

AĞIR TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ OLGULARINDA HİDROKORTİZONUN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ (REMAP-CAP Kortikosteroid Grubu Randomize Kontrollü Çalışması)

Hazırlayan: Dr. Ali Kukaracı

Moderatör: Doç.Dr. Nilüfer Aylin Acet Öztürk

19.06.2025

ORIGINAL

Effect of hydrocortisone on mortality in patients with severe community-acquired pneumonia



The REMAP-CAP Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial

The REMAP-CAP Investigators and Derek C. Angus^{*} 

Sunum Planı

- Giriş
- Yöntemler
- İstatistiksel Analiz
- Bulgular
- Tartışma
- Kısıtlılıklar
- Sonuçlar

Giriş

- **Toplum kökenli pnömoni (TKP)** ; immün sistemi sağlam bireylerde, günlük yaşamda ortaya çıkan, hastane veya uzun süreli bakım tesislerinde kazanılmamış, akut solunum semptomlarıyla seyreden pnömoni tablosudur
- Kortikosteroidlerin ağır toplum kökenli pnömoni hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir

Giriş

Kortikosteroidlerin Etkileri

- Aşırı inflammatuar yanıtların neden olduğu organ hasarını anti-inflammatuar özelliğiyle engellemesi
- Renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi üzerindeki etkileri ile septik şoku hafifletme

Giriş

Kortikosteroid Yan Etkileri;

Metabolik yan etkiler	Hiperglisemi, osteoporoz, kilo alımı, dislipidemi
Enfeksiyon riskinde artış	İmmünsüpresyon nedeniyle
Gastrointestinal etkiler	Peptik ülser, gastrit
Kardiyovasküler etkiler	Hipertansiyon, ateroskleroz
Kas ve iskelet sistemi etkileri	Kas güçsüzlüğü, osteonekroz
Psikiyatrik etkiler	Depresyon, anksiyete, psikoz

- Yan etkiler nedeniyle kortikosteroidin türü ,dozu ve hangi hasta gruplarına uygulanması gerektiği konusunda belirsizlik devam etmektedir

Giriş

REMAP-CAP (Randomised, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia)

- Şiddetli TKP'li hastalar için tedavi yöntemlerini değerlendirmek amacıyla tasarlanmış devam etmekte olan uluslararası bir platform
- Çalışma tasarımı randomize, açık etiketli, plasebo kullanılmayan dizayn

Giriş

REMAP-CAP (Randomised, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia)

- Çalışmanın farklı tedavi kolları mevcut olup birisi kortikosteroidlerdir.
- Kortikosteroid kolunda;
 - Sabit süreli hidrokortizon
 - Şok ilişkili hidrokortizon
 - Sabit süreli dexametazon
 - Kontrol grubu

Giriş

- Sabit süreli hidrokortizon kolu faydasızlık eşiği nedeniyle durdurulmuş, verileri bu makalede sunulmuştur
- Çalışmaya REMAP-CAP ın COVID-19 dışı sabit süreli hidrokortizon alan hastalar ve kontrol grubu dahil edilmiş

Yöntemler

REMAP-CAP katılımcıları;

- TKP tanısıyla başvuran
- 48 saat içinde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) solunum desteği veya kardiyovasküler destek için yatırılan
- 18 yaş ve üzeri yetişkin hastalar

Yöntemler

- **Solunum desteği;** akış hızı ≥ 30 L/dk ve $FiO_2 \geq 0.4$ olan invaziv - non-invaziv mekanik ventilasyon veya yüksek akışlı nazal kanül
- **Kardiyovasküler destek;** herhangi bir vazopressör veya inotropik ajanın intravenöz infüzyonu olarak tanımlanmış

Yöntemler

REMAP-CAP Dışlama Kriterleri;

- Uzun süreli bakım merkezinde yaşayanlar
- Son 30 gün içinde sağlık merkezinde yatışı olan hastalar
- Ölümün kaçınılmaz olduğu düşünülüp agresif tedavi uygulanmamış hastalar
- Son 90 gün içinde REMAP-CAP'a katılım

Yöntemler

Kortikosteroid kolu için ek dışlama kriterleri;

