

**Účinek dexamethasonu u pacientů s ARDS a COVID-19
– prospektivní, multicentrická, otevřená, randomizovaná
kontrolovaná studie s paralelními skupinami**

MUDr. Jan Maláška, Ph.D., EDIC
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

9.6.2022

MUNI

MED

 **FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

CZECRIN



**CZECH CLINICAL RESEARCH
INFRASTRUCTURE NETWORK**

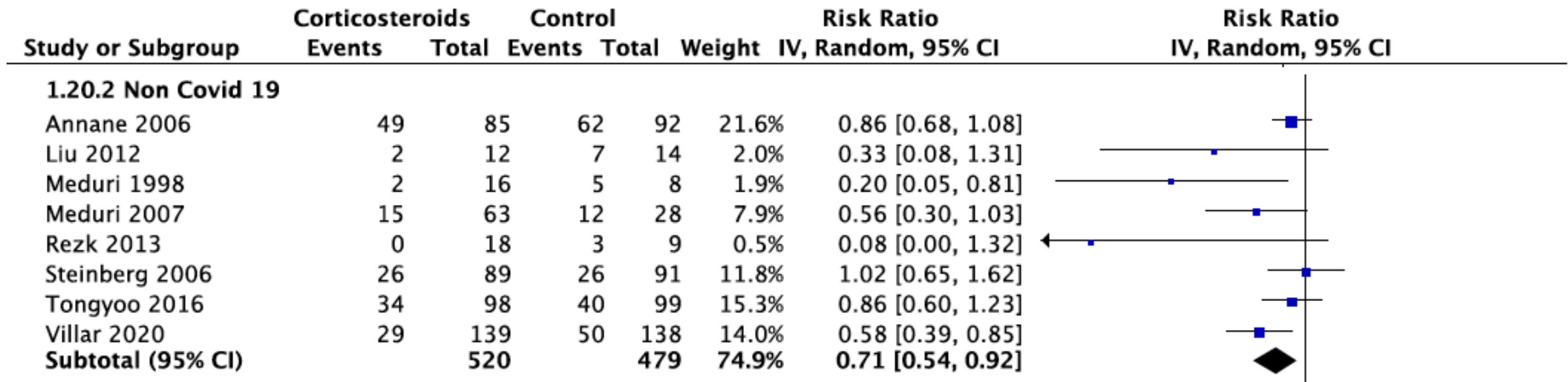
AGENDA

1. ÚVOD
2. METODIKA - DESIGN STUDIE
3. VÝSLEDKY
4. DISKUZE
5. ZÁVĚR

Kortikoidy a non-C-19 ARDS

Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis

Dipayan Chaudhuri^{1,2}, Kiyoka Sasaki¹, Aram Karkar¹, Sameer Sharif¹, Kimberly Lewis^{1,2}, Manoj J. Mammen³, Paul Alexander², Zhikang Ye², Luis Enrique Colunga Lozano², Marie Warrer Munch⁴, Anders Perner⁴, Bin Du⁵, Lawrence Mbuagbaw^{2,6}, Waleed Alhazzani^{1,2}, Stephen M. Pastores⁷, John Marshall⁸, François Lamontagne⁹, Djillali Annane¹⁰, Gianfranco Umberto Meduri¹¹ and Bram Rochberg^{1,2,12*}



1.3.2020

V Česku jsou první tři nakažení koronavirem. Všichni přicestovali ze severní Itálie

Ministr zdravotnictví Adam Vojtěch (za ANO) na mimořádné tiskové konferenci v neděli odpoledne oznámil první tři případy nakažení nemocí COVID-19 v České republice. Všechny tři pacienty nakonec převezli do Nemocnice Na Bulovce, jeden muž byl původně hospitalizovaný v nemocnici v Ústí nad Labem. „Všichni pacienti jsou zaizolováni na infekčním oddělení,“ řekl Vojtěch. Ani jeden pacient nemá závažný průběh nemoci, uvedl ministr.

 **SLEDOVALI JSME ONLINE** Praha 16:01 1. 3. 2020 (Aktualizováno: 4:18 2. 3. 2020)



Adam Vojtěch | Foto: Michaela Danelová | Zdroj: iROZHLAS.cz

Kortikoidy a COVID-19 ARDS – jaro 2020

COVID-19 Resources

COVID-19 with mild ARDS	COVID-19 with Mod to Severe ARDS	Rescue/Adjunctive therapy
DO: Vt 4-8 ml/kg and $P_{plat} < 30$ cm H₂O DO: Investigate for bacterial infection DO: Target SPO₂ 92% - 96% CONSIDER: Conservative fluid strategy CONSIDER: Empiric antibiotics UNCERTAIN: Systematic corticosteroids	CONSIDER: Higher PEEP CONSIDER: NMBA boluses to facilitate ventilation targets CONSIDER: if PEEP responsive Traditional Recruitment maneuvers CONSIDER: Prone ventilation 12 -16 h CONSIDER: if proning, high P_{plat}, asynchrony NMBA infusion for 24 h DON'T DO: Staircase Recruitment maneuvers CONSIDER: Short course of systematic corticosteroids UNCERTAIN: Antivirals, chloroquine, anti-IL6	UNCERTAIN: Antivirals, chloroquine, anti-IL6 CONSIDER: if proning, high P_{plat}, asynchrony NMBA infusion for 24 h CONSIDER: Prone ventilation 12 -16 h CONSIDER: STOP if no quick response A trial of inhaled Nitric Oxide CONSIDER: follow local criteria for ECMO V-V ECMO or referral to ECMO center Mod = moderate ARDS = adult respiratory distress syndrome P_{plat} = plateau pressure SPO₂ = peripheral capillary oxygen saturation PEEP = positive end-expiratory pressure NMBA = neuromuscular blocking agents ECMO = extracorporeal membrane oxygenation

