

Kortikoidy u těžké komunitní pneumonie – konec horské dráhy?

Müller J.^{1,2,3}, Raděj J.^{1,2}, Karvunidis T.^{1,2,3}, Valešová L.^{1,2,3}, Horák J.^{1,2,3}, Kříž M.^{1,2}, Huňková E.^{1,2}, Matějovič M.^{1,2,3}

¹Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

²Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

³Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň

Komunitní pneumonie je akutní zánětlivé onemocnění plicního parenchymu vzniklé mimo zdravotnické zařízení nebo do 48 hodin od přijetí do nemocnice. I přes dostupnost kauzální antibiotické léčby se dle dat Světové zdravotnické organizace jedná o celosvětově nejčastější příčinu úmrtí z infekčních příčin. Přestože by se mohlo zdát, že léčba infekčních onemocnění dolních cest dýchacích je uzavřenou kapitolou, opak je pravdou. Diagnostický rámec pneumonie zahrnuje heterogenní skupinu pacientů, kteří svým individuálním fenotypem onemocnění vyžadují specifický terapeutický přístup. Kontroverzní otázkou posledních dvaceti let je především adjuvanční použití kortikosteroidů s cílem modulace imunitně-inflamatorního poškození plicního parenchymu u těžké komunitní pneumonie. Výsledky klinických studií a jejich metaanalýz jsou bohužel protichůdné. Poslední konsensus čtyř významných evropských odborných společností doporučuje podání kortikoidů pouze u pacientů se současně přítomným septickým šokem. Stanovisko však bylo vydáno před uveřejněním dosud největší studie (CAPE COD), která svými závěry kontrastuje s uvedeným doporučením a velmi pravděpodobně v dohledné době změni přísné vymezení kortikoidů u pacientů se závažnou komunitní pneumonií. Cílem tohoto sdělení je poskytnout krátký klinicky orientovaný přehled ve stále kontroverzním problému a nabídnout k další odborné diskuzi pohled našeho pracoviště do doby, než budou k dispozici nová data a doporučení relevantních odborných gremií.

Klíčová slova: těžká komunitní pneumonie, kortikoidy, seps, hyperinflamace, inflamatorní poškození plic, imunomodulace.

Corticosteroids in severe community-acquired pneumonia – the end of the roller coaster?

Community-acquired pneumonia (CAP) is an acute inflammatory disease of the lung parenchyma acquired outside the health-care facilities or within 48 hours after admission to the hospital. Despite the availability of antibiotics, pneumonia remains the leading cause of death from infectious causes, according to World Health Organization data. Although it might seem that the treatment of lower respiratory tract infections is a closed chapter in a medical textbooks, it is quite the opposite. Our perception of pneumonia as a unifying diagnosis comes with a burden of heterogeneity and we need to approach each patient individually, based on their disease-specific phenotype. The adjuvant use of corticosteroids to modulate and dampen inflammation-induced lung injury in severe community-acquired pneumonia has been a matter of debate for the last twenty years. Up until recently, clinical trials and meta-analyses yielded conflicting results. Therefore, the last consensus of four respected European societies, recommends using corticosteroids in patients with severe community-acquired pneumonia only if septic shock is present. Unfortunately, those guidelines had been released shortly before the largest trial ever conducted on this group of patients (CAPE COD), which indicated different conclusions. This will probably lead to a reevaluation of the current strict recommendations for the use of corticosteroids. The following text aims to provide a brief clinically-oriented review of this controversial topic and present a perspective of our intensive care unit for further discussion until we have new relevant data and subsequent guidelines.