- Bilinen veya varsayılan COVID-19 enfeksiyonu
- Kortikosteroidlere bilinen aşırı duyarlılık
- Kronik sistemik kortikosteroid kullanımı
- Yoğun bakıma kabul edildikten sonra 24 saatten fazla sürenin geçmesi

Yöntemler

- Hidrokortizon grubuna 7 gün boyunca 4 x 50 mg intravenöz hidro kortizon doz azaltmadan verilmiş
- Kortikosteroid kullanımı gereken ; ekstübasyon sonrası stridor, bronkospazm veya anafilaksi gibi durumlarda sistemik kortikosteroid tedavisine de izin verilmiş

Yöntemler

- **Birincil Sonlanım Noktası:** 90 gün içerisindeki ölüm oranı
 - Alt gruplar:
 - Şok durumu (vazopressör bağımlı)
 - İnfluenza varlığı

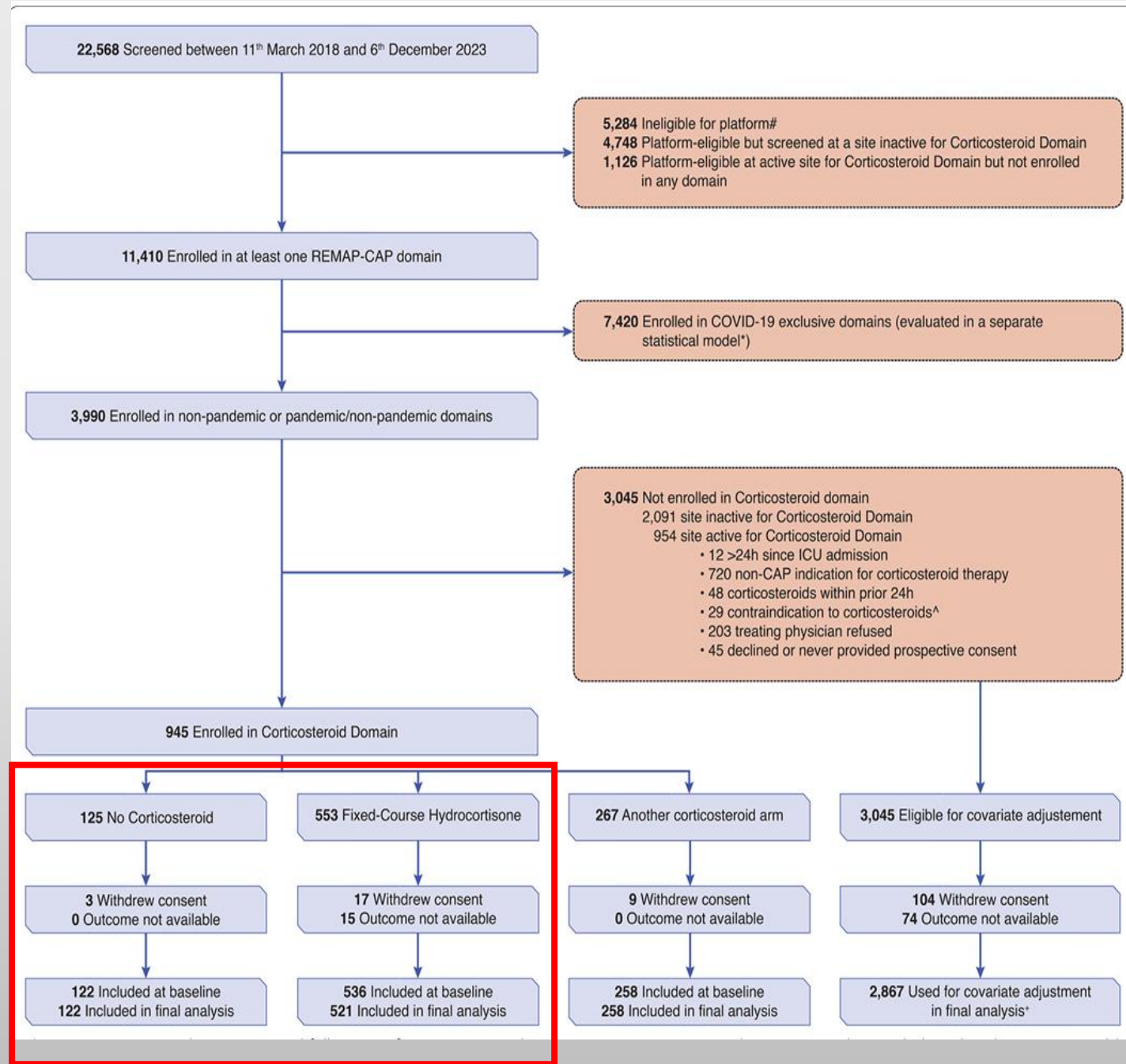
Yöntemler

- İkincil Sonlanım Noktası

- YBÜ' de ölüm oranı
- Hastanede kalış süresi, yoğun bakım süresi
- 28 gün içinde;
 - Entübasyon ,mekanik ventilasyon, ECMO ihtiyacı,
 - Ölüm veya tekrar gelişen yoğun bakım ünitesi ihtiyacı
- 90 gün içinde;
 - Ventilatörsüz gün sayısı
 - Organ desteği olmayan gün sayısı
 - Trakeostomi gereken hasta oranı
 - Hastane çıkışındaki durum (ev, huzurevi, uzun süreli bakım tesisi veya başka bir hastaneye yatış)
 - Ciddi advers olaylar

Yöntemler

- Mart 2018 - Aralık 2023 tarihleri arasında, 22.568 hasta tarandı , kriterleri karşılayan 11.410'u REMAP-CAP'a kaydedildi
- Kortikosteroid kolunda 945 hasta mevcut, 29'u onayını geri çekmiş
- Kalan 916 hastadan **658'i, 18 ülkede 101 merkezde sabit süreli hidrokortizon verilen grup (n = 536) ve kontrol (n = 122) grubudur**
- Çalışmada kontrol hastalarının %100'ü, hidrokortizon alan hastaların %97'sinin (n=521) sonuç bilgisi mevcut



İstatistiksel Analiz

- REMAP-CAP Bayesian istatistik modellemesi kullanan bir platformdur
- Her grup için kontrol grubuna kıyasla ölüm oranındaki değişimi ölçmek için düzeltilmiş odds ratio (OR -olasılık oranı) hesaplanmış
 - $OR = 1 \rightarrow$ Etki yok
 - $OR < 1 \rightarrow$ Ölüm oranında azalma (fayda)
 - $OR > 1 \rightarrow$ Ölüm oranında artış (potansiyel zarar)

Bulgular

- Hidrokortizon grubu daha yaşlı
- Başlangıç solunum -kardiyovasküler fonksiyonu biraz daha kötü

