

Kortikosteroider

Viral Enfeksiyonlarda Kortikosteroidler

- İnfluenza MERS ,SARS vb viral solunum yolu enfeksiyonlarında yapılan gözlemsel çalışmalarda kortikosteroid kullanımının sağ kalıma yararı olmadığı hatta zararlı olduğunun gösterildi.
 - viral klirensde gecikme,
 - avasküler nekroz, psikoz,
 - DM gibi
- Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunda kortikosteroid kullanımına pandeminin erken dönemlerinde ihtiyat ile yaklaşılmıştır.

Arabi YM et al. Am J Respir Crit Care Med **2018**; 197(6): 757-67.

Lee N et al. J Clin Virol **2004**; 31(4): 304-9.

Xiao JZ et al. Zhonghua Nei Ke Za Zhi **2004**; 43(3): 179-82.

COVID-19 Enfeksiyonunda Neden Kortikosteroidler?

- COVID-19 enfeksiyonu olguların %17-41'de ARDS gelişmekte ve MV gerektirebilmektedir.
- MV ile mortalite artıyor
 - MV önle veya MV süresini kısalt

ARDS'li hastalarda

- doku homeostazını eski haline getirmek,
- yaygın alveolar hasarın çözülmesini hızlandırmak,
- ekstrapulmoner organ disfonksiyonunun çözülmesini hızlandırmak için

uzun süreli düşük-orta doz kortikosteroid tedavisi (KST) kullanılmaktadır. **

Kortikosteroid

- Anti-inflamatuvar ve antifibrotik özellikleri var.
- Sitokin yanıtını önleyebilir
- Pnömonin pulmoner ve sistemik inflamasyonunu rezolüsyonunu hızlandırır.
- Bozulmuş immunregülasyonunu düzeltebilir.

COVID-19 Enfeksiyonunda Neden Kortikosteroidler?

- Kritik hastalarda gelişen ARDS tedavi için oluşturulan bir kılavuzda **9 RKÇ** çalışmanın incelenmesi sonunda ARDS'de en az 7 gün (KST metilprednizolon veya hidrokortizon) kullanılan hastalarda
 - MV süresinin kısaldığı (*7,1 gün %95 GA 3,2-10,9*) ve
 - Sağ kalımın arttığını (*relatif risk 0,64; %95 GA 0,46-0,89*) göstererek metilprednizolon tedavisi için şartlı bir öneride bulunuldu .
 - Geçici hiperglisemi dışında önemli bir yan etki saptanmadı.
 - Hastanede ve daha sonra takiplerde (60 gün, 4 ay, 6 ay bir yıl) sağ kalım yararı gösterildi.

COVID-19 Enfeksiyonunda Neden Kortikosteroidler?

- İspanya'da yapılan bir RKÇ (DEXA-ARDS çalışması, n: 277) orta ve şiddetli ARDS olan ve düşük tidal volüm alan hastalarda **erken dönemde 10 gün verilen deksametazon** ile
 - MV süresinin kısaldığı (*mean difference 5,9 gün; %95 GA 2,7-9,1*) ve tüm nedenlerden mortalitenin (*mean difference, %15,3; %95 GA 4,9-25,9*) azaldığını göstermişlerdir.
- İki metaanalizin verilerinin ortak değerlendirilmesi sonucunda (10 RKÇ ve 1093 hasta) aynı sonuçların pekiştiği söylenmektedir.

COVID-19 Enfeksiyonunda Neden Kortikosteroidler?

- COVID-19 enfeksiyonunda gözlenen inflamasyon ve koagülasyonda gelişen disregülasyona bağlı gelişen akciğer hasarı ve çoklu organ disfonksiyonunun önlenmesi amacıyla diğer nedenlere bağlı gelişen ARDS'lerde olduğu gibi
 - inflamasyon-pıhtılaşma-fibroproliferasyonu down regülasyonunu sağlamak ve böylece uzun süreli sitokin yanıtını önlemek,
 - pnömonide pulmoner ve sistemik inflamasyonun çözülmesini hızlandırabilmek amacıyla

KST ön plana çıkmıştır.

Ek olarak, buzlu cam opasitelerinin BT bulguları ve hiyalin membran ve inflamatuvar eksüdaların histolojik bulguları kortikosteroide yanıt veren inflamatuvar akciğer hastalığı ile uyumludur.

- Kortikosteroid kullanımı ile viral klirensdeki gecikme ne kadar önemli ?
 - Sitokin fırtınasından önemli mi?
- COVID-19 ölüme yol açan tablo düzensiz sistemik inflamasyondur.

Kortikosteroidlerin viral kaynaklı ARDS'de kullanımından yola çıkarak kısa süreli kullanımının nispeten güvenli ve sonuçlarının ölçülebilir olması nedeni ile COVID-19 enfeksiyonunda uygun dönemde kullanılabileceği öngörüldü

- *RECOVERY Collaborative Group. N Engl J Med. Published online July 17, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436.*
- *WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC JAMA 2020*

DSÖ COVID-19 Klinik Şiddet Tanımları

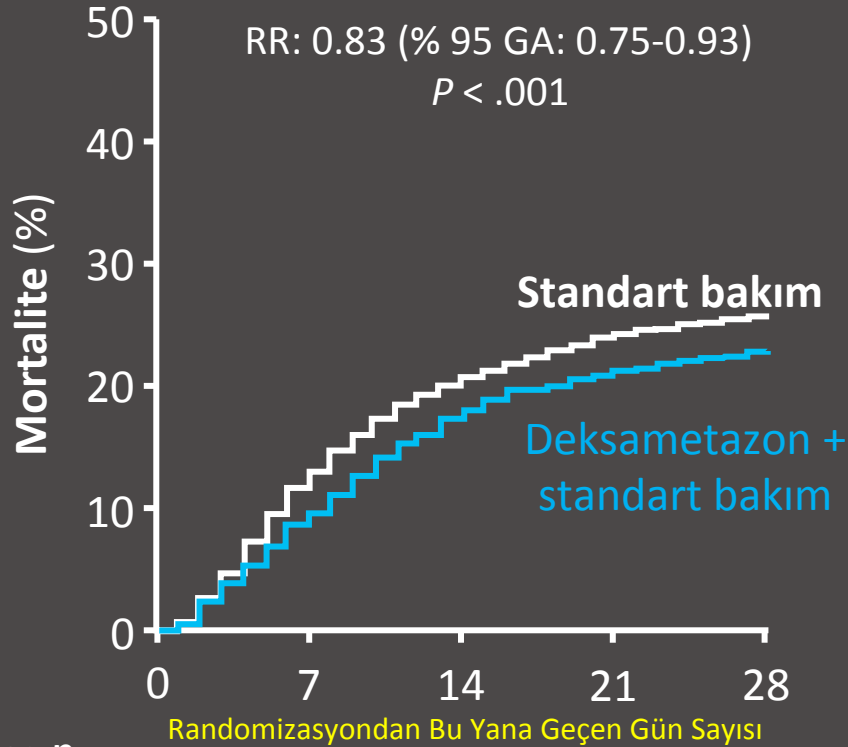
Klinik şiddet tanımı	
Kritik	<ul style="list-style-type: none">• Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok veya normalde mekanik ventilasyon (invazif veya non-invazif) veya vazopressör tedavisi gibi yaşamı sürdüren tedavilerin sağlanmasını gerektiren diğer durumlar için gereken kriterlerle tanımlanır.
Şiddetli	<p>Aşağıda tanımlanan durumların herhangi biri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Oda havasında oksijen saturasyonu < %90• Solunum sayısı > 30/dk - erişkin ve > 5 yaş çocuk; ≥ 40/dk 1-5 yaş; ≥ 50 11-2 ay; ≥ 60/dk < 2 ay• Şiddetli solunum bulguları (aksesuar kas kullanımı, çocuklarda göğüs duvarında çok şiddetli içe çekme, santral siyanoz vb)
Şiddetli olmayan	<ul style="list-style-type: none">• Yukardaki kriterlerden hiçbiri yok