Key words: severe community-acquired pneumonia, corticosteroids, sepsis, hyperinflammation, inflammation-induced lung injury, immunomodulation.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., matejovic@fnplzen.cz

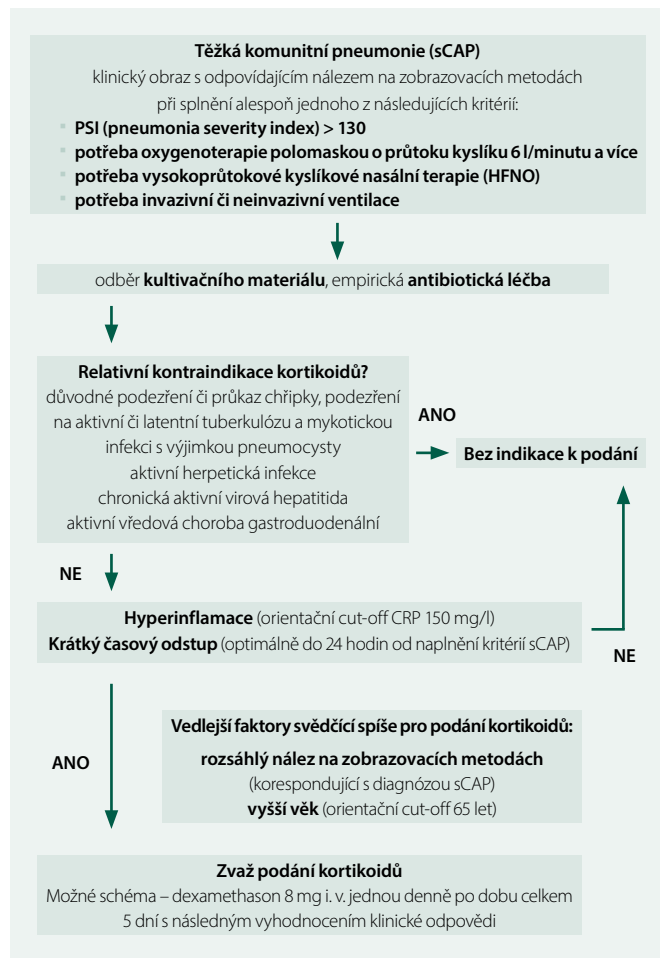
Článek přijat redakcí: 7. 6. 2023; Článek přijat k tisku: 22. 9. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(3):116-119

Pneumonie je akutní zánětlivé onemocnění plicního parenchymu definované přítomností alespoň dvou příznaků či symptomů infekce respiračního traktu (kašel, dušnost, bolest na hrudi, teplota a/nebo odpovídající poslechový nálezní) a zároveň korespondujícím nálezem na zobrazovacích metodách. Z klinického hlediska je zásadní epidemiologické dělení, kdy za komunitní (CAP – Community Acquired Pneumonia) považujeme pneumonii vzniklou mimo zdravotnické zařízení nebo do 48 hodin od přijetí do nemocnice. Závažná komunitní pneumonie (sCAP – severe Community Acquired Pneumonia) je definována různě, nejčastěji na základě míry oxygenační či ventilační podpory, nutnosti přijetí na jednotku intenzivní péče, laboratorních biomarkerů zánětu a poruchy oxygenace, dle komplexních skórovacích systémů (např. PSI – Pneumonia Severity Index) [1] či kombinace těchto parametrů. S jistotou ale víme, že se jedná o jednu z nejčastějších příčin rozvoje syndromu akutní dechové tísně [2]. Časná intervence snižující plicní hyperinflamaci by teoreticky mohla snížit nejen mortalitu, ale zasáhnout také řadu „měkkých“ cílů (tzv. patient-centered), jako je délka pobytu na jednotce intenzivní péče, délka hospitalizace nebo délka umělé plicní ventilace. Potenciální terapeutický prostor naznačují i data ukazující, že nejvyšší riziko závažného průběhu mají pacienti, u kterých dochází k progresi do těžké pneumonie až po přijetí do nemocničního zařízení [3]. Kortikosteroidy se zdají být vhodným nástrojem přesně k takovému zásahu, pochopitelně pod podmínkou vyloučení příčin plicního infektu, u kterého máme signály svědčící spíše v jeho neprospěch, jako je chřipka (a se specifickými výjimkami) i mykotická etiologie [4, 5]. Jakkoliv lákavé se použití kortikoidů jeví, je interpretace současných dat sledujících jejich efekt v této indikaci jízdou na horské dráze. Příčin je mnoho – chybí přesná definice onemocnění, standardizovaná diagnostika (typ a načasování odběru mikrobiologického materiálu), heterogenita populace pacientů zařazené pod zastřešující termín pneumonie, typ antimikrobiální léčby, rozdílná dávkovací strategie kortikoidů a v neposlední řadě také ulpívání na definitivním průkazu mortalitního benefitu jakékoliv terapeutické intervence jako hlavního cíle studií kriticky nemocných [6].

