

## Τα κορτικοστεροειδή στην COVID-19: δεδομένα και ερωτήματα

Τα κορτικοστεροειδή, όπως η υδροκορτιζόνη και η δεξαμεθαζόνη, έχουν αντιφλεγμονώδη, αντι-ινωτική και αγγειοσυσπαστική δράση. Τις τελευταίες δεκαετίες, πολλές κλινικές δοκιμές έχουν εξετάσει τη χρησιμότητα των κορτικοστεροειδών σε σοβαρά ασθενείς με πνευμονία, σηπτικό σοκ ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), ωστόσο, λόγω σημαντικών περιορισμών σε πολλές μελέτες, ετερογενών δοσολογικών σχημάτων και αντικρουόμενων αποτελεσμάτων, η χρήση τους ήταν σχετικά περιορισμένη. Τα τελευταία 3 χρόνια, με βάση αποτελέσματα από μεγαλύτερες και καλύτερα σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις φαίνεται ότι η χρήση τους έχει όφελος στο ARDS και το σηπτικό σοκ. Ωστόσο, λόγω των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, πολλοί γιατροί παρέμειναν διστακτικοί στην χρήση τους. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ, <https://mdimop.gr/covid19/>), συνοψίζουν τα δεδομένα σχετικά με τη θέση των κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση της COVID-19.

Κατά την αρχική φάση της πανδημίας της COVID-19, οι οδηγίες σχετικά με την χρήση των κορτικοστεροειδών ήταν ασαφείς και συγκεχυμένες. Πρώιμα δεδομένα από την Κίνα έδειξαν ένα πιθανό όφελος με ελάττωση της θνησιμότητας σε COVID-19, αλλά υπήρξε ανησυχία σχετικά με την πιθανότητα καθυστερημένης κάθαρσης του ιού και μειωμένης απόκρισης του ανοσοποιητικού. Επιπλέον, μια άλλη μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης έδειξε αυξημένη θνησιμότητα μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με πνευμονία από τον ιό της γρίπης.

Καθώς όμως η πανδημία της COVID-19 εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο, οι γιατροί προσπάθησαν να σταθμίσουν τα πιθανά οφέλη έναντι των πολλών επιπλοκών των κορτικοστεροειδών και πολλές ομάδες ξεκίνησαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για να εξετάσουν την χρήση τους σε σοβαρή COVID-19. Επιπλέον, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συντόνισε μια προοπτική μετα-ανάλυση αυτών των συνεχιζόμενων κλινικών μελετών (PROSPERO CRD42020197242) και οι διαφορετικές ομάδες συμφώνησαν να μοιραστούν τα δεδομένα, ακόμη και πριν από την δημοσίευσή τους.

Με ένα δελτίο τύπου, στις 16 Ιουνίου 2020, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης RECOVERY, που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο, και η οποία άλλαξε την προσέγγιση στην χρήση των κορτικοστεροειδών στην σοβαρή COVID-19. Σε αυτή τη μεγάλη ανοιχτή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με τη συμμετοχή 6425 ασθενών (2104 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δεξαμεθαζόνη και 4321 να λάβουν την συνήθη αγωγή). Η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη (6 mg την ημέρα για 10 ημέρες) μείωσε τη θνησιμότητα κατά το περίπου ένα τρίτο σε διασωληνωμένους ασθενείς (σε 29.3% έναντι 41.4%) και κατά το ένα πέμπτο σε ασθενείς που είχαν ανάγκη για συμπληρωματικό οξυγόνο (σε 23.3% έναντι 26.2%). Ωστόσο, δεν υπήρχε όφελος μεταξύ των ασθενών που δεν χρειάζονταν οξυγόνο ή διασωλήνωση και μάλιστα δεν μπορούσε να αποκλειστεί η πιθανότητα βλάβης.

Στο πρόσφατο τεύχος της ιατρικής επιθεώρησης JAMA περιλαμβάνονται τα αποτελέσματα 3 τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών κλινικών μελετών που αξιολόγησαν τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19, καθώς και την προοπτική μετα-ανάλυση που χρηματοδοτείται από τον ΠΟΥ. Και οι 3 κλινικές μελέτες σταμάτησαν την ένταξη επιπλέον ασθενών μετά τον Ιούνιο του 2020 και το δελτίο τύπου της μελέτης RECOVERY.

