

Esa Rintala ja Sari Karlsson

Apua septisen sokin, avohoitopneumonian, *Pneumocystis*-pneumonian ja bakteeriaivokalvotulehduksen hoitoon

Vakavien infektioiden glukokortikoidihoito

Glukokortikoidit ovat tulehdusvastetta hillitseviä hormoneja. Vakaviin infektiiohin kuten sepsikseen ja aivokalvotulehdukseen liittyvää elimistön tulehdusreaktiota on jo pitkään hillitty glukokortikoideilla. Niiden oletetaan vaikuttavan septisen sokin yhteydessä suotuisasti sekä immuunivasteen että verenkierron säätelyn kautta. Yleisimmin käytettyjä glukokortikoideja ovat hydrokortisoni, metyyliprednisoloni ja deksametasoni (1). Näyttö niiden hyödyistä on kuitenkin ollut ristiriitaista, ja käyttö on vaihdellut.

Sepsiksen vaikein muoto on septinen sokki, jossa verenkiertovajaukseen liittyy laktaattipitoisuuden suureneminen kudospertuosiöhäiriön merkinä sekä verenpainetta nostavan lääkityksen tarve (2). Suuriannoksisen metyyliprednisolohoidon (1–2 g) todettiin 1980-luvulla yllättäen lisäävän kuolleisuutta, kun sitä käytettiin septisen sokin hoidossa (3).

Näitä selvästi pienempiä glukokortikoidianoksia (hydrokortisonia 200–400 mg/vrk) on sen sijaan tutkittu ja käytetty septisen sokin hoidossa 2000-luvun alusta lähtien. Tuolloin julkaistiin tutkimus, jossa osalla potilaista todettiin septisen sokin yhteydessä suhteellinen lisämunuaisten vajaatoiminta (4). Glukokortikoidihoitoa saaneiden vasopressorihoidon kesto ja kuolleisuus vähenivät verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Kuolleisuuden vähenemistä lyhyellä aikavälillä (28 vrk, 90 vrk) ei ole pystytty toistamaan uudemmissa tutkimuksissa yhtä tutkimusta lukuun ottamatta (5–7). Potilasmäärältään suurimmassa, 3 800 potilaan Adrenal-tutkimuksessa ei todettu eroa glukokortikoideja tai lumelääkettä saaneiden kuolleisuudessa kuuden kuukauden kuluttua (8).

Viimeaikaisten tutkimusten mukaan septisen verenkiertovajauksen ja siten vasopressorihoidon kestoja samoin kuin teho- tai sairaalahoitoon pituutta on pystytty lyhentämään glukokortikoidihoitoon avulla noin 24–36 tunnin verran (6,9).

Glukokortikoidien haittavaikutuksena on havaittu hyperglykemiaa, mutta ei merkittävästi uusia infektio-ongelmia. Valitettavasti septisen verenkiertovajauksen korjaantumiseen ja lyhyen ajan kuolleisuuden vähenemiseen keskittyneissä tutkimuksissa ei ole selvitetty esimerkiksi glukokortikoidihoitoon liitetyn hermo- ja lihasheikkouden esiintymistä tai muita potilaalle merkityksellisiä pitkäaikaisvaikutuksia. Adrenal-tutkimuksen kuuden kuukauden elämänlaatutuloksia ei ole vielä julkaistu (8).

Glukokortikoidihoitoon liittyy epäfysiologinen kortisolipitoisuuden suureneminen, jonka kliininen merkitys on epäselvä, mutta sen on arveltu voivan selittää sepsistutkimuksissa saadut ristiriitaiset tulokset (10,11).

Eri glukokortikoidien paremmuudesta toisiinsa nähden ei ole näyttöä. Fludrokortisonia on käytetty hydrokortisonin rinnalla niissä kahdessa tutkimuksessa, joissa havaittiin lievää kuolleisuuden väheneminen potilailla, joiden kuolemanriski oli suuri. Fludrokortisonin merkitys asiassa on kuitenkin edelleen epäselvä (4,7).