Až do minulého roku jsme měli k dispozici několik studií, které vesměs naznačovaly prospěch z časného podání kortikoidů u pacientů s těžkou komunitní pneumonií. Závěr první větší studie u nemocných s CAP a podáním prednisolonu vyzníval spíše negativně [7]. Sekundární post hoc analýza pacientů, kteří nebyli přijati na jednotku intenzivní péče (a tvořili 90 % studované populace), nicméně ukázala trend k rychlejší klinické stabilizaci definované jako zlepšení dušnosti a kašle, absence horečky, pokles C-reaktivního proteinu a adekvátní perorální příjem [8]. Podobně vyzněla i další studie, ve které autoři pozorovali zkrácení délky hospitalizace jako primárního cíle ve skupině léčené dexamethasonem [9]. Také Blum et al. ukázali pozitivní efekt kortikoidů, v tomto případě methylprednisolonu, na rychlost klinické stabilizace pacientů s těžkou pneumonií [10]. Přítomnost hyperinflamace jako možného indikátoru prospěšnosti kortikoidů naznačila práce z roku 2015 [11], ačkoliv zde byl dominantní efekt v kompozitním primárním cíli (nutnost intubace, rozvoj šoku, smrt či radiologická progresie) způsoben primárně redukcí nálezu na zobrazovacích metodách. Definitivní odpověď nepřinesli ani Wittermans et al. ve své multicentrické studii z roku 2020 [12]. I zde je

Schéma 1. Možný postup při rozhodování o podání kortikoidů u pacientů s sCAP



Legenda: Hlavní kritéria rámuji optimálního kandidáta léčby kortikoidy, tedy pacienta s sCAP fenotypu plicní hyperinflamace. Vedlejší faktory svědčící spíše pro podání kortikoidů mohou pomoci v rozhodování u nejasných případech. Preferenční typ a délka podání kortikoidů je snahou o sjednocení s dalšími plicními indikacemi ke kortikoidům a reflektuje některé farmakologické přednosti (intermittentní podávání, dlouhý biologický poločas, absence mineralokortikoidní aktivity), ale data prokazující superioritu některého z kortikosteroidů chybí. Délku léčby je nutno vždy korelovat s klinickým stavem pacienta

však pozorovatelné snížení rizika přijetí do intenzivní péče a zkrácení délky hospitalizace v kohortě nemocných léčených kortikoidy. Není proto překvapením, že ani metaanalýzy těchto nepřesvědčivých studií nejsou konkluzivní. V loňském roce vyšla prospektivní dvojitě zaslepená placeboem kontrolovaná studie na téměř 600 pacientech, ve které nebyl prokázán žádný mortalitní ani jiný benefit z podání methylprednisolonu u kriticky nemocných s CAP [13]. Reflektování této (do té doby největší) práce v nových European Respiratory Society / European Society of Intensive Care Medicine / European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases / Latin American Thoracic Association (ERS / ESICM / ESCMID / ALAT) guidelines pro léčbu sCAP vedlo autory k doporučení podání kortikoidů pouze u pacientů se současně přítomným septickým šokem [14]. To je v souladu s doporučeními American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America (ATS / IDSA) [1].