	All patients randomized to hydrocortisone or control		Subset randomized at sites offering hydrocortisone and control	
	Hydrocortisone (n = 536)	Control (n = 122)	Hydrocortisone (n = 339)	Control (n = 116)
Strata*, n (%)				
Shock, influenza	25 (4.7)	4 (3.3)	19 (5.6)	3 (2.6)
Shock, no influenza	238 (44.4)	54 (44.3)	145 (42.8)	54 (46.6)
No shock, influenza	20 (3.7)	5 (4.1)	11 (3.2)	5 (4.3)
No shock, no influenza	253 (47.2)	59 (48.4)	164 (48.4)	54 (46.6)
Age in years, median (IQR)	62.5 (52–73)	58.5 (48–68)	63 (53–73)	58 (47.8–68)
Female sex, n (%)	204 (38.1)	54 (44.3)	125 (36.9)	51 (44)
Race/ethnicity ^a , n/total (%)				
Asian	19/322 (5.9)	2/82 (2.4)	18/207 (8.7)	2/80 (2.5)
Black	3/322 (0.9)	0/82 (0)	0/207 (0)	0/80 (0)
Mixed	0/322 (0)	0/82 (0)	0/207 (0)	0/80 (0)
White	235/322 (73)	52/82 (63.4)	145/207 (70)	52/80 (65)
Other	65/322 (20.2)	28/82 (34.1)	44/207 (21.3)	26/80 (32.5)
BMI ^b , median (IQR)	27.7 (23.8–33.1) (n=487)	27.7 (23.5–35.6) (n=113)	27.2 (23.7–32.8) (n=312)	27.7 (23.5–35.7) (n=107)
APACHE II score ^c , median (IQR)	18 (13–24) (n=511)	18 (13–22) (n=119)	19 (14–24) (n=323)	18 (13–22) (n=114)
Clinical Frailty Score ^d , median (IQR)	3 (2–4) (n=532)	3 (2–4)	3 (2–4) (n=336)	3 (2–4)
Preexisting condition ^e , n/total (%)				
Diabetes	161/532 (30.3)	27 (22.1)	101/336 (30.1)	26 (22.4)
Respiratory disease	183/533 (34.3)	42 (34.4)	120/337 (35.6)	41 (35.3)
Kidney disease	63/439 (14.4)	20/90 (22.2)	36/260 (13.8)	20/86 (23.3)
Severe cardiovascular disease	44/533 (8.3)	9 (7.4)	29/337 (8.6)	9 (7.8)
Any immunosuppressive condition	35/532 (6.6)	6 (4.9)	21/336 (6.2)	5 (4.3)
Time to enrollment, median (IQR)				
From hospital admission, days	0.8 (0.5–1.1)	0.7 (0.4–1)	0.8 (0.4–1.1)	0.7 (0.4–1)
From ICU admission, hours	8.2 (2.8–16.1)	7.4 (2.4–13.5)	7.4 (2.6–15.3)	7.1 (2.3–13.2)
Acute respiratory support, n/total (%)				
Invasive mechanical ventilation	213 (39.7)	46 (37.7)	139 (41)	44 (37.9)
Noninvasive ventilation only	76 (14.2)	21 (17.2)	39 (11.5)	21 (18.1)
High-flow nasal cannula	206 (38.4)	39/118 (33.1)	134 (39.5)	35/112 (31.2)
None/supplemental oxygen	41 (7.6)	12/118 (10.2)	27 (8)	12/112 (10.7)
PaO ₂ /FiO ₂ , median (IQR)	156 (114–214) (n=457)	168 (127.5–235.5) (n=107)	155 (113–215) (n=281)	167 (127–234) (n=101)
Extended cardiovascular SOFA score, median (IQR) ^f	2 (0–3) (n=522)	1 (0–3) (n=109)	3 (0–3) (n=326)	1 (0–3) (n=103)

Bulgular

- Patojen mikroorganizmalar, gruplar arasında benzer izlenmiş
- Etnik dağılım dengeli fakat Asya verileri hidrokortizon grubuna sonradan eklendiği için kontrol grubuna hasta katkısı sağlamamış