CRITICALLY ILLS PTS WITH COVID-19

About Corona Virus Disease 2019 COVID-19, at Feb 26 2020:

> **78 K** cumulative confirmed cases
 > **45 K** current confirmed cases
 > **30 K** cumulative discharge cases
 > **2.4 K** current probable cases
 > **8.7 K** critically ill pts
 male to female ratio 2:1
2718 cumulative deaths

freely based on talk by Prof. Bin Du, Director of the Medical ICU, Peking Union Medical College
 ESICM webinar, Feb 26 2020
 Graphics by MV Antonini @FOAMecmo



1ST week
 presenting signs & symptoms, respiratory:
 fever, nonproductive cough; gastrointestinal:
 vomiting/nausea, diarrhea

2ND week
 deterioration, respiratory: dyspnea, SOB, chest
 tightness

Clinical features of patients with COVID-19

80% MILD cases

15% SEVERE = hypoxemia ($SpO_2 < 93$)

5% CRITICAL = hypoxemia requiring NIV/IMV,
 shock, other organ failure

hypoxemic respiratory failure: 90%, IMV 70%
 Shock 30%, vasopressors 30%
 AKI 10-30%, RRT 20%

NIV/MV



Prolonged NIV failure associated with high fatality, even after IMV; prompt initiation of IMV highly recommended by WHO Interim Guidance. HFNO or NIV should only be used in selected pts with hypoxemic respiratory failure. The risk of treatment failure closely monitored for clinical deterioration.

Criteria of NIV failure:
 refractory hypoxemia
 high Vt > 9ml/kg IBW
 overs respiratory distress

Mechanical ventilation?
 refractory hypoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg) very common, possibly due to late initiation of MV. Rescue therapy effective in about 80% of patients: NMBA, recruitment maneuver, prone positioning.
 refractory hypercapnia not uncommon in later stage, usually since the third week, with $PaCO_2$ up to 115 mmHg due to dead space ventilation and/or retention of respiratory secretion (mucus). Partially resolved by adjusting minute ventilation and RR, or by prone positioning; improved with disease resolution.



HEART

Elevated hypersensitive troponone I level, above ULN in 50% pts, above 5xULN in 20%, as high as 20000pg/ml. Mechanism maybe stress cardiomyopathy? not secondary to acute coronary syndrome; due to viral influence to myocardium?
 Sequelae: ventricular arrhythmia or cardiogenic shock uncommon, late cardiovascular collapse usually responsive to fluids and/or vasoactive agents

STERIODS

Corticosteroids in COVID-19?
 widely used in critically ill, without systematic evaluation; prolonged therapy associated with prolonged viral shedding; delayed but more severe deterioration (ie hypoxemia)? short-term therapy beneficial?



work licensed under Creative Commons Attribution
 http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Systémové kortikoidy v terapii ARDS vyvolaného onemocněním covid-19

Keller F., Kočí V., Řiháková K., Maláska J., Stašek J.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Tab. 1. Shrnutí genomických a negenomických účinků kortikoidů [5, 6, 17].

	Genomické efekty GC	Non-genomické efekty GC
Nástup účinku	Desítky minut až hodiny	Jednotky minut
Aktivační dávka GC	Plná aktivace ekvivalentem 80–100 mg metylprednisolonu	Dávka vyšší než ekvivalent 80–100 mg metylprednisolonu
Místo účinku	Buněčné jádro	Typicky buněčná membrána
Ovlivněné struktury	GRE a transkripční faktory (NF-kB, AP-1), etc.	MAPK, PI3K, eNOS, etc.
Vybrané účinky	Inhibice tvorby prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF-α)	Inhibice degranulace neutrofilů, ovlivnění bronchodilatace, potenciace vazoaktivního efektu katecholaminů

Vysvětlivky: GC – glucocorticoid, GRE – glucocorticoid response elements, NF-kB – nuclear factor kappa B, AP-1 – activation protein 1, MAPK – mitogen-activated protein kinase, PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase, eNOS – endothelial nitric oxide synthase, IL-1 – interleukin 1, IL-6 – interleukin 6, TNF-α – tumor necrosis factor alfa.

16.6.2020



[ADMISSIONS](#) ▾ [RESEARCH](#) ▾ [NEWS & EVENTS](#) ▾ [ABOUT](#) ▾

NEWS & EVENTS >

[EVENTS](#) ▾

[FEATURES](#)

[OXFORD PROFILES](#)

[OXFORD AND
CORONAVIRUS](#)

[UKRAINE](#)

[NEWS RELEASES FOR
JOURNALISTS](#)

[Home](#) > [News](#) > Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19

PUBLISHED
16 JUN 2020

SHARE THIS



Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19

[RESEARCH](#)

[SCIENCE](#)

[HEALTH](#)

[CORONAVIRUS](#)