RECOVERY

- İngiltere’de 176 hastane, RÇK ve açık etiketli
 - Randomizasyon deksametazon verilen 2014 vs standart bakım alan 4321 hasta vardı
 - Kanıtlı veya şüpheli COVID-19 hastaları
 - **Primer sonlanım** : 28 günlük mortalite
 - **Sekonder sonlanım**: 28 gün içinde taburcu ve MV veya ölüm
- %16 MV veya ECMO
 - %60 oksijen (non-invazif ventilasyon veya diğer)
 - %24 oksijen almıyor
- **6 mg/gün deksametazon,IV veya PO, 10 gün kullanımı ile aşağıdakilerde azalma sağlanmıştır .**
 - 28 günlük mortalite (*rate ratio 0,83 %95 GA 0,75-093*)
 - Hastanede kalış süresi
 - İnvazif MV ilerleme
 - **Mortalite de en fazla azalma görülen gruplar:**
 - Ek oksijen desteği alan veya MV olan hastalar
 - **Solunum destek ihtiyacı olmayanlarda ise düzelme olmadı.**

RECOVERY: Mortalite

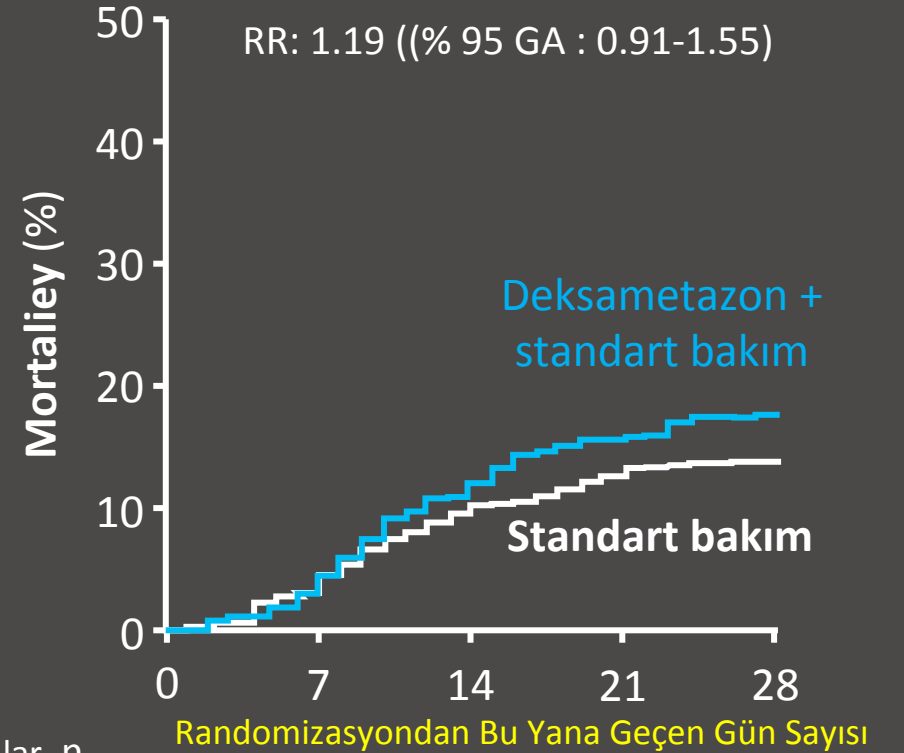
Tüm hastalar (N = 6425)



Risk Altındaki Hastalar, n

Deksametazon	2104	1903	1725	1659	1621
Standart bakım	4321	3754	3427	3271	3205

Oksijen almıyor (n = 1535)