Η πρώτη μελέτη (REMAP-CAP), μια πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη τυχαιοποίησε 403 ασθενείς με σοβαρή COVID-19 σε 1 από 3 ομάδες: υδροκορτιζόνη χαμηλής δόσης, υδροκορτιζόνη σε προσαρμοσμένη από την βαρύτητα του σοκ δόση ή χωρίς υδροκορτιζόνη. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η υδροκορτιζόνη (είτε σε σταθερή είτε σε προσαρμοσμένη δόση) πιθανώς βελτιώνουν την έκβαση αλλά τα δεδομένα ήταν ανεπαρκή για να προσδιορίσουν το βέλτιστο σχήμα υδροκορτιζόνης.

Η κλινική μελέτη CoDEX τυχαιοποίησε 299 ασθενείς σε 41 ΜΕΘ στη Βραζιλία με μέτρια ή σοβαρό ARDS και COVID-19 σε δεξαμεθαζόνη υψηλής δόσης (20 mg ανά ημέρα για 5 ημέρες, στη συνέχεια 10 mg ανά ημέρα για 5 ημέρες) έναντι της συνήθους θεραπείας μόνο (δηλαδή χωρίς κορτιζόνη). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η δεξαμεθαζόνη αύξησε τις μέρες εκτός αναπνευστήρα (σε 6.6 έναντι 4,  $p=0.04$ ), όμως το 35% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη συνήθη φροντίδα έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση κορτικοστεροειδών, μειώνοντας ενδεχομένως το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ των ομάδων μελέτης. Επίσης η θνησιμότητα στις 28 ημέρες δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δυο ομάδων και γενικά ήταν υψηλή (56.3% έναντι 61.5%,  $p=0.83$ ), καθώς 67% των ασθενών ήταν σε βαριά κατάσταση (σε σοκ) όταν ξεκίνησαν αγωγή στην μελέτη. Όμως η μελέτη διακόπηκε νωρίς όταν ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης RECOVERY, και το μέγεθος του δείγματος ήταν ανεπαρκές για την αξιολόγηση της επίδρασης των κορτικοστεροειδών στη θνησιμότητα.

Στη μόνη τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (CAPE COVID) τυχαιοποιήθηκαν 149 ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική νόσο από COVID-19 σε 9 ΜΕΘ στη Γαλλία, σε χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης (έγχυση 200 mg την ημέρα, με σταδιακή ελάττωση της δόσης με βάση πρωτόκολλο) έναντι εικονικού φαρμάκου. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος ή η ανάγκη για συνεχής αναπνευστική υποστήριξη είτε με μηχανικό αερισμό ή οξυγόνο υψηλής ροής στις 21 ημέρες: αυτό παρατηρήθηκε 42.1% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε υδροκορτιζόνη έναντι 50.7% αυτών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ( $p=0.29$ ).

Η προοπτική μετα-ανάλυση από την ομάδα εργασίας της ΠΟΥ (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) συγκέντρωσε δεδομένα από 7 κλινικές μελέτες δοκιμές (RECOVERY, REMAP-CAP, CoDEX, CAPE COVID και 3 πρόσθετες μελέτες), από συνολικά 1703 ασθενείς (678 είχαν τυχαιοποιηθεί σε κορτικοστεροειδή και 1025 στη συνήθη περίθαλψη ή εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων όμως 59% των ασθενών προέρχονται από την μελέτη RECOVERY. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η θνησιμότητα στις 28 ημέρες ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε κορτικοστεροειδή: 222 θάνατοι μεταξύ 678 ασθενών που έλαβαν κορτικοστεροειδή σε σύγκριση με 425 θανάτους μεταξύ 1025 ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στην συνήθη περίθαλψη ή σε εικονικό φάρμακο (αναλογία πιθανοτήτων: 0.66 με 95% διάστημα αξιοπιστίας, 0.53 -0.82,  $p < 0.001$ ), με μικρή ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες. Η συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης κορτικοστεροειδών και μειωμένης θνησιμότητας ήταν παρόμοια για τη δεξαμεθαζόνη και υδροκορτιζόνη, υποδηλώνοντας ότι το όφελος είναι μια γενική επίδραση των γλυκοκορτικοειδών και δεν είναι συγκεκριμένη για συγκεκριμένο κορτικοστεροειδές. Επίσης ήταν μάλλον παρόμοιο μεταξύ σχημάτων κορτικοστεροειδών χαμηλότερης έναντι υψηλότερης δόσης, όπως και το όφελος ήταν μάλλον παρόμοιο μεταξύ ασθενών με λιγότερες έναντι περισσότερες από 7 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, αν και όλοι οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν με σοβαρή νόσο COVID-19. Επιπλέον, τα κορτικοστεροειδή φαίνεται ωφελούν ασθενείς με σοβαρή COVID-19, είτε λαμβάνουν μηχανικό αερισμό (διασωληνωμένοι) είτε συμπληρωματικό οξυγόνο χωρίς να είναι διασωληνωμένοι, αν και η