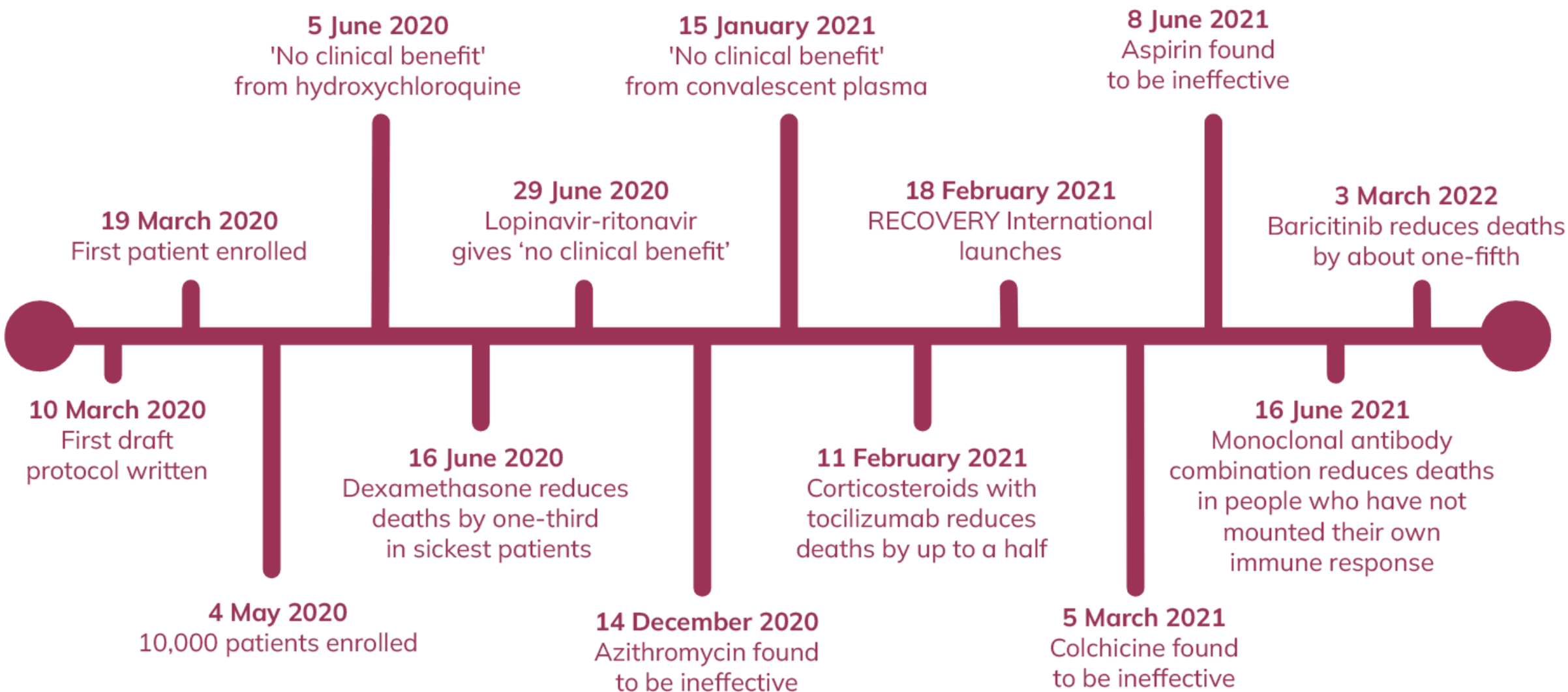
16 June 2020



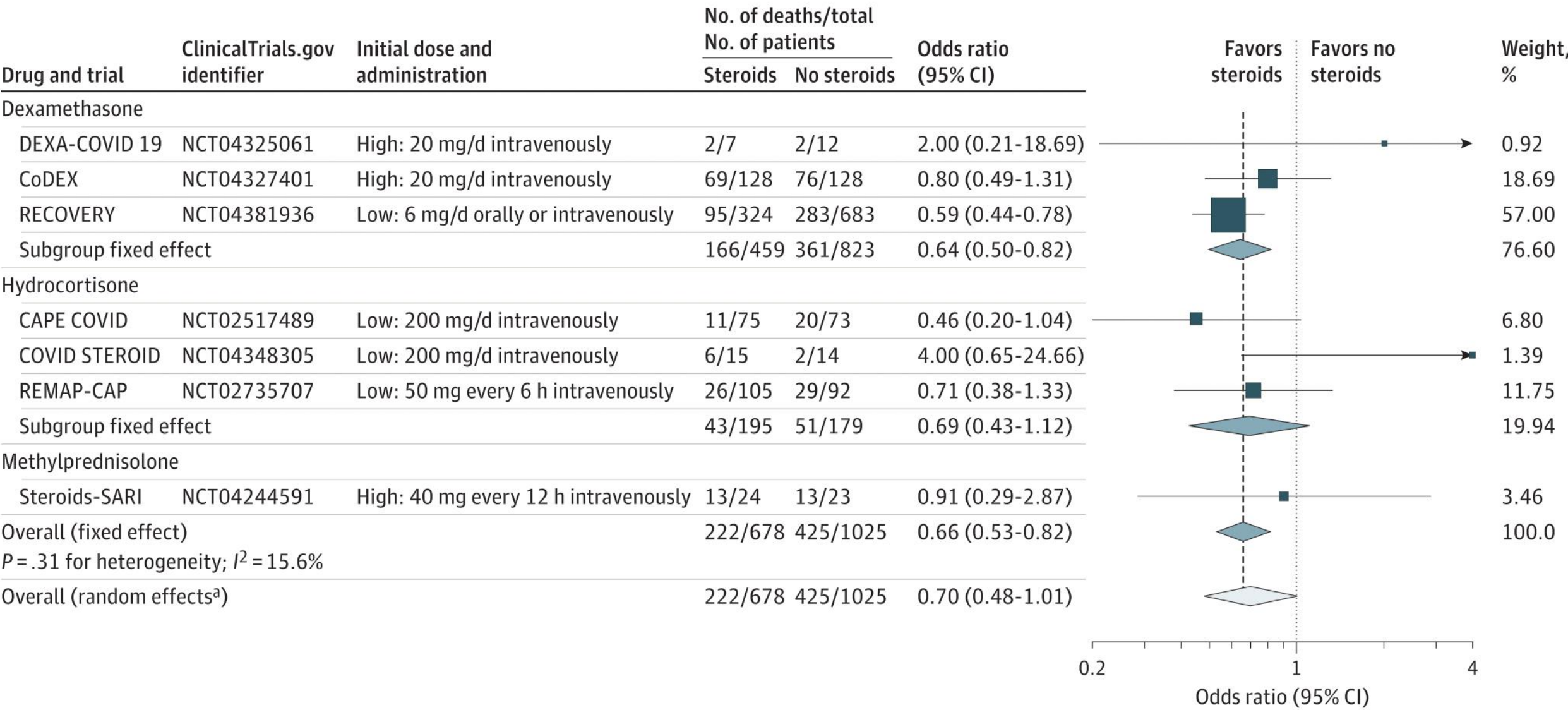
RECOVERY

Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

2 years on



Kortikoidy a COVID-19 ARDS



Dexamethason 6 mg nebo vyšší dávka?

