

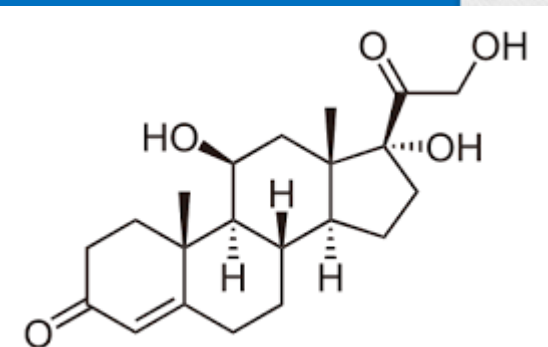
Indokolt-e kortikoszteroid adása pneumóniában, és
ha igen, mikor?

A 2018-as ERS kongresszuson elhangzottak
nyomán

2019.január 25.

Dr. Balikó Zoltán

PTE KK, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Pulmonológia, Pécs



Antoni Torres

Esetismertetés

ERS, Párizs, 2018.szeptember 16.

Komorbiditás CAP esetekben:

72 éves férfi, diabetes m., alkohol fogyasztó, dohányos, COPD, hipertónia. 3 hónappal korábban AECOPD – 5 napig Augmentint kapott.

Kórházi felvételkor: mentális konfúzió, hőemelkedés, SaO₂ 86%, emelkedett légzésszám, RR csökkent, T: 35.2 C, Se Na csökkent, fvs. emelkedett, thrombocyta csökkent --- septicus shock. Hemokultúra, köpet tenyésztés, vizelet antigén pozitív *Str pneumoniae*-ra.

Kezdő th.: ceftriaxon+macrolid.

48 óra múlva sok szervi elégtelenség, pitvarfibrilláció jelentkezett. NIV indult.
Megjegyzés: aminopenicillin rezisztens *Str pneumoniae* esetén a mortalitás 28.8%.
Növekvő életkorral gyakrabban fordul elő. Súlyos CAP halálozása ITO-ban 12-36%.

Az antibiotikumokon nem változtattak, kortikoszteroidot adtak. (Torres A et al. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 313: 677-86). **Jav.: 0.5 mg/kg bolus/12 óra 36 órán belül 5 napig i.v.**

A beteg hemokultúrájából meglett az antibiotikum érzékenység, ezért nem volt okuk változtatni, additív kezeléssel (volumen pótlás/vasopresszor) a beteg kijött a szepszisből.

Konklúzió: ebben a klinikai helyzetben is jó választás a béta lactam/macrolid vagy respiratórikus fluorokinolon.

Irodalom

PRO

1. Torres A et al. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 313: 677-86.
2. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ és mtsai. Efficacy and Safety of corticosteroids for Community Acquired Pneumonia: A systemic review and Meta-Analysis. *CHEST* 2016; 149 (1): 209-219.
3. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P és mtsai. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis *Annals of Intern Med* 2015; 163: 519-528.
4. Majid Shafiq, et al. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Medicine* 2013; 8: 68–75.
5. Torres A, Cilloniz C. Severe community-acquired pneumonia: Corticosteroids as adjunctive treatment to antibiotics *Community Acquir Infect* 2016; 3: 1-3.

Irodalom

-
6. Annane et al. Hydrocortison and Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *New Engl J Med* 2018; 378: 809-818.
 7. Stern A et al. [Intervention Review] Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD007720. DOI: 0.1002/14651858.CD007720.pub3.

KONTRA

1. Woodhead M, Blasi F, Ewig S és mtsai. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 2: S27-S72.
2. Mandell LA, Wunderik RG, Anzueto A és mtsai. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2: S27-S72.

Irodalom

3. Venkatesh et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock *New Engl J Med* 2018; 378: 797-808.
4. Briel M et al (...Torres) Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data. Metaanalysis. *CID (Clinical Infectious Diseases)* 2018; 66(3): 346–354.

Torres A és mtsai tanulmányának kiinduló pontja az volt, hogy a súlyos tüdőgyulladásban extrém gyulladásos reakció zajlik, amit a kortikoszteroid a cytokinek csökkentésével kedvezően befolyásolhat.

A multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatukba a súlyos CAP-ban szenvedő betegeiket 150 mg/l feletti CRP érték esetén vonták be.

A methylprednisolon i.v. adagja 0.5 mg/testsúlykg/12 óra volt 5 napon át a felvételt követő 36 órán belül elkezdve. Ebbe a csoportba 61 beteg tartozott, a placebo csoportban 59 beteg szerepelt.

A kórházi mortalitás ebben az esetben másodlagos végpont volt, az elsődleges végpontok a klinikai kórlefolyás meghatározott paramétereit (többek között a gépi lélegeztetés szükségessége) voltak.

Eredményeik szerint kevesebb kezelési elégtelenség volt kortikoszteroid kezelés mellett, ugyanakkor a **kórházi mortalitás nem tért el a két csoport között**; 18%-ban észleltek hyperglycaemiát. A diszkusszió végén hangsúlyozzák a további vizsgálatok szükségességét, melyektől eredményeik megerősítését remélik.

Wan YD és munkatársai a Cochrane Collaboration módszernek megfelelő módon szisztemás metaanalízist végeztek az 1950 május és 2015 május között CAP-ban alkalmazott kortikoszteroidokkal foglalkozó klinikai vizsgálatok adataival.

A megfigyeléses vizsgálatokat az RCT eredményeinek megerősítésére vonták be az elemzésbe.

