



האקדמיה למחלות מעי דלקתיות

טיפול בסטרואידים:

חבר, אויב או מלכודת דבש?

ד"ר עופרה קריגר שרעבי

המרכז לטיפול במחלות מעי דלקתיות

המרכז הרפואי קפלן, רחובות

הקדמה

- במחלות מעי דלקתיות קיים תהליך דלקתי המתרחש במעי וגורם לדלקת כרונית בחלקים שונים לאורך מערכת העיכול.
- הדלקת יכולה לגרום למגוון רחב של תסמינים, בין היתר: כאבי בטן, שלשולים, דימומים רקטליים, ירידה במשקל, תת תזונה ועוד.
- במקרים מסויימים יכול להיווצר נזק ארוך טווח למעי, בין היתר: חסימות מעיים, היווצרות פיסטולות ואף התפתחות גידולים ממאירים.
- אחוז לא מבוטל מהמטופלים יזדקקו לניתוחים במעיים.

מטרות הטיפול במחלות מעי דלקתיות



סטרואידיים - טיפול למחלות מעי דלקתיות

- טיפול בסטרואידיים במחלות מעי דלקתיות איננו חדש.
- כבר בשנות ה-50 של המאה הקודמת פורסם כי מתן סטרואידיים מפחית את התהליך הדלקתי ומשפר את התסמינים של המטופלים.

סטרואידים - טיפול למחלות מעי דלקתיות

Steroids in IBD – Landmark Papers

1951

THE EFFECT OF CORTISONE ON THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC REGIONAL ENTERITIS AND CHRONIC IDIOPATHIC ULCERATIVE COLITIS

By THOMAS E. MACHELLA, M.D., and (by invitation) O. ROGER HOLLAN, M.D.*

PHILA. PENNA.

CORTISONE IN ULCERATIVE COLITIS
PRELIMINARY REPORT ON A THERAPEUTIC TRIAL

BY

S. C. TRUELOVE, M.D., M.R.C.P. AND L. J. WITTS, M.D., F.R.C.P.

Nuffield Department of Clinical Medicine, Radcliffe Infirmary, Oxford

1954-5

1979

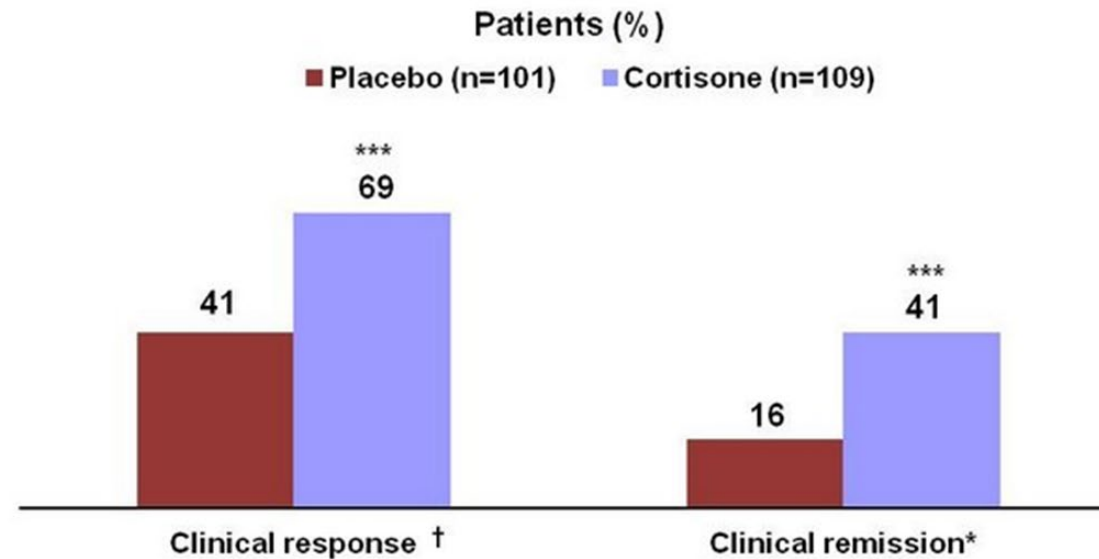
National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of Drug Treatment

European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of Drug Treatment

1983

סטרואידים- טיפול למחלות מעי דלקתיות

Oral Cortisone: Mild-to-Severe Active UC: Clinical Response and Remission at 6 Weeks



***p<0.001 vs placebo

†Clinical response defined as improved or clinical remission

*Clinical remission defined as 1 or 2 stools / day without blood

סטרואידיים - טיפול למחלות מעי דלקתיות

גם כיום, עם כל ההתקדמות האדירה וריבוי תרופות חדשות, עדיין סטרואידיים נחשבים טיפול יעיל ומקובל מאד להשראת מצב של הפוגה.