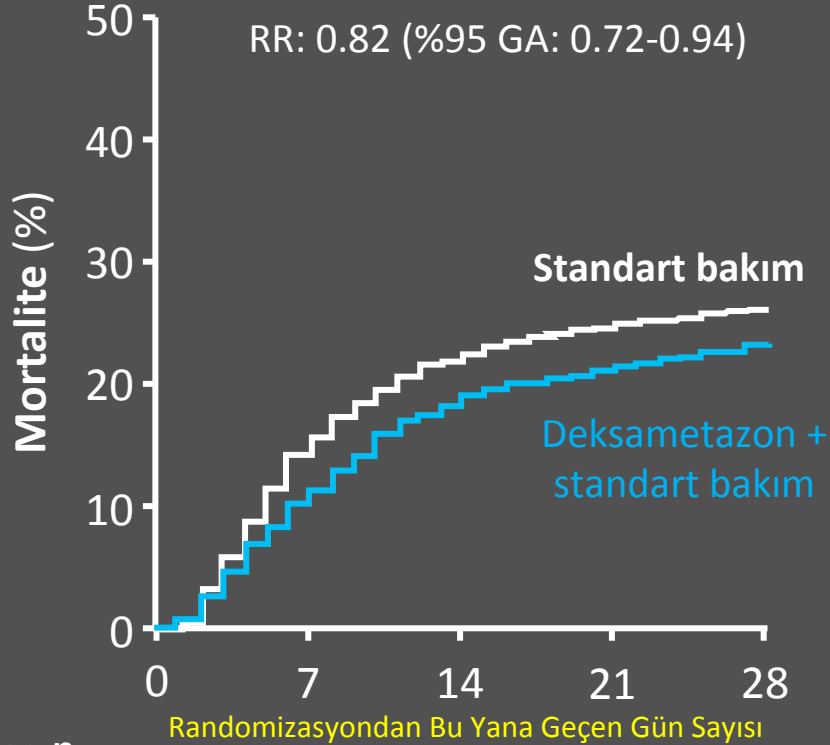


Risk Altındaki Hastalar, n

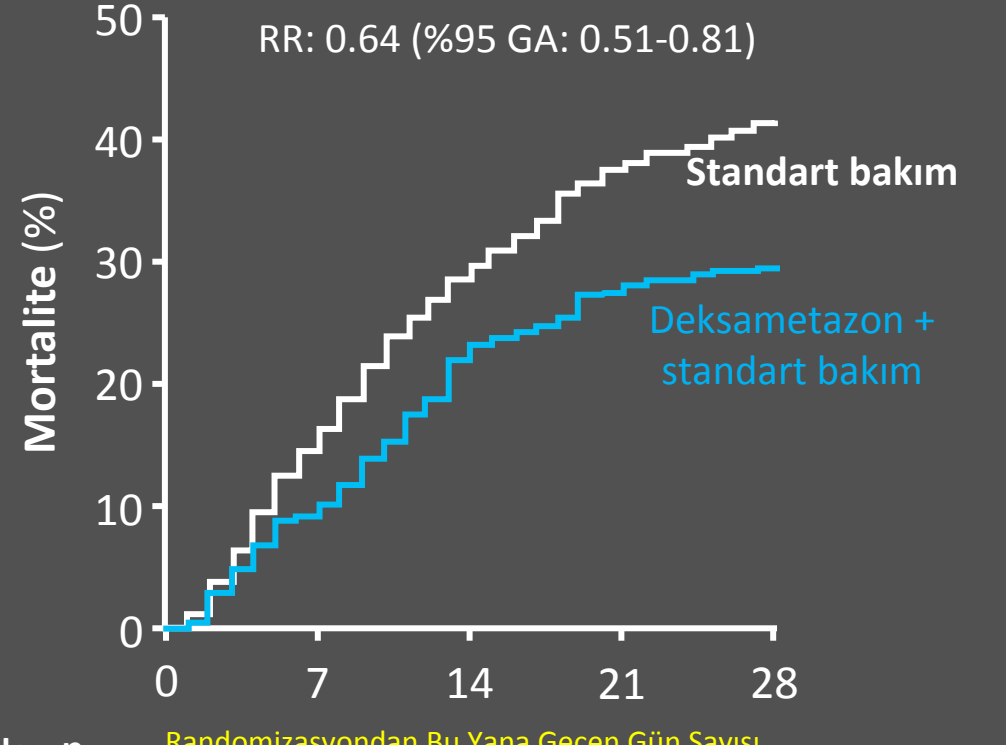
Deksametazon	501	478	441	421	412
Standart bakım	1034	987	928	897	889

RECOVERY: Oksijen veya MV alan Hastalarda Mortalite

Sadece oksijen (n = 3883)



İnvazif MV (n = 1007)



Risk Altındaki Hastalar, n

Deksametazon	1279	1135	1036	1006	981
Standart bakım	2604	2195	2018	1950	1916

Risk Altındaki Hastalar, n

Deksametazon	324	290	248	232	228
Standart bakım	683	572	481	424	400

Tablo 2: Bazalde oksijen gereksinimine göre 28 günlük mortalite (primer sonlanım)

<u>Randomizasyonda</u> solunum desteği	<u>Deksametazon+</u> Standart bakım	Standart bakım	28 günlük <u>mortalite</u> <u>RR(% 95</u> <u>GA)</u>	P deđeri
<u>İnvazif MV</u>	<u>% 29,3</u>	<u>% 41,4</u>	0.64 (0.51- 0.81)	
Sadece oksijen	<u>% 23,3</u>	<u>% 26,2</u>	0.82 (0.72- 0.94)	
Oksijen gereksinimi yok	<u>% 17,8</u>	<u>% 14,0</u>	1.19 (0.91- 1.55)	
Tüm hastalar	<u>% 22,4</u>	<u>% 25,7</u>	0.83 (95% CI: 0.75-0.93)	<i>P</i> < .001)

Sekonder sonlanım: 28 gün içinde taburcu ve MV veya ölüm

Tablo 3: Sekonder sonlanım

Sonuç	<u>Deksametazon+</u> SOC %	SOC	Yaşa göre düzeltilmiş RR (<u>%95</u> GA)
28 gün içinde taburcu	67,2	63,5	1.10 (1.03-1.17)
<u>İnvazif MV / ölüm*</u>	25,6	27,3	0.92 (0.84-1.01)
<u>iMV</u>	5,7	7,8	0.77 (0.62-0.95)
Ölüm	21,7	22,7	0.93 (0.84-1.03)