Az elsődleges végpont a mortalitás, a másodlagos végpontok a nem kívánatos események, hyperglycaemia, szuperinfekció, gastrointestinális vérzés, empyema és ARDS voltak. A hatékonysági kimeneteli tényezőket (a kórházban és az ITO-ban eltöltött időt, az i.v. antibiotikum adásának időtartamát, a klinikai stabilizálódásig eltelt időt és a kórházi újrafelvételek arányát) is megvizsgálták.

9 RCT-ből 1667; 6 megfigyeléses tanulmányból 4095 beteget vontak be a metaanalízisbe. Az RCT-k közül négyben a CAP súlyos (PSI=pneumonia severity index: IV, V), ötben kevert (enyhe és súlyos) volt.

A megfigyeléses vizsgálatokban valamennyi beteg súlyos CAP-ban szenvedett.

A betegek állapotát legalább 28 napig követték, a methylprednisolon átlagos dózisa 30 mg/nap, időtartama 7 nap volt.

○ **Eredményeik szerint a kortikoszteroid kezelés nem csökkentette szignifikánsan a mortalitást.**

Számításaik szerint a kortikoszteroidnak a mortalitásra kifejtette hatásának megítéléséhez legalább 2546 beteg adataira lenne szükség RCT-ben. A megfigyeléses tanulmányok adatai sem módosították az RCT-k mortalitási eredményeit.

A másodlagos végpont elemzéseket megnehezítette, hogy az adatok közlése következetlen volt, de azt meg tudták állapítani, hogy a kortikoszteroid kezelés majdnem minden vizsgálatban csökkentette a kórházi és az intenzív osztályos tartózkodás idejét, az i.v. antibiotikum adásának a tartamát és a klinikai stabilitásig eltelt időt.

A kortikoszteroid mellett érdeemi nem kívánatos esemény nem fordult elő. Az ARDS kockázata csökkent, de ez a tanulmányokban nem volt előre meghatározott szempont, így ezt az adatot óvatossággal kell kezelni.

- Összességében megállapítják, hogy súlyos CAP-ban a kortikoszteroidok biztonsággal alkalmazhatók,
- valószínűleg csökkentik az ARDS előfordulását, a kórházi és ITO tartózkodást, az i.v. antibiotikum adásának az időtartamát és a klinikai stabilitásig eltelt időt.
- **A nagyon súlyos CAP esetekben a nagyobb adagban és korán adott kortikoszteroid a mortalitást csökkentette,** azonban a kis esetszám miatt a mortalitást befolyásoló hatás megítéléséhez további vizsgálatok elvégzését tartják szükségesnek.

A kortikoszteroid terápia csökkentette a mortalitást és a morbiditást felnőttkori súlyos CAP-ban

Egy halálos kimenetel megelőzéséhez a kezelt betegszám (NNT: „number needed to treat”) 18 volt (95% CI 12 to 49).

Emellett a kortikoszteroid terápia csökkentette a morbiditást, de a mortalitást nem gyermekben és felnőttben egyaránt nem súlyos CAP esetében.

A kezelés több nem kívánatos mellékhatással járt, különösen a hyperglycaemia tekintetében, de a káros hatás nem haladta meg a kezelés előnyét.

Súlyos CAP-ban (PSI PORT V szerint) az NNT 18-nak bizonyult egy halálos kimenetel elkerülésére (PORT=Pneumonia outcome research trial).

A terápia kiegészítése kortikoszteroiddal hospitalizált CAP-ban **a mortalitásra kifejtett szignifikáns hatás nélkül** egy nappal csökkenti a klinikai stabilitásig eltelt időt és a kórházi tartózkodás idejét. Mindemellett megnövekedett kockázattal, a CAP gyakoribb rehospitalizálódásával és hyperglycaemiával jár együtt.
...1375 per protocol beteg...

Briel M et al (...Torres) Corticosteroids in Patients Hospitalized With CommunityAcquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. CID (Clinical Infectious Diseases) 2018; 66(3):

A kortikoszteroid terápia nem csökkentette a mortalitást szeptikus schockban

1832 a hydrocortison csoportban, 1826 a placebo csoportban.
A betegek 33-36%-a pulmonális (pneumónia) eredetű volt.

Venkatesh et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock *New Engl J Med* 2018; 378: 797-808.

Megbeszélés

A mortalitást Annane et al* közleménye szerint kedvezően befolyásolta a *fludrocortisone* (per os mineralocorticoid!): 7 napig 4x50 mg hydrocortison i.v. bolus +50µg/die fludrocortison.

A többi pro esetben a kórházi és ITO tartózkodást, az i.v. antibiotikum adás idejét, a klinikai stabilitásig eltelt időt rövidítette le.

Pneumo Update Europe 2018: Woodhead: take home message: „Evidence does not support use of corticosteroids in CAP”

DE:

Cochrane 2017 dec. 3: súlyos CAP-ban (PSI PORT V score szerint) NNT 18 egy halálos kimenetel elkerülésére (PORT=Pneumonia outcome research trial).

*Annane et al. Hydrocortison and Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. New Engl J Med 2018; 378: 809-818.

„Take home message”

A kifejezett gyulladással járó súlyos (PSI IV,V) CAP esetekben a korán elkezdett és relatíve nagyobb adagú parenterális kortikoszteroid alkalmazása, bár a mortalitásra nincs hatással (?), a kezelési elégtelenség mutatóit, így a gépi lélegeztetés szükségességét, a shock kialakulását, az elhúzódó gyógyulást kedvezően befolyásolhatja.

Minden esetben egyéni megítélés szükséges, a kortikoszteroid adásának a döntése a kezelőorvos diszkréciója. Mindemellett tudnunk kell, hogy a jelenleg érvényes kezelési útmutatók CAP esetében a kortikoszteroid kezelést nem ajánlják.



670

1568