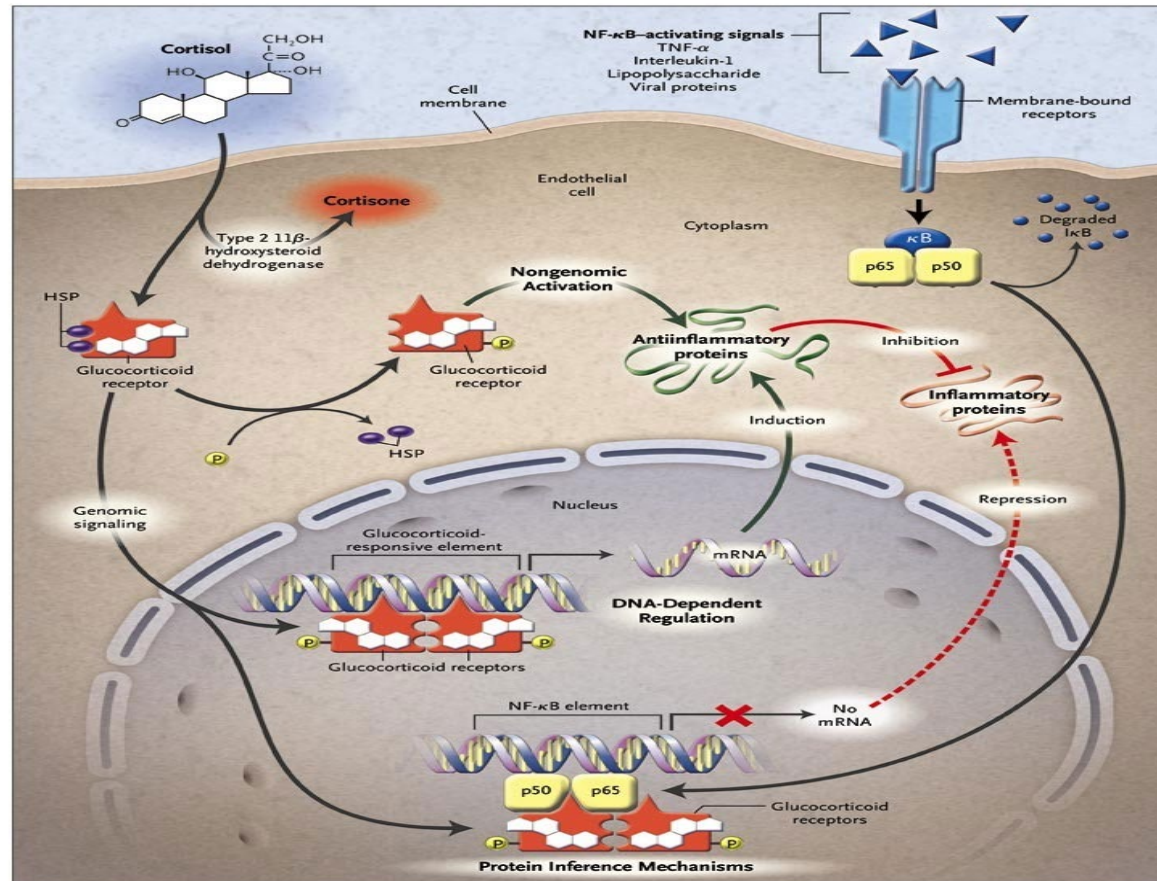
סטרואידיים - טיפול למחלות מעי דלקתיות

גם כיום, עם כל ההתקדמות האדירה וריבוי תרופות חדשות, עדיין סטרואידיים נחשבים טיפול יעיל ומקובל מאד להשראת מצב של הפוגה.