- Ölüm için randomizasyonda MV olanlar değerlendirme dışı bırakıldı

RECOVERY

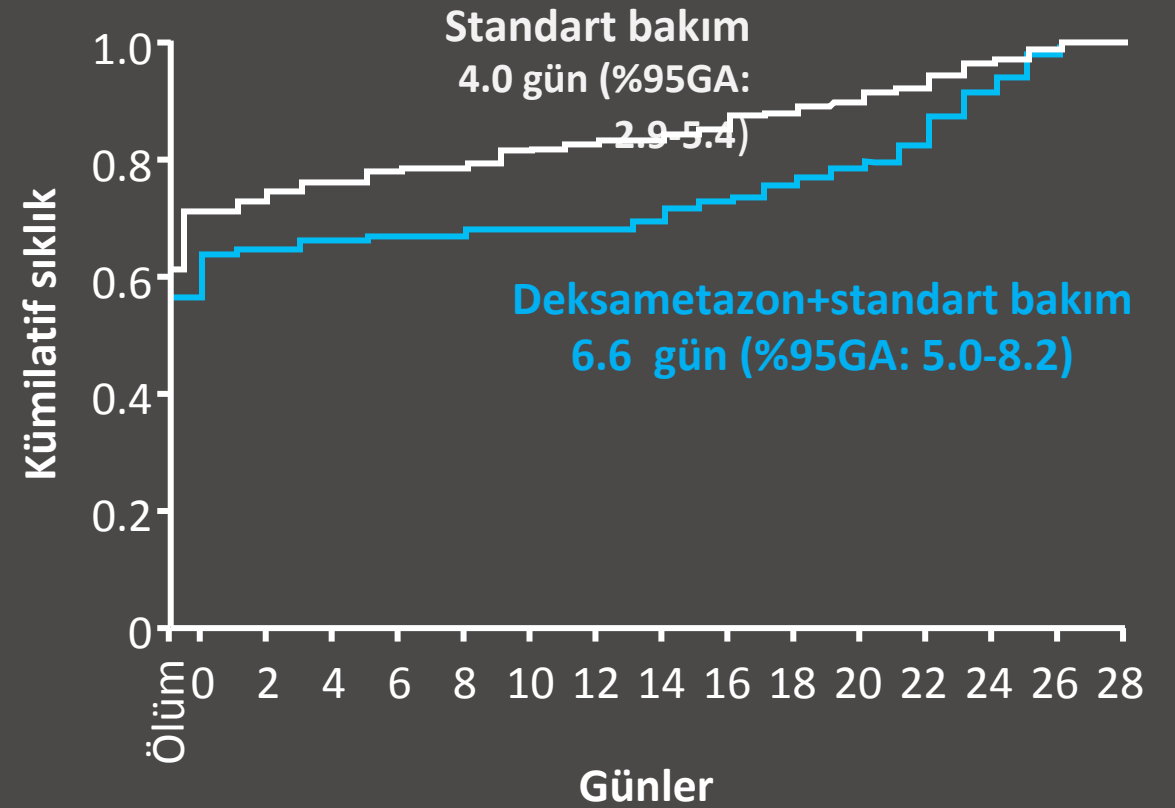
Kısıtlılıklar

- Katılımcı ve çalışma personeli kör değil
- Randomize ama açık etiketli
- Yan etki, diğer birlikte kullanılan ilaçların etkisi pediatrik ve gebe hasta, komorbiti olan hasta gibi diğer özel hasta gruplarındaki etkileri verilmedi.
- MV gerektirmeyen ama oksijen gerektiren hastaların hastalık şiddeti değişkendir ve bu heterojen grupta DEXA yararı açık değildir, yarar HFO veya yüksek seviyeli destek oksijen gerektiren hastalar ile mi sınırlı belli değil.
- >80 yaş olanlar (%1) oksijen gereksinimi sorgulanmadan oksijen almış olabilirler. MV gereksinimi yaşa göre 80 yaş > ve < farklı mı?

CoDEX: COVID-19 İlişkili ARDS Tedavisinde Deksametazon

- Randomize kontrollü, açık etiketli ve çok merkezli (41 YBÜ, Brezilya) bir çalışma.
 - Deksametazon + standart bakım VS standart bakım (151 vs 148)
- Orta ve veya şiddetli COVID-19 bağlı gelişen ARDS ve MV olan hastalar çalışmaya dahil edildi.
- **Deksametazon IV, 20 mg/ gün, 5 gün takiben 10 mg/ gün 5 gün veya YB'dan çıkana kadar verildi.**
- **Primer sonlanım :** ilk 28 günde ventilatör gerekmeyen gün gün (yaşadığı gün ve MV gereksinimi olmadığı gün sayısı)
- **Sekonder sonlanım:** 28 gün içinde mortalite, YB – gerektirmeyen gün ve MV süresi

Ventilator-SÜZ günler (Primer sonlanım)



Fark: 2.26 gün (%95GA: 0.2-4.38; P = .04)

CoDEX: COVID-19 İlişkili ARDS Tedavisinde Deksametazon

- Sekonder sonlanım noktası 28 gün içinde FARK YOK

- Tüm nedenlerden mortalite

- (%56.3 vs %61.5, HR 0.97; 95% CI, 0.72–1.31; $P = 0.85$)

- YB-gerektirmeyen gün arasında

- (DEXA grubu ort 2.1 gün; % 95 GA 1.0–4.5 gün vs. standart bakım ort 2.0 gün; %95 GA 0.8–4.2 gün; $P = 0.50$)

- MV süresi

- (DEXA grubu ort 12.5 gün; %95 GA, 11.2–13.8 gün vs. SOC ort 13.9 gün; %95GA, 12.7–15.1 gün; $P = 0.11$)

DİKKAT

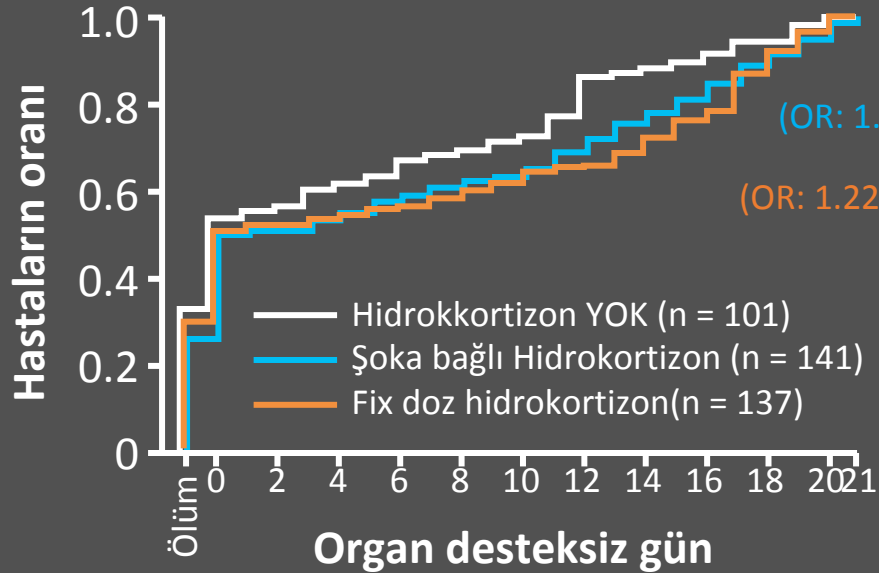
- Çalışma RECOVERY sonuçları açıklandıktan sonra sonlandırıldı.
- Çalışma sırasında, standart bakım grubundaki hastaların% 35'i çeşitli nedenler ile steroid verildi.
- Hastaneden 28 gün önce taburcu edilen hastalar hastanede yatış ve ölüm açısından takip edilmedi.

REMAP-CAP:

Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial.

- Uluslararası (8 ülke) , randomize kontrollü , açık etiketli , faz IV, solunum veya kardiyovasküler destek için YBÜ yatan şüpheli/kanıtli COVID-19 hastaları dahil edildi (N:403)
 - Grup 1: Kol: Hidrokortizon IV, fix 7 gün 4 X 50 mg veya 100 mg hidrokortizon
 - Grup 2: Şok klinik bulguları varsa Hidrokortizon IV 4 X 50 mg /gün (28 güne kadar)
 - Grup 3: hidrokortizon veya diğer kortikosteroidler verilmedi.

Kümülatif organ desteksiz gün sayısı



RECOVERY
çalışması
yayınlandıktan
sonra
sonlandırıldı.

Gruplar arasında mortalite açısından önemli fark yok.

7 gün fix hidrokortizon ve şoka bağlı hidrokortizon ile organ desteksiz gün sayısı olarak yarar oranı (% 93 vs % 80) bakımdan hidrokortizon almayan gruba göre daha yararlıdır.