Nykykäsityksen mukaan glukokortikoidien antamista sepsispotilaille ei suositella, jos heillä ei ole verenkiertovajauksia (12). Glukokortikoidihoidosta saattaa kuitenkin olla hyötyä nes-

Glukokortikoidien asema vakavien infektioiden hoidossa on vielä osin vakiintumaton

TAULUKKO. Tutkimuksia glukokortikoidien käytöstä vakavissa infektioissa.

Käyttöaihe	Tutkimusten määrä	Tutkimuspotilaita yhteensä	Päätetapahtuma	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Viite
Septinen sokki	22	7 297	Kuolleisuus (90 vrk:n kuluessa)	0,96 (0,91–1,02)	(9)
Sepsis tai septinen sokki	37	9 564	Kuolleisuus (28 vrk:n kuluessa)	0,90 (0,82–0,98)	(24)
Avohoidossa alkanut, sairaalahoitoa vaatinut pneumonia	11	1 863	Kokonaiskuolleisuus	0,66 (0,47–0,92)	(14)
	9	914	Kuolleisuus	0,63 (0,42–0,95)	(16)
	8	528	Kokonaiskuolleisuus	0,46 (0,28–0,77)	(15)
Bakteeriaivokalvotulehdus	25	4 121	Kuolleisuus	0,90 (0,80–1,01)	(23)
	17	2 437	Vaikea kuulon heikkeneminen	0,67 (0,51–0,88)	

te- ja vasopressorihoitoon huonosti reagoivan vaikean septisen sokin yhteydessä (esimerkiksi noradrenaliiniannos > 0,4–0,5 µg/kg/min tai annoksen jatkuvan suurentamisen tarve). Tutkimuksissa on käytetty yleisimmin hydrokortisonia 200 mg vuorokaudessa jatkuvana infuusiona tai boluksina viikon ajan.

Pneumokokki aiheuttaa tyypillisesti voimakkaan tulehdusvasteen. Avohoidossa alkaneen ja sairaalahoitoa vaativan pneumokokkipneumonian hoidossa glukokortikoidit nopeuttavat paranemisprosessia ja voivat vaikuttaa ennusteeseen (13,14). Glukokortikoidit parantavat avohoito-pneumoniaan sairastuneiden ennustetta ja pienentävät aikuisen hengitysvajausoireyhtymän (adult respiratory distress syndrome, ARDS) riskiä ja hengityslaittehoidon tarvetta (15–17). Prednisoloni ja metyyliiprednisoloni ovat vaikuttaneet suotuisasti elossaoloaikaan mutta pienannoksinen hydrokortisoni ei (17). Tutkimuksissa käytetyt metyyliiprednisolonin alkuannokset ovat olleet 80–200 mg/vrk suoneen, minkä jälkeen annosta on pienennetty (17). Glukokortikoideja annettiin yleisimmin viikon ajan.

Näyttöä glukokortikoidin hyödystä influenssaviruksen aiheuttaman pneumonian hoidossa ei ole, vaan viitettä on jopa päinvastaisesta vaikutuksesta (18). Siksi glukokortikoidien antamista rutiinimaisesti vakavien, sairaalahoitoa vaativien pneumonioiden hoidoksi ei voida nykyisin suositella, sillä erotusdiagnostiikka influenssan ja pneumokokkipneumonian välillä voi joskus olla vaikeaa. Sen sijaan mikrobiologisesti varmistetun pneumokokkipneumonian hoidoksi niitä voi suositella.

Vaikean *Pneumocystis*-pneumonian hoidoksi on jo kauan käytetty glukokortikoideja happeu-

tumisen parantamiseksi (19). Näyttöä siitä, että ne parantaisivat ennustetta, ei ole toistaiseksi ollut. Tuoreessa katsauksessa HIV-potilaiden todettiin kuitenkin hyötyvän glukokortikoidihoidosta *Pneumocystis*-pneumonian yhteydessä (20).