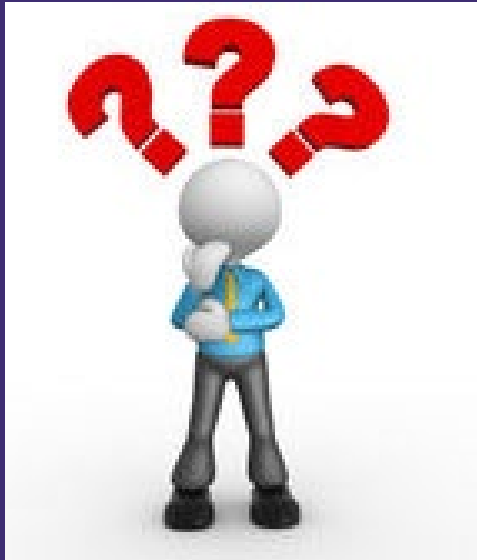
מנגנון הפעילות של סטרואידיים

- סטרואידיים מדכאים בצורה מאד יעילה את הפעילות הדלקתית בגוף ובכך משיגים הטבה קלינית מהירה ואף מסייעים למטופלים רבים להגיע למצב של הפוגה במחלה.
- בשנים הראשונות לשימוש בסטרואידיים היה נראה כי מדובר בתרופת פלא והתרופה ניתנה בצורה מאסיבית למטופלים רבים.
- את הטיפול ניתן לתת בצורות מתן שונות מוגוונות, בין היתר: טיפול תוך ורידי, טיפול בטבליות, טיפולים מקומיים לרקטום (נרות\ חוקנים) ועוד.

מנגנון הפעילות האנטי דלקתית של סטרואידים



אז מה הבעיה בעצם?



איזון עדין בין יעילות ובטיחות

השימוש בסטרואידים כרוך בפרופיל רחב של תופעות לוואי

- **תופעות לוואי קצרות טווח:**
 - מטבוליות: השמנה, שיעור יתר, תנגודת לאינסולין (עד כדי סכרת), דיכוי אדרנל
 - מערכת שריר ושלד: כאבי שרירים, חולשת שרירים, ריפוי איטי של פצעים
 - פסיכיאטריה: דכדוך, הפרעות שינה, פסיכוזות, שינויי מצב רוח קיצוניים
 - נטייה מוגברת לזיהומים
- **תופעות לוואי ארוכות טווח:**
 - ירידה בצפיפות עצם, התפתחות קטרקט, סכרת, יתר לחץ דם, שינויים הורמונליים, תסמונת קושינג ועוד ועוד....

איזון עדין בין יעילות ובטיחות

steroids Adverse effects

- Occur with prolonged use of high doses
- Cushing's disease

Psychiatric

- Sleep disturbance/activation
- Mood disturbance
- Psychosis

Skin/soft tissue

- Cushingoid appearance
- Abdominal striae
- Acne
- Hirsutism
- Oedema

Neurologic

- Neuropathy
- Pseudomotor cerebri

Cardiovascular

- Hypertension



MSK

- Osteoporosis
- Aseptic necrosis of bone
- Myopathy

Endocrine

- Diabetes mellitus
- Adrenal cortex suppression

Immunologic

- Lymphocytopenia
- Immunosuppression
- False-negative skin test

Ophthalmic

- Cataract
- Narrow-angle glaucoma

Developmental

- Growth retardation

הפרדוקס של השימוש בסטרואידים

- מחד יש בידינו טיפול עוצמתי, יעיל ולרוב בעל תגובה מהירה של המטופלים המאפשרת השגת שיפור קליני תוך פרק זמן קצר (ברוב המקרים).
- מאידך, מדובר בתרופה עם פרופיל של תופעות לוואי רבות, נרחבות, רב מערכתיות ולעיתים בלתי הפיכות.

STEROID FREE REMISSION

הפוגה קלינית ללא סטרואידים



- לאור זאת, כבר שנים רבות שאחד מיעדי הטיפול העיקריים במחלות מעי דלקתיות הינו השגת הפוגה בפעילות המחלה ("הפוגה = רמיסיה") ללא טיפול קבוע בסטרואידים.
- לעיתים קרובות יעד זה איננו מושג, המטופלים נעשים תלויים בסטרואידים (steroid dependent) ניסיון בהורדת מינון הסטרואידים כרוך בחזרה של חלק מתסמיני המחלה.

היסטוריית השימוש בסטרואידים במחלות מעי דלקתיות

- שנות ה-50: הוחל שימוש בסטרואידים במטופלים עם UC ונצפתה ירידה משמעותית באחוזי התמותה
- שנות ה-60: פרופיל הבטיחות הבעייתי של שימוש ממושך בסטרואידים מתחיל להתבהר, אולם בהיעדר חלופות טיפוליות אחרות הוא ממשיך להוות טיפול עיקרי במטופלים עם מחלות מעי דלקתיות עוד עשורים רבים
- שנות ה-90: שימוש הולך וגובר בתרופות אימונומודולטוריות (המקבלות גם את הכינוי “steroid sparing treatments” שמטרתן למנוע\ להחליף סטרואידים)
- שנות ה-2000: עידן התרופות הביולוגיות. שימוש הולך וגובר בתרופות ממשפחות שונות ומגוונות אימונולוגיים שונים.