CAPE-COVID:

Low-Dose Hydrocortisone to Treat COVID-19–Related Acute Respiratory Failure

- Randomize, çift kör, 9 YBÜ
- Akut solunum yetmezliği gelişen hastalar
- 21 günlük mortalite
- **Hidrokortizon** IV devamlı infüzyon 200 mg/gün 7gün, 100 mg/gün 4 gün ve takiben 50 mg/gün 3 gün (total 14 gün) VS plasebo (n: 76 vs n: 73)

- 21. günde tedavi başarısızlığı (ölüm, MV veya HFO bağımlılığın devam etmesi) – **FARK YOK**
 - Tedavi başarısızlığı hidrokortizon grubunda daha az ama istatistiksel fark yok (% 42,1 vs % 50,7 , p=0,29)

Post-hoc analizde

- 21. Günde klinik durumda istatistiksel fark yok ama hidrokortizon grubunda daha az ölüm
 - (% 14,7 vs %27,4 , p=0.06)
- 21. günde taburcu hidrokortizon %57,3 vs % 43,8;
- 21. Günde hala MV olan hasta hidrokortizon % 22,7 vs % 23,3

RECOVERY
çalışması
yayınlandıktan
sonra
sonlandırıldı.

GLUCOCOVİD:

A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia

- Çok merkezli, kısmen randomize, tercihli, açık etiketli çalışma, COVID-19 pnömonisi olan, oksijen saturasyonu bozulan ve biyokimyasal olarak hiperinflamasyon sendromu bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edildi.
- **Metilprednizolon vs standart bakım:** MP, 40mg/12st, 3 gün sonra 20mg/12st 3 gün vs SB (n: 85 vs 22)
- **Kompozit primer sonlanım:**Ölüm, YBÜ kabul, non-invazif ventilasyon (NIV)

- Tüm hastalar (intent-to-treat) %34 vs %48 : RR 0,70 (0,41-1,18)
- Tüm hastalar (per-protocol) %24 vs % 48; RR 0,50 (0,27-0,94)

MP, inflamatuvar aktivasyon kanıtı olan orta / şiddetli hastalığı olan hastalarda faydalıdır.

WHO REACT Working Group:

WHO REACT Working Group. JAMA. 2020;[Epub].

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.

Çalışma	Ülke	Tedavi k	%1	ya ECMO
RECOVERY	Ü			en (non-invasif ventilasyon veya diğer)
DEXA-COVID 19				en
CoDEX				gun
CAPE COVID				gun IV, 5 gün sonra ng/gün IV, 5 gün
COVID STEROİD				azyon 8-14 gün (200 mg/ gün to 50 mg/gün)
REMAP-COVID				mg/ gün IV, 7 gün
Steroids-SARI	ÇİN	Metilprednizolon vs standart bakım		2X 40 mg IV, 5 gün

Şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19'lu hastalar için, veriler yalnızca RECOVERY'deki ilgili alt grup tarafından elde edilmiştir (şiddetli COVID-19'lu 3883 hasta ve şiddetli olmayan 1535 hasta).

WHO REACT Working Group:

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.

Çalışma 8 (n: 1703)	Mortalite - OR
Deksametazon 3 çalışma, 1282 hasta	0.64 ; %95 GA, 0.50–0.82; P < 0.001
Hidrokortizon Üç çalışma , 374 hasta	0.69 ; %95GA, 0.43–1.12; P = 0.13
Metilprednizolon Bir çalışma , 47 hasta	0.91 ; %95GA, 0.29–2.87; P = 0.87
Tüm nedenlerden mortalite	0,66; %95 GA 0,53-0,82 p< 0.001

WHO REACT Working Group:

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.

- Kortikosteroid verilen kolda standart bakım alan/ plasebo koluna göre ile 28 günde tüm nedenlerden mortalite azaldı (222/ 678 ölüm vs 425 / 1025 ölüm).
- Kortikosterodler mortaliteyi belirgin azalttığı gruplar - **randomizasyonda**
 - MV verilmeyen kritik hastalarda
 - invazif veya non-invazif destek oksijen gerektiren ama randomizasyonda MV verilmeyen hastalarda (RECOVERY)

Bu meta-analizdeki katılımcıların çoğu RECOVERY çalışmasından olduğu için, gözlemlenen yararların çoğunlukla RECOVERY denemesinde kullanılan kortikosteroid olan deksametazon ile ilişkili olması muhtemeldir.

WHO REACT Working Group:

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.

- Yedi çalışmanın altısında ciddi yan etkiler rapor edilmiştir.
 - Kortikosteroid alan hastaların% 18.1'inde
 - Standart bakım veya plaseboya hastaların% 23.4'ünde ciddi advers olaylar meydana geldi.

WHO REACT Working Group:

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.

- **Bu metaanalizde**
 - Kortikosteroid ve mortalite arasındaki ilişki (OR) deksametazon ve hidrokortizon için aynı idi.
 - Optimal doz ve süre belirlenemedi.
 - Daha yüksek dozlarda kortikosteroidlerin daha düşük dozlarda olanlara göre daha fazla fayda ile ilişkili olduğuna dair kanıt bulunmadı.

- DSÖ 17 Temmuz 2020'de , yedisi hastalık şiddeti alt grubuna göre mortalite verileri rapor eden COVID-19 tedavisinde sistemik kortikosteroidleri değerlendiren sekiz RCT'den (7184 hasta) gelen kanıtları gözden geçirdi

Sistemik kortikosteroid tedavi 28 günlük

- **Mortaliteyi azaldı.** (*relative risk [RR] 0,80, 95% CI 0.70–0.91*)
 - *Kritik hastalarda 28 günlük mortalitede % 8,7*
 - *kritik hastalığı olmayan ciddi COVID-19 hastalarında % 6,7'lik bir azalmanın (orta derecede kanıtına)*
- **Absolut etki tahmini** = KST alan vs almayan arasındaki fark KST alan vs almayan arasındaki fark
 - Tüm hastalar için (1703) 87/1000 daha az ölüm , %95 GA 124-41)- kanıt gücü orta
 - Şiddetli hastalığı olanlarda da (3883 hasta) 67 /1000 hasta daha az ölüm , %95 GA 100-27) (RR 0.80, 95% CI 0.70–0.92)- kanıt gücü orta

GLUCOCOVID

Subgrup analizi yok.

Analize sadece MV olan

hastaları dahil edildi.