Bakteeriaivokalvotulehduksen hoidossa on jo pitkään käytetty glukokortikoideja. Käytäntö alkoi, kun havaittiin, että deksametasoni vähensi koe-eläinten pneumokokkiaivokalvotulehduksen keskushermostohaittoja (21). Deksametasonin on havaittu vähentävän aivoselkäydinnesteen tulehdusvälittäjäaineiden määriä ja aivojen turvotusta. Deksametasonin hyöty on sittemmin osoitettu lumekontrollidussa ihmistutkimuksessa, jossa siitä hyötyivät etupäässä pneumokokkiaivokalvotulehduksen sairastaneet (22). Meningokokkitapauksia oli tutkimuksessa vain vähän.

Tuoreessa katsauksessa deksametasonin todettiin vähentävän neurologisia jälkitauteja (23). Se vähensi kuolleisuutta pneumokokkiaivokalvotulehdukseen mutta ei merkittävästi meningokokkiaivokalvotulehdukseen. Nykyisin deksametasonin käyttö sisältyy aivokalvotulehduksen alkuhoidon kansainvälisiin suosituksiin.

TAULUKKON on koottu vakavien infektioiden glukokortikoidihoitoa käsitteleviä tutkimuksia (9,14–16,23,24). Glukokortikoidien asema vakavien infektioiden hoidossa on vielä osin vakiintumaton. Kirjallisuus ja empiirinen kokemus viittaavat kuitenkin siihen, että niistä on enemmän hyötyä kuin haittaa erityisesti septisen sokin, bakteeriaivokalvotulehduksen ja eräiden pneumonioiden hoidossa. Asiasta tarvittaisiin kuitenkin laajempaa kansainvälistä asiantuntijasuosituksia. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Metso S. Farmakologinen glukokortikoidihoito. Kirjassa: Jousimaa J, Alenius H, Atula S, ym, toim. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Duodecim 2017, s. 1583–6.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ym. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
3. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, ym. A controlled clinical trial of high-dose methyl- prednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653–8.
4. Annane D, Sébille V, Charpentier C, ym. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862–71.
5. Sprung CL, Annane D, Keh D, ym. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111–24.
6. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, ym. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018;37:797–808.
7. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, ym. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378:809–18.
8. Venkatesh B, Finfer S, Myburgh J, ym. Long term outcomes of the ADRENAL trial. *N Engl J Med* 2018;378:1744–5.
9. Rygård SL, Butler E, Granholm A, ym. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018;44:1003–16.
10. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, ym. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *Engl J Med* 2013;368:1477–88.
11. Téblick A, Peeters B, Langouche L, ym. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15:417–27.
12. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, ym. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2017;45:2078–88.
13. Varpula T, Pettilä V, Rintala E, ym. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000;26:526–31.
14. Stern A, Skalsky K, Avni T, ym. Is treatment with corticosteroids beneficial and safe for people with pneumonia? *Cochrane Database of Syst Rev* 2017;12:CD007720.
15. Bi J, Yang J, Wang Y, ym. Efficacy and Safety of adjunctive corticosteroids therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0165942.
16. Huang J, Guo J, Li H, ym. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:13.
17. Wu WF, Fang O, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018;36:179–84.
18. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, ym. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database of Syst Rev* 2019;2:CD010406.
19. Limper AH, Offord KP, Smith TF, ym. Pneumocystis carinii pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1204.
20. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, ym. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database of Syst Rev* 2015;4:CD006150.
21. Bhatt SM, Lauretano A, Cabellos C, ym. Progression of hearing loss in experimental pneumococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid cytochemistry. *J Infect Dis* 1993;167:675.
22. de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549.
23. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, ym. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2015;9:CD004405.
24. Fang F, Zhang Y, Tang J, ym. Association of corticosteroid treatment with outcomes in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:213–23.



ESA RINTALA, LT, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, ylilääkäri
Turun yliopistollinen keskussairaala



SARI KARLSSON, LT, dosentti, anestesiologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Tampereen yliopistollinen sairaala

SIDONNAISUUDET

Esa Rintala: Ei sidonnaisuuksia

Sari Karlsson: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Fioca Oy), muut sidonnaisuudet (Orion osakeomistus)