K odlišnému závěru dospěla nová dvojitě zaslepená, placeboem kontrolovaná multicentrická studie (CAPE COD) na dosud největším vzorku pacientů (n = 800) přijímaných na jednotku intenzivní péče i intermediární lůžko pro diagnózu komunitní pneumonie. Závažná ko-

munitní pneumonie zde byla definována alespoň jedním z následujících kritérií: (1) pneumonia severity index (PSI) > 130, (2) potřeba ventilační podpory (in vazivní či neinvazivní; PEEP $\geq$ 5cmH₂O), (3) HFNO (high flow nasal oxygenation; FiO₂ > 0,5 a PaO₂/FiO₂ poměr < 300), nebo (4) poměr PaO₂/FiO₂ < 300 podle FiO₂ odhadnutého z průtoku kyslíku polomaskou bez zpětného vdechování a měřeného PaO₂. Z celkem 5 948 screenovaných pacientů bylo nakonec randomizováno pouze 800. Podmínkou zařazení do studie byla mimo jiné absence probíhajícího šoku, známek aspirace, infekce virem chřipky, aktivní tuberkulózy či fungální infekce, myelosuprese, aktivní virová hepatitida či infekce herpetickými viry a již přítomná kortikodependence či ambulantní antibiotická léčba delší než 7 dní. V intervenční skupině byl podáván hydrokortison v dávce 200 mg/den kontinuální infúzí po dobu 4–7 dní dle klinické odpovědi s následným taperingem. Studie prokázala nejen primárně mortalitní benefit (primární cíl; absolutní redukce 28denní mortality o 5,6 %, NNT = 18), ale v sekundárních cílech také statisticky signifikantně nižší 90denní mortalitu, incidenci tracheální intubace a potřebu vazopresorické podpory. Mezi oběma sledovanými skupinami přitom nebyl významný rozdíl ve výskytu závažných vedlejších účinků (nozokomiální infekce, gastrointestinální krvácení), pozorována byla pouze vyšší potřeba inzulinoterapie v intervenční větvi. Post hoc subanalýza pak ukázala benefit kortikoterapie zejména u pacientů nad 65 let, pacientů bez umělé plicní ventilace, pacientů ženského pohlaví a nemocných s hodnotou CRP $\geq$ 150 mg/l [15].

I přes řadu limitací (například absence standardizace mikrobiologického vyšetření, zařazení 800 místo plánovaných 1 200 pacientů kvůli pandemii covidu-19, atypický režim kontinuálního podávání kortikoidů, sledování pouze některých nežádoucích účinků kortikoidů) měla studie několik důležitých předností, díky kterým ji v klinické praxi nelze ignorovat. Kromě svého primárně prospektivního designu to byla vyrovnanost sledovaných skupin i vzhledem k ostatním steroid-responzivním stavům typu chronické obstrukční plicní choroby, dobrý follow-up a zejména dobře nastavená vstupní kritéria, kdy nebyli zařazeni pacienti s již probíhajícím septickým šokem. Navíc u všech pacientů byla provedena terapeutická intervence časně, tedy do 24 hodin od naplnění kritérií sCAP, čímž se tato práce zásadně liší od předcházející negativně vyznívající studie. Přitom

právě časné podání kortikoidů se jeví jako logicky zásadní s ohledem na předpokládané patobiologické mechanismy a zamýšlenou intervenci – imunomodulaci nadměrné inflamatorní reakce (nejen) v plicním parenchymu při sCAP.

Na první pohled zcela nesourodé a protichůdné výsledky studií a jejich metanalýz jsou s velkou pravděpodobností dány významnou heterogenitou populace nemocných s sCAP. Prospěch z léčby kortikoidy není univerzální a dominantně ho ovlivňují dva faktory: načasování zahájení kortikoterapie a míra zánětové odpovědi. Časné podání kortikoidů u pacientů s laboratorním hyperinflamatorním fenotypem zřejmě garantuje nejvyšší pravděpodobnost dosažení pozitivní léčebné odpovědi. Přesná kritéria hyperinflamatorního fenotypu neexistují, ale jistým orientačním vodítkem je již výše zmíněná hodnota CRP nad 150 mg/l. Nejasnými proměnnými zůstává typ, dávka a délka léčby kortikoidem. Z hlediska minimální mineralokortikoidní aktivity a dlouhého biologického poločasu, který umožňuje „auto-tapering“, se nejvhodnější zdá být dexamethason. Ten svoje místo potvrdil ve velkých studiích u pacientů s ARDS a covidem-19 [16, 17]. Nicméně volba konkrétního kortikosteroidu zřejmě není rozhodující determinantou terapeutického úspěchu. Methylprednisolon i hydrokortison (zvolený v námi citované studii) mohou být validními alternativami; poslední jmenovaný pak zejména v případě současného septického šoku, kde se stále kloníme ke zvyklé stresové dávce hydrokortisonu [18].

