und Ökonomen zusammenbringt, um ein umfassendes Verständnis von ARDS zu gewinnen und wirksame Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Klinische Medikamenten- Studien zu ARDS in den letzten Jahren waren wenig erfolgreich. Die Initiatoren der IXION2.0 Studie hoffen daher, mit einem zusätzlichen molekularbiologischen Ansatz die Erfolgswahrscheinlichkeit zu erhöhen. Die Untersuchungsergebnisse dienen weiter als Datengrundlage für einen machine learning Ansatz, um subtile pathophysiologische Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu identifizieren. Ziel ist es, einen Algorithmus zu entwickeln, der es erlaubt, mit Hilfe von Biomarkern Patienten besser zu diagnostizieren und zielgerichtet zu behandeln. In einem weiteren Teilprojekt werden moderne zellbiologische Methoden angewendet, um den molekularen Wirkmechanismus von FX06 weiter zu entschlüsseln und Therapieformen zu identifizieren, die über die Behandlung von ARDS hinausgehen. Neben der wissenschaftlichen Forschung widmet sich das COVend-Konsortium auch der Bewertung von FX06 aus gesundheitsökonomischer Sicht. Durch die Entwicklung eines dynamischen Modells sollen der sozioökonomische Nutzen und die Kosteneffizienz von FX06 bewertet werden.



brings together 13 partners from 11 countries



Funded by the European Union. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or the European Health and Digital Executive Agency (HADEA). Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.

Resiliente Gesundheitsversorgung der Zukunft: Ein Fokus auf die «Wirtsreaktion» bietet neue Hoffnung für aktuelle und zukünftige Pandemien

Gesundheitssysteme in Europa und der ganzen Welt haben mit Herausforderungen wie Personalmangel, hoher Arbeitsbelastung, psychischen Problemen bei medizinischem Personal und der ständigen Bedrohung durch neue Krankheitserreger zu kämpfen. Die Anpassung der IXION2.0-Studie mit dem Schwerpunkt auf ARDS ist eine proaktive und strategische Antwort auf diese Probleme.

Erkrankungen unterschiedlicher Pathophysiologie lösen im Körper eine Immunreaktionen aus, die letztlich zu einer systemischen Entzündung und erhöhter Gefäßpermeabilität führen können. Im Bereich der Infektionskrankheiten ist ARDS nicht auf COVID-19 beschränkt, sondern wird auch durch andere gefährliche Viren wie Dengue, Lassa oder Ebola verursacht. Die Konzentration auf ARDS-Patienten unterschiedlicher Ätiologie trägt dem unmittelbaren Bedarf an wirksamen Therapien Rechnung und verbessert gleichzeitig die Widerstandsfähigkeit und Bereitschaft des Gesundheitssystems für künftige Pandemien. Mit diesem Ansatz werden die gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismen der systemischen Endothelentzündung und -schädigung untersucht, die für die vergangenen Ausbrüche ursächlich und für künftige Ausbrüche und klinische Bedürfnisse wahrscheinlich entscheidend sein können. Die Entwicklung von FX06 ist angesichts des innovativen Mechanismus hier besonders wichtig. Da FX06 auf die Wirtsreaktion abzielt, bleibt die Wirkung der Substanz unabhängig von viralen Mutationen und Stämmen. Ziel des COVend-Konsortiums ist es, eine sofort verfügbare, genau definierte und kosteneffiziente Behandlungsoption zu schaffen, die das Gesundheitssystem gegen eine Vielzahl zukünftiger Bedrohungen im Zusammenhang mit systemischer Endothelentzündung und multipler Organdysfunktion stärkt.

Es ist immer herausfordernd, einen Impfstoff oder ein Therapeutikum gegen eine neue, noch unbekannte Krankheit zu entwickeln und oft auch ein Wettlauf gegen die Zeit. Glücklicherweise hat uns die Natur mit einem Abwehrsystem ausgestattet, das gegen die Folgen bekannter ebenso wie unbekannter Krankheitserreger wirkt. FX06 zielt auf einen universalen Mechanismus des Körpers auf Bedrohungssituationen und kann daher lebensrettend sein.

Dr. Petra Wüelfroth

COVend Innovationsmanagerin

Amidst the complex challenges of modern healthcare, the multidisciplinary and innovative approach of the COVend consortium is a testament to the power of scientific collaboration, diversity, and collective resilience in pushing new frontiers in medicine. For a deeper insight into our groundbreaking work, we invite you to explore further on the [COVend website](#) and join our community on social media ([LinkedIn](#), [X](#)).

Fragen richten Sie bitte an:

- COVend (grant agreement no. 101045956): contact@covend-project.eu
- Projektkoordinator, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt: Prof. Kai Zacharowski, MD PhD ML FRCA FESAIC, zacharowski@med.uni-frankfurt.de
- FX06, F4 Pharma, Dr. Petra Wülfroth, petra.wuelfroth@f4-pharma.com