לסיכום

הטיפול הנוכחי במחלה לא מביא לפתרון טוב לחלק גדול מהחולים

- על פי סקר שנערך בקרב 192 חולי IBD בשנת 2011:
- 43% עדיין סבלו ממחלה פעילה- כלומר אינם ברמיסיה
- 82% אושפזו בבית חולים במהלך ה-5 שנים האחרונות
- 21% נטלו טיפול ביולוגי בעת מילוי השאלון
- **35% השתמשו בסטרואידים סיסטמיים בשנה האחרונה**
- **41% היו תופעות לוואי מסטרואידים**

זהו "מחסן התחמושת" לטיפול במחלת המעי הדלקתיות ב 2019

First line therapy

•5-ASA

Biologics

- thalidomide
- Trichuris suis
- probiotic therapy

Immunomodulators

- **Corticosteroids**
 - budesonide
- **Azathioprine/6-MP**
- **Methotrexate**

Other

Immunomodulators

- Ciclosporin
- mycophenolate mofetil
- Tofacitinib (JAK inhibitor)
- SMAD7 Antisense Oligonucleotide

Biologic Therapy

Anti-TNF

infliximab
adalimumab
Golimumab
certolizumab pegol

Anti-cytokine

anti IL-12
Ustekinumab anti-il 12/23

Anti Migration

- Vedolizumab
- Etrolizumab

Nutritional therapy

- elemental diet
- TPN

שנת 2020 מה המקום של טיפול בסטרואידים?

- סטרואידים הם עדיין נשק חשוב בארגז התחמושת שלנו!!
- סטרואידים פועלים מהר ולרוב מושגת תגובה תוך זמן קצר ולכן טיפול זה הינו יעיל לצורך **השראת הפוגה** במטופלים עם מחלה קשה ופעילה. פעמים רבות התרופה ניתנת במסגרת אישפוז (בעת התלקחות למשל).
- עם זאת, הטיפול איננו נחשב כ"משמר רמיסיה" לאור פרופיל התופעות לוואי שלו ולכן יינתן רק לצורך כניסה למצב של רמיסיה. מרבית המטופלים יזדקקו לטיפול אחזקתי אחר על מנת לשמר את מצב ההפוגה.