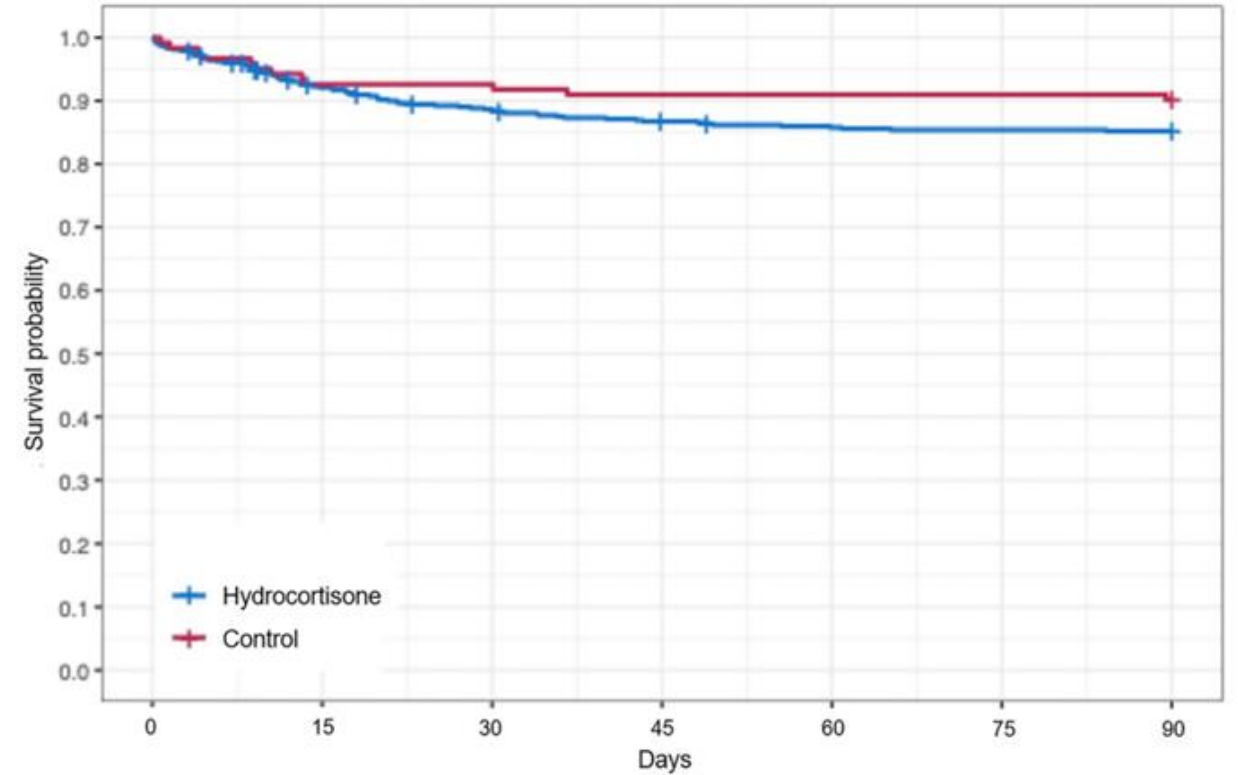
	All patients randomized to hydrocortisone or control		Subset randomized at sites offering hydrocortisone and control	
	Hydrocortisone (n = 536)	Control (n = 122)	Hydrocortisone (n = 339)	Control (n = 116)
Bacterial pathogen isolated, n/total (%)	221/532 (41.5)	44/119 (37)	145/336 (43.2)	44/113 (38.9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	110/532 (20.7)	24/119 (20.2)	66/336 (19.6)	23/113 (20.4)
Atypical bacterial pathogen ^h	54/528 (10.2)	8/119 (6.7)	38/335 (11.3)	8/113 (7.1)
Viral pathogen isolated, n/total (%)	57/531 (10.7)	12/119 (10.1)	38/335 (11.3)	11/113 (9.7)
SARS-CoV-2 ⁱ , n/total (%)	8/520 (1.5)	2/107 (1.9)	5/311 (1.6)	2/93 (2.2)
Influenza ^j , n/total (%)	39 (7.3)	8 (6.6)	27/293 (9.2)	7/85 (8.2)
Both viral and bacterial pathogens isolated, n/total (%)	25/531 (4.7)	8/119 (6.7)	13/335 (3.9)	7/113 (6.2)
Other pathogen isolated, n/total (%)	2/532 (0.4)	1/118 (0.8)	0/336 (0)	1/112 (0.9)

Continent, n (%)				
Asia	18 (3.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)
Australia	304 (56.7)	73 (59.8)	197 (58.1)	71 (61.2)
Europe	178 (33.2)	38 (31.1)	105 (31)	36 (31)
North America	36 (6.7)	11 (9)	36 (10.6)	9 (7.8)

Bulgular

Birincil Sonlanım

- 90. günde mortalite
 - hidrokortizon grubunda 521 hastadan 78'i (%15)
 - kontrol grubunda 122 hastadan 12'si (%9)



Number at risk							
	0	15	30	45	60	75	90
Hydrocortisone	535	484	463	452	446	444	443
Control	122	113	113	111	111	111	110

Bulgular

Birincil Sonlanım

- Hastalar vazopressör gerektiren şok ve influenza varlığına göre 4 alt gruba ayrılarak hidrokortizonun ölüm riski üzerindeki etkisi incelendi

Bulgular

Birincil Sonlanım

- Hiçbir grupta hidrokortizonun 90 günlük ölüm oranını **azaltmadığı** görülmüş
- Her grupta ölüm olasılığı hidrokortizon verilen grupta daha yüksek çıktı (OR > 1)

90-day mortality	Hydrocortisone (n = 536)				Control (n = 122)			
Primary analysis using the full model								
Vasopressor-dependent shock	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No
Influenza	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
# Patients evaluated/total #	25/25	233/238	16/20	247/253	4/4	54/54	5/5	59/59
Deaths n (%)	4 (16)	38 (16.3)	2 (12.5)	34 (13.8)	0 (0)	7 (13)	1 (20)	4 (6.8)
Median adjusted OR (95% CrI)	1.52 (0.69–3.56)	1.53 (0.76–3.29)	1.62 (0.73–3.84)	1.63 (0.80–3.59)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
Mean adjusted OR (SD)	1.67 (0.75)	1.65 (0.66)	1.79 (0.83)	1.78 (0.73)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)