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Standard Care	Steroids		
Mortality 28 days	Relative risk: 0.79 (CI 95% 0.7–0.9) Based on data from 1703 patients in 7 studies Follow up 28 days	415 per 1000	328 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias ^a	Systemic corticosteroids probably reduce the risk of 28-day mortality in patients with critical illness due to COVID-19
Need for invasive mechanical ventilation 28 days	Relative risk: 0.74 (CI 95% 0.59– 0.93) Based on data from 5481 patients in 2 studies Follow up 28 days	116 per 1000	86 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias ^b	Systemic corticosteroids probably reduce the need of mechanical ventilation
Hyperglycaemia	Relative risk: 1.16 (CI 95% 1.08– 1.25) Based on data from 8938 patients in 24 studies	286 per 1000	332 per 1000	Moderate Due to serious indirectness ^e	Corticosteroids probably increase the risk of hyperglycaemia
Hypernatraemia	Relative risk: 1.64 (CI 95% 1.32– 2.03) Based on data from 5015 patients in 6 studies	40 per 1000	66 per 1000	Moderate Due to serious indirectness ^f	Corticosteroids probably increase the risk of hypernatraemia

Sistemik kortikosteroid tedavi 28 günlük

- Şiddetli olmayan hastalara verildiğinde ölüm riski arttı - **kanıt gücü düşük**

1535 hasta, **absolut etki tahmini 39/1000 daha fazla ölüm** , (%95 GA 12 daha az – 107 daha çok , RR 1.22, 95% CI 0.93–1.61)

- ciddi derecede hasta olmayan COVID-19 hastalarında 28 günlük mortalitede % 3,9'luk potansiyel bir artış olduğunu düşündüren düşük kanıt düzeyi var.
- Kortikosteroid tedavisi invazif MV ihtiyacını azaltır (RR 0.74, 95% CI 0.59–0.93). - **kanıt gücü orta**

Outcomes: All trials reported mortality 28 days after randomization, except for one trial at 21 days and the another at 30 days.

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Standard care	Steroids		
Mortality 28 days	Relative risk: 1.22 (CI 95% 0.93–1.61) Based on data from 1535 patients in 1 studies Follow up 28 days	176 per 1000	215 per 1000 Difference: 39 more per 1000 (CI 95% 12 fewer – 107 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ^a	Systemic corticosteroids may increase the risk of 28-day mortality in patients with non- severe COVID-19
Need for invasive mechanical ventilation 28 days	Relative risk: 0.74 (CI 95% 0.59–0.93) Based on data from 5481 patients in 2 studies Follow up 28 days	116 per 1000	86 per 1000 Difference: 30 fewer per 1000 (CI 95% 48 fewer – 8 fewer)	Moderate Due to serious risk of bias ^b	Systemic corticosteroids probably reduce the need for mechanical ventilation
Hyperglycaemia	Relative risk: 1.16 (CI 95% 1.08–1.25) Based on data from 8938 patients in 24 studies	286 per 1000	332 per 1000 Difference: 46 more per 1000 (CI 95% 23 more – 72 more)	Moderate Due to serious indirectness ^f	Corticosteroids probably increase the risk of hyperglycaemia
Hypernatraemia	Relative risk: 1.64 (CI 95% 1.32–2.03) Based on data from 5015 patients in 6 studies	40 per 1000	66 per 1000 Difference: 26 more per 1000 (CI 95% 13 more – 41 more)	Moderate Due to serious indirectness ^g	Corticosteroids probably increase the risk of hypernatraemia

METCOVID:

Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo- Controlled Trial

- Randomize kontrollü, çift kör , plasebo kontrollü faz IIb çalışması, tek merkezli, Brezilya
- COVID-19 şüphesi olan hastalar PZR sonucu çıkmadan çalışmaya alındı.
 - Takip sırasında %81,3 PZR pozitif çıktı.
- Metilprednizolon 0,5 mg/kg /gün, günde iki kez, 5 gün vs plasebo (n: 194 vs 199)
- **28 günlük mortalite açısından iki grup arasında fark yok idi.**
 - MP grubunda % 37,1 ve plasebo grubunda %38,2 (P=0.629)
- **Subgrup analizinde > 60 yaş MP alanlarda mortalite daha düşük idi.**
 - %46,4 vs % 61,9
- **7. günde viral klirens açısından da fark yok**
- **MP grubunda daha fazla insülin gerektirir.**

Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia

- Çok merkezli, **gözlemsel çalışmada**, İtalya'da 14 YBÜ COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi.
- MP vs standart bakım (n: 83 vs 90)
 - Düşük doz uzamış MP tedavisi, hastanın parametrelerine göre doz düzenlendi.
 - MP tedavi grubunda, yükleme dozu IV infüzyon 80 mg takiben 80 mg/gün (10ML/st), en az 8 gün, PaO₂/FiO₂ (P/F ratio) >350 mm Hg veya CRP <20 mg/L olana kadar.
 - Takiben günde iki kez oral 16 mg veya 20 mg IV - P/F oranı >400 mm Hg veya CRP seviyesi normalin <% 20 oluncaya kadar
- **Kompozit (Birleşik) Primer sonlanım:** 28 gün içinde tüm nedenlerden ölüm, YB kabul ve entübasyon

Erken, düşük dozlu, uzun süreli metilprednizolon tedavisi, akut solunum yetmezliğine ilerleme riski olan ağır COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan hastalarda YBÜ yükünün azalmasına, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının azalmasına ve mortalitenin azalmasına neden oldu.

Meta-analizler

- **The proportion and effect of corticosteroid therapy for patients with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis**
 - 43 çalışma , 6663 hasta , Çin'de yapılan çalışmalar
- **The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis**
 - 15 çalışma, 5270 hasta , Çin'de yapılan çalışmalar

- KST uygulananlarda
 - viral klirens önemli olarak gecikti.*,**
 - Kortikosteroid mortaliteyi etkilemiyor.*
 - İstatiksel olarak önemli olmasa da mortaliteyi arttırdı.**
 - Daha uzun hastanede yatış ($P<0.001$)**
 - Bakteriyel enfeksiyon daha fazla ($P<0.001$)**
 - Hipokalsemi, hipokalemi ve hiperglisemi daha fazla **



Meta-analizler

- **Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes**
 - 44 çok uluslu çalışma – 37 retrospektif

- **Kortikosteroid alan hasta grubunda**
 - Mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı azalır.
 - Viral klirens zamanı KST alanlar vs standart bakım
 - 10-29 gün vs 8-24 gün

Meta-analizler

- **Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes Systematic Review and Meta-analysis**

- 73 çalışma ve 21 350 hasta

- Şiddetli hastalarda KST yarar sağladı. (*OR, 0.65; 95% CI, 0.51-0.83; P 1/4 .0006*);
 - ciddi derecede hasta COVID-19 hastalarında mortalite üzerine yararı var.
- Yarar ve zarar açısından düşük ve yüksek doz steroidlerde fark yoktu.
- Düşük doz steroidler ile uzamış viral saçılım görülmedi.

Meta-analizler

- **Corticosteroids in COVID-19: Is it Rational? A Systematic Review and Meta-Analysis**

- 41 kalitatif sentez ve 40 kantitatif çalışma , PRISMA 2009 Flow Diagram kullanılmış.