LETTER

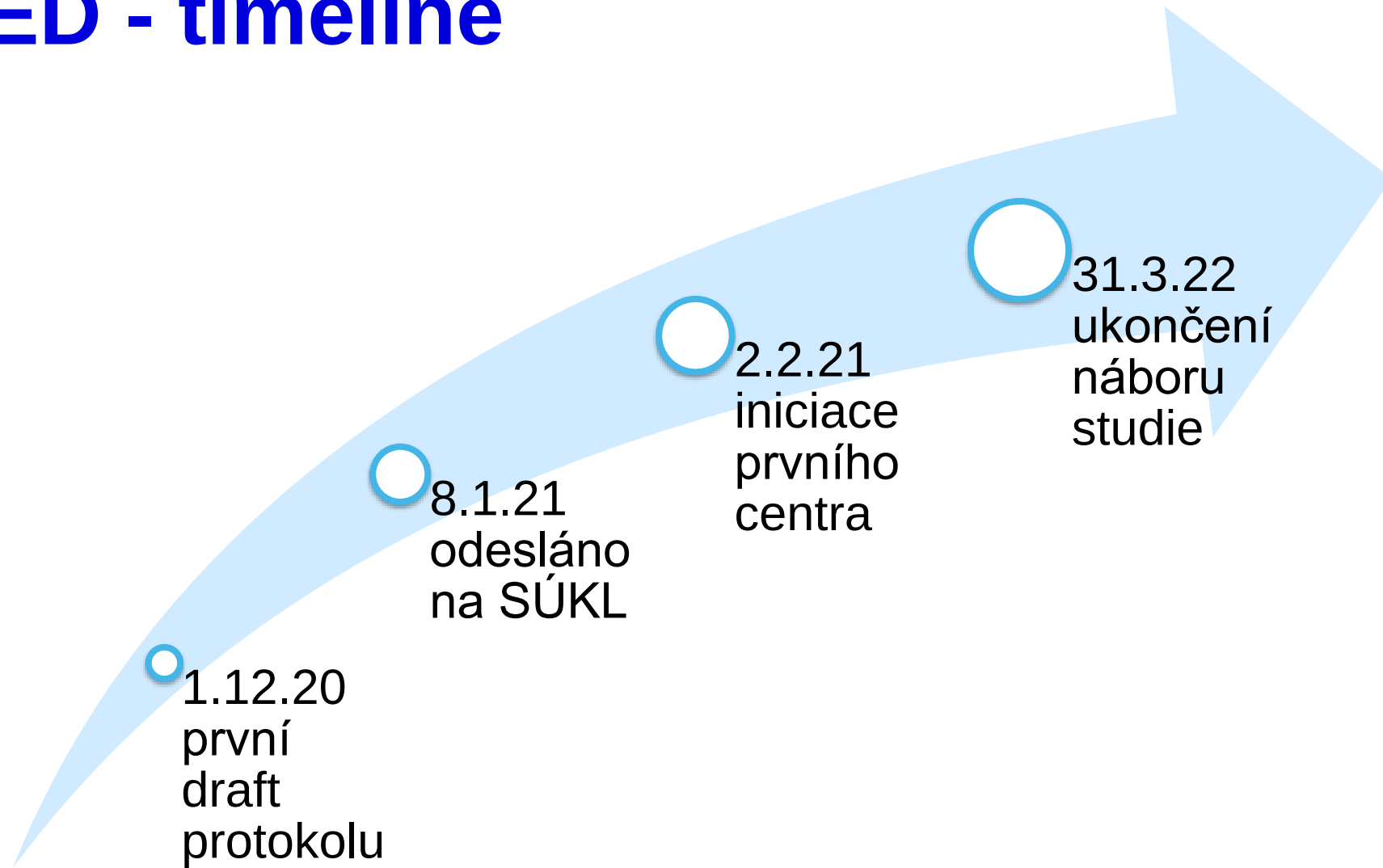
Open Access

Effect of dexamethasone in patients with ARDS and COVID-19 – prospective, multi-centre, open-label, parallel-group, randomised controlled trial (REMEDI trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial



Jan Maláska^{1*} , Jan Stašek¹, František Duška², Martin Balík³, Jan Máca⁴, Jan Hruša⁵, Tomáš Vymazal⁶, Olga Klementová⁷, Jan Zatloukal⁸, Tomáš Gabrhelík⁹, Pavel Novotný¹⁰, Regina Demlová¹¹, Jana Kubátová¹¹, Jana Vinklerová¹¹, Adam Svobodník¹¹, Milan Kratochvíl¹², Jozef Klučka¹², Roman Gál¹, and Mervyn Singer¹³
on behalf of the REMEDI Study Group

REMEDI - timeline



Design studie:

prospektivní, multicentrická, otevřená, randomizovaná kontrolovaná fáze II studie s paralelními skupinami

Velikost vzorku:

10 center

300 subjektů hodnocení, tj. 150 v každém rameni

Trvání klinického hodnocení:

360 dní od zařazení posledního pacienta

EudraCT:

2020-005887-70

Indikace:

Syndrom akutní dechové tísně (ARDS) spojený s COVID-19 pneumonií

Hodnocené léčivo:

Dexamethason, intravenózní podání (i.v.)

Ramena:

intervenční

Dexamethason 20 mg (den 1.-5.)
Dexamethason 10 mg (den 6.-10.)

kontrolní

Dexamethason 6 mg (den 1.-10.)