Bulgular

İkincil Sonlanım

- YBÜ de ve hastanede yatış süreleri
- Entübe hastalar arasında trakeostomi oranları
- YBÜ yeniden yatış oranları ve hastaların taburcu edildikleri yerlerin dağılımı benzer izlenmiş

	All patients randomized to hydrocortisone or control		Subset randomized at sites offering hydrocortisone and control	
	Hydrocortisone (n = 536)	Control (n = 122)	Hydrocortisone (n = 339)	Control (n = 116)
ICU Length of stay (LOS)				
# Patients with known outcome	535	122	339	116
LOS (days) median (10th to 90th percentile)	5 (1–43)	5.5 (2–34)	5 (1 to –)	5.5 (2–37)
Median adjusted HR (95% CrI)	1.05 (0.84–1.31)	1 (Reference)	1.04 (0.81–1.35)	1 (Reference)
Ventilator-free days (VFD)				
# Patients with known outcome	535	122	338	116
VFD (days) median (IQR)	27 (19–28)	28 (19–28)	26 (17–28)	28 (18.75–28)
Median adjusted OR (95% CrI)	0.85 (0.60 to 1.41)	1 (Reference)	0.85 (0.58 to 1.43)	1 (Reference)
Hospital Length of stay (LOS)				
# Patients with known outcome	536	122	339	116
LOS (days) median (10th to 90th percentile)	12 (4 to –)	14 (4–55)	12 (4 to –)	14 (3–58)
Median adjusted HR (95% CrI)	1.07 (0.85 to 1.34)	1 (Reference)	1.03 (0.80 to 1.31)	1 (Reference)
Tracheostomy rate in intubated patients, n/total (%)	22/210 (10.5)	6/46 (13)	14/137 (10.2)	6/44 (13.6)
Destination at hospital discharge, n/total (%)				
Deceased	66/534 (12.4)	9 (7.4)	53/337 (15.7)	9 (7.8)
Home	387/534 (72.5)	92 (75.4)	236/337 (70)	88 (75.9)
Nursing home or long-term care facility	10/534 (1.9)	2 (1.6)	5/337 (1.5)	1 (0.9)
Rehabilitation hospital	38/534 (7.1)	7 (5.7)	22/337 (6.5)	7 (6)
Transfer to another acute hospital	33/534 (6.2)	12 (9.8)	21/337 (6.2)	11 (9.5)
ICU readmission*, n/total (%)	19 (3.5)	5 (4.1)	13/339 (3.8)	4 (3.4)
Serious adverse events, n/total (%)	7 (1.3)	1 (0.8)	3/339 (0.9)	1 (0.9)

Bulgular

İkincil Sonlanım

- Hidrokortizon grubunda ölüm oranı daha yüksek ama organ desteği ihtiyacının daha kısa sürdüğü ve iyileşmenin %85-91 oranında daha hızlı olduğu görülmüş
- Hidrokortizon grubunda 7, kontrol grubunda 1 hastada ciddi yan etkiler bildirilmiş

	All patients randomized to hydrocortisone or control		Subset randomized at sites offering hydrocortisone and control	
	Hydrocortisone (n = 536)	Control (n = 122)	Hydrocortisone (n = 339)	Control (n = 116)
CU mortality				
# Patients with known outcome	535	122	338	116
Deaths, n (%)	50 (9.3)	7 (5.7)	42 (12.4)	7 (6)
Median adjusted OR (95% CrI)	1.49 (0.62–4.18)	1 (Reference)	1.73 (0.65–5.07)	1 (Reference)
Organ support-free days (OSFD)				
# Patients with known outcome	535	122	338	116
OSFD (days) median (IQR)	24 (16–26)	22.5 (15–26)	24 (13.25–26)	22 (15–26)
Median adjusted OR (95% CrI)	0.82 (0.56–1.22)	1 (Reference)	0.83 (0.53–1.13)	1 (Reference)
Serious adverse events, n/total (%)	7 (1.3)	1 (0.8)	3/339 (0.9)	1 (0.9)