Jak se tedy máme v klinické praxi vyrovnat s protikladnými závěry recentního doporučení odborných společností pro léčbu sCAP a dosud největší a metodologicky kvalitní studie CAPE COD? Je velice pravděpodobné, že existuje podskupina pacientů, kterým léčba kortikoidy dává naději na lepší celkový průběh onemocnění. Je rovněž zřejmé, že prospěch nebude mít každý pacient a s jistotou nemůžeme ani vyloučit, že v individuálních případech mohou kortikoidy i škodit. Dokud nebudou k dispozici další důkazy (výsledky probíhající studie REMAP-CAP) o prospěšnosti/bezpečnosti kortikoidů, a především nástroje k přesnější identifikaci kortikoid-responzivního fenotypu pacienta, preferuje naše pracoviště nadále selektivní a uvážlivou strategii, kterou vyjadřuje přiložený algoritmus (Schéma 1). Je ale třeba zdůraznit, že se jedná o zjednodušený návod pro klinickou praxi, byť vycházející z nejlepší dostupné kvality důkazů, který nenahrazuje potřebu individualizovaného přístupu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Financování:** žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):45–67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST. PMID: 31573350.
- Cilloniz C, Ferrer M, Liapikou A, Garcia-Vidal C, Gabarrus A, Ceccato A, et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702215. doi: 10.1183/13993003.02215-2017. PMID: 29545274.
- Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schütte H, Winning J, Rupp J, et al. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax*. 2015;70(6):551–8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206744. PMID: 25782758.
- Yang JW, Fan LC, Miao XY, Mao B, Li MH, Lu HW, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):956–63. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.022. PMID: 26123860.
- Li Z, Denning DW. The impact of corticosteroids on the outcome of fungal disease: A systematic review and meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2023;17(1):54–70. doi: 10.1007/s12281-023-00456-2. PMID: 36852004.
- Santacruz CA, Pereira AJ, Celis E, Vincent J-L. Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A systematic review. *Crit Care Med*. 2019;47(12):1680–91. doi: 10.1097/ccm.0000000000004000. PMID: 31567349.
- Snijders D, Daniels JMA, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded cli-

- nical trial: A randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):975-82. doi: 10.1164/rccm.200905-0808OC. PMID: 20133929.
8. Snijders D, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of excluding ICU-admission on clinical outcomes in a randomized control trial studying the effect of corticosteroids in patients hospitalized with CAP. *Eur. Respir. J.* [Internet] 2012 [cited 2023-06-06];40:56. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P1734.
 9. Meijvis SCA, Hardeman H, Remmelts HHF, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9782):2023-30. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60607-7. PMID: 21636122.
 10. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511-8. doi: 10.1016/s0140-6736(14)62447-8. PMID: 25608756.
 11. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, 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(7):677-86. doi: 10.1001/jama.2015. 88. PMID: 25688779.
 12. Wittermans E, Vestjens SMT, Spoorenberg SMC, Blok WL, Grutters JC, Janssen R, et al. Adjunctive treatment with oral dexamethasone in non-ICU patients hospitalised with community-acquired pneumonia: a randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2002535. doi: 10.1183/13993003.02535-2020. PMID: 33446608.
 13. Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022;48(8):1009-23. doi: 10.1007/s00134-022-06684-3. PMID: 35723686.
 14. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023. doi: 10.1007/s00134-023-07033-8. PMID: 37012484.
 15. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, Kamel T, Ricard J-D, Badie J, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2023; doi: 10.1056/NEJMoa2215145. PMID: 36942789.
 16. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. PMID: 32678530.
 17. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-76. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. PMID: 32043986.
 18. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-143. doi: 10.1097/ccm.0000000000005337. PMID: 34605781.