Primární cíl

otestovat hypotézu, jestli je **podávání 20 mg dexamethasonu** denně **lepší než podávání 6 mg dexamethasonu** denně u dospělých pacientů se středním nebo závažným **ARDS** **v souvislosti s COVID-19**

Cílový ukazatel:

- počet dnů bez plicního ventilátoru (VFD) u žijících pacientů 28 dní po randomizaci

Sekundární cíle

prozkoumat **účinnost a bezpečnost** dávky **20 mg dexamethasonu** v porovnání s dávkou 6 mg dexamethasonu

Cílové ukazatele:

- **Úmrtnost** z jakékoli příčiny 60 dnů po randomizaci
- **Dynamika změny** hladiny zánětlivého markeru (**CRP**) od 1. dne do 14. dne
- **Stupnice klinické progrese WHO ve 14. den** (skóre 0–10; 0 = žádná nemoc, 1–9 = rostoucí míra péče a 10 = úmrtí)
- **Nežádoucí účinky** související s kortikosteroidy (nová infekce, nové trombotické komplikace) do 28. dne nebo do propuštění z nemocnice
- **Samostatnost** 90, 180 a 360 dnů po randomizaci hodnocená indexem **Barthelové**

Zařazovací kritéria - inclusion

1. **≥ 18 let** v době zařazení
2. Pozitivní nález **COVID-19**
3. **Intubace/mechanická ventilace nebo probíhající kyslíková terapie** nosní kanylou s vysokým průtokem (HFNC)
4. **Středně závažná nebo závažná forma ARDS** podle berlínských kritérií
 - středně závažná forma - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100–200 mmHg;
 - závažná forma - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg;
5. **Přijetí na studijní ICU** během posledních 24 hodin

Vyřazovací kritéria – exclusion I.

1. Známá **alergie/přecitlivělost na dexamethason nebo pomocné látky** hodnoceného léčivého přípravku (např. parabeny, benzylalkohol)
2. **Splněná kritéria ARDS** po dobu ≥ 14 dnů při zařazení
3. Těhotenství nebo kojení
4. Neochota dodržovat požadavek ochrany proti početí od okamžiku zařazení do studie do uplynutí nejméně 1 týdne od podání poslední dávky dexamethasonu (za adekvátní metodu antikoncepce se považuje sexuální abstinence)
5. Rozhodnutí v závěru života (EOLD) nebo očekávání úmrtí pacienta během příštích 24 hodin
6. Rozhodnutí neintubovat pacienta nebo zastropování orgánové podpory

Vyřazovací kritéria – exclusion II.

7. Imunosuprese a/nebo imunosupresiva v anamnéze:

- systémová imunosupresiva nebo chemoterapie za posledních 30 dnů
- užívání systémových kortikosteroidů před hospitalizací pro jiné stavy než COVID-19
- jakákoli dávka kortikoidu (max. dexamethason 8 mg nebo ekvivalent) během současného pobytu v nemocnici pro COVID-19 po dobu delší než posledních 5 dní před zařazením
- systémové kortikosteroidy během současného pobytu v nemocnici kvůli jiným onemocněním, než je COVID-19 (např. septický šok)

8. Přítomnost hematologické nebo generalizované **solidní malignity**

9. Jakékoli **kontraindikace kortikosteroidů**, např.

- nekontrolovatelná hyperglykémie
- aktivní gastrointestinální krvácení
- poruchy nadledvin
- přítomnost superinfekce diagnostikovaná podle lokálně stanovených klinických a laboratorních kritérií bez adekvátní antimikrobiální léčby

10. **Srdeční zástava** před přijetím na JIP;

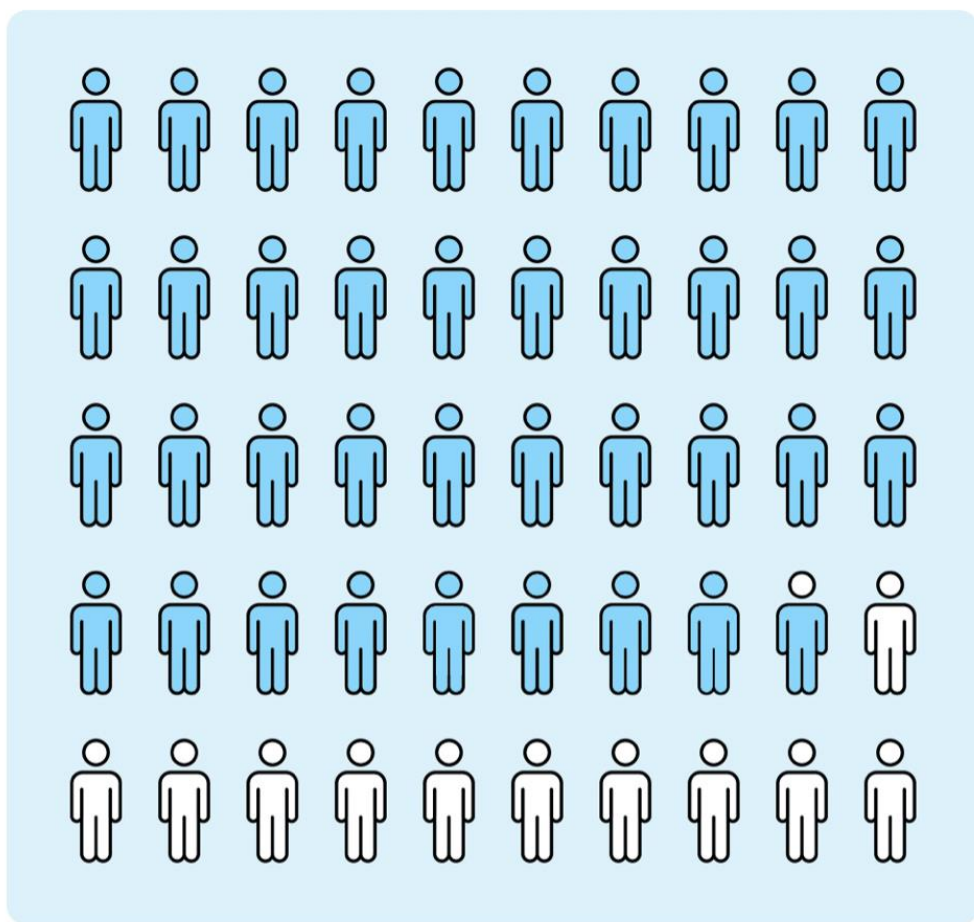
11. Účast v jiné intervenční studii za posledních 30 dní.