- **Kortikosteroid alan hasta grubunda**

- Daha fazla mortalite saptanıyor ✓
- Taburcu oranında artış ve düzelme/iyileşmede artış saptanmadı
- Yaklaşık 4 gün daha uzun yattı
- PZR negatifliği 3 gün gecikti.

PULSE / YÜKSEK DOZ STEROID

Kortikosteroidler daha yüksek dozlarda başlanarak inflamatuvar belirteçler azalmaya başladıkça dozun azaltılmasını veya kısa süreli (3 gün) yüksek doz verilerek sitokin fırtınasının engellenmesi amaçlanır.

PULSE / YÜKSEK DOZ STEROID

- ***High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study***

- Tek merkezli, retropektif , gözlemsel çalışma
- Yüksek ve standart doz MP karşılaştırması -(≥ 250 mg/gün ve ≤ 1.5 mg/kg/gün)
- YD MP verilen grup
 - daha kötü solunum sıkıntısı
 - erkek,
 - daha yaşlı,
 - komorbidleri olan hastalar

- **mortalite daha yüksek idi** (*aOR 2.46, 95% CI 1.59–3.81, $p < 0.001$*)
- **MV ihtiyacı ve ölüm daha fazla** (*aOR 2.35, $p = 0.001$*).

ARDS gelişen COVID-19'lu hastanede yatan hastalar arasında, yüksek doz kortikosteroid uygulanması, standart dozlara kıyasla mortalitede artışı ve daha yüksek MV ihtiyacı veya ölüm riski ile ilişkilidir.

Bu nedenle, kısa süreli orta dozda verilen kortikosteroidler bu hastalar için daha faydalı olabilir.

Bununla birlikte, bu konuda daha güçlü kanıtlar sağlamak için randomize, çift kör, kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response

**Hastaların
% 6,3 orta
klinik tablo
%93,4 şiddetli
ve kritik hasta**

- Prospektif gözlemsel çalışma, 318 hasta belirlendi.- İspanya, tek merkez
- **64 hasta** (%20,1) : 1.5mg/kg/gün metilprednizolon veya eşdeğer dozda deksametazon, 3 gün (düzelmeyen hastalar 5 gün)
- Çok değişkenli Cox regresyon (ko-morbiditler ve diğer tedaviler kontrol edildi).
 - Yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve mortalite ilişkisi
 - Ölen ve sağ kalanlar arasında 30 günlük laboratuvar göstergeleri değerlendirildi.

- Yüksek doz KST mortaliteyi önemli oranda azalttı (HR = 0.087 [%95 95GA 0.021– 0.36]; P < 0.001).
- 30 günlük laboratuvar göstergeleri
 - Sağ kalan ve ölenler arasında proinflamatuvar göstergelerde belirgin farklılıklar var.
- Hiperinflamatuvar yanıtın gelişme riski olan hastalar
 - (IL-6 > = 40 pg/ml, ve veya aşağıdakilerden iki tanesi
 - CRP > = 100 mg/L,
 - D-dimer > = 1000 ng/ml,
 - ferritin > = 500 ng/ml and
 - LDH > = 300 U/L).

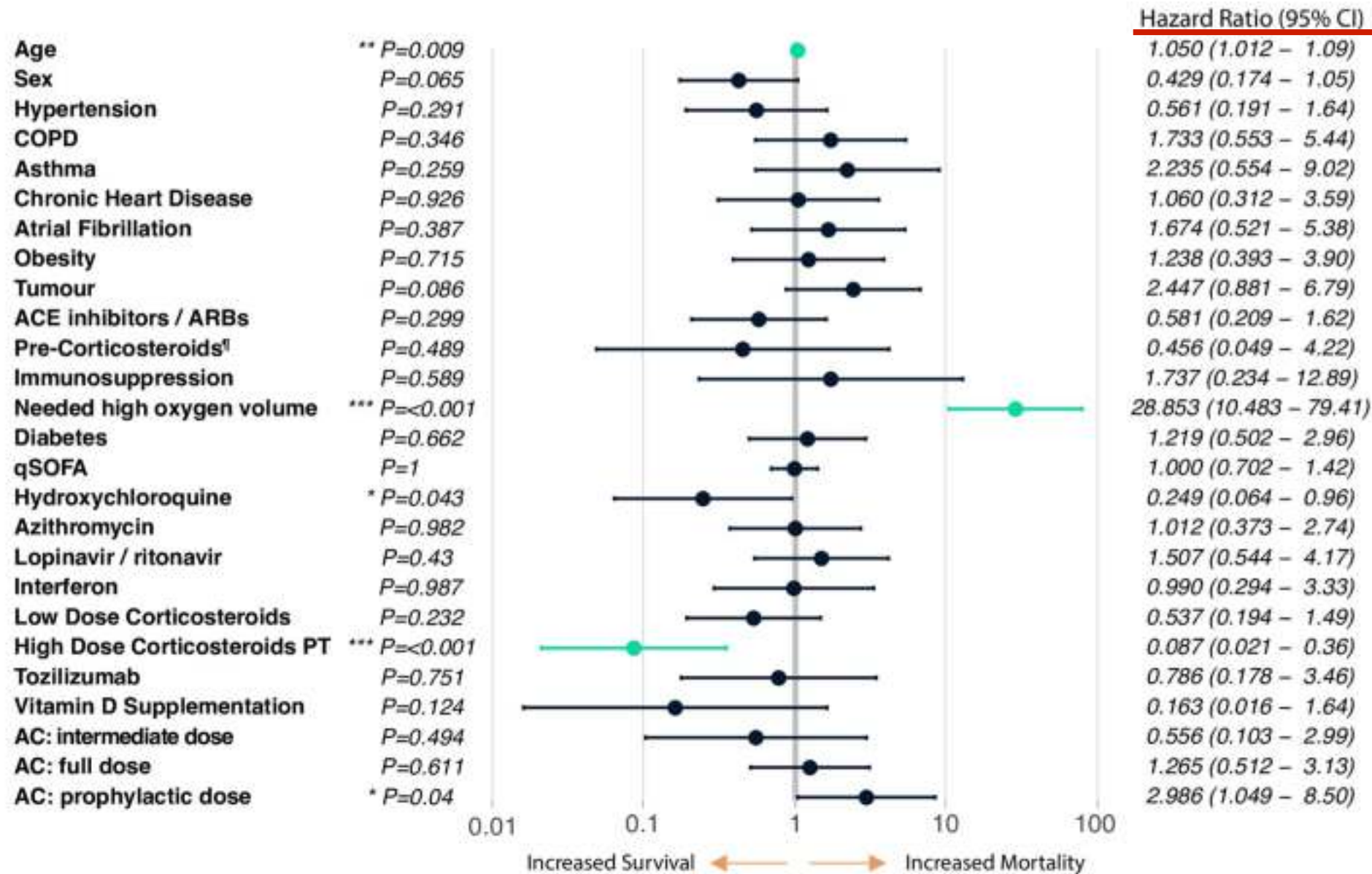


Fig 1. Multivariate Cox regression analysis, n = 318. Pre-Corticosteroids[†] refers to whether the patient was under any oral or inhaled corticosteroid therapy upon entering the hospital. COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). ACE inhibitors / ARBs, angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers. qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment). High Dose Corticosteroids PT, high-dose corticosteroids pulse therapy. AC, anticoagulation therapy. See [Methods](#) for a full description of all of these variables. Highlighted in green are the interventions with p-value < 0.01 (**/***).