Tartışma

- REMAP-CAP'e kayıtlı olan pandemi dışı ağır TKP hastalarında, 7 günlük hidrokortizon tedavisinin **90 günlük mortaliteyi azaltmadığı** görülmüş
- Çalışmanın bu kolu faydasızlık eşiğine ulaşıldığından dolayı durdurulmuş
- Mortalite oranı hidrokortizon grubunda daha yüksek olmasına rağmen, hem olumsuz olay raporlaması hem de ikincil sonlanım verileri bariz bir zararın olmadığını göstermiş

Tartışma

- Fransa’da 795 hastada yapılan CAPE-COD çalışmasında hidrokortizon ile plasebo karşılaştırılmış, 28 günlük mortalitede azalma olduğu görülmüş
 - CAPE-COD hastaları daha yaşlı ama septik şok dışlama kriteri olduğundan daha az ağır hastalardı

Outcome	Hydrocortisone	Placebo	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Death by day 28 — no./total no. (%)	25/400 (6.2)	47/395 (11.9)	Difference, -5.6	0.006
95% CI — percentage points	3.9 to 8.6	8.7 to 15.1	-9.6 to -1.7	
Secondary outcomes†				
Death by day 90 — no./total no.	36/388 (9.3)	57/389 (14.7)	Difference, -5.4	
95% CI — percentage points	6.4 to 12.2	11.1 to 18.2	-9.9 to -0.8	
Patients not receiving any mechanical ventilation at baseline — no./total no. (%)				
Cumulative incidence of endotracheal intubation by day 28	40/222 (18.0)	65/220 (29.5)	HR, 0.59 (0.40 to 0.86)	

- Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. *Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia*. N Engl J Med. 2023;388(9):851-862