Participující centra

MUNI
MED

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

Centrum	Hlavní zkoušející	Iniciace
FN Brno	MUDr. Jan Stašek, EDIC	2.2.2021
FN Motol	Doc. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA	4./23.3.2021
FN Královské Vinohrady	Doc. MUDr. František Duška, Ph.D., AFICM, EDIC	4.3.2021
FN Olomouc	MUDr. Olga Klementová, Ph.D.	24.3.2021
Všeobecná FN v Praze	Doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC	13./27.4.2021
FN Plzeň	MUDr. Jan Zatloukal, Ph.D.	22./23.2.2021
FN Ostrava	Doc. MUDr. Jan Máca, Ph.D.	22.2.2021
Krajská nemocnice Tomáše Bati	Doc. MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.	25.2.2021
FN u sv. Anny	MUDr. Jan Hrudá, Ph.D.	18.2.2021
Ústřední vojenská nemocnice Praha	MUDr. Pavel Novotný, Ph.D.	14./21.4.2021



 Zařazení SH

 Zbývá zařadit

FN Brno

 60

FNKV

 36

FNUSA Brno

 29

FN Motol

 0

FN Olomouc

 31

ÚVN

 3

FN Ostrava

 48

VFN

 0

KNTB Zlín

 17

FN Plzeň

 11

Zařazeno celkem: **235**

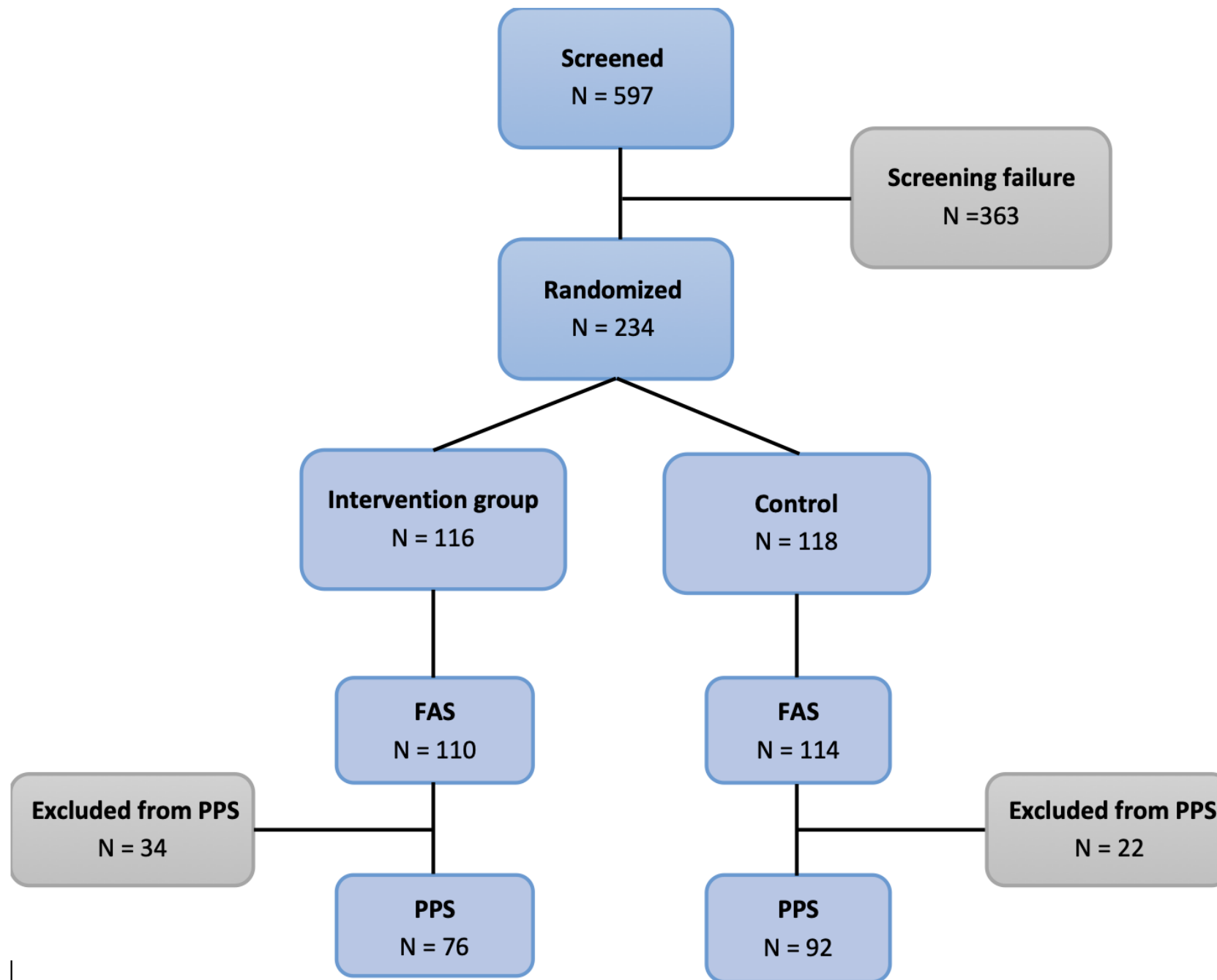


Table 10.1.5.1 Demographic and baseline characteristics (FAS)

