

14. COVID-19'da kortikosteroid tedavisi

Prof. Dr. Ebru Çakır Edis, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, ebruckr@yahoo.com

Prof. Dr. Öner Dikensoy, Göğüs Hastalıkları Uzmanı, dikensoy@yahoo.com

Tedavide kortikosteroidler kime verilmeli?

Pandeminin başında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) viral pnömonilerde kortikosteroidlerin rutin kullanımını önermemiştir. Sürvi faydası olmayacağı, hatta avasküler nekroz, diyabet, psikoz ve azalmış viral klirens gibi zararları olabileceği endişesi dile getirilmiştir ^[1].

Daha sonraki yayınlarda COVID-19 kliniğinde 3 evre tanımlandı ve 1. Evre viral yanıt fazı; 2. Evre pulmoner faz (2A'da hipoksemi henüz gelişmemiş, 2B'de hipoksemi gelişmiş), 3. Evrenin ise hiperinflamasyon fazı olduğu kabul edildi. Birinci evrede ve 2A evresinde antiviral tedavinin, 2B evresi ve 3. Hiperinflamasyon evresinde antianflamatuvar tedavinin daha etkili olabileceği düşünülmektedir^[2].

Tedavi ile ilgili yapılmış RECOVERY çalışmasında 2104 hastaya 6 mg/gün dozunda 10 gün deksametazon verilmiş, 4321 hasta kontrol grubu olarak izlenmiştir. Araştırmacılar oksijen tedavisi gerektiren, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazon tedavisi ile 28 günlük mortalite ve hastanede kalış sürelerinde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir. Oksijen tedavisi almayan hastalarda ise gerek mortalite gerekse de hastanede kalış süreleri üzerine olumlu bir etki saptanmamış ve olası yan etkilerden dolayı önerilmemiştir ^[3].

Eylül 2020 başında DSÖ uzmanlardan oluşan bir panel toplayarak COVID-19 tedavisinde kortikosteroid kullanımı ile ilgili bir rehber yayınlamıştır. Bu rehber hazırlanırken o zamana kadar yayınlanmış RECOVERY çalışması da dahil 8 randomize kontrollü çalışmayı içeren iki meta-analiz incelenmiştir. Panel kortikosteroid tedavisi ile ilgili iki tavsiyede bulunmuştur. Panel, şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında 7 ila 10 gün boyunca sistemik (oral veya intravenöz günlük 6 mg deksametazon veya 8 saatte bir 50 mg hidrokortizon) kortikosteroid tedavisi için güçlü öneri tavsiyesinde bulunurken, şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin kullanılmaması için şartlı bir öneride bulunmuştur. DSÖ kritik, şiddetli ve şiddetli olmayan hasta tanımlamalarını aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi yapmıştır^[4] (Tablo 14.1). Diğer uluslararası rehberlerde 6 mg deksametazon/gün kritik veya ciddi hastalıkta önerilmiştir ^[5,6,7].

Tablo 14.1. DSÖ COVID-19 hastalık ağırlığı tanımları

Kritik COVID-19	ARDS, sepsis, septik şok, mekanik ventilatör veya vazopressör gereksinimi
Ciddi COVID-19	Oda havasında sat<90; dakika solunum sayısı>30; solunum sıkıntısı semptomları olması
Ciddi olmayan COVID-19	Kritik ve ciddi COVID-19 kriterlerini taşımayan olgular

Bu önerilerden sonra Sağlık Bakanlığı son güncellenen tedavi önerilerinde oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi başlanmasını önerdi. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz reaktanları yükselen hastalarda, risk durumları göz önüne alınarak, yüksek doz steroid verilebileceği belirtildi [8].

Tedavide pulse steroid kullanımının yeri var mı?

Tedavide 6 mg/gün deksametazon önerilmesine rağmen pulse steroid tedavisinin etkililiği bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan birisinde 3 gün, 1000 mg metilprednisolon ardından 3-5 gün 8 mg deksametazon 17 hastaya verilmiştir. Tedavi grubunda dispne azalma, oksijen saturasyonunda düzelmeye, C-reaktif protein (CRP)'de düşüş saptanmasına rağmen D-dimer artmıştır. Tedavi grubunda 4 hastada tromboembolik komplikasyonlar (2 hastada pulmoner emboli) gelişmiştir [9]. İspanya'dan yapılan bir çalışmada sitokin fırtınası bulguları (IL-6 \geq 40 pg/ml ve/veya takip edenlerden ikisi: CRP \geq 100 mg/L, D-dimer \geq 1000 ng/ml, ferritin \geq 500 ng/ml ve laktat dehidrogenaz \geq 300 U/L) olan 64 hastaya, 2-5 gün 30 mg deksametazon veya 125 mg metilprednizolon verildiğinde mortalitede %14 azalma olduğu bildirilmiştir [10]. Bir başka tek merkezli, retrospektif çalışmada pulse steroid ile 1 mg/kg/gün dozunda steroid alan hastalar arasında sürvi farkı izlenmemiştir [11].

Sağlık Bakanlığı son güncellenen rehberinde bu konuda 6 mg/gün deksametazon tedavisine rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz reaktanları yükselen hastalarda, risk durumları göz önüne alınarak, yüksek doz steroid verilebileceği (\geq 250 mg/gün metil prednizolon, 3 gün) belirtildi. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/gün prednizolon veya eş değeri metilprednizolon ile tedaviye devam edilmesi önerilmiştir. En az 3 gün süreyle kullanılan steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda anti-sitokin tedavisinin düşünülmesi gerektiği ifade edilmiştir [8].