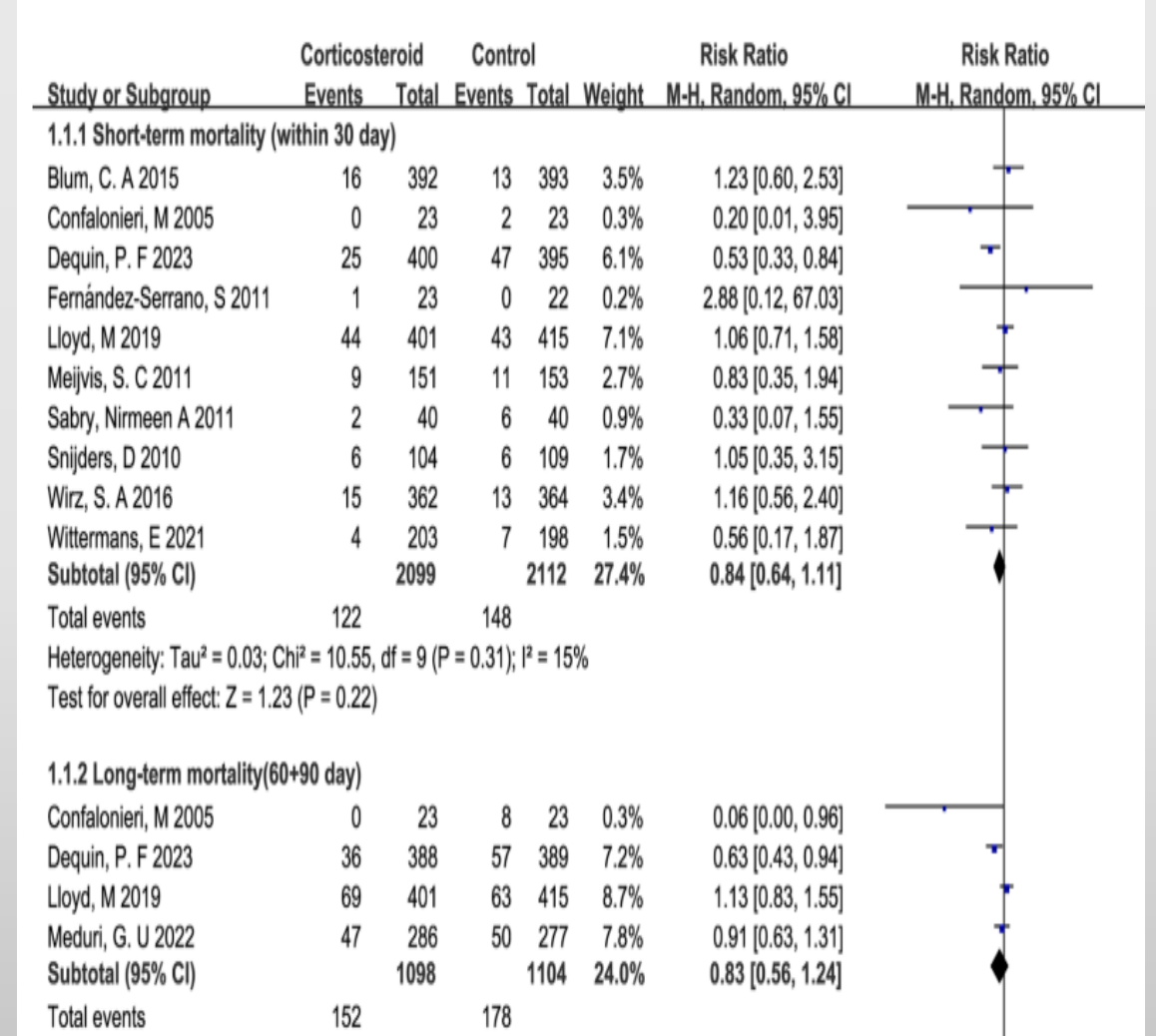
Tartışma

- ABD’de 586 hastada yapılan ve metilprednizolonun plasebo ile karşılaştırıldığı ESCAPe çalışmasında, 60 günlük mortalitede bir fark görülmemiş

- Meduri GU, Shih M-C, Bridges L et al (2022) Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community acquired pneumonia. Intensive Care Med 48:1009–1023.

Tartışma

- 18 çalışmayı kapsayan 4000'den fazla hasta içeren bir meta-analiz, kortikosteroidlerin mortaliteyi azalttığı sonucuna varmıştır
- Son kılavuzlar, şiddetli TKP'de kortikosteroidlerin uygulanmasını önermektedir



Tartışma

- Septik şokta hidrokortizon kullanımı ile ilgili CORTICUS ve ADRENAL çalışmalarında mortalitede bir azalma görülmemiş ancak şokun daha hızlı gerilemesini sağladığı belirtilmiş
- Hidrokortizonun anti-inflamatuvar ve kardiyovasküler etkileri, şok üzerindeki kısa süreli iyileştirici etkiye neden olmaktadır

- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. *Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock*. N Engl J Med. 2008;358(2):111-124
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. *Adjunctive Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Septic Shock*. N Engl J Med. 2018;378(9):797-808

Tartışma