Variable	Statistics	Intervention group	Control
Age (year)	n	110	114
	Mean ($\pm$ SD)	57 ($\pm$ 14.1)	57 ($\pm$ 13.6)
	Q1 / Median / Q3	49 / 59 / 66	48 / 59 / 66
	Min / Max	23 / 87	19 / 87
Age	< 65	73 (66.4%)	72 (63.2%)
	$\geq$ 65	37 (33.6%)	42 (36.8%)
Gender	Female	33 (30.0%)	44 (38.6%)
	Male	77 (70.0%)	70 (61.4%)
Race	Other		3 (2.6%)
	White	110 (100%)	111 (97.4%)
Height (cm)	n	110	114
	Mean ($\pm$ SD)	175 ($\pm$ 9.3)	174 ($\pm$ 8.5)
	Q1 / Median / Q3	169 / 176 / 180	165 / 175 / 180
	Min / Max	150 / 195	154 / 198
Weight (kg)	n	110	114
	Mean ($\pm$ SD)	104 ($\pm$ 23.8)	103 ($\pm$ 22.0)
	Q1 / Median / Q3	90 / 100 / 115	89 / 97 / 120
	Min / Max	50 / 200	63 / 170
BMI (kg/m ²)	n	110	114
	Mean ($\pm$ SD)	33.84 ($\pm$ 7.329)	34.05 ($\pm$ 6.724)
	Q1 / Median / Q3	28.41 / 33.27 / 37.18	28.96 / 33.13 / 37.18
	Min / Max	20.28 / 61.73	22.86 / 58.82
<u>Charlson Comorbidity index</u>	< 3	72 (65.5%)	73 (64.0%)
	$\geq$ 3	38 (34.5%)	41 (36.0%)

Table 10.1.5.1 Demographic and baseline characteristics (FAS)

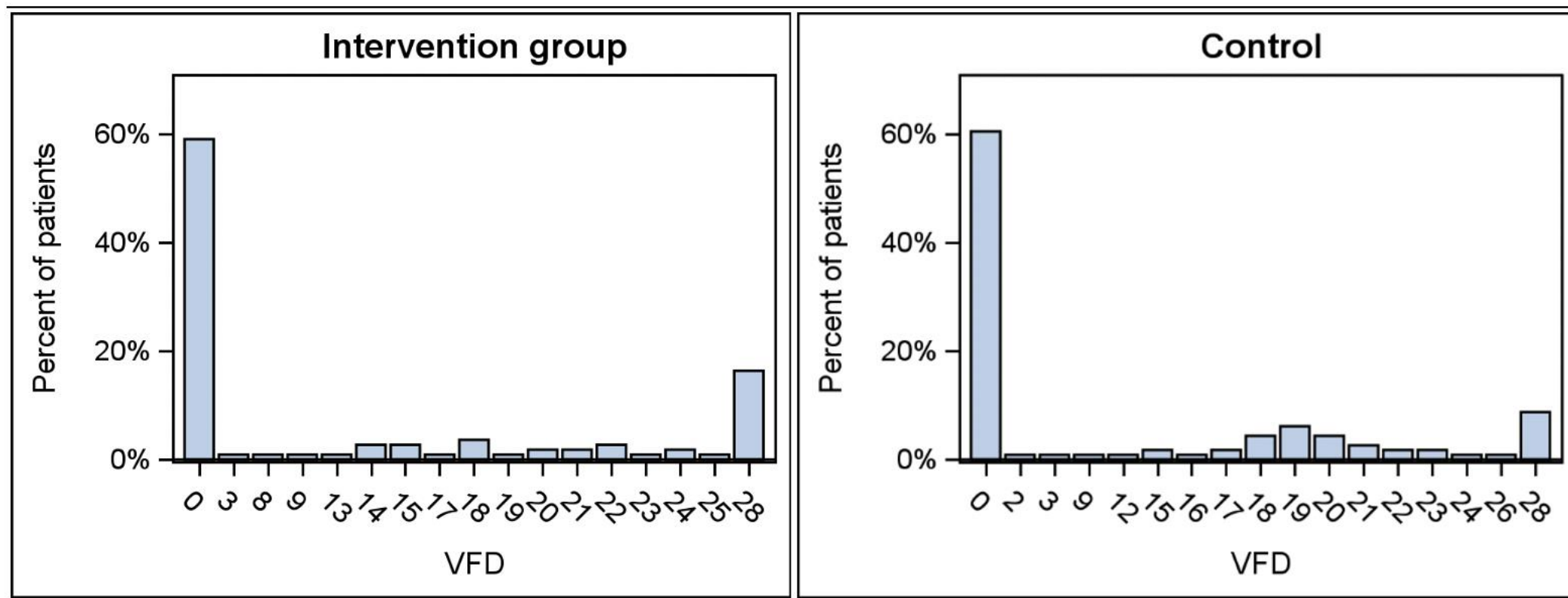
CRP value	n	110	114
	Mean ($\pm$ SD)	148.4 ($\pm$ 87.21)	152.2 ($\pm$ 81.60)
	Q1 / Median / Q3	87.3 / 130.0 / 211.0	95.0 / 143.5 / 212.0
	Min / Max	15.8 / 472.0	8.3 / 365.0
CRP	< 150 mg/L	66 (60.0%)	63 (55.3%)
	$\geq$ 150 mg/L	44 (40.0%)	51 (44.7%)
Diabetes in MH	No	81 (73.6%)	87 (76.3%)
	Yes	29 (26.4%)	27 (23.7%)
Hypertension in MH	No	41 (37.3%)	48 (42.1%)
	Yes	69 (62.7%)	66 (57.9%)
Body Temperature ($^{\circ}$ C)	n	109	112
	Mean ($\pm$ SD)	36.9 ($\pm$ 0.95)	36.8 ($\pm$ 0.86)
	Q1 / Median / Q3	36.4 / 36.8 / 37.4	36.3 / 36.7 / 37.3
	Min / Max	34.0 / 39.5	33.6 / 39.9
Systolic BP (mmHg)	n	110	114
	Mean ($\pm$ SD)	127 ($\pm$ 19.2)	128 ($\pm$ 19.0)
	Q1 / Median / Q3	115 / 125 / 138	114 / 128 / 138
	Min / Max	82 / 178	90 / 204
Diastolic BP (mmHg)	n	110	114
	Mean ($\pm$ SD)	68 ($\pm$ 9.8)	67 ($\pm$ 11.1)
	Q1 / Median / Q3	60 / 67 / 75	60 / 67 / 73
	Min / Max	45 / 97	44 / 98