New steroids with low bioavailability

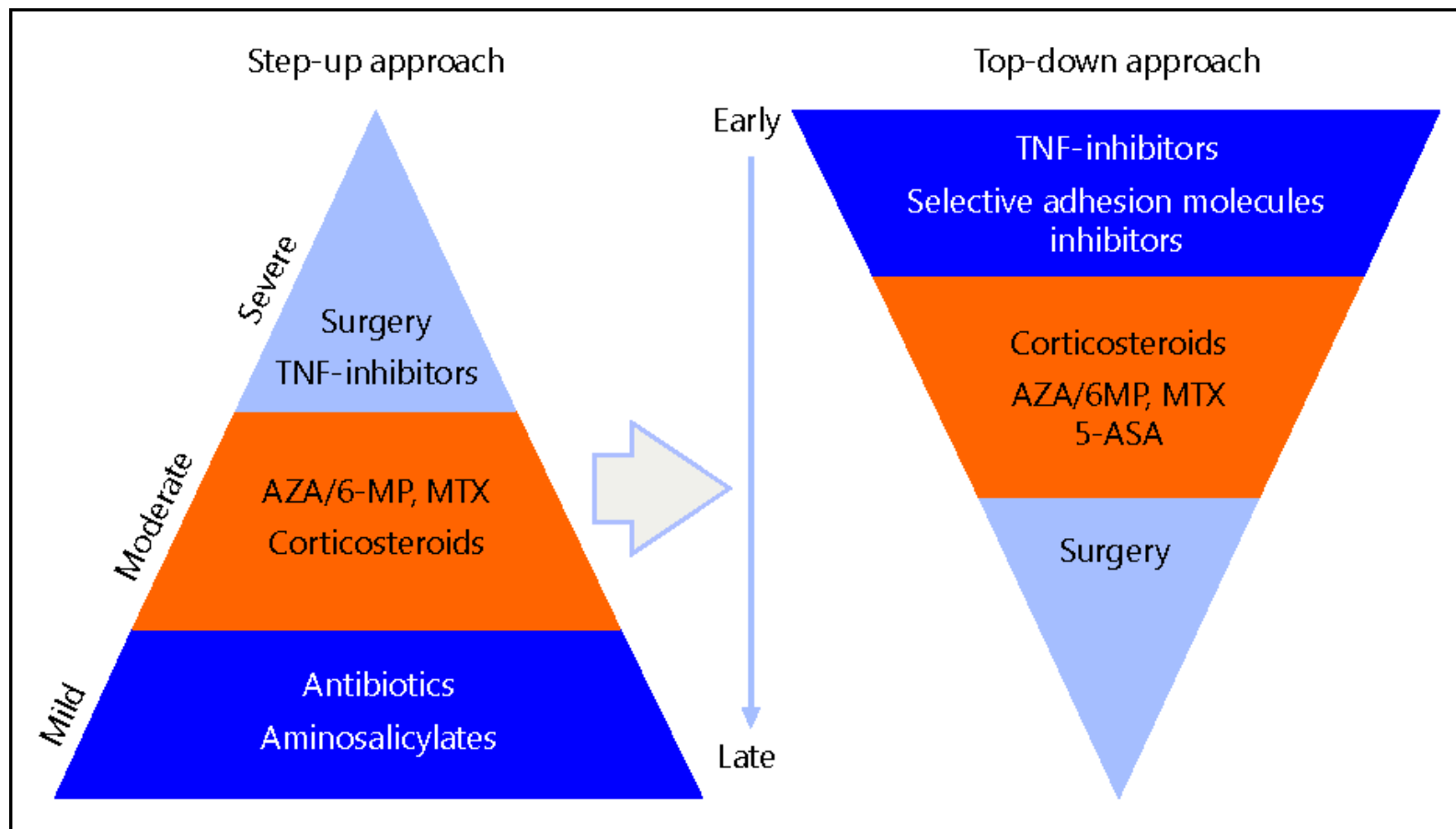
סטרואידים הפועלים באופן מקומי במעי

- על מנת למזער את הנזק של חשיפה לסטרואידים באופן נרחב בגוף, פותחו תרופות ממשפחת הסטרואידים אשר **פועלות באופן מקומי** במעי ואחוז הספיגה שלהן למערכת הכללית נמוכה מאד (לרוב פחות מ-10% מהתרופה נספגת).
- Budesonide \ MMX (cortiment)
- אמנם יעילות התרופות פחותה במעט בהשוואה לסטרואידים סיסטמיים אולם הפרופיל הבטיחותי משמעותית טוב יותר ויש להן הרבה פחות תופעות לוואי.
- מהווה היום שימוש יעיל במחלות שאינן נחשבות לקשות (דרגת חומרה קל- בינוני) ובעיקר אפשרות טובה עבור מטופלים עם מחלות רקע (סכרת, יתר לחץ דם ועוד).

תרופות ביולוגיות

- על מנת למזער את החשיפה של המטופלים לסטרואידים, **כיום יש שימוש הולך וגובר בתרופות ביולוגיות** (מכוונות כנגד מולקולות ספציפיות המתווכת את התהליכים הדלקתיים).

- לעיתים קרובות הטיפולים הביולוגיים ינתנו בשלבים מוקדמים של המחלה (ממש בסמיכות לאיבחון הראשוני). וזאת על מנת למזער חשיפה לסטרואידים ולנסות להתערב בשלבים מוקדמים של המחלה ולמנוע היווצרות סיבוכים ארוכי טווח.



Color version available online

לסיכום....

- הטיפול בסטרואידיים עבר שינויים רבים לאורך עשרות שנות טיפול במחלות מעי דלקתיות.
- מ"תרופת פלא" בשנים הראשונות ועד לתרופה שיעילותה המוכחת עומדת אל מול חסרונותיה והסיכונים הכרוכים בטיפול עמה.
- כיום קיים "מאזן עדין" בשימוש בסטרואידיים. מחד- תרופה עם זמן פעילות מהיר ותגובה אנטי דלקתית עוצמתית. מאידך- טיפול רווי סיכונים אשר מראש ננסה להימנע מחשיפה אליו עד כדי שהאפשרות של הפוגה קלינית ללא סטרואידיים הינה יעד טיפולי מוגדר.



תודה על ההקשבה!

ד"ר עופרה קריגר שרעבי
המרכז לטיפול במחלות מעי דלקתיות
המרכז הרפואי קפלן, רחובות