Kortikosteroidler çalışmalarının geleceği....

- Sağ kalanların uzun dönem mortalite ve fonksiyonel sonuçları ?
- Şiddetli hastalığı olmayanlar (örn: hipoksi yok)
- COVID-19 için kullanılan immunmodülatörler gibi diğer ilaçlar ile oluşturulan kombinasyonların etkisi
 - Bunların sistemik kortikosteroidler ile nasıl etkileşime gireceği önemli
 - Şiddetli ve kritik COVID-19 için tüm araştırma ilaçları (remdesivir dahil) sistemik kortikosteroidler ile karşılaştırılmalı evya kortikosteroidler ile kombinasyonlu ve –suz değerlendirilmelidir.
- Bağışıklık ve 28 gün sonra ölüm riskini etkileyebilecek müteakip enfeksiyon riski
- Sonuçlar, farklı steroid hazırlama, dozlama ve ilaca başlamanın optimum zamanlaması ile.

SONUÇLAR-1

- *WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group JAMA 2020*
- <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- *BMJ 2020;370:m3379*

- Kortikosteroidler **erken pulmoner evrede (pulmoner faz IIa)** kullanımının yararlıdır.
 - Semptomların başladıktan 7 gün va daha sonra başlanması ilk 7 günde başlanmasından daha yararlıdır. AMA
 - Semptomların ne zaman başladığını pratikte zor ve
 - Hastalık şiddetini gösteren belirtiler genelde geç ortaya çıkar.
- COVID-19'u olan her hastaya steroid verilmemelidir.
- COVID-19 şiddetli ve kritik hastalarda (ARDS olan hastalar) kortikosteroid kullanılmalıdır.
 - 28 günlük mortalite azalma,
 - invazif ve non-invazif MV ihtiyacının azalmasına,
 - hipoksinin daha hızlı çözülmesi,
 - YBÜ transfer riskinin azalmasına,
 - Daha kısa hastanede yatışa neden olmaktadır.

SONUÇLAR-2

- Kanıtlar KST'nin solunum destek tedavisi gereken hastalarda yararını göstermiştir.
 - Ancak burada solunum desteğinin tipi heterojendir: Çalışmalarda kritik olmayan hasta MV dışında oksijen alan, 1-10mL /dk ek oksijen alımından HFO verilen hastaların hepsi alınmıştır.
- Hafif ve destek oksijen tedavisi gerektirmeyen olgularda kullanımı önerilmemektedir.
 - Orta ve hafif şiddetli hastalarda (oksijen gerektirmeyen) hastalarda ölüm riskini düşük kanıt seviyesinde de olsa artırmaktadır.

SONUÇLAR-3

- Kortikosteroid tedavisinde deksametazon ve eşdeğer dozlarda diğerleri tercih edilebilir

Önerilen steroidler, dozları ve tedavi süreleri

- Deksametazon 6 mg/gün IV veya oral , 7-10 gün
- Hidrokortizon 3X50 mg/gün IV, 7-10 gün
- Metilprenizolon 4X 10 mg IV , 7-10 gün
- Prednison 40 mg oral , 7-10 gün

- <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- BMJ 2020;370:m3379

SONUÇLAR-4

- Düşük ve kısa süreli kortikosteroid tedavisin yan etki riski artma *
 - Ancak **özellikle hiperglisemi, hipernatremi ve hipokalemi** açısından izlenmelidir.
 - Diyabetli veya immün yetmezliği olan hastalarda kortikosteroid kullanımında dikkatli olunmalıdır.
- Kortikosteroid tedavisinin süresinin uzatılmasının olası zararlı etkileri gözönüne alınmalıdır:
 - Latent enfeksiyonların reaktivasyonu (HBV, herpesvirüs, strongyloidiasis, tüberküloz gibi)
- Gebelerde maternal mortaliteyi azalması ve düşük fetal yan etki riski nedeni ile oksijen ihtiyacı olan hastalarda düşük doz, kısa süreli deksametazon kullanılabilir. Ancak bu konuda veriler oldukça kısıtlıdır. Erken doğum riski olabilir. Bu bilgiler gebe kadınlar ile konuşulup onam alınarak kullanılması önerilir.

- <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- [BMJ 2020;370:m3379](https://doi.org/10.1136/bmj-2020-03379)

SONUÇLAR-5

- Kronik hastalık nedeni ile sistemik steroid alan ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar tedavilerini kesmemelidir.
 - Her hasta ayrı ayrı ilgili konunun uzmanı ile beraber değerlendirilmelidir.
- DSÖ transdermal, inhale , yüksek doz, uzun süreli ve profilaktik amaçla kortikosteroid verilmesini yeterli kanıt olmadığı için önerilmemektedir.

SONUÇLAR-6

- Pulse/yüksek doz steroid (250 mg ve daha fazla MP ve eşdeğer dozlarda diğer kortikosteroidler) ile ilgili kanıtlar yetersizdir.
 - İrandan yapılan bir çalışmada örneklem sayısı az olsa da şiddetli hastalarda pulmoner dönemde yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada uzun dönem takipler ve viral klirens takibi yoktur.*
 - ARDS gelişen hastalarda düşük doz (0,5-,1,5 mg/kg/gün) ve yüksek doz MP (25—1000 mg/gün) karşılaştırıldığı tek merkezli retrospektif analizde **yüksek doz MP ile ölüm riskinin arttığı, MV ve ölümün daha fazla olduğu gösterilmiştir.**
 - Özellikle yaşlılarda daha fazla mortaliteye yol açabileceği de vurgulanmıştır.**

SONUÇLAR-7

- Yüksek doz kortikosteroid ile ilgili hala yeterli kanıtlar oluşmamıştır.
- Bu nedenle bu tedavinin tüm tedavi olanakları tükendikten sonra dikkatli olarak seçilmiş hastalarda hasta/hasta yakını onayı ile kullanımı uygun olur. Kısa ve uzun dönem yan etkilerinin yakından izlenmesi gerekir.