- Daha uzun süreli olumlu sonuçların olmamasının nedenleri;
 - İnflamatuvar yanıtın şiddeti, altta yatan komorbiditeler
 - Etken patojen, konak-patojen etkileşimleri
 - Hastaların hastaneye başvurduğu zaman ilişkili olabilir

Kısıtlılıklar

- Çalışmayı durduran faydasızlık kuralı erken bir karar olarak değerlendirilmiş. Bu yüzden hasta sayısı , alt grup etkilerini araştırmak için yetersiz kalmıştır
- İnfluenza grubundaki hastaların sınırlı sayısı, bu hastalar üzerindeki steroidlerin etkisi hakkında anlamlı bir sonucun çıkarılmasını engellemiştir

Kısıtlılıklar

- Açık etiketli çalışma tasarımı, kliniklerin tedavi atamasının farkında olduğu anlamına gelir
- Bu durum, bazı hastalarda kortikosteroid kararlarını muhtemelen etkilemiştir

Kısıtlılıklar

- Hasta seçiminde randomize atama hatası olmuş, normalden daha fazla hasta hidrokortizon grubuna dahil edilmiş
- Bu durumun sonuçların güvenilirliğini bozmadığı belirtilmiş
- Dışlama kriterlerinden biri olan kronik kortikosteroid tedavisi önceden tanımlanmamış, hastanın sorumlu doktoru tarafından tanımlanmış

Sonuçlar

- Şiddetli TKP hastalarında, 7 günlük hidrokortizon tedavisinin ölüm oranında büyük bir azalma sağlaması beklenmemektedir
- Daha küçük faydalar ve olası zararlar dışlanmamaktadır

TEŞEKKÜRLER