

Τα κορτικοστεροειδή στον Covid-19: Δεδομένα και ερωτήματα



ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρύτανη του ΕΚΠΑ

Τα κορτικοστεροειδή, όπως η υδροκορτιζόνη και η δεξαμεθαζόνη, έχουν αντιφλεγμονώδη, αντι-ινωτική και αγγειοσπαστική 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 τυχαίοποιημένες 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 στη χρήση τους. Οι καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ευστάθιος Καστρίτης και θάναος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ, <https://mdimop.gr/covid19/>), συνοψίζουν τα δεδομένα σχετικά με τη θέση των κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση του Covid-19. Κατά την αρχική φάση της πανδημίας του Covid-19, οι οδηγίες σχετικά με τη χρήση των κορτικοστεροειδών ήταν ασαφείς και συγκεχυμένες. Πρώιμα δεδομένα από την Κίνα έδειξαν ένα πιθανό όφελος με ελάττωση της θνησιμότητας σε Covid-19, αλλά υπήρχε 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 του 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 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για να εξετάσουν τη 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 τη 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 στη χρήση των κορτικοστεροειδών στη σοβαρή Covid-19. Σε αυτή τη μεγάλη ανοικτή τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή με τη συμμετοχή 6.425 ασθενών (2.104 τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν δεξαμεθαζόνη και 4.321 να λάβουν τη 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 τυχαίοποιημένων 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 τυχαίοποίησε 403 ασθενείς με σοβαρή Covid-19 σε 1 από 3 ομάδες: Υδροκορτιζόνη χαμηλής δόσης, υδροκορτιζόνη σε προσαρμοσμένη από τη βαρύτητα του σοκ δόση ή χωρίς υδροκορτιζόνη. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η υδροκορτιζόνη (είτε σε σταθερή είτε σε προσαρμοσμένη δόση) πιθανώς βελτιώνει την έκβαση, αλλά τα δεδομένα ήταν ανεπαρκή για να προσδιορίσουν το βέλτιστο σχήμα υδροκορτιζόνης. Η κλινική μελέτη CoDEX τυχαίοποίησε 299 ασθενείς σε 41 ΜΕΘ στη Βραζιλία με μέτριο 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 τυχαίοποιήθηκαν στη συνήθη φροντίδα έλαβε 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

δύο 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 στη 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 ειδικό φάρμακο κλινική μελέτη (CAPE COVID) τυχαίοποιήθηκαν 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 συνεχή αναπνευστική υποστήριξη είτε με μηχανικό αερισμό ή οξυγόνο υψηλής ροής στις 21 ημέρες. Αυτό παρατηρήθηκε 42,1% των ασθενών που τυχαίοποιήθηκαν σε υδροκορτιζόνη έναντι 50,7% αυτών που τυχαίοποιήθηκαν 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 1.703 ασθενείς (678 είχαν τυχαίοποιηθεί σε κορτικοστεροειδή και 1.025 στη συνήθη περίθαλψη ή εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων όμως 59% των ασθενών προέρχεται από τη μελέτη RECOVERY. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η θνησιμότητα στις 28 ημέρες ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε κορτικοστεροειδή: 222 θάνατοι μεταξύ 678 ασθενών που έλαβαν κορτικοστεροειδή σε σύγκριση με 425 θανάτους μεταξύ 1.025 ασθενών που είχαν τυχαίοποιηθεί στη συνήθη περίθαλψη ή σε εικονικό φάρμακο (αναλογία πιθανότητας: 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 πως 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 τυχαίοποιημένων 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 συνοσπρόπτες 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 τυχαίοποιημένες μελέτες ήταν ανοιχτές 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 δυνητικά δραστικά φάρμακα να χορηγούνται με τα κορτικοστεροειδή και πώς;