μετα-ανάλυση δείχνει ότι το όφελος μπορεί να είναι κάπως υψηλότερο σε εκείνους που δεν είναι διασωληνωμένοι. Συνολικά, η μετα-ανάλυση δείχνει ότι η χορήγηση στεροειδών συνδέεται σαφώς με το όφελος μεταξύ των ασθενών με σοβαρή COVID-19, αν και το ακριβές σημείο στην πορεία της νόσου όπου πρέπει να γίνεται η έναρξη των κορτικοστεροειδών σε ένα μεμονωμένο ασθενή παραμένει ασαφές.

Η δημοσίευση αυτών των 3 τυχαιοποιημένων δοκιμών των κορτικοστεροειδών και η προοπτική μετα-ανάλυση σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της μελέτης RECOVERY αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό βήμα προόδου στη θεραπεία ασθενών με COVID-19. Τα κορτικοστεροειδή είναι φθηνά, εύκολα διαθέσιμα και βασίζονται σε αυτά τα δεδομένα, σχετίζονται με μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια με COVID-19. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική ετερογένεια στην επίδραση της θεραπείας στους ασθενείς, έτσι ώστε η θεραπευτική προσέγγιση να είναι πιθανό να βελτιωθεί πέρα από την προσέγγιση της χορήγησης της θεραπείας σε όσους ασθενείς έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με αυτούς που εντάχθηκαν στις μελέτες. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με ήπια οξεία ασθένεια αλλά συνοσηρότητες που αυξάνουν τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να είναι λιγότερο πιθανό να ωφεληθούν. Επιπλέον, παραμένουν ανοικτά πολλά κλινικά κρίσιμα ερωτήματα: Διαφέρουν τα οφέλη και η βέλτιστη δοσολογία των κορτικοστεροειδών μεταξύ των διαφορετικών υποφαινοτύπων ARDS; Πρέπει η χορήγηση κορτικοστεροειδών να εξατομικεύεται, με έναρξη, δοσολογία και διάρκεια καθοδηγούμενη από κλινική ανταπόκριση ή βιοδείκτες, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; Μήπως η φλεγμονή υποτροπιάζει μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών σε ορισμένους ασθενείς; Ποια είναι η πραγματική επίπτωση και η βέλτιστη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών, δεδομένου ότι οι περισσότερες από τις τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν ανοιχτής ετικέτας με ελάχιστη αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών; Πρέπει οι ασθενείς με λιγότερο σοβαρά νόσο ή μη νοσηλεύόμενοι να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή; Ποια είναι η βαρύτητα της νόσου πέρα από την οποία ενδείκνυται τώρα τα κορτικοστεροειδή; Τα κορτικοστεροειδή καθυστερούν την κάθαρση του SARS-CoV-2, ειδικά σε ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νόσο που δεν νοσηλεύονται και εάν ναι, αυτό επηρεάζει τα κλινικά αποτελέσματα; Πρέπει το remdesivir ή άλλα δυναμικά δραστικά φάρμακα να χορηγούνται με τα κορτικοστεροειδή και πως;