Table 14.2.2.1.1 Ventilator-free days (VFDs) at 28 days after randomization (FAS)

Variable		Intervention group	Control	Wilcoxon test p-value	Linear model p-value*
VFD at day28	N / Nmiss	110 / 0	114 / 0		
	Mean (SD)	8.9 (11.50)	8.0 (10.65)		0.5872
	95% Confidence interval	(6.7, 11.0)	(6.0, 10.0)		
	Q1 / Median / Q3	0.0 / 0.0 / 20.0	0.0 / 0.0 / 19.0	0.5913	
	Min / Max	0 / 28	0 / 28		
Day 28	Death or on ventilator	65 (59.1%)	69 (60.5%)		
	Not on ventilator	45 (40.9%)	45 (39.5%)		

* Linear model adjusted for age, site, and IPPV and P/F at baseline.

Figure 14.2.2.1.1 Ventilator-free days (VFDs) at 28 days after randomization (FAS)



Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia

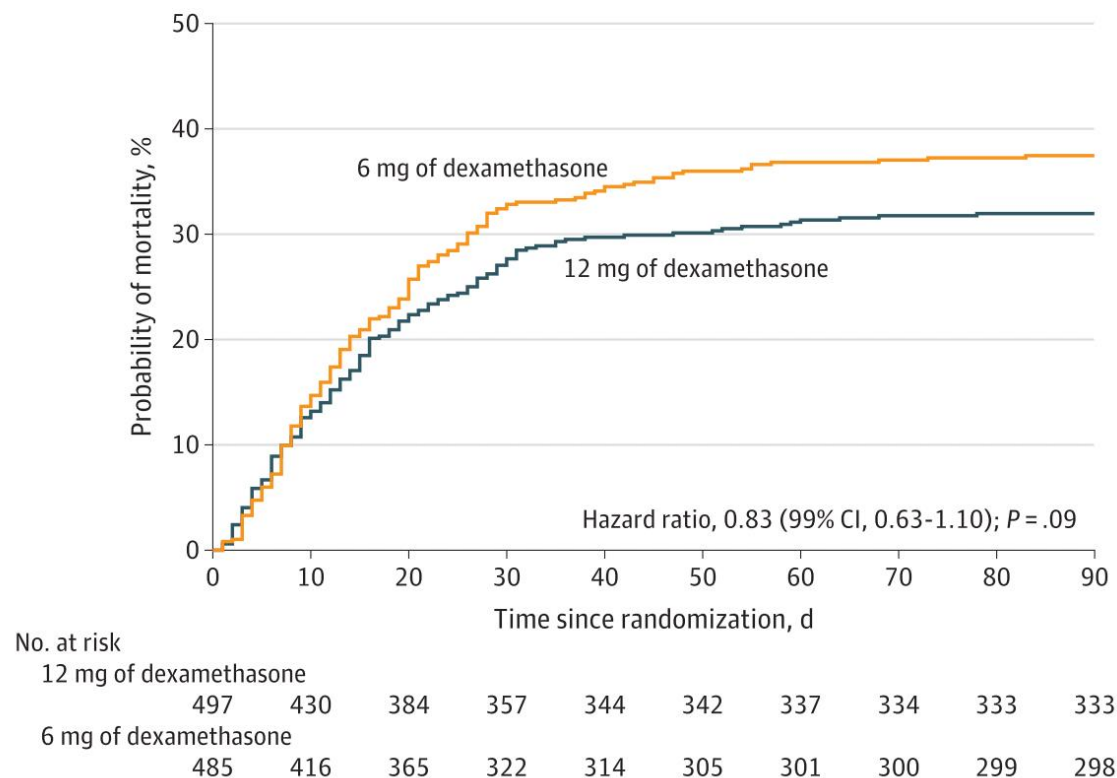
The COVID STEROID 2 Randomized Trial

JAMA. doi:[10.1001/jama.2021.18295](https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295)

Published online October 21, 2021.

The COVID STEROID 2 Trial Group

B Time to death curves censored at 90 d



CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among patients with COVID-19 and severe hypoxemia, 12 mg/d of dexamethasone compared with 6 mg/d of dexamethasone did not result in statistically significantly more days alive without life support at 28 days. However, the trial may have been underpowered to identify a significant difference.

Authors

Morten Hylander Møller^{1,2}

Marie Warrer Munch^{1,2}

Anders Granholm^{1,2}

Adam Svobodnik³

Jelena Savović^{4,5}

Pablo O. Rodriguez⁶

Hossein Khalili⁷

Jan Maláska⁸

Jan Stašek⁸

Milan Kratochvíl⁹

Manuel Taboada Muñiz¹⁰

Vivekanand Jha¹¹

Bharath Kumar Tirupakuzhi Vijayaraghavan^{11,12}

Sheila Nainan Myatra¹³

Jesus Villar¹⁴

Balasubramanian Venkatesh^{15,16,17}

Anders Perner^{1,2}

Higher vs. Standard Doses of Dexamethasone in Patients with COVID-19 and Hypoxia: a Prospective Meta-Analysis

<https://czecrin.cz/projekty/kh-remed/>