Bu konuda yakın zamanda İran'da yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada 34 hastaya 3 gün 250 mg/gün dozunda metilprednizolon verilirken diğer kola standart bakım verilmiştir. Klinik düzelmeye steroid verilen kolda %94.1 iken diğer kolda %57.1; mortalite steroid verilen kolda %5.9 iken kontrol grubunda %42.9 ($p < 0.001$) saptanmıştır [12].

Pulse steroid konusunda kesin bir kanaate varmak için daha yüksek olgu sayıları ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açık olmakla birlikte ani kötüleşen hastalarda diğer anti-inflamatuvar tedaviler (Tocilizumab vb.) ulaşılabilir değil veya o tedavilere rağmen kötüleşme devam ediyorsa uygulanabilir görüşünderiz.

Dispnesi devam eden fibroze giden hastalarda (PCR pozitif veya negatif) antifibrotik tedavi olarak steroid kullanılmasının yeri var mıdır?

COVID-19 hastalığının ilk ortaya çıkışından beri yaklaşık 10 aylık bir süre geçti. Son zamanlarda bazı hastalarda akciğerde fibrozis ile seyreden bir hasar ve uzun süreli sekel oluşma ihtimali olduğuna dair makaleler yayınlanmaya başladı.

COVID-19 hastalarında akciğer fibrozisinin risk faktörlerinin araştırıldığı bir derlemede özellikle ileri yaş, hastalık şiddeti, yoğun bakımda ve mekanik ventilasyonda kalış süresi, sigara ve alkolizm akciğer fibrozisi ile ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmiştir ^[13].

Çin’de yapılan bir çalışmada iyileşen 55 Covid-19 hastasının 3. ay takiplerinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve solunum fonksiyon testleri (SFT) tekrar edildiğinde, 14 hastada SFT’de ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO)’da anomali, 39 hastada ise radyolojik bulguların devam ettiği bildirilmiş ve hastaneye ilk yatış sırasında elde edilen yüksek D-dimer seviyelerinin 3 ay sonra devam eden DLCO anomalisi için belirleyici olabileceği raporlanmıştır ^[14].

Avrupa Solunum Derneği (ERS) 2020 kongresinde Avusturya’dan sunulan ilginç bir bildiri de 3 farklı hastanede tedavi görmüş yaş ortalaması 61 olan, %65’i erkek ve yarıya yakını sigara içicisi olup, %65’inin aşırı kilolu olduğu hasta popülasyonu Nisan ve Haziran arasında takibe alınmış. Ortalama hastanede yatış süresi 13 gün olan hastaların %20’si yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ve %19’unun mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş. Hastaların taburculuktan 6 ve 12 hafta sonra fizik muayene, SFT ve toraks tomografileri tekrarlanmış. Hastaların %88’inin taburculuktan 6 hafta sonra çekilen toraks tomografilerinde buzlu cam dansite alanları saptanmış ve 12 hafta sonra bu oran %56’ya düşmüş. Bu çalışmanın verileri göstermektedir ki, hiçbir tedavi verilmese bile COVID-19’a bağlı oluşan akciğer hasarı kendiliğinden geri dönebilmektedir ^[15].

COVID-19 tedavisi tamamlanmasına rağmen dispnesi devam eden veya akciğer fibrozisi gelişen hastaların tedavisine dair bir veri henüz mevcut değildir. Yakın zamanda İngiltere’den yayınlanan bir derlemede COVID-19 geçiren hastaların önemli bir kısmında kalıcı veya uzun süreli akciğer hasarı olabileceğine dikkat çekilerek COVID-19 tanısı almış olan hastaların taburcu olduktan ya da akut dönem tedavileri tamamlandıktan sonra belli aralıklar ile takip edilmeleri tavsiye edilmiştir. Her ne kadar

herhangi bir ilaç tedavisi önerilmemiş olsa da bu hastalarda gerektiğinde akciğer rehabilitasyonu ve/veya oksijen tedavisi gerekebileceğinden bahsedilmiştir ^[16].

Henüz bir araştırma verisi mevcut olmamakla birlikte, kendi tecrübelerimize dayanarak, hastalığı ağır geçirip taburculuk sırasında SpO2 değerleri %90-93 arası olan hastalarda 7-15 günlük ortalama 30 mg/gün prednizolon tedavisi ile hastaların dispnelerinin hafiflediği ve istirahat sırasındaki SpO2 değerlerinin normale döndüğü izlenmiştir. Ancak kesin bir sonuca varılabilmesi için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Kaynaklar

1. WHO. Clinical management of COVID-19 interim guidance. 27 May 2020. www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2020/clinical-management-of-covid-19-interim-guidance,-27-may-2020
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405- 7.
3. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19- Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17:NEJMoa2021436.
4. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1
5. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. www.idsociety.org/COVID19guidelines
6. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force. Eur Respir Rev. 2020;29:200287.
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
8. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. 7 Kasım 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39297/0/covid-19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf>
9. Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova EP, et al. Steroid pulse- therapy in patients with COVID-19, systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). Kardiologiya. 2020;7;60 (6):15-29.

10. López-Zúñiga MA, Moral AM, Ocaña-Granados A, et al. High-Dose Corticosteroid Pulse Therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of cytokine storm. *Lancet*. (yayınlanmamış veri).
11. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 Infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;20:64 (9):e01168-20.
12. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020 Sep 17;2002808.
13. Oja AS, Balogun SA, Williams OT, et al. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med*. 2020 Aug 10;2020:6175964.
14. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100463.
15. Sahanic, Löffler-Ragg, and Troosters disclosed no relevant financial relationships. European Respiratory Society (ERS) International Congress 2020: Abstract OA4143. Presented September 7, 2